



EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION

haematologica

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

**LVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española
de Hematología y Hemoterapia
Santiago de Compostela, 20-22 octubre 2016**

ABSTRACT BOOK

ISSN 0390-6078

Volume 101
OCTOBER
2016 | **s4**



EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION

 **haematologica**

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

Editor-in-Chief

Jan Cools (Leuven)

Deputy Editor

Luca Malcovati (Pavia)

Managing Director

Antonio Majocchi (Pavia)

Associate Editors

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

Assistant Editors

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

Editorial Board

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

Editorial Office

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

Affiliated Scientific Societies

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

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



EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION



About EHA

The European Hematology Association (EHA) is a non-profit scientific association that represents European medical professionals with an active interest in hematology.

The Annual Congress, organized in a major European City, offers the opportunity to learn about new data from basic, translational and clinical research and gives access to knowledge that directly impacts the clinical practice. Not only the size of the congress increased over the years but also the first steps towards creating an education and career development program were taken.

Educational needs are the focus of our continuing medical education program. Not only through live events, but also through the EHA Learning Center, EHA's official learning platform.

EHA offers education and training and supports the careers of hematologists in Europe and travelling to Europe through its fellowships and grants program. Different fellowships are available for basic, translational and clinical research both in their early or advanced career.

As the largest organization of hematologists in Europe, EHA has taken it upon itself to serve and further their political interests. We advocate for you on the EU level for more research funding, improved research environment and better access to hematology care.



EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION



Online Hematology Competence Survey

In order to further improve and harmonize Hematology Education and Training in Europe, a Competence Survey is developed. Anonymous results of the survey will be used to further build educational programs at a national and European level. Improving education will raise the overall standards in Hematology, which ultimately will lead to better patient care.

MORE PARTICIPANTS, MEANS STRONGER EVIDENCE

PARTICIPATION:

Participants may come from all European countries. Targeted participants for this survey are hematologists and those at the end of their specialty training.

- Completing the survey will take approximately 30-40 minutes.
- What's in it for you? You can assess your knowledge, save your results and use it to monitor your own competences over time and compare your skills and knowledge with other European hematologists.
- The input of individual participants will be used strictly confidential and will never be disclosed to any third party.

Learn more and register as survey participant via ehaweb.org



EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION



Become a member of EHA for 2016!

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

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

BECOME A MEMBER!

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

ENJOY OUR MEMBERSHIP BENEFITS ALL YEAR ROUND



ALREADY A MEMBER? RENEW YOUR MEMBERSHIP NOW!

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

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



EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION

 **haematologica**

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

Information for readers, authors and subscribers

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

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

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

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

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

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

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

Rates of the International edition for the year 2016 are as following:

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

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

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

Direttore responsabile: Prof. Edoardo Ascari; Autorizzazione del Tribunale di Pavia n. 63 del 5 marzo 1955.



EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION

 **haematologica**

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

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

Ancient Greek

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

Scientific Latin

haematologicus (adjective) = related to blood

Scientific Latin

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

Modern English

The oldest hematology journal,
publishing the newest research results.
2015 JCR impact factor = 6.671

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



EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION

 **haematologica**

Journal of the European Hematology Association
Owned & published by the Ferrata Storti Foundation

LVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española
de Hematología y Hemoterapia

Santiago de Compostela
20-22 octubre 2016

ABSTRACT BOOK

**LVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia**
Santiago de Compostela, Spain, 20-22 de octubre, 2016

COMITÉ ORGANIZADOR

PRESIDENTE

José Luis Bello López

VICEPRESIDENTA

Susana Pérez Crespo

VOCALES

Isabel Abuín Méndez

Carmen Albo López

Natalia Alonso Vence

M.^a Lourdes Amador Barciela

Jesús Antonio Arias Sampedro

Ángeles Bendaña López

Alfredo Campos Pena

Aurora de Andrés Jacob

José Díaz Arias

Nicolás Díaz Varela

Marta Sonia González Pérez

M.^a Fernanda López Fernández

Paloma Ojea de Castro

Manuel Mateo Pérez Encinas

M.^a José Rabuñal Martínez

José Luis Sastre Moral

Carlos Ulibarrena Redondo

Mercedes Villamayor Álvarez

ABSTRACT BOOK

**LVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia**
Santiago de Compostela, Spain, 20-22 de octubre, 2016

COMITÉ CIENTÍFICO

PRESIDENTE

Eulogio Conde García

VICEPRESIDENTA

Vanessa Roldán Schilling

PRESIDENTE DEL COMITÉ CIENTÍFICO DE LA SEHH

Eulogio Conde García

VOCALES

José Luis Arroyo Rodríguez

Beatriz Arrizabalaga Amuchástegui

M.^a Aránzazu Bermúdez Rodríguez

Felipe de Arriba de la Fuente

Javier de la Serna Torroba

M.^a Teresa Gómez Casares

Juan José Lahuerta Palacios

Armando López Guillermo

Fernando Marco de Lucas

M.^a Victoria Mateos Manteca

José Tomás Navarro Ferrando

Alberto Orfao de Matos

Manuel Pérez Encinas

José Antonio Pérez Simón

Jorge Sierra Gil (coordinador del programa educacional)

PRESIDENTA DEL COMITÉ CIENTÍFICO DE LA SETH

Vanessa Roldán Schilling

VOCALES

Javier Corral de la Calle (coordinador del programa educacional)

José Mateo Arranz

Ramiro Núñez Vázquez

Josune Orbe Lopategui

Teresa Padró Capmany

ABSTRACT BOOK

**LVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia**
Santiago de Compostela, Spain, 20-22 de octubre, 2016

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEHH

PRESIDENTE

José María Moraleda

PRESIDENTE ELECTO

Jorge Sierra Gil

VICEPRESIDENTE 1.º

Pascual Marco Vera

VICEPRESIDENTE 2.º

Ramón García Sanz

SECRETARIA GENERAL

Carmen García Insausti

SECRETARIO ADJUNTO

Domingo Borrego García

TESORERO

Rafael Martínez Martínez

CONTADOR

Cristina Pascual Izquierdo

VOCALES

Carlos Solano Vercet

Joaquín Sánchez García

María Rozman Jurado

José Tomás Navarro Fernando

Ana Batlle López

Ángela Figuera Álvarez

José Á. Hernández Rivas

Valentín Cabañas Perianes

EXPRESIDENTES DE LA SEHH

Carmen Burgaleta Alonso de Ozalla

Evarist Feliu Frasnado

Luis Hernández Nieto

Vicente Vicente García

Eduardo Rocha Hernando

Juan M. Rodríguez Fernández

José M.ª Fernández Rañada

Manuel Giralt Raichs

Miquel Rutllant Banyeres

Antonio López Borrasca

Agustín Ríos González

Ricardo Castillo Cofiño

Julio Outeriño Hernanz

Juan Maldonado Eloy-García

Ciril Rozman Borstnar

Antonio Raichs Solé

José Sánchez Fayos

Gonzalo Díaz de Iraola

Jerónimo Forteza Bover

Pedro Farreras Valentí

Agustín Aznar Gerner

**LVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia
Santiago de Compostela, Spain, 20-22 de octubre, 2016**

JUNTA DIRECTIVA DE LA SETH

PRESIDENTE

Vicente Vicente García

VICEPRESIDENTE

Javier Corral de la Calle

VICEPRESIDENTE

Pere Domènech Santasusana

SECRETARIO

José Mateo Arranz

TESORERA

M.ª Ángeles Dasí Carpio

VOCALES

Víctor Jiménez Yuste

Ramón Lecumberry Villamediana

Pilar Medina Badenes

Antonio Moscardó

Silvia Navarro Rosales

Dolors Tàssies Penella

EXPRESIDENTES DE LA SETH

Pascual Marco Vera

Justo Aznar Lucea

Franciso Javier Batlle Fonrodona

Antonio López Borrasca

Fernando Martínez Brotons

Carlos Villaverde Grote

Miquel Rutllant Bañeres

LVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Santiago de Compostela, Spain, 20-22 de octubre, 2016

ORAL PRESENTATION

| | | | |
|-------------|-----------------|---|----|
| session 1. | CO-001-CO-009B. | Leucemias agudas | 1 |
| session 2. | CO-010-CO-014. | Linfomas | 8 |
| session 3. | CO-015-CO-017. | Síndromes linfoproliferativos crónicos | 12 |
| session 4. | CO-018-CO-025. | Linfomas | 15 |
| session 5. | CO-026-CO-049. | Gammapatías monoclonales | 20 |
| session 6. | CO-050-CO-074. | Trasplante de progenitores hematopoyéticos | 33 |
| session 7. | CO-075-CO-083. | Eritropatología | 50 |
| session 8. | CO-084-CO-086. | Gestión y organización | 54 |
| session 9. | CO-087-CO-087. | Laboratorio básico y automatización en hematología | 56 |
| session 10. | CO-088-CO-091. | Gestión y organización | 57 |
| session 11. | CO-092-CO-096. | Banco de sangre y práctica transfusional | 60 |
| session 12. | CO-097-CO-100. | Terapia celular | 62 |
| session 13. | CO-101-CO-109. | Síndromes mielodisplásicos | 64 |
| session 14. | CO-110-CO-111. | Trastornos hematológicos de origen inmune | 70 |
| session 15. | CO-112-CO-113. | Insuficiencia medular | 72 |
| session 16. | CO-114-CO-115. | Miscelánea | 73 |
| session 17. | CO-116-CO-121. | Biología hematológica: cultivos, citometría, citogenética, biología molecular | 75 |
| session 18. | CO-122-CO-135. | Síndromes mieloproliferativos crónicos | 78 |

PÓSTER

| | | | |
|-------------|-----------------|---|-----|
| session 1. | PC-001-PC-037. | Gammapatías monoclonales | 86 |
| session 2. | PC-038-PC-044. | Trastornos hematológicos de origen inmune | 106 |
| session 3. | PC-045-PC-050. | Insuficiencia medular | 110 |
| session 4. | PC-051-PC-101. | Trasplante de progenitores hematopoyéticos | 113 |
| session 5. | PC-102-PC-104. | Terapia celular | 142 |
| session 6. | PC-105-PC-123. | Síndromes mielodisplásicos | 144 |
| session 7. | PC-124-PC-159. | Leucemias agudas | 156 |
| session 8. | PC-160-PC-186. | Síndromes mieloproliferativos crónicos | 176 |
| session 9. | PC-187-PC 220B. | Síndromes linfoproliferativos crónicos | 191 |
| session 10. | PC-221-PC-258. | Linfomas | 211 |
| session 11. | PC-259-PC-286. | Biología hematológica: cultivos, citometría, citogenética, biología molecular | 234 |
| session 12. | PC-287-PC-303. | Laboratorio básico y automatización en hematología | 248 |
| session 13. | PC-304-PC-328. | Eritropatología | 256 |
| session 14. | PC-329-PC-352. | Banco de sangre y práctica transfusional | 269 |
| session 15. | PC-353-PC-373. | Miscelánea | 283 |
| session 15. | PC-374-PC-384. | Gestión y organización | 294 |

PUBLICACIÓN

| | | | |
|-------------|----------------|---|-----|
| session 1. | PB-001-PB-025. | Gammapatías monoclonales | 301 |
| session 2. | PB-026-PB-029. | Banco de sangre y práctica transfusional | 314 |
| session 3. | PB-030-PB-041. | Biología hematológica: cultivos, citometría, citogenética, biología molecular | 316 |
| session 4. | PB-042-PB-045. | Eritropatología | 323 |
| session 5. | PB-046-PB-047. | Laboratorio básico y automatización en hematología | 325 |
| session 6. | PB-048-PB-063. | Leucemias agudas | 327 |
| session 7. | PB-064-PB-074. | Síndromes linfoproliferativos crónicos | 335 |
| session 8. | PB-075-PB-079. | Síndromes mielodisplásicos | 340 |
| session 9. | PB-080-PB-097. | Síndromes mieloproliferativos crónicos | 343 |
| session 10. | PB-098-PB-098. | Terapia celular | 352 |
| session 11. | PB-099-PB-109. | Trasplante de progenitores hematopoyéticos | 352 |
| session 12. | PB-110-PB-114. | Trastornos hematológicos de origen inmune | 358 |
| session 13. | PB-115-PB-131. | Linfomas | 361 |
| session 14. | PB-132-PB-138. | Miscelánea | 371 |
| session 15. | PB-139-PB-139. | Diátesis hemorrágica | 375 |

LVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Santiago de Compostela, Spain, 20-22 de octubre, 2016

ORAL PRESENTATION

Leucemias agudas

CO-001

IMPORTANCIA DE CARACTERIZAR GENÉTICAMENTE LA LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA PARA REALIZAR UN TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO. REVISIÓN DE LA EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Solán Blanco Laura¹, Rodríguez Macías Gabriela², M Olmos Pablo³, Champ Diana¹, Pradillo Virginia⁴, Osorio Santiago², Font Patricia², Encinas Cristina¹, Redondo Velao Sara¹, Kwon Mi⁵, Serrano David¹, Buño Ismael, Anguita Javier⁵, Gayoso Jorge², Díez-Martín José Luis²

¹Servicio Hematología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, ²Servicio Hematología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, ³Dep. Toria de la Señal y Comunicaciones. Universidad Carlos III Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón., ⁴Servicio Hematología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, ⁵Servicio Hematología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.

Introducción: La Leucemia Aguda Mieloblástica (LMA) es una enfermedad clonal, heterogénea y genéticamente compleja. Determinadas mutaciones han demostrado su valor pronóstico independiente y relevancia terapéutica (NPM1, FLT3-ITD). Otras están siendo validadas con el objetivo de caracterizar mejor la LMA, desarrollar nuevas moléculas y realizar un tratamiento (tto) adaptado al riesgo y características de la LMA. El trasplante (TPH) continúa siendo la opción curativa en la mayoría de las LMA. Nuevas moléculas como inhibidores de FLT3 y la disponibilidad de donante en casi todos los pacientes (pts), podría contribuir a aumentar los índices de curación.

Objetivos: Actualizar y revisar retrospectivamente, los resultados de nuestro protocolo asistencial, ajustado al riesgo (NCCN 2016) y performance status (PS) en pts con LMA de nuevo diagnóstico (dx) candidatos a tto.

Métodos: Pts con nuevo dx de LMA (excluyendo Promielocítica), que reciben tto en función de citogenética (Cg), alteraciones moleculares (FLT3-ITD, NPM1, CEBPA, inv16, AML1-ETO), situación clínica al dx (Quimioterapia (QT) intensiva y/o hipometilantes (HM)) y de la respuesta a QT (tto post-remisión con QT y/o TPH). Ver algoritmo terapéutico (Gráfico 3). Los pts jóvenes (hasta 60-65 años) reciben inducción con 1-2 ciclos y consolidación con un 2º ciclo igual al que consiguen remisión. El tto post-remisión se realiza en función del riesgo inicial de la LMA, respuesta al tto, disponibilidad de donante y posibilidad de colecta en candidatos a auto-TPH (sólo realizado en pts no candidatos a alo-TPH, para evitar neurotoxicidad altas dosis de citarabina) con: Citarabina en altas dosis, Auto-TPH o Alo-TPH. Pacientes >60-65 años, candidatos a tto reciben QT o HM en función de Cg y situación clínica inicial (PS y/o Sorror). De forma individual en pts con buen PS y Sorror =3 se valora Auto o Alo TPH postremisión.

Resultados: Desde Marzo 2006 hasta Diciembre 2015, hemos tratado 140 pts consecutivos con LMA. Características biológicas, situación clínica al dx, y el tto de inducción realizado en la tabla 1. La mayoría reciben QT inducción con IA y pacientes mayores con Cg adversa o contraindicación para QT reciben HM. 14 pacientes presentan muerte tóxica en inducción (<45 días) con una mediana de supervivencia de 65 años (54-77) y mediana de Sorror de 2 (0-10). Los resultados del tratamiento

postremisión se muestran en la Tabla 2 y Gráfico 2. La supervivencia global (SG) media fue de 49,7, 29,5 y 18,3 meses para los pts de bajo, intermedio y alto riesgo respectivamente (p<0.001). La SG media de los pts con mutación aislada de NPM1 fue de 42,3 meses frente a 19,2 meses si asociaban FLT3 (p<0.0006). Los pts con NPM1 mutado presentaban mayor porcentaje de blastos y LDH al dx, sin encontrar significación estadística. La SG de los PTS con LMA primaria fue de 32,8 meses y las secundarias de 17,9 meses (p<0.001).

Tabla 1.

| Riesgo al diagnóstico | Tabla 1. Características de los pacientes | | |
|--|---|---|---|
| | Bajo CBF-LMA CN NPM1-/FLT3- CN CEBPA+ (baleica) | Intermedio Cariotipo normal (CN) +3 sólo t(9;11) Otras no definidas CN NPM1-/FLT3- | Alto Cariotipo Complejo Carotipo Monosómico -5,5q-, -7,7q-, 11q23 (no t(9;11)), inv(3), t(5;3) t(6;9), t(9;22) CN FLT3+ |
| Número de pacientes | 34 | 43 | 63 |
| Sexo (Mujer/Hombre), n | 14/20 | 16/27 | 30/33 |
| Edad, años. Mediana (rango) | 55 (18-83) | 58 (19-78) | 53 (29-83) |
| LMA de novo/secundaria, n | 32/2 | 29/14 | 44/19 |
| LMA (WHO), n | | | |
| NOS | 1 | 14 | 27 |
| Cambios relacionados con MDS | 1 | 26 | 30 |
| Relacionados con tratamiento | 0 | 2 | 3 |
| RGI (t8;21) o inv16 | 13 | 0 | 0 |
| RGI NPM1+ | 19 | 0 | 2 |
| Otros | 0 | 1 | 1 |
| Q. inducción/hipometilante, n/n | 32/2 | 42/1 | 58/5 |
| RC tras Q. inducción, n (%) | 27 (84) | 24 (57) | 28 (89) |
| Muerte en inducción (<45 días), n (%) | 3 (9) | 4 (9) | 7 (12) |
| | Tabla 2. Tratamiento post-Remisión y respuesta al tratamiento | | |
| Tto post-Remisión: QT/TPH, n | 18/11 | 14/19 | 16*/29 |
| Trasplantes AUTO/ALO, n/n | 5/6 | 4/15 | 0/29 |
| Status al trasplante, n | | | |
| RC con EMR- | 7 | 10 | 13 |
| RC con EMR+ | 3 | 8 | 11 |
| Otros | 1 | 1 | 5 |
| Tipo de trasplante, n | | | |
| Auto-trasplante | 5 | 4 | 0 |
| HLA idéntico | 0 | 9 | 11 |
| DNE | 2 | 2 | 9 |
| SCU | 2 | 1 | 4 |
| Haploidéntico | 2 | 3 | 5 |
| Pacientes vivos, n (media de meses de seguimiento) | 23 (157) | 16 (129) | 16 (89) |
| SG media (meses) | 49,7 | 29,5 | 18,3 |
| SLE media (meses) | 44,4 | 27,7 | 16,7 |
| Éxito P/C/2do tumor, n | 5/5/1 | 22/5/0 | 29/16/2 |
| Éxito previa intensificación | 3/2/0 | 7/3/0 | 9/8/0 |
| Éxito tras QT | 0/0/1 | 10/0/0 | 12/0/0 |
| Éxito tras AUTO-trasplante | 1/1/0 | 2/0/0 | 0/0/0 |
| Éxito tras ALO-trasplante | 1/2/0 | 3/2/0 | 8/8/2 |

* 1 paciente no recibió tratamiento post-Remisión. Otro recibió NEACT como tratamiento post-Remisión. Ambos continúan vivos.
LMA: Leucemia Mielocítica Aguda; NOS: not otherwise specified; RGI: recurrent genetic abnormalities;
Q: quimioterapia; Tto: tratamiento; DNE: donante no emparentado; SCU: sangre de cordón umbilical;
SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; QT: quimioterapia; CN: Cariotipo normal;

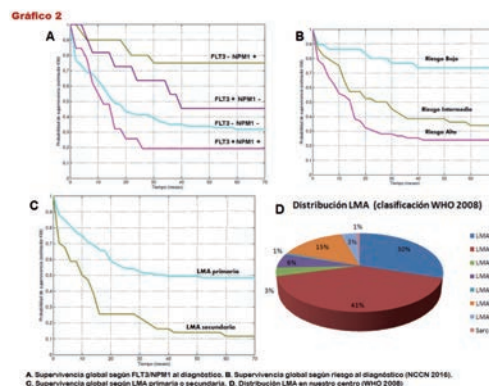


Figura 1.

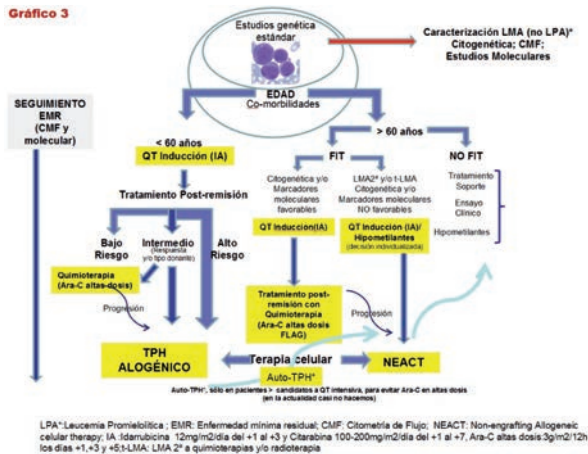


Figura 2.

Conclusiones: Con nuestros resultados confirmamos la importancia de estratificar a los pts al dx. El perfil mutacional de NPM1 y/o FLT3 diferencia 4 subgrupos de pts con distinto pronóstico de forma estadísticamente significativa.

CO-002

SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LOS REORDENAMIENTOS DEL GEN KMT2A (MLL) EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LAM). ESTUDIO COLABORATIVO DEL GRUPO COOPERATIVO DE CITOGENÉTICA HEMATOLOGICA (GCECGH)

Ruiz-Xivillé Neus¹, Morgades Mireia¹, Martín Ramos María Luísa², González Martínez Teresa³, Blanco Adoración⁴, Buño Ismael⁵, Atance Mireia⁶, Esquivel Vázquez Beatriz⁷, Moya Arnao María⁸, Vallcorba Isabel⁹, Sanz Ángeles¹⁰, Larrayoz María José¹¹, Collado Nieto Rosa¹², Triviño Emma¹³, Aventin Anna¹⁴, Brunet Mauri Salut¹⁴, Aman Sangerman Montserrat¹⁵, Gallardo Giralt David¹⁶, Cervera Calvo Marta¹⁷, Vives Polo Susana¹, Feliu Frasnado Evarist¹, Solé Ristol Francesc, Ribera Santosusana Josep Maria¹, Granada Font Isabel¹

¹Hospital Germans Trias i Pujol, Institut Català d'Oncologia, Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras, Badalona, ²Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, ³Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, ⁴Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, ⁵Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, ⁶Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, ⁷Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, ⁸Servicio de Hematología, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, ⁹Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, ¹⁰Hospital Universitario La Princesa, Madrid, ¹¹Universidad de Navarra, CIMA LAB Diagnostics, ¹²Hospital General Universitario de Valencia, ¹³CATLAB AIE, Laboratori de l'Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Hospital St. Joan de Déu de Martorell, ¹⁴Hospital de Sant Pau de Barcelona, ¹⁵Institut Català d'Oncologia, Hospital Universitari de Bellvitge, ¹⁶Institut Català d'Oncologia, Hospital Josep Trueta, Girona, ¹⁷Institut Català d'Oncologia, Hospital Joan XXIII, Tarragona

Fundamento y Objetivos: La LAM con anomalías 11q23/MLL es una entidad muy heterogénea debido a los distintos genes partner con los que se puede fusionar MLL. Varios estudios han demostrado distinto impacto pronóstico dependiendo del cromosoma o gen partner. El objetivo de este estudio fue determinar el impacto pronóstico de distintos reordenamientos 11q23/MLL en pacientes con LAM.

Pacientes y método: Estudio retrospectivo de 107 pacientes procedentes de 17 centros y diagnosticados de LAM con reordenamiento del gen MLL. Se han descrito las características clínico-biológicas y se ha realizado el análisis de la respuesta al tratamiento de los 80 pacientes (75%) entre 18 y 70 años que recibieron tratamiento activo, todos ellos incluidos en protocolos comparables (CETLAM y PETHEMA). Para la comparación de supervivencias se utilizó un grupo de 597 pacientes con cariotipo normal (CN) tratados con protocolos del grupo CETLAM.

Resultados: La mediana de edad fue de 45.5 [18;68] años y 32 pacientes fueron varones (40%). El grupo citológico más frecuente (43%) fueron las LAM monocíticas/monoblásticas. Se pudo localizar el cromosoma

partner en 74 de los 80 casos con las siguientes frecuencias: t(9;11) (n=31), t(11;19) (n=16), t(6;11) (n=16), t(10;11) (n=5), otros partners no recurrentes (n=6). La comparativa con el grupo con CN se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1.

| | | MLL+ (n=80) | Carlotipo normal (n=597) | p |
|----------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------|--------|
| Edad, años | Mediana [extremos] | 45,50 [18 ; 68] | 51 [18 ; 70] | 0,003 |
| Sexo | | | | 0,014 |
| | Varón | 32 (40%) | 326 (55%) | |
| | Mujer | 48 (60%) | 271 (45%) | |
| Leucocitos (x10e9/L) | Mediana [extremos] | 11,70 [0,4 ; 232] | 18,10 [0,7 ; 400] | 0,183 |
| Diagnóstico | | | | <0,001 |
| | LAM mínimamente diferenciada | 3 (4%) | 33/371 (9%) | |
| | LAM sin maduración | 5 (6%) | 71/371 (19%) | |
| | LAM con maduración | 4 (5%) | 51/371 (14%) | |
| | LAM mielomonocítica | 10 (12%) | 96/371 (26%) | |
| | LAM monocítica/monoblástica | 34 (43%) | 65/371 (18%) | |
| | Leucemia aguda eritroide | 0 | 18/371 (5%) | |
| | Leucemia megacarioblástica | 0 | 2/371 (1%) | |
| | LAM con displasia | 4 (5%) | 30/371 (8%) | |
| | LAM secundaria | 4 (5%) | 0 | |
| | LAM no especificada | 16 (20%) | 5/371 (1%) | |

Para el análisis de las variables de respuesta solo se tuvieron en cuenta la t(9;11), t(11;19), t(6;11) y CN (se excluyeron el resto por tamaño de muestra insuficiente). No hubo diferencias en la tasa de remisión completa (RC) según tipo de partner (88% para t(11;19), 81% para t(6;11), 68% para t(9;11) y 79% para CN). La supervivencia global (SG), la duración de la RC (DRC), la supervivencia libre de recaída (SLR) y la incidencia acumulada de recaída (IAR) a los 3 años de los 4 grupos se muestran en la Tabla 2. Cuando se agruparon los pacientes con t(11;19) y t(9;11) se observaron diferencias estadísticamente significativas en la DRC (p=0.034).

Tabla 2.

| Variable (IC95%) a los 3 años | t(9;11) (n=31) | t(11;19) (n=16) | t(6;11) (n=16) | Normal (n=597) | p |
|-------------------------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|-------|
| SG | 32% (16 ; 48) | 52% (26 ; 78) | 31% (8 ; 54) | 45% (41 ; 49) | 0,054 |
| DRC | 62% (36 ; 88) | 58% (26 ; 90) | 27% (0 ; 56) | 56% (51 ; 61) | 0,078 |
| SLR | 44% (20 ; 68) | 46% (17 ; 75) | 18% (0 ; 41) | 46% (41 ; 51) | 0,096 |
| IAR | 31% (11 ; 55) | 36% (10 ; 64) | 64% (25 ; 86) | 40% (35 ; 44) | 0,166 |

Conclusiones: En esta serie, la LAM con translocación 11q23/MLL afecta a pacientes más jóvenes con predominio del sexo femenino y con mayor frecuencia de morfología monocítica/monoblástica. Los pacientes con t(6;11) presentan una peor supervivencia en comparación al resto de grupos y los pacientes con t(9;11) tienen una tasa de RC menor.

Financiado en parte: PI10/01417 (FIS), RD12/0036/0029 y RD12/0036/0044 (RTICC, FEDER), 2014SGR225(GRE), SEHH, Celgene Spain, Fundación "La Caixa" y Fundació Internacional Josep Carreras.

CO-003

FRECUENCIA Y SIGNIFICADO PRONOSTICO DE LA PRESENCIA DE LAS ALTERACIONES AÑADIDAS AL CROMOSOMA FILADELFIA EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA (LAL) TRATADOS CON PROTOCOLOS DEL GRUPO PETHEMA

Motlló Cristina¹, Ribera Josep-Maria¹, Morgades Mireia¹, Granada Isabel¹, Mercadal Santiago², Montesinos Pau³, Martino Rodrigo⁴, Gonzalez-Campos José⁵, Moreno María-José⁶, Barba Pere⁷, Lavilla Esperanza⁸, Cervera Marta⁹, Bernal Teresa¹⁰, Gil Cristina¹¹, Barrios Manuel¹², Abella Eugenia¹³, Amigo María-Luz¹⁴, Tormo Mar¹⁵, Novo Andrés¹⁶, Bermúdez Aranzazu¹⁷, Serrano Alfons¹⁸, Hernández-Rivas Jesús-María¹⁹, Ramon Guàrdia²⁰, Grau Javier¹, Feliu Evarist¹

¹ICO-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona, ²ICO-Hospital Duran i Reynals, L'Hospitalet del Llobregat, ³Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, ⁴Hospital de Sant Pau, ⁵Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, ⁶Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, ⁷Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, ⁸Hospital Xeral, Lugo, ⁹Hospital Joan XXIII, Tarragona, ¹⁰Hospital Central, Asturias, ¹¹Hospital General, Alicante, ¹²Hospital Carlos Haya, Málaga, ¹³Hospital del Mar, Barcelona, ¹⁴Hospital Morales Meseguer, Murcia, ¹⁵Hospital Clínico, Valencia, ¹⁶Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, ¹⁷Hospital Marqués

de Valdecilla, Santander, ¹⁸Hospital Sanchinarro, Madrid, ¹⁹Hospital de Salamanca, ²⁰ICO-Hospital Dr. Josep Trueta, Girona.

Introducción: Un 25–35% de los pacientes adultos con LAL presentan el cromosoma Ph. El pronóstico de esta hemopatía ha mejorado con la combinación de inhibidores tirosinasa (ITK) y quimioterapia. No obstante, en pocas series se ha evaluado el valor pronóstico de las alteraciones adicionales al cromosoma Ph. El objetivo de este estudio fue analizar la frecuencia, el tipo y el pronóstico de las alteraciones adicionales al cromosoma Ph en pacientes adultos con LAL tratados con protocolos del grupo PETHEMA que incluyen ITK y quimioterapia (LAL-Ph-08 y LAL-Ph-07).

Métodos: Se revisaron de forma centralizada 174 pacientes diagnosticados de LAL Ph positiva en 39 centros y tratados con protocolos del grupo PETHEMA entre 2007 y 2016. Se evaluaron las principales características clinicobiológicas, la tasa de remisión completa (RC), su duración, la supervivencia global (SG) y la libre de evento (SLE).

Resultados: Tras la revisión de los 174 pacientes 131 (75,3%) tenían cariotipo evaluable. En los 43 restantes el diagnóstico de LAL Ph positiva se efectuó por FISH (n=19) o biología molecular (n=24). La edad mediana de los pacientes fue de 53 años (extremos 19-86) y 64 (49%) eran varones. La mediana de leucocitos fue de 15x10⁹/L (límites 0,2-409) y 11/120 pacientes presentaban infiltración del SNC. El fenotipo fue común en 98/127 pacientes evaluables (77%). De los 131 pacientes 89 (68%) tenían al menos una alteración añadida y 42 (32%) presentaban la t(9;22) como alteración única. Treinta y tres pacientes (26%) de los 129 evaluables presentaban trisomías y 34 (26%) monosomías asociadas. La tasa de RC en la serie global fue del 93%. Con una mediana de seguimiento de 1,47 años (límites 0,10; 7,84) las probabilidades de duración de RC, de SG y de SLE a los 5 años fueron de 50% (IC95%: 35%;65%), 33% (20%;46%) y 31% (20%;42%), respectivamente. Las probabilidades de duración de RC, de SG y de SLE a los 5 años fueron de 69% (IC95%: 54%;84%), 39% (23%;55%) y 38% (23%;53%), respectivamente para LAL-Ph-08 y de 31% (IC95%: 10%;52%), 28% (9%;47%) y 24% (7%;41%), respectivamente para LAL-OPh-07. La duración de la RC en los pacientes con t(9;22) tratados con el protocolo LAL-Ph-08 que presentaban una monosomía añadida (cariotipo monosómico) *vs* los que no tenían monosomía fue 23% (IC95%: 0%;49%) *vs* 88% (77%;99%) (p<0,001) y la probabilidad de SLE de 15% (IC95%: 0%;34%) *vs* 48% (30%;66%) (p=0,032). Asimismo, la duración de la RC en los pacientes con t(9;22) tratados con el protocolo LAL-Ph-08 y que tenían cariotipo hipodiploide fue menor que los que tenían cariotipo euploideo hipeerdiploide: 31% (IC95%: 0%;65%) *vs* 76% (57%;95%) *vs* 80% (54%;100%) (p=0,009). Estas diferencias no se observaron en los pacientes tratados con el protocolo LAL-OPh-07.

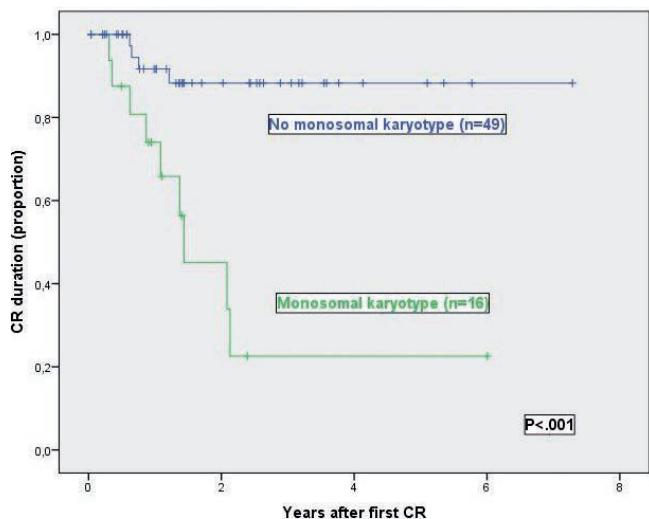


Figura 1.

Conclusiones: El cariotipo monosómico y la hipodiploidía constituyen factores pronósticos desfavorables en pacientes jóvenes con LAL Ph positiva tratados con quimioterapia intensiva e ITK.

Financiado en parte con las becas PI10/01417 (FIS), RD12-0036-0029 de RTICC, Instituto Carlos III y RD14-SCR225(GRE), Generalitat de Catalunya.

CO-004

PERFIL DE MIRNAS EN LAS CATEGORÍAS FUNCIONALES DE LA LMA

Llop García Marta¹, Sargas Simarro Claudia¹, Alonso Prieto Carmen M², Ibañez Company Mariam¹, Cervera Zamora José³, Such Taboada Esperanza³, Pedrola Vidal Laia¹, Montesinos Fernández Pau³, Palanca Suela Sarai³, De Juan Jiménez Inmaculada³, Murria Estal Rosa¹, De Unamuno Bustos Blanca¹, Ayala Díaz Rosa⁴, Sanz Alonso Miguel A³, Barragán González Eva³

¹IIS La Fe, ²H Arnau de Vilanova, ³HUP La Fe, ⁴H 12 de Octubre

Introducción: El desarrollo de técnicas de alto rendimiento ha dado a conocer nuevos marcadores moleculares en la Leucemia Mieloide Aguda (LMA), así como patrones de expresión asociados éstos, sobre todo de miRNAs. El TCGA ha propuesto una clasificación funcional de las mutaciones recurrentes en la LMA: genes implicados en la modificación de la cromatina (ASXL1, EZH2), factores de transcripción (FT) mieloide (RUNX1, CEBPA), señales de activación (FLT3, KIT, KRAS, NRAS), metilación (DNMT3A, TET2, IDH1 e IDH2), supresores tumorales (TP53 y WT1), una categoría única para NPM1, FT de fusión (PML-RARA, RUNX1-RUNX1T1), complejo de la cohesina y del esplecosoma. El objetivo de este trabajo es determinar qué miRNAs están desreguladas en la LMA de cariotipo normal (LMA-CN) y encontrar perfiles asociados a las categorías funcionales.

Métodos: Se obtuvieron células CD34+ de 5 cordones umbilicales de donantes sanos y 7 LMA-CN CD34+, con un% de blastos >70%. Las muestras se hibridaron en un Array miRNA 3.0 chip (Affymetrix). Los miRNAs más desregulados de validaron por qRT-PCR (miScript) en 58 pacientes. El estudio de mutaciones se llevó a cabo por secuenciación masiva utilizando el panel AML Community Panel y el sistema Ion Torrent (Life Technologies). Para determinar los miRNAs diferencialmente expresados entre categorías se realizó el test U de Mann-Whitney.

Resultados: Encontramos un perfil de 6 miRNAs con alta expresión y 61 miRNAs con baja expresión en la LMA respecto de las células CD34+. (Figura1). La validación por qRT-PCR confirmó que los miR-494 (p=0,003), miR-4507 (p=0,032) y miR-4668 (p=0,001) están hiperexpresados y miR-99a (p=0,002), miR-126 (p=0,008), miR-146b (0,032), miR-151b (p=0,006) y miR-20b (>0,0001) están infraexpresados en la LMA-CN. El miR-20b mostró una menor expresión en la LMA con mutaciones en genes de vías de activación (p=0,037), lo que se explicaría por su papel en la supresión de la proliferación celular descrita en otros tumores. El miR-146b presentó menor expresión en la LMA con mutaciones en factores de transcripción mieloide (p=0,025). La reducción de este miRNA provoca la activación de la vía de señalización del factor kB, lo que aumenta la transcripción. Finalmente, el miR-494 resultó elevado en los pacientes con mutaciones en ASXL1 (modificador de la cromatina) (p=0,003). Otros trabajos demuestran que EZH2 y HDAC3 reprimen la expresión de este miRNA, por lo que las mutaciones de esta categoría podrían provocar este perfil de miRNAs.

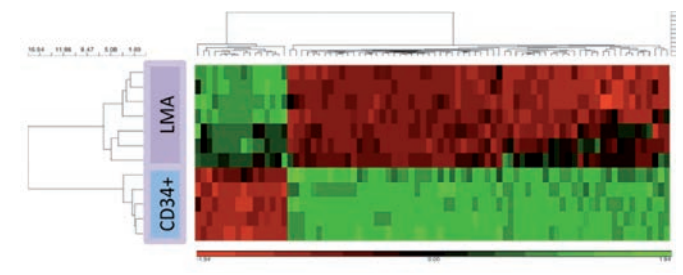


Figura 1.

Conclusiones: El perfil de miRNAs en la LMA está asociado a las diferentes categorías funcionales, lo que demuestra su implicación biológica en la leucemogénesis.

Agradecimientos: ISCIII (PI13/01640 y PIE/13/0046).

CO-005

PREDICCIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: PERFIL MUTACIONAL (NGS) Y TEST FARMACOLÓGICO EX VIVO

Onecha Esther¹, Ballesteros Joan², Martínez-Cuadron David³, Rojas Jose L², Linares Maria¹, Sanchez Jose M, Cedena Teresa, Rapado

Inmaculada, Martínez Pilar, Rodríguez-Veiga Rebeca³, Boluda Blanca³, Llop Marta³, Barragan Eva³, Ruiz Yanira⁴, Burgaleta Carmen⁵, Herrera Pilar⁶, Hernandez Pilar², Pérez de Oteyza Jaime⁷, Garcia Suarez Julio⁵, Martínez-Lopez Joaquin, Montesinos Pau³, Ayala Rosa

¹Hospital 12 Octubre-CNIO, ²Viva Biotech, ³Hospital La Fe, ⁴Hospital 12 octubre- CNIO, ⁵Hospital Principe de Asturias, ⁶Ramon y Cajal, ⁷Sanchinarro

Introducción: El principal factor pronóstico al diagnóstico en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es la citogenética, sin embargo la mitad de los pacientes de LMA *de novo* presentan cariotipo normal. La determinación del perfil mutacional mediante NGS y el conocimiento de la sensibilidad a fármacos antileucemia mediante un test farmacológico *ex vivo* podrían perfilar la clasificación pronóstica de los pacientes con LMA, anticipar la toma de decisiones a la evaluación de la respuesta al tratamiento y ofrecer nuevas alternativas terapéuticas.

Tabla 1.

| | | | | |
|-------|--------|-------|-------|---------|
| ETV6 | SH2B3 | KDM6A | KIT | SF3B1 |
| RUNX1 | DNMT3A | MLL | KRAS | SRSF2 |
| EPOR | IDH1/2 | MPL | NRAS | U2AF35 |
| FLT3 | VHL | PHF6 | CALR | ZRSR2 |
| HRAS | TET2 | CBL | SF1 | PRPF40B |
| JAK2 | ASXL1 | EZH2 | SF3A1 | PTEN |

Tabla 2.

| Gen | Parámetro | Mutado | No mutado | p value | Indice Relativo |
|-------|-----------|---------|-----------|---------|-----------------|
| ASXL1 | AUC_Cyt | 10136 | 4105 | 0,07 | 2,5 |
| ASXL1 | EC50_Ida | 0,46 | 0,10 | 0,01 | 4,7 |
| CALR | EC50_Ida | 0,38 | 0,10 | 0,08 | 3,8 |
| CALR | AUC_Ida | 68,74 | 24,43 | 0,04 | 2,8 |
| IDH2 | AUC_Cyt | 7428 | 3809 | 0,01 | 2,0 |
| KMD6A | AUC_Cyt | 8654,66 | 4198,43 | 0,01 | 2,1 |
| PHF6 | EC50_Cyt | 170,00 | 11,00 | 0,0001 | 15,5 |
| SF3A1 | EC50_Ida | 0,55 | 0,10 | 0,0001 | 5,5 |
| SF3A1 | AUC_Ida | 97,66 | 24,28 | 0,0001 | 4,0 |
| SH2B3 | EC50_Ida | 0,39 | 0,10 | 0,0001 | 3,9 |
| TP53 | Emax_Cyt | 44866 | 3847,00 | 0,0001 | 11,7 |
| TP53 | Emax_Ida | 41135 | 167,00 | 0,0001 | 246,3 |
| TP53 | AUC_Ida | 66,34 | 23,13 | 0,0001 | 2,9 |

Figura 2. Valores experimentales procedentes del estudio *ex vivo*. Donde se representan los genes con diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes no mutados vs mutados, el parámetro farmacológico relacionado, su p value y el índice relativo asumiendo el valor de los pacientes no mutados como nulo.

Métodos: Se ha analizado médula ósea al diagnóstico procedente de 99 pacientes con LMA, 7 pacientes recibieron Flugaza, 6 casos Fludarabina/ Citarabina (Cyt) y 69 casos recibieron quimioterapia intensiva; de los cuales 6 casos recibieron FLAG, 8 pacientes 1 ciclo 3+7 de Idarubicina (Ida)/Cyt y 28 un segundo ciclo del mismo, 10 pacientes recibieron además un ciclo (n=5) o dos (n=5) de Ara-C HD, y 9 pacientes otro ciclo de Flag-Ida, o periflag. La media de edad de diagnóstico fue 58 (19-90) y el ratio hombre:mujer 58:41. Determinamos el perfil mutacional mediante NGS usando un panel de 32 genes, figura 1. El test farmacológico *ex vivo* se realizó con una plataforma de citometría de flujo automatizada (*Ex-viTech*) capaz de evaluar los fármacos del tratamiento de LMA, Idarubicina (Ida) y Citarabina (Cyt) según su eficacia (E_{max}), potencia (EC_{50}), nivel basal (E_0) y AUC (área bajo la curva). El análisis de NGS se realizó mediante el software Ion Reporter. Las diferencias estadísticamente significativas relativas a los experimentos *Ex-viTech* se determinaron usando t-test y las variables discretas se compararon mediante χ^2 , usando SPSS 15.

Resultados: Encontramos 112 variantes no sinónimas (93SNVs e 19Indels), con una media de profundidad de cobertura de 2000 lecturas por base. Analizamos los resultados del test farmacológico *ex vivo* en función de la presencia de variantes en los genes a estudio. Encontramos diferencias significativas en los casos con variantes en los genes: ASXL1, CALR, IDH2, KDM6A, PH6, SF3A1, SH2B3 y TP53; en todos los casos obtuvimos peor respuesta al tratamiento *ex vivo*, figura 2 y 3.

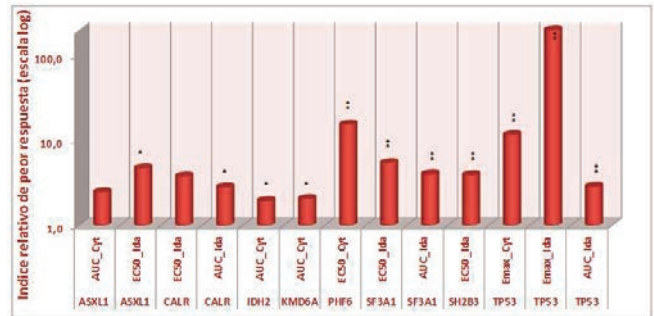


Figura 3. Índice relativo de peor respuesta entre los pacientes mutados respecto a los pacientes no mutados en aquellos genes con significancia estadística, en las variables farmacodinámicas indicadas. * p value < 0.05; ** p value ≤ 0.0001

Figura 1.

Conclusiones: La secuenciación masiva de alta profundidad podría establecer el perfil mutacional de los pacientes con LMA, que en combinación con el test farmacológico *ex vivo* podría ser capaz de predecir la respuesta al tratamiento de inducción y redirigir la terapia de forma individualizada.

Este estudio ha sido financiado por el Instituto Carlos III (PI13/02387 y PI13/01640).

CO-006

INFLUENCIA DE LAS COMBINACIONES DE SNPS EN GENES TRANSPORTADORES DE ANTRACICLINAS EN EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Megías Vericat Juan Eduardo¹, Montesinos Pau², Herrero María José³, Moscardó Federico², Bosó Virginia¹, Martínez Cuadrón David², Rojas Luis¹, Hervás David⁴, Rodríguez Veiga Rebeca², Sendra Luis³, Boluda Blanca², Miguel Antonio, Sanz Jaime², Cervera José², Poveda José Luis¹, Aliño Salvador F⁵, Sanz Miguel Ángel²

¹Unidad de Farmacogenética, Instituto Investigación Sanitaria La Fe y Área del Medicamento, Hospital Universitario i Politécnico La Fe, ²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario i Politécnico La Fe, ³Unidad de Farmacogenética, Instituto Investigación Sanitaria La Fe y Área del Medicamento, Hospital Universitario i Politécnico La Fe/ Departamento Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, ⁴Unidad de Bioestadística, Instituto investigación Sanitaria La Fe, ⁵Unidad de Farmacogenética, Instituto Investigación Sanitaria La Fe y Área del Medicamento, Hospital Universitario i Politécnico La Fe/ Unidad de Farmacología Clínica Área del Medicamento, Hospital Universitario i Politécnico La Fe/ Departamento Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia

Introducción: La captación de antraciclina en los tejidos puede verse afectada por distintos transportadores, como los transportadores de flujo (SLC22A16, SLC01B1) y las bombas de eflujo (ABC1). Estudios previos sugieren que los polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en genes transportadores de antraciclina pueden condicionar la efectividad y seguridad del tratamiento de inducción en leucemia mieloide aguda (LMA). Sin embargo el impacto de las combinaciones de dichos SNPs permanece desconocida.

Métodos: Se han estudiado las combinaciones de genotipos normales SLC01B1 (rs4149056) o SLC22A16 (rs12210538) con el triple haplotipo variante de ABC1 (rs1128503, rs1045642, rs2032582) en 225 pacientes adultos con LMA *de novo* tratados con citarabina e idarubicina en inducción (PETHEMA LMA-99, 2007 y 2010). El genotipado se ha realizado por espectroscopia de masas utilizando la plataforma Sequenom®. La efectividad de la inducción inicial se ha evaluado comparando la remisión completa (RC) frente a la remisión parcial o la resistencia (RP/RESIS) (excluyendo las muertes en inducción). La muerte en la inducción se ha com-

parado frente a la RC, excluyendo RP/RESIS. La toxicidad inducida por antraciclinas se ha evaluado con la escala de la OMS, agrupando las toxicidades como variables dicotómicas (grados 0-1 vs 2-4), asignando el máximo grado de las toxicidades específicas por órgano. La toxicidad hematológica se ha definido como el tiempo de recuperación de la neutropenia o trombocitopenia grados 3, desde el primer día de quimioterapia. Los genotipos se han estudiado empleando el modelo codominante. La asociación entre variables se determinó mediante regresión logística incluyendo las siguientes covariables: edad, sexo, riesgo citogenético (RCi), ECOG, recuento de leucocitos y plaquetas, hemoglobina, creatinina, bilirrubina, albúmina y LDH al diagnóstico (R® version 3.1.2).

Resultados: Los pacientes analizados tenían una edad media 51,1 años (16-78 años). No se detectaron diferencias respecto a la CR ni en la toxicidad hematológica. Sin embargo, la combinación entre el genotipo normal TT de SLC11B1 con el triple haplotipo variante TT/TT/TT de ABCB1 presentó mayor muerte en la inducción (OR:0,2; IC95%:0,04-0,8; P=0,009; tabla 1). Dicha combinación también se relacionó con mayor toxicidad renal (OR:3,9; IC95%:1,3-12,2; P=0,017) y hepática (OR:8,2; IC95%:2,7-25,4; P<0,001) (tabla 2). La combinación del genotipo normal AA de SLC22A16 con el triple haplotipo variante TT/TT/TT de ABCB1 se asoció con mayor toxicidad renal (OR:4,1; IC95%:1,1-15,2; P=0,036), hepática (OR:5,0; IC95%:1,4-18,2; P=0,015) y mucositis (OR:5,5; IC95%:1,3-23,5; P=0,023) (tabla 2). Estas combinaciones de SNPs aseguran la entrada de idarubicina en las células e inhiben su expulsión por ABCB1, aumentando la toxicidad tisular.

Tabla 1 y 2.

Tabla 1. Asociaciones significativas entre las combinaciones de SNPs de genes transportadores y las variables de eficacia

| Variable | Gen/SNP | Genotipos | RC n (%) | RP/RESIS n (%) | OR (IC95%) | P-valor | Covariables significativas | OR (IC95%); p-valor |
|-----------------|------------------------------------|-------------------------------|-------------|-------------------|------------|---------|---|---|
| Uerte inducción | ABCB1 haplotipo SLC11B1 rs14149055 | Otros genotipos TT/TT/TT + TT | 25 (17,0) | 122 (83,0) | 1 | 0,009 | Edad: <55 años WBC: >50 x 10 ⁹ /L | 20,2 (5,8-69,8); <0,001 0,1 (0,04-0,4); <0,001 |

Tabla 2. Asociaciones significativas entre las combinaciones de SNPs de genes transportadores y las variables de toxicidad

| Toxicidad | Gen/SNP | Genotipos | Grado 0-1 n (%) | Grado 2-4 n (%) | OR (IC95%) | P-valor | Covariables significativas | OR (IC95%); p-valor |
|-----------|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|------------|---------|--|---|
| Renal | ABCB1 haplotipo SLC11B1 rs14149055 | Otros genotipos TT/TT/TT + TT | 178 (89,0) | 22 (11,0) | 1 | 0,017 | Edad: <55 años WBC: >50 x 10 ⁹ /L | 0,4 (0,2-0,9); 0,027 3,9 (1,3-9,9); 0,011 4,9 (1,5-15,5); 0,008 3,4 (1,3-8,7); 0,012 |
| Renal | ABCB1 haplotipo SLC22A16 rs12210538 | Otros genotipos TT/TT/TT + AA | 165 (88,5) | 24 (11,5) | 1 | 0,035 | Edad: <55 años | - |
| Hepática | ABCB1 haplotipo SLC11B1 rs14149055 | Otros genotipos TT/TT/TT + TT | 165 (82,5) | 35 (17,5) | 1 | <0,001 | Sexo: hombre WBC: >50 x 10 ⁹ /L RC: Favorable Bilirrubina >1,1 mg/dL LDH >600 U/L | 3,0 (1,1-8,4); 0,035 |
| Hepática | ABCB1 haplotipo SLC22A16 rs12210538 | Otros genotipos TT/TT/TT + AA | 170 (81,3) | 39 (18,7) | 1 | 0,015 | Gender: man WBC: >50 x 10 ⁹ /L Bilirrubina >1,1 mg/dL LDH >600 U/L | 0,4 (0,2-0,9); 0,020 2,8 (1,2-6,4); 0,015 4,3 (1,5-12,4); 0,007 3,6 (1,4-9,1); 0,008 |
| Mucositis | ABCB1 haplotipo SLC22A16 rs12210538 | Otros genotipos TT/TT/TT + AA | 184 (92,6) | 15 (7,2) | 1 | 0,023 | - | - |

Conclusiones: Este estudio revela que las combinaciones SNPs en genes de transporte de antraciclinas pueden tener un factor pronóstico en el tratamiento de la LMA en pacientes adultos. La mayor entrada de idarubicina esperada con esta combinación aumenta la exposición tisular y puede ser la causa de la mayor toxicidad y muerte en la inducción observada. Estudios confirmatorios que validen estas asociaciones pueden permitir su empleo como biomarcadores de la toxicidad de estos tratamientos.

Agradecimientos: Fondos de la becas del Instituto Carlos III (PIE13/00046) y IIS La Fe (2013/0331). Muestras gestionadas por Biobanco La Fe (Real Decreto 1716/2011 del 18 Noviembre; Ref.: PT13/0010/0026).

CO-007

PERFIL MUTACIONAL EN LA EVOLUCION CLINICA DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA ASOCIADO A RESISTENCIA, REFRACTARIEDAD Y RECAIDA

Onecha Esther¹, Rapado Inmaculada, Linares Maria¹, Sanchez Jose M, Llop Marta², Barragan Eva², Montesinos Pau², Martinez-Lopez Joaquin, Ayala Rosa

¹Hospital 12 Octubre-CNIO, ²Hospital La Fe

Introducción: La mayoría de las mutaciones en cáncer son adquiridas tras un evento iniciador, el cual origina inestabilidad genómica provocando evolución clonal. La competencia clonal a lo largo del tratamiento es desconocido para LMA, por ello sería muy interesante establecer el patrón de evolución clonal en pacientes con LMA, mediante técnicas de

secuenciación de alta sensibilidad en las distintas etapas de la evolución de la enfermedad (refractariedad, remisión parcial/completa, recaída).

Tabla 1.

| | | | | |
|-------|--------|-------|-------|---------|
| ETV6 | SH2B3 | KDM6A | KIT | SF3B1 |
| RUNX1 | DNMT3A | MLL | KRAS | SRSF2 |
| EPOR | IDH1/2 | MPL | NRAS | U2AF35 |
| FLT3 | VHL | PHF6 | CALR | ZRSR2 |
| HRAS | TET2 | CBL | SF1 | PRPF40B |
| JAK2 | ASXL1 | EZH2 | SF3A1 | PTEN |

Tabla 2.

| Dx | Presente | Dx | Ausente | Dx | Presente | Dx | Presente |
|-------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|----------|---------|----------|
| Refract. Primaria | Presente | Recaída | Presente | Recaída | Presente | Recaída | Ausente |
| | ASXL1 (n=1) | IDH2 (n=2) | ASXL1 (n=2) | DNMT3A (n=1) | | | |
| | CALR (n=1) | KRAS (n=1) | DNMT3A (n=5) | NRAS (n=2) | | | |
| | ETV6 (n=1) | PHF6 (n=1) | CBL (n=2) | SF3B1 (n=1) | | | |
| | EPOR (n=1) | TP53 (n=1) | ETV6 (n=1) | TET2 (n=2) | | | |
| | FLT3 (n=1) | RUNX1 (n=1) | EZH2 (n=1) | | | | |
| | KIT (n=1) | SF3B1 (n=1) | FLT3 (n=4) | | | | |
| | RUNX1 (n=2) | U2AF1 (n=1) | IDH1 (n=1) | | | | |
| | | | JAK2 (n=1) | | | | |
| | | | KMT2A (n=3) | | | | |
| | | | NRAS (n=1) | | | | |
| | | | TP53 (n=1) | | | | |
| | | | ZRSR2 (n=1) | | | | |

Figura 2. Relación de variantes encontradas en los pacientes a estudio, en caso de refractariedad primaria al tratamiento de inducción y recaídas, respecto al diagnóstico (dx).



Figura 3. Progresión de las variantes genéticas a lo largo de la evolución de LMA en un paciente que se le realizó trasplante autólogo (izq), y otro que se le realizó trasplante alogénico (derecha).

Figura 1.

Métodos: Se seleccionó 19 casos de LMA tratados en el Hospital 12 de Octubre, según el protocolo PETHEMA. La mediana de edad al diagnóstico fue 51 (rango: 24-74), el ratio hombre:mujer fue 11:8, 16 casos eran LMA de novo, 2 LMAs secundarias y 1 LMA debida al tratamiento; la media de leucocitos fue 28,7x10⁹/L. Los resultados de citogenética fueron validados y categorizados acorde a MRC: favorable en 3 casos (16%), intermedio en 8 (42%), y adverso en 8 (42%). 7 de los casos presentaron refractariedad al tratamiento de inducción, de los cuales 3 nunca alcanzaron remisión completa (RC), los 16 restantes sí la alcanzaron. Se realizó trasplante en 11 casos (3 alogénicos/ 7 autólogos). El estudio se realizó mediante secuenciación por NGS usando un panel de 32 genes, figura 1.

Resultados: Con una profundidad de cobertura media de 2000, se hallaron 52 variantes no sinónimas en regiones codificantes, 25 SNVs y 11 Indels. ETV6 (n=1), EPOR (n=1), CALR (n=1), KIT (n=1), FLT3 (n=1), ASXL1 (n=1) y RUNX1 (n=2) se mantienen presentes en la refractariedad al tratamiento de inducción. PHF6 (n=1), U2AF1 (n=1), KRAS (n=1), RUNX1 (n=1), TP53 (n=1), SF3B1 (n=1), IDH2 (n=2) estaban ausentes al diagnóstico y aparecen *de novo* en las recaídas. ETV6 (n=1), ZRSR2 (n=1), KMT2A (n=3), FLT3 (n=4), DNMT3A (n=5), JAK2 (n=1), TP53 (n=1), IDH1 (n=1), CBL (n=2), ASXL1 (n=2), NRAS (n=1), EZH2 (n=1) se mantienen en las recaídas. TET2 (n=2), NRAS (n=2), SF3B1 (n=1) y DNMT3A (n=1) desaparece en las recaídas; figura 2 y 3.

Conclusiones: El estudio ha revelado una alta disparidad en relación no solo a la aparición de nuevas mutaciones a lo largo de la evolución de la enfermedad y a la pérdida de mutaciones iniciales, sino también a la alta fluctuación del número de células leucémicas portadoras de las variantes génicas determinadas al diagnóstico. Estos datos apoyan tanto la necesidad de medir la enfermedad mínima residual (EMR) mediante el seguimiento de marcadores moleculares detectados al diagnóstico, como la necesidad de monitorizar la evolución clonal del paciente a lo largo de su tratamiento.

Este estudio ha sido financiado por el Instituto Carlos III (PI13/02387 y el PI13/01640).

CO-008

VALIDACIÓN RETROSPECTIVA DE SCORES PRONÓSTICOS PARA PREDECIR PROBABILIDAD DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES ANCIANOS CON LMA QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA INTENSIVA

Rodríguez Medina Carlos¹, Martínez Cuadron David², Bergua Juan³, Gil Cristina⁴, Santana Lopez Gonzalo⁵, Boluda Blanca², Benavente Celina⁶, Martínez Sanchez Pilar⁷, Tormo Mar⁸, Sayas María Jose⁹, Herrera Pilar¹⁰, Bernal Teresa¹¹, Garcia-Boyer Raimundo¹², Fernández-Martín Rosa¹³, Rodríguez-Macías Gabriela¹⁴, López Aurelio¹⁵, Olave Maite¹⁶, Hong Azueg¹⁷, Sanz Miguel Angel², Montesinos Pau¹⁸

¹HUGC Dr Negrin, ²HU La fe, ³H Pedro de Alcantara, ⁴H Gral Alicante, ⁵HU Gran Canaria Dr Negrin, ⁶HU Clínico San Carlos, ⁷HU 12 de Octubre, ⁸HU Clínico Valencia, ⁹HU Dr Peset Valencia, ¹⁰HU Ramón y Cajal, ¹¹H Central de Asturias, ¹²H Gral Castellón, ¹³HU Insular Gran Canaria, ¹⁴H Gregorio Marañón, ¹⁵H Arnau de Vilanova, Valencia, ¹⁶H Lozano Blesa, Zaragoza, ¹⁷H Dr José Molina Orosa, Lanzarote, ¹⁸HU La Fe, en representación del Grupo PETHEMA

Introducción: La LMA es una neoplasia de progenitores hematopoyéticos de línea mieloide de gran heterogeneidad clínica y biológica y con edad media de presentación por encima de los 60 años. El tratamiento en el paciente anciano (>65 años) es de gran variabilidad, con supervivencia global (SG) para la quimioterapia intensiva (QI) del 20% a los dos años. Recientemente se han aprobado fármacos hipometilantes con menor toxicidad indicados en pacientes no candidatos a QI, así como abordajes de intensidad atenuada (FLUGA o citarabina subcutánea), que ofrecen menor potencial curativo aunque la SG puede ser similar al abordaje intensivo. Ante esta heterogeneidad clínica y terapéutica, es preciso identificar herramientas que ayuden a la toma de decisiones clínicas orientadas a seleccionar aquellos pacientes con mayores probabilidades de curación con tratamientos intensivos.

Métodos: Pacientes con LMA con edad mayor o igual a 65 años que han recibido al menos un ciclo de QI pertenecientes al registro epidemiológico de LMA del grupo PETHEMA. Sobre estos pacientes se aplicaron los modelos predictivos propuestos por los grupos ALFA, MD Anderson Cancer Center y MRC, con las siguientes variables a estudio: - MDACC: Edad>80, Creatinina >1,3mg/dL, ECOG>2, Cariotipo; - ALFA: cariotipo, edad >75, Leucocitos>50x10⁹/L, ECOG >2; - MRC: Cariotipo, Edad, leucocitos, ECOG, LMA secundaria. - El análisis estadístico se realizó con software SPSS 15.0-

Resultados: Se identificaron un total de 488 pacientes que cumplían criterios de inclusión. La mediana de edad fue 69 años (rango 65-81). La mediana de leucocitos fue 7,15x10⁹/L, con grupos de riesgo citogenético (MRC 2010) 77% para intermedio, 2,8% al favorable y 20,2% para adverso. La mediana de supervivencia de toda la serie fue de 7 meses (IC95% 5,7-8,2), la SG a 8 semanas 63,6%, y a 2 años 20,8%. Los resultados para los distintos scores se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 1.

| | n | SG 8 semanas | Mediana SG (IC95%) | SG a 24 meses | P valor |
|-------------------------|------------|--------------|-----------------------|---------------|---------|
| Score Grupo ALFA | | | | | |
| Ningún factor riesgo | 276 | 75% | 10 m. (7,4-12,6) | 28,3% | |
| ≥1 factores de riesgo | 141 | 54,3% | 3 m. (1,9-4,1) | 6,2% | <0,001 |
| Total | 417 | 62,9% | 7 m. (5,6-8,3) | 20,7% | |
| SCORE MRC | | | | | |
| Pronóstico bueno | 74 | 86,4% | 17 m. (5,7-28,3) | 36,4% | |
| Pronóstico intermedio | 123 | 73,9% | 10 m. (6,4-13,5) | 24,7% | |
| Pronóstico adverso | 163 | 58,7% | 4 m. (2,3-5,6) | 10,7% | <0,001 |
| Total | 360 | 65,2% | 7 m. (5,4-8,5) | 20,8% | |
| SCORE MDACC | | | | | |
| Ningún factor riesgo | 167 | 79,2% | 11 m. (8,1-13,8) | 31,6% | |
| ≥1 factor riesgo | 119 | 58,3% | 2 m. (1,6-6,3) | 8,9% | 0,001 |
| Total | 286 | 66,4% | 8 m. (6,1-9,8) | 22,5% | |

1. El score ALFA identifica a un grupo mayoritario de pacientes susceptibles de beneficiarse de QI, con SG a 24 meses superior al 25%, mientras que el score del MRC, es capaz de discernir a un subgrupo de pacientes con especial buen pronóstico (36% SG a dos años).

2. El modelo MDACC infraestima el riesgo en nuestra cohorte, pues uno de los factores (edad>80) tiene escasa incidencia (<5%).

3. Los modelos predictivos estudiados han demostrado su reproducibilidad en una cohorte poblacional independiente y pueden ser considerados como una herramienta útil en la toma de decisiones clínicas

CO-009

INCIDENCIA DE INFECCIONES FÚNGICAS INVASORAS EN PACIENTES CON LEUCEMIAS AGUDAS Y EFECTIVIDAD DE LA PROFILAXIS ANTIFÚNGICA

González Campos José¹, Bellido Fernández Reyes², Martín Peña Almudena², Aguilar Guisado Manuela¹, Rodríguez Fernández Francisco Manuel¹, León Carretero Susana³, Márquez Malaver Francisco José³, Montero Cuadrado Isabel³, Falantes José³, Martino María Luz³, Pérez-Simón José Antonio⁴, Espigado Ildefonso⁴

¹Estudiante de Medicina, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, ²UGC de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de biomedicina de Sevilla/CSIC, ³UGC de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, ⁴UGC de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de biomedicina de Sevilla/CSIC, Universidad de Sevilla.

Introducción: El riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasoras (IFI) en pacientes con leucemias agudas (LA) podría ser diferente en las distintas fases de quimioterapia (QT), aunque los datos disponibles son escasos. Actualmente, las estrategias de profilaxis antifúngica no están bien establecidas y deben adaptarse a cada entorno clínico.

Tabla 1.

Tabla 1. Incidencia global y DI de IFI probable y probada por episodios y tipo de quimioterapia.

| Quimioterapia | IFI. Nº (%) | IFI/1000días estancia |
|---------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Inducción a la remisión | 19 (12,8) | 4,55 |
| Consolidación | 8 (4,2) | 2,49 |
| Reinducción a la remisión | 5 (14,7) | 6,72 |
| Rescate ^b | 14 (17,5) | 4,99 |
| Intensificación | 1 (14,3) | 4,83 |
| Refractarios | 2 (10,5) | 5,68 |
| Paliativa | - | - |
| Total | 53 (8,6)^a | 4,07 |

^a Se produjeron 2 aspergilosis, 1 candidiasis y una criptococosis en episodios sin quimioterapia. ^b Inducción de la recaída: 4 IFIs, DI 3,65/1000días-estancia; Inducción de la recaída tras alo-TPH: 9 IFIs, DI 7,63/1000días-estancia; Inducción de la recaída tras auto-TPH: 1 IFIs, DI 1,86/1000días-estancia.

Objetivos: Determinar la incidencia de IFI en pacientes con LA según el tipo de QT y establecer la efectividad de un protocolo de profilaxis antifúngica en un centro de tercer nivel.

Tabla 2.

Tabla 2. Efectividad de la profilaxis antifúngica primaria en los pacientes con leucemia aguda por fase de quimioterapia.

| Pacientes con indicación de profilaxis por tipo de quimioterapia | Pacientes que reciben profilaxis. N° (%) | Antifúngico ^a . N° (%) | Fracaso de profilaxis. N° (%) | Tipo de IFI desarrollada. N° (%) |
|--|--|---|-------------------------------|--|
| Inducción a la remisión (n=13) | 13 (100) | Azol-HF, 8 (61,5) Azol- No HF, 4 (30,8) Equinocandina, 1 (7,7) | 1 (7,7) ^c | Candidiasis, 1 (7,7) |
| Reinducción (n=7) | 7 (100) | Azol-HF, 5 (71,4) Azol- No HF, 2 (28,6) | 1 (12,3) ^c | Aspergilosis, 1 (12,3) |
| Rescate (n=52) | 33 (63,4) | Azol-HF, 30 (90,9) Azol- No HF, 3 (9,1) | 5 (15,1) | Aspergilosis, 5 (15,1) |
| Inducción de la recaída (n=22) | 11 (50) | Azol-HF, 11 (100) | - | - |
| Inducción de la recaída tras auto-TPH (n=8) | 6 (75) | Azol-HF, 5 (83,3) Azol- No HF, 1 (16,7) | 1 (16,7) ^c | Aspergilosis, 1 (16,7) |
| Inducción de la recaída tras alo-TPH (n=22) | 16 (72,7) | Azol-HF, 14 (87,5) Azol- No HF, 2 (12,5) | 4 (25) ^c | Aspergilosis, 4 (25) |
| Total (n=72) | 53 (73,6) | Azol-HF, 43 (81,2) Azol- No HF, 9 (16,9) Equinocandina, 1 (1,9) | 7 (13,2) | Aspergilosis, 6 (11,3) Candidiasis, 1 (1,8) |

^a Azol-HF: Azoles con actividad frente a hongos filamentosos (voriconazol, posaconazol). Azol- No HF: Azoles sin actividad frente a hongos filamentosos (fluconazol). Equinocandina: Micafungina. ^b Porcentajes referidos al total de pacientes que realizaron la profilaxis. ^c Un paciente en profilaxis con micafungina desarrolló candidiasis. ^d Un paciente en profilaxis con posaconazol desarrolló aspergilosis. ^e Tres pacientes en profilaxis con posaconazol y uno con voriconazol desarrollaron aspergilosis.

Resultados: Se analizaron 244 pacientes, durante 616 ingresos y 13006 días-estancia. En 148 episodios se administró QT de inducción a la remisión y en 80 QT de rescate. La densidad de incidencia (DI) global de IFI fue de 4,07/1000 días-estancia. En la QT de inducción de la recaída tras TPH alógeno fue de 7,63/1000 días-estancia y de 2,49 en QT de consolidación (Tabla 1). La PAP estuvo indicada en 72 pacientes, la recibieron 53 (73,6%) y fracasó en el 13,2% (7/53). De los 22 pacientes en QT de inducción de la recaída tras el TPH alógeno con indicación de PAP la recibieron 16 (72,7%) y fracasó en un 25% (4/16) (Tabla 2). La PAS fue indicada en 57 casos, la realizaron 42 pacientes (73,6%) y fracasó en el 4,7% (2/42). La tasa de fracaso de la PAS fue del 33,3% en la QT de rescate. No fracasó en las otras modalidades de QT, si bien aparecieron IFI para las que las profilaxis recibidas no eran activas (Tabla 3).

Conclusiones: La DI de IFI en pacientes con LA fue diferente en las distintas fases de la QT, siendo más elevadas en la QT de rescate. La profilaxis antifúngica no evitó el desarrollo de IFI en todos los pacientes, especialmente en aquellos en QT de inducción de la recaída tras el TPH alógeno, si bien tuvo una tasa de fracaso general baja.

CO-009B

EFFECTO ANTILEUCÉMICO DE DERIVADOS CANNABINOIDES: UN NUEVO GRUPO TERAPÉUTICO EN LMA

Medrano Domínguez Mayte¹, Barbado González M^a Victoria¹, Campillo Martín Nuria², Hidalgo Casado Francisco³, Álvarez Laderas Isabel¹, Bejarano García José Antonio¹, Caracuel Rocío¹, Piruat Palomo José Ignacio¹, Pérez Simón José Antonio¹

¹Instituto de Biomedicina de Sevilla, ²CIB-CSIC, ³Instituto de la grasa-CSIC

Introducción: Los cannabinoides, componentes activos del cannabis, se emplean como tratamiento paliativo en pacientes con cáncer en virtud de su efecto antiemético y analgésico. Además, hay evidencias de que estos compuestos inhiben el crecimiento de algunas células tumorales en animales de laboratorio. Estos compuestos actúan uniéndose a receptores específicos. Los principales receptores son el CB1 (mayoritario en SNC) y CB2 (en tejido hematopoyético). El objetivo de este estudio fue confirmar el efecto terapéutico de derivados cannabinoides sintéticos específicos del receptor CB2 en LMA.

Métodos: Se evaluaron 12 cannabinoides sintéticos, generados en el contexto del presente proyecto:

- *in vitro* se analizó su efecto en las líneas celulares HL60, KG1a y U937 mediante MTT y FACS. Además, se estudiaron las diferentes vías de señalización implicadas por WB y el daño en orgánulos como mitocondria y retículo endoplásmico (RE). También se analizaron los niveles de ceramidas, lípidos de membrana asociados con procesos de muerte/supervivencia celular, mediante HPLC e inmunohistoquímica.
- *ex vivo*: en células primarias de donantes sanos (progenitores hematopoyéticos y linfocitos) y blastos de pacientes con LMA.
- *in vivo*: en un modelo murino de LMA en ratones NSG xenotrasplantados con la línea HL60, los cuales se comparan con un grupo sin tratar y otro tratado con citarabina. También se estudia el efecto de los cannabinoides en la hematopoyesis normal de ratones BALB-C sanos.

Resultados: Los cannabinoides provocan un efecto proapoptótico y antiproliferativo selectivo sobre las células tumorales que no se observa en cultivos de células sanas. Este efecto no se observa si dichas células se tratan con antagonistas del receptor CB2 o con inhibidores de pancaspasas. El estudio proteico confirmó la implicación de proteínas proapoptóticas como las caspasas 2, 8, 9, 3 y fragmentación de su sustrato PARP, además de las proteínas p-AKT, p-ERK 1/2, p-38 y p-JNK. Así mismo, mediante el marcaje con TMRE Y MitoSOX se evidenció un daño mitocondrial muy precoz en células leucémicas que no se constataba en células CD34+ normales. Además, se confirmó que los cannabinoides inducen en células tumorales un daño a nivel del RE mediante el aumento de la expresión de p-PERK, p-IRE1 y CHOP. En cuanto al estudio lipídico, se detectaron diferencias en las cantidades de determinados tipos de ceramidas en células tratadas o no. En el modelo murino observamos un notable aumento de la supervivencia en el grupo tratado con el cannabinoide WIN-55, que es significativo no solo frente al grupo control sino frente al tratado con ARA-C. Además, en ratones sanos se comprobó *in vivo* el efecto de esos compuestos sobre la hematopoyesis normal y se observó que no solo no tienen un efecto mielotóxico sobre las diferentes poblaciones de progenitores he-

Tabla 3.

Tabla 3. Efectividad de la profilaxis antifúngica secundaria en los pacientes con leucemia aguda por fase de quimioterapia.

| Pacientes con indicación de profilaxis por tipo de quimioterapia | Pacientes que reciben profilaxis. N° (%) | Antifúngico ^a . N° (%) | Fracaso de profilaxis. N° (%) | Tipo de IFI desarrollada. N° (%) |
|--|--|--|-------------------------------|---|
| Inducción a la remisión (n=1) | 1 (100) | Azol-HF, 1 (100) | - | Mucormicosis, 1 (100) ^b |
| Reinducción (n=10) | 8 (80) | Azol-HF, 7 (87,5) Azol- No HF, 1 (12,5) | - | Mucormicosis, 1 (12,5) ^b Candidiasis, 1 (12,5) ^c |
| Consolidación (n=18) | 15 (83,3) | Azol-HF, 10 (66,7) Azol- No HF, 5 (33,3) | - | - |
| Intensificación (n=3) | 3 (100) | Azol- No HF, 2 (66,7) Azol- HF, 1 (33,3) | - | - |
| Rescate (n=12) | 6 (50) | Azol-HF, 6 (100) | 2 (33,3) | Aspergilosis, 2 (33,3) Candidiasis, 1 (16,7) |
| Inducción de la recaída (n=4) | 3 (75) | Azol- HF, 3 (100) | 1 (33,3) ^c | Aspergilosis, 1 (33,3) |
| Inducción de la recaída tras auto-TPH (n=2) | 1 (50) | Azol- HF, 1 (100) | - | - |
| Inducción de la recaída tras alo-TPH (n=6) | 2 (33,3) | Azol- HF, 2 (100) | 1 (50) ^c | Aspergilosis, 1 (50) Candidiasis, 1 (50) ^d |
| Refractarios (n=11) | 8 (72,7) | Azol- HF, 6 (75) Azol- No HF, 2 (25) | - | Aspergilosis, 1 (12,5) |
| Paliativo (n=2) | 1 (50) | Azol- No HF, 1 (100) | - | - |
| Total (n=57) | 42 (73,6) | Azol-HF, 31 (73,8) Azol- No HF, 11 (26,2) | 2 (4,7) | Aspergilosis, 3 (7,1) Candidiasis, 2 (4,8) Mucormicosis, 2 (4,8) |

^a Azol-HF: Azoles con actividad frente a hongos filamentosos (voriconazol, posaconazol). Azol- No HF: Azoles sin actividad frente a hongos filamentosos (fluconazol). ^b Porcentajes referidos al total de pacientes que realizaron la profilaxis. ^c Un paciente en profilaxis secundaria con posaconazol desarrolló aspergilosis. ^d Un paciente desarrolló mucormicosis en profilaxis con voriconazol. ^e Una candidiasis en profilaxis secundaria con voriconazol. ^f Un paciente en profilaxis con fluconazol desarrolló aspergilosis.

Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo de todos los ingresos de pacientes adultos hospitalizados con LA en el Servicio de Hematología desde julio de 2011 hasta julio de 2015. Se excluyeron los ingresos para trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y en los que LA estaba en remisión tras el mismo. Se registraron prospectivamente todas las IFI probables y probadas según los criterios EORTC/MSG. Protocolo de profilaxis antifúngica primaria (PAP): fluconazol en LMA con quimioterapia y mucositis grave y posaconazol (solución oral) o voriconazol (iv) según disponibilidad de la vía oral en reinducción de la recaída. Desde junio de 2014 se indicó fluconazol en LLA en inducción con mucositis grave y posaconazol en pacientes con azacitidina como rescate tras QT intensiva. Profilaxis antifúngica secundaria (PAS) indicada en pacientes con antecedentes de IFI probada o probable. Se registraron el tipo de QT y la profilaxis administrada en cada ingreso. Se realizó un análisis descriptivo y se comparó la densidad de incidencia (DI) de IFI por 1000 días-estancia entre las modalidades de QT.

matopoyéticos (LK, GMP, CMP) sino que a nivel periférico se evidenció un incremento en el recuento de plaquetas.

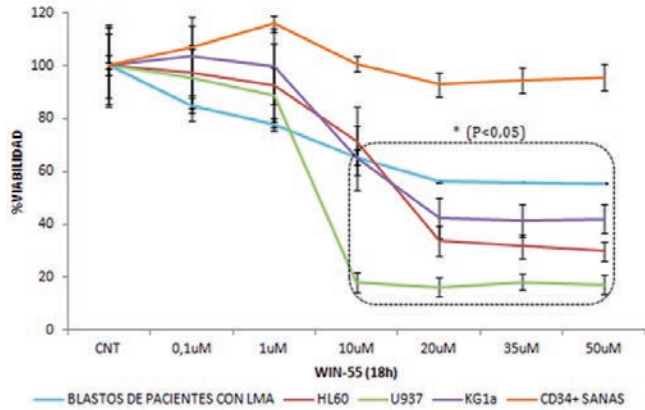


Figura 1.

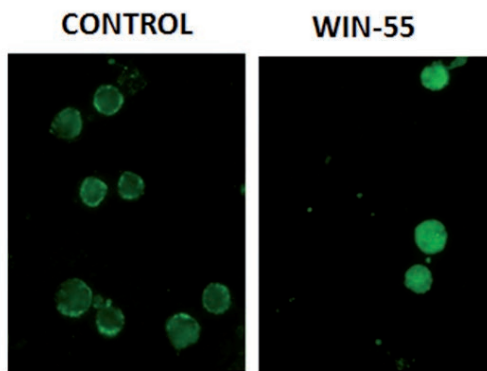


Figura 2.

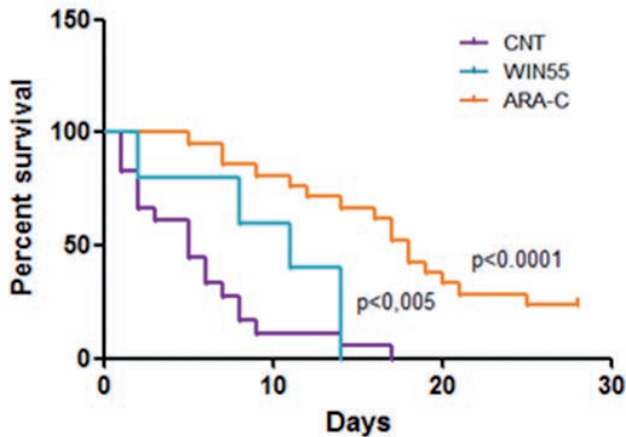


Figura 3.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que los cannabinoides pueden ser una nueva familia de fármacos eficaz en el tratamiento de la LMA.

Linfomas

CO-010

EXPRESIÓN EN SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR EN ESTADIO AVANZADO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS E IMPACTO PRONÓSTICO

Rivas-Delgado Alfredo¹, Magnano Laura¹, Dlouhy Ivan¹, Rovira Jordina¹, Martínez-Trillos Alejandra¹, González Blanca², Balagué Olga², Marín Antonio², Gine Eva¹, Baumann Tycho¹, Delgado Julio³, Villamor Neus², Campo Elías¹, López-Guillermo Armando¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Clínic, ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, ³Unidad de Hematopatología, Hospital Clínic

Introducción: El LF es un linfoma indolente heterogéneo desde el punto de vista clínico. La mayoría de pacientes tienen un curso clínico no agresivo, pero un pequeño porcentaje presenta una enfermedad rápidamente progresiva, en algunos casos con transformación histológica. Aunque el LF se presenta habitualmente con una afectación diseminada, frecuentemente con infiltración de la médula ósea, sólo un pequeño porcentaje de enfermos tiene expresión en SP. Existen dudas en la bibliografía sobre el significado clínico de la afectación de SP. El objetivo del presente estudio fue describir las características clínico-biológicas y determinar el valor pronóstico de la expresión leucémica de los pacientes con LF en estadio avanzado.

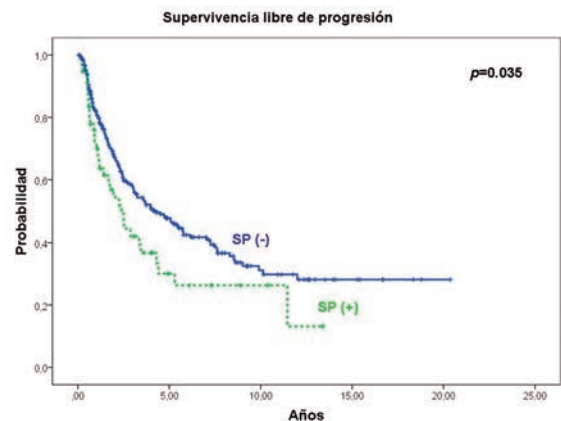


Figura 1.

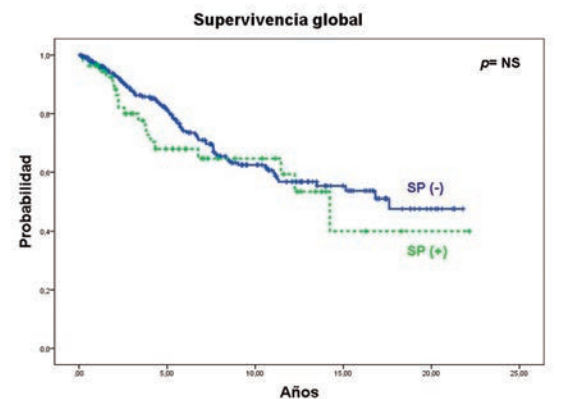


Figura 2.

Pacientes y Métodos: De los 654 pacientes diagnosticados de LF entre 1991 y 2014 en un solo centro, se seleccionaron 304 pacientes en estadio clínico IV, de los cuales 56 (18,4%) presentaban expresión en SP por morfología y/o inmunofenotipo. Se excluyeron a los pacientes con un componente de linfoma difuso de célula grande, grado histológico IIIb y LF cutáneos primarios. Se analizaron las principales características clínico-biológicas.

Resultados: Las principales características iniciales y evolutivas según la presencia o no de expresión en SP se detallan en la tabla. Los pacientes

con expresión leucémica presentaron más frecuentemente afección esplénica, anemia y β2 microglobulina y LDH elevadas. No se observaron diferencias en la proporción de pacientes en abstención terapéutica (7.2% frente a 9.3%), en el tipo de tratamiento, ni en la tasa de respuesta global (82.7% frente a 88%). Tras una mediana de seguimiento para pacientes vivos de 7 años (extremos 0.7 a 22.2 años), 151 pacientes recaerón, 33/52 (63.4%) en el grupo con expresión en SP y 118/225 (52.4%) en el otro. La supervivencia libre de progresión (SLP) a los 5 años de los pacientes tratados fue de 30% (IC 95%: 16-44%) y 48% (IC 95%: 41-55%) respectivamente (p=0.035). Noventa y seis pacientes han fallecido (19 y 77 pacientes respectivamente), con una supervivencia global (SG) a los 5 años de 68% (IC 95%: 54-82%) y 81% (IC 95%: 76-86%) respectivamente (Figura 2). Finalmente, no se observó diferencia en el riesgo de transformación histológica ni en la aparición de segundas neoplasias.

Tabla 1.

Tabla. Principales características clínico-biológicas y evolutivas de los pacientes incluidos en la serie.

| Característica | Expresión en SP (n=56) | Sin expresión en SP (n=248) | p |
|---|------------------------|-----------------------------|--------|
| Edad > 80 años (%) | 22 (39.3) | 96 (38.7) | NS |
| Género (M/F) | 25/31 | 101/147 | NS |
| ECOG > 1, n (%) | 5 (8.9) | 26 (10.5) | NS |
| Síntomas B (%) | 11 (19.6) | 43 (17.3) | NS |
| Histología (%) | | | |
| Grado I | 7/42 (16.7) | 51/198 (25.8) | NS |
| Grado II | 32/42 (76.2) | 113/198 (57.1) | |
| Grado IIIa | 3/42 (7.1) | 34/198 (17.1) | |
| Afección esplénica (%) | 27 (48.2) | 55 (22.17) | <0.001 |
| Masa Bulky (%) | 10 (17.9) | 64 (25.8) | NS |
| Anemia < 12 g/dL (%) | 19 (33.9) | 54 (21.8) | 0.05 |
| Trombocitopenia < 100 × 10 ⁹ (%) | 5 (8.9) | 16 (6.4) | NS |
| LDH elevada (%) | 22 (39.3) | 55 (22.17) | 0.009 |
| β2 microglobulina elevada (%) | 37 (66.1) | 116 (46.8) | 0.004 |
| FLIPI (%) | | | |
| Riesgo bajo | 0/54 | 3/233 (1.3) | NS |
| Riesgo intermedio/alto | 52/52 (100) | 230/233 (98.7) | |
| Tratamiento (%) | | | |
| Abstención terapéutica | 4 (7.2) | 23 (9.3) | NS |
| Quimioterapia | 24 (42.8) | 102 (41.1) | |
| Inmunoterapia/inmunoquimioterapia | 28 (50) | 123 (49.8) | |
| Respuesta completa | 28/52 (50) | 126 (50.8) | NS |
| Transformación (%) | 5 (10.34) | 24 (9.8) | NS |
| SLP 5 años (IC 95%) | 30 (16-44) | 48 (41-55) | 0.035 |
| SG a 5 años | 68 (54-82) | 81 (76-86) | NS |

Conclusiones: Aunque la expresión en sangre periférica se asocia a características clínicas particulares (afección esplénica más frecuente, anemia y aumento de LDH y β2 microglobulina) y una SLP más corta, ello no se traduce en un impacto en la supervivencia global.

CO-011

RITUXIMAB, BENDAMUSTINA, MITOXANTRONE, DEXAMETASONA ADAPTADO A LA RESPUESTA Y MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR EN RECAÍDA O REFRACTARIOS AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON INMUNOQUIMIOTERAPIA. ENSAYO RBMDGELTAM008

Peñalver Párraga Francisco Javier¹, Márquez Navarro José Antonio², Durán Nieto Soledad³, Giraldo Castellano Pilar⁴, Montalbán Sanz Carlos⁵, Ramírez Sanchez María José⁶, Sancho Cia Juan Manuel⁷, Terol Castera María José⁸, Capote Huelva Francisco Javier⁹, Gutierrez García Antonio¹⁰, Sánchez Gonzalez Blanca¹¹, Salar Silvestre Antonio¹¹, Canales Albendea Miguel¹², Caballero Barrigon María Dolores

¹Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, ²Hospital de Basurto, Bilbao, ³Complejo Hospitalario de Jaén, ⁴Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, ⁵Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, ⁶Hospital de Especialidades de Jerez de la Frontera, Cádiz, ⁷Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, ⁸Hospital Clínico Universitario de Valencia, ⁹Hospital Puerta del Mar, Cádiz, ¹⁰Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca, ¹¹Hospital del Mar, Barcelona, ¹²Hospital Universitario La Paz

Objetivos: Evaluar la eficacia y toxicidad del esquema rituximab-bendamustina-mitoxantrone-dexametasona (RBMD) con una estrategia adaptada a la respuesta, seguido de mantenimiento con rituximab (R) en pacientes con Linfoma Folicular recaído o refractario (LF R/R) a una primera línea (PL) de tratamiento con R-quimioterapia (RQT).

Métodos: Estudio multicéntrico fase II. Tratamiento de inducción: R 375mg/m² IV, día 1; bendamustina 90mg/m² IV, días 1 y 2; mitoxantrone

6mg/m² IV, día 1; dexametasona 20mg/día, VO, días 1-5. Ciclos cada 28 días. Evaluación de la respuesta tras 3º ciclo. Si enfermedad estable (EE) o progresión (PE), salen del estudio. Si respuesta completa (RC) o no confirmada (RCnc), se administra 4º ciclo. Si respuesta parcial (RP), se completan 6 ciclos. Si RC, RCnc, o RP tras la inducción, reciben mantenimiento con R 375mg/m²/día, cada 12 semanas por 2 años.

Resultados: 60 pacientes, 50% mujeres, edad 63 años (32-76). Estadio III-IV 70% (42/60). FLIPI intermedio-alto riesgo: 50% (30/60). Refractarios a RQT: 18% (11/60); Recibieron RCHOP en PL 77% (43/60). Mantenimiento tras la PL 43% (26/60). Mediana de ciclos RBMD 4 (1-6). RC/RCnc tras 3 ciclos (RC-3): 27 pacientes. Respuesta tras inducción: RC 58,5% (35/60); RCnc 12% (7/60); RP 18% (11/60); EE 1,5% (1/60); PE 10% (6/60). Respuesta global (RG) 88,5% (53/60). Supervivencia libre de progresión, mediana no alcanzada (NA) (28,28-NA). Supervivencia Global, mediana NA (NA-NA). Mediana de seguimiento 24,41 m. (15,58-30,15). RG tras RBMD en los pacientes que habían recibido mantenimiento tras PL 96% (25/26; RC+RCnc 65%). RG en los que no habían recibido mantenimiento tras PL 94% (32/34; RC+RCnc 82%). Toxicidad hematológica g. 3-4: neutropenia 60% (n=36; 34 pacientes recibieron GCSF); anemia 2% (n=1); trombopenia 4% (n=2). Infecciones g. 3-4: 8% (n=4); neutropenia febril 8% (n=4). Exitus 2/60 (PE ciclo 1; gripe A ciclo 5). Toxicidad no hematológica g. 3-4: reacción infusional 4% (n=2). No reacciones cutáneas. Salidas antes del mantenimiento: no criterios de inclusión (NCI) 2/60; retraso mayor de 4 semanas por protocolo (RPP) 7/60. Iniciaron mantenimiento 44 pacientes (RC-3 24/44). Durante el mantenimiento: PE 8/44 (18%; 5/8 en pacientes RC-4); EE 1/44 (2,5%); NCI 3/44 (7%, todos en RC); RPP 1/44 (2,5%); toxicidad: 1/44 (2,5%, SMD). Respuestas tras mantenimiento: RC 61% (27/44; en pacientes RC-3 65%, 17/26); RCnc 4,5% (2/44); RP 2,5% (1/44). RG: 68% (30/44).

Conclusiones: RBMD es una alternativa efectiva y segura para pacientes con LF R/R que han recibido RQT y R de mantenimiento en primera línea. La estrategia de tratamiento adaptada a la respuesta consigue resultados similares al esquema con 6 ciclos tras el mantenimiento y puede permitir reducir la intensidad, la duración del tratamiento de inducción y minimizar la toxicidad. No se comunicaron reacciones cutáneas posiblemente por la inclusión de dexametasona.

CO-012

LOS PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR (LF) QUE ALCANZAN RESPUESTA COMPLETA (RC) Y LA MANTIENEN A LOS 30 MESES PRESENTAN UNA SUPERVIVENCIA SIMILAR A LA POBLACIÓN GENERAL DE IGUAL EDAD Y SEXO. ESTUDIO DEL GRUPO GELTAMO

Magnano Laura¹, Alonso-Alvarez Sara², Alcobenda Miguel², Rivas-Delgado Alfredo¹, Andrade-Campos Marcio³, Rodríguez Guillermo⁴, Sancho Juan Manuel⁵, Mercadal Santiago⁶, Salar Antonio⁷, Arranz Reyes⁸, Terol María José⁹, Jiménez Ana¹⁰, González de Villambrosia Sonia¹¹, Bello José Luis¹², López Lourdes¹³, Novelli Silvana¹⁴, Muntañola Anna¹⁵, De Cabo Erik¹⁶, Infante María Stefania¹⁷, Pardal Emilia¹⁸, Canales Miguel¹⁹, González Marcos², Martín Alejandro², Caballero M Dolores², López-Guillermo Armando¹

¹Departamento de Hematología, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, ²Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, ³Departamento de Hematología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, ⁴Departamento de Hematología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, ⁵Departamento de Hematología, Hospital H. German Trias i Pujol (ICO), Badalona, ⁶Departamento de Hematología, Hospital Duran i Reynals (ICO), Hospitalet, ⁷Departamento de Hematología, Hospital del Mar, Barcelona, ⁸Departamento de Hematología, Hospital de la Princesa, Madrid, ⁹Departamento de Hematología, Hospital Clínico de Valencia, Valencia, ¹⁰Departamento de Hematología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, ¹¹Departamento de Hematología, Hospital Valdecilla Santander, ¹²Departamento de Hematología, Hospital de Nuestra Señora de la Esperanza, Santiago de Compostela, ¹³Departamento de Hematología, Hospital MD Anderson, Madrid, ¹⁴Departamento de Hematología, Hospital Sant Pau, Barcelona, ¹⁵Departamento de Hematología, Hospital Universitario Mutua de Terrassa, ¹⁶Departamento de Hematología, Hospital del Bierzo, Ponferrada, ¹⁷Departamento de Hematología, Hospital infanta Leonor, Madrid, ¹⁸Departamento de Hematología, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, ¹⁹Departamento de Hematología, Hospital Universitario La Paz, Madrid

Introducción: El LF es un linfoma indolente caracterizado por una larga supervivencia pero con frecuentes recaídas. En pacientes que requieren tratamiento, el uso de inmunoquimioterapia permite altas tasas RC con

mejoría importante de la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). Recientemente se ha sugerido que la RC a 30 meses (RC30) sería predictora de larga SLP y que los pacientes en RC30 tendrían un excelente pronóstico. El objetivo del presente trabajo fue estudiar la población de pacientes que alcanza RC30 en comparación a los restantes y analizar la SG respecto a la población general.

Pacientes y Métodos: Mil nueve pacientes diagnosticados de LF (M/V, 530/463; edad mediana, 58 años) en 20 centros españoles entre enero del 2000 y enero del 2015 fueron incluidos en el estudio. El 31% de los pacientes presentaba FLIPI de alto riesgo. En 101 pacientes se adoptó abstención terapéutica, mientras 908 pacientes recibieron tratamiento tras el diagnóstico. El 70% de ellos recibieron inmunoterapia y 236 pacientes recibieron mantenimiento. Se analizó la SG estableciendo un "land-mark" a 30 meses del diagnóstico en los siguientes grupos: 1) pacientes en RC que la mantienen a los 30 meses (RC30), 2) pacientes en RC que progresan antes de los 30 meses (RCprog), 3) pacientes en RP tras la inducción (RP) y 4) pacientes con respuesta menor a RP tras la inducción (Prog). Por último, se analizó la supervivencia relativa de los diferentes grupos respecto a una población española de igual edad y sexo con un "land-mark" a 30 meses del diagnóstico.

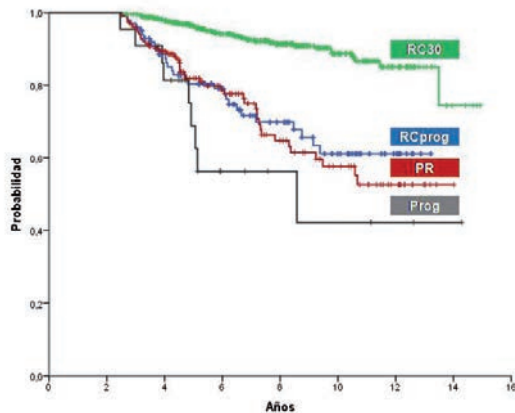


Figura 1.

Tabla 1.

| Características | RC30 (n=506) | RCprog (n=146) | RP (n=186) | Prog (n=61) | P |
|--|--------------|----------------|------------|-------------|--------|
| Edad >60 años | 190 (38%) | 59 (40%) | 90 (48%) | 39 (64%) | <0,001 |
| MF, n | 219/287 | 75/71 | 95/91 | 26/35 | NS |
| Grado histológico 3* | 85 (17%) | 23 (16%) | 31 (17%) | 15 (25%) | NS |
| Estadio Ann Arbor IV | 266 (53%) | 85 (58%) | 137 (74%) | 46 (75%) | <0,001 |
| β2-microglobulina elevada | 127 (25%) | 48 (33%) | 90 (48%) | 26 (43%) | <0,001 |
| FLIPI alto riesgo | 108 (21%) | 47 (32%) | 82 (44%) | 32 (52%) | <0,001 |
| SG 5 años (%) | 96% | 80% | 82% | 69% | <0,001 |
| Reducción expectativa vital 5 años (Supervivencia relativa) | 0 | 25% | 20% | 40% | <0,001 |
| Reducción expectativa vital 10 años (Supervivencia relativa) | 0 | 35% | 42% | 55% | <0,001 |

Resultados: De los 900 pacientes evaluables, 72% lograron una RC, 21% una RP y 8% presentaron fracaso terapéutico. Tras una mediana de seguimiento para pacientes vivos de 6,5 años, 331 pacientes recayeron con una SLP a 5 años de 62%. En total, 227 pacientes fallecieron durante el seguimiento con una SG a 5 años de 82%. A los 30 meses del diagnóstico, resultaron evaluables 783 casos: RC30, 506; RCprog, 100; RP, 155 y Prog, 22, ya que los restantes habían fallecido o el seguimiento era 60 años, β2 microglobulina elevada y FLIPI de alto riesgo se asociaron a peor SG en este grupo de pacientes (p<0,01). La supervivencia relativa de los pacientes RC30 no fue significativamente diferente de la población general de la misma edad y sexo (Tabla). En particular, la supervivencia similar a la población general se mantiene para el grupo de pacientes de más de 60 años.

Conclusiones: Los pacientes con LF que alcanzan RC y la mantienen a los 30 meses del diagnóstico presentan una SG similar a la población general española de la misma edad y sexo.

CO-013

DURACIÓN DE LA RESPUESTA EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR (LF) TRAS LAS SUCESIVAS FASES DE TRATAMIENTO EN LA ERA DEL RITUXIMAB

Magnano Laura¹, Rivas-Delgado Alfredo¹, Dlouhy Ivan¹, Rovira Jordina¹, Martínez-Trillos Alejandra¹, Gine Eva¹, Delgado Julio¹, Baumann Tycho¹, González Blanca², Martínez Antonio², Balague Olga², Villamor Neus², Campo Elías², López-Guillermo Armando¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Clínic, ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic

Introducción: LF es un linfoma indolente caracterizado por una larga supervivencia pero con frecuentes recaídas. El curso clínico clásico de estos pacientes antes del uso de rituximab mostraba una duración cada vez más corta de la respuesta en cada recaída. Sin embargo, hay pocos estudios que analicen el patrón de recaídas y la duración de la respuesta tras la introducción del rituximab. El objetivo del presente estudio fue analizar la duración de la respuesta en cada fase de la enfermedad en pacientes con LF tratados en la era del rituximab.

Figura 1

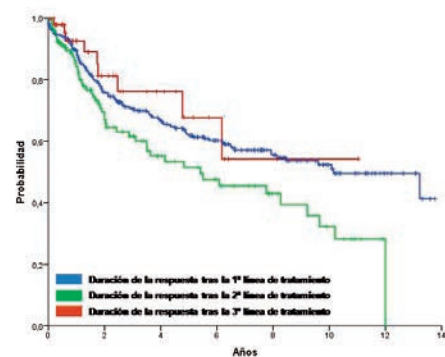


Figura 1.

Figura 2

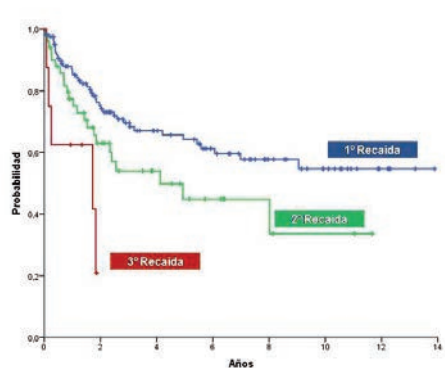


Figura 1.

Métodos: Trescientos setenta pacientes diagnosticados de LF (edad mediana, 58 años; 164V/206M) entre 2001 y 2015 en una única institución fueron incluidos en el presente estudio. Pacientes diagnosticados de LF grado 3b, con un componente de linfoma difuso de célula grande, LF primarios cutáneos o duodenales fueron excluidos del estudio. Se analizaron las principales características clínico-biológicas y evolutivas haciendo especial hincapié en el patrón de recaídas y la duración de la respuesta tras cada tratamiento.

Resultados: Ciento ochenta y ocho pacientes recibieron tratamiento basados en antraciclinas (R-CHOP/CHOP), 63 recibieron regímenes basados en fludarabina (R-FCM/FCM), 35 recibieron rituximab en monoterapia, y 46 casos recibieron otros tratamientos. En total, un 85% de los pacientes fueron tratados con rituximab. Setenta y cuatro casos

(20%) fueron manejados inicialmente con conducta expectante de los cuales 38 nunca recibieron tratamiento. La tasa de respuesta global fue del 94%, con 239 pacientes en respuesta completa y 69 en respuesta parcial. Tras una mediana de seguimiento para pacientes vivos de 6,6 años, 122 (37%) pacientes habían recaído con una SLP a los 5 años de 65% (IC 95%: 60-70%). De ellos, 71 pacientes (21%) presentaron 1 recaída, 51 casos (15%) presentaron 2 recaídas y 9 casos (3%) 3 recaídas. La duración mediana de la respuesta fue de 10,1 años (8-12,6) para el tratamiento inicial, de 5,4 años (1,5-9,2) para el tratamiento de segunda línea y no se alcanzó para el tratamiento de tercera línea (Tabla y Figura 1). La supervivencia mediana desde el momento de la recaída no se alcanzó tras la primera recaída, fue de 4,1 años (0,75-7,5) desde la segunda recaída y 1,7 años (0,6-4,5) desde la tercera recaída (p=0,01) (Figura 2). La supervivencia global de la serie a los 5 años fue del 86% (IC 95%: 82-90%).

Tabla 1.

| | 1ª línea de tratamiento (n=370) | 2ª línea de tratamiento (n=122) | 3ª línea de tratamiento (n=50) |
|---|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Tratamiento | | | |
| R- quimioterapia/Rituximab monoterapia | 90% | 84% | 82% |
| Trasplante autólogo | 0 | 12% | 28% |
| Trasplante alogénico | 0 | 2% | 20% |
| Respuesta | | | |
| RC | 73% | 59% | 51% |
| RP | 21% | 18% | 12% |
| Fallo | 6% | 23% | 37% |
| Duración mediana de la respuesta, años | 10,1 | 5,4 | No alcanzada |
| SG mediana desde recaída, años | No alcanzada | 4,1 (0,7-7,5) | 1,7 (0,6-4,56) |

Conclusiones: Los pacientes con LF tratados en la era rituximab presentan disminución de la duración de la respuesta tras la primera recaída. Sin embargo, la duración mediana de la respuesta tras la 2ª recaída no se alcanza debido, probablemente, al uso del autotrasplante y/o alotrasplante en 2ª recaída. La supervivencia tras cada recaída disminuye debido a la mayor proporción de fallos de tratamiento con las sucesivas recaídas.

CO-014

INCIDENCIA E IMPACTO PRONÓSTICO DE LAS NEOPLASIAS SECUNDARIAS EN ENFERMOS CON LF LINFOMA FOLICULAR (LF) SOMETIDOS A UN TRASPLANTE AUTOLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TAPH). UN ANÁLISIS CON MUY LARGO SEGUIMIENTO DEL REGISTRO GELTAMO

Jiménez Ubieta Ana¹, Grande García Carlos², Caballero Dolores³, Yañez Lucrecia⁴, Novelli Silvana⁵, Hernández García Miguel T⁶, Manzanares María⁷, Arranz Reyes⁸, Ferreiro José Javier⁹, Bobillo Sabella¹⁰, Mercadel Santiago¹¹, Galeo Andrea¹², López Jiménez Javier¹³, José María Moraleda¹⁴, Vallejo Carlos¹⁵, Albo Carmen¹⁶, Pérez Elena¹⁷, Marrero Carmen¹⁸, Magnano Laura¹⁹, Palomera Luis²⁰, Jarque Isidro²¹, Coria Erica²², López Guillermo Armando¹⁹, Salar Antonio²³, Lahuerta Palacios Juan José

¹Hospital Universitario 12 de Octubre, ²Hospital Universitario 12 de Octubre, ³Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca, ⁴Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, ⁵Hospital Universitario Sant Pau, Barcelona, ⁶Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, ⁷Hospital Universitario de Jerez, Jerez, ⁸Hospital Universitario La Princesa, Madrid, ⁹Hospital Universitario Donostia-Aránzazu, San Sebastián, ¹⁰Hospital Universitario Vall de Hebrón, Barcelona, ¹¹Hospital Universitario de Bellvitge, l'Hospitalet de Llobregat, ¹²Hospital Universitario A Coruña, A Coruña, ¹³Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, ¹⁴Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, ¹⁵Hospital Central de Asturias, Asturias, ¹⁶Hospital Universitario de Vigo, Vigo, ¹⁷Hospital Universitario Morales de Messeguer, Murcia, ¹⁸Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Tenerife, ¹⁹Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, ²⁰Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, ²¹Hospital Universitario la Fe, Valencia, ²²Hospital Clínico San Carlos, Madrid, ²³Hospital del Mar, Barcelona.

Introducción: El TAPH es una terapia usada frecuentemente como tratamiento de consolidación en enfermos con LF que ha contribuido a modificar su historia natural. La incidencia de 2as neoplasias tras el TAPH es un tema de preocupación y ha favorecido que muchos grupos desaconsejen su uso. Esta incidencia es muy variable entre los diferentes estudios debido a diferentes edades, líneas pre y post-TAPH, tipo de acondicionamientos o medianas de seguimiento, más que al procedimiento en sí.

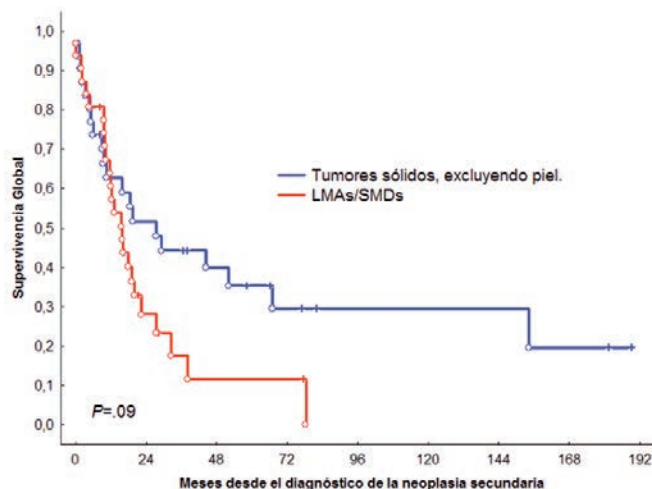


Figura 1.

Métodos: Se evalúa la incidencia de 2as neoplasias, los factores asociados a su desarrollo y la supervivencia de 655 enfermos con LF incluidos en el registro GELTAMO trasplantados entre 1989-2007 con una mediana de seguimiento de 12 años desde el TAPH y 14.2 desde el diagnóstico del LF. Las características de los enfermos aparecen en la tabla 1. El riesgo de desarrollar una 2ª neoplasia se calculó mediante la incidencia estandarizada (RIE) dividiendo el nº de neoplasias observadas per el nº esperado en la población española machheada según sexo usando los datos crudos de la población española del año 2008.

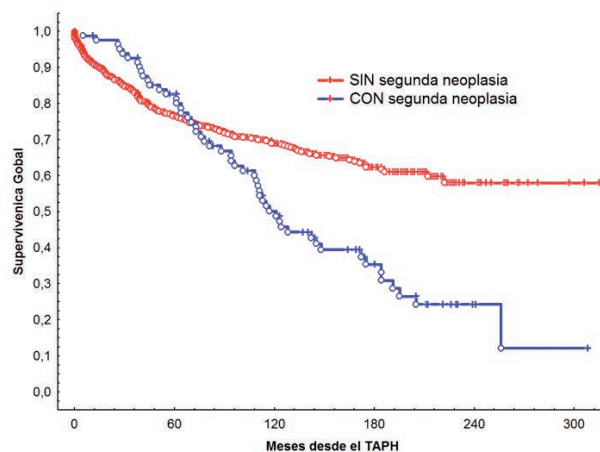


Figura 1.

Resultados: La mediana de SG es 21.3 años desde el TAPH y 22.6 desde el diagnóstico del LF. 83 enfermos (12.75%) desarrollaron un total de 85 neoplasias. El 50.5% fueron tumores sólidos (incluyendo 7 tumores de piel), el 43% LMAs/SMDs, 1 LLA, 1 LMC, 1 EH y 3 casos no especificados. La incidencia acumulada a los 5, 10 y 15 años fue del 5.6%, 9.6% y 11.7% (2.1%, 3.8% y 5.1% para tumores sólidos y 2.8%, 4.8% y 5.1% para LMAs/SMDs). La mediana de tiempo desde el TAPH hasta su aparición es 5.5 años; 4,2 años para LMA/SMD y 8,8 años para tumores sólidos. La RIE es de 2.7 (2.6-2.8); y tan solo 1.3 (1.27-1.37) para sólidos. El sexo masculino y el uso de médula ósea se asociaron a un aumento del riesgo de 2ª neoplasia (P=.1). No hubo diferencias en función del uso de antraciclinas, fludarabina, rituximab, acondicionamiento, nº de líneas previo al TAPH, estado del LF o tiempo diagnóstico-TAPH. La mediana de SG de los pacientes con 2ª neoplasia es 12 años desde el diagnóstico

del LF y de 10 años desde el TAPH [14.5a tumores sólidos y 8a LMA/SMDs (P=.01)] y 1,5 años desde el diagnóstico de la neoplasia [2.3a tumores sólidos y 1.25a para LMA/SMDs(P=.09)], respectivamente.

Tabla 1.

| Características | Pacientes (n=655) |
|--|-------------------|
| Edad al diagnóstico, años | 47 (18-73) |
| Sex | |
| Hombre | 330 (50%) |
| Mujer | 325 (50%) |
| ECOG | |
| 0-1 | 509/592 (86%) |
| ≥2 | 83/592 (14%) |
| FLIPI 1 | |
| Bajo | 108/330 (33%) |
| Intermedio | 120/330 (36%) |
| Alto | 102/330 (31%) |
| FLIPI 2 | |
| Bajo | 69/312 (22%) |
| Intermedio | 118/312 (38%) |
| Alto | 125/312 (40%) |
| Tiempo desde diagnóstico LF hasta el TAPH, años | |
| ≤1 | 176/638 (28%) |
| >1 | 462/638 (72%) |
| Rituximab previo al TAPH | |
| Sí | 184/620 (30%) |
| No | 436/620 (70%) |
| Irradiación Corporal Total | |
| Sí | 109/613 (18%) |
| No | 504/613 (82%) |
| SP como Fuente de progenitores | |
| Sí | 517/604 (86%) |
| No | 87/604 (14%) |

Conclusiones: Este estudio, con el mayor seguimiento reportado e incluyendo enfermos trasplantados en la era del rituximab, indica que los enfermos con LF sometidos a un TAPH tienen un mayor riesgo, aunque no excesivo en el caso de las neoplasias sólidas, de desarrollar una 2ª neoplasia en comparación con la población macheada. Sin embargo esta incidencia no es superior a la publicada en otras series de LF no trasplantados. Un pequeño porcentaje de enfermos acondicionados con ICT y un considerable nº de pacientes trasplantados de manera precoz pueden explicar estos buenos **Resultados:** Tras el diagnóstico de la neoplasia el pronóstico es infausto, y por ello es necesario seleccionar cuidadosamente a los candidatos al TAPH.

Síndromes linfoproliferativos crónicos

CO-015

EL CARIOTIPO COMPLEJO Y LAS DELECCIONES DE TP53 APORTAN UN PRONÓSTICO ADVERSO EQUIVALENTE EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC)

Puiggros Anna¹, Collado Rosa², Calasanz María José³, Ortega Margarita⁴, Ruiz-Xivillé Neus⁵, Rivas-Delgado Alfredo⁶, Luño Elisa⁷, González Teresa⁸, Navarro Blanca⁹, García-Malo María Dolores¹⁰, Valiente Alberto¹¹, Hernández José Ángel¹², Piñan María Ángeles¹³, Salido Marta¹⁴, Ferrer Ana¹, Abrisqueta Pau², Gimeno Eva¹, Abella Eugènia², Ferrá Christelle⁵, Terol María José¹, Ortuño Francisco¹, Costa Dolors⁶, Bosch Francesc¹⁰, Delgado Julio¹¹, Espinet Blanca⁷

¹Laboratori de Citogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia i Servei d'Hematologia Clínica, 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, ³Servicio de Hematología, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia, ⁴Servicio de Citogenética, Departamento de Genética, Universidad de Navarra, Pamplona, ⁵Laboratorio de Citogenética y Servicio de Hematología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, ⁶Servei Laboratori Hematologia, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras (IJC), Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, ⁷Secció d'Hematopatologia, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques Augustí Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, Barcelona, ⁸Servicio de Hematología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, ⁹Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. Santiago de Compostela, ¹⁰Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario de Valencia, ¹¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia, ¹²Servicios de Genética y Hematología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, ¹³Servicio de Hematología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, ¹⁴Servicio de Hematología, Hospital de Cruces, Bilbao

Introducción: En LLC, el cariotipo complejo (CK) confiere mal pronóstico, tanto en pacientes tratados con quimioinmunoterapia como con los nuevos fármacos. Sin embargo, sólo el 28-50% de pacientes con CK tiene delecciones de TP53 [delTP53]. Los objetivos fueron: 1. Describir el perfil clínico-biológico de los pacientes con LLC y linfocitosis B monoclonal (LBM) en relación con la complejidad cariotípica 2. Comparar la evolución clínica de los pacientes con CK sin FISH de alto riesgo (delTP53 y/o delATM, FISH-AR), y aquellos con FISH-AR sin CK.

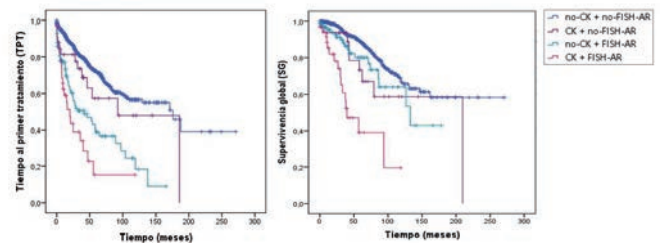


Figura 1.

Métodos: De 2.756 pacientes de la BD LLC/LBM del GCECGH y GELLC, se seleccionaron aquellos con cariotipo al diagnóstico o pre-tratamiento. Se compararon datos clínico-biológicos de los pacientes con CK (=3 anomalías) y aquellos con cariotipo normal o <3 anomalías [no-CK]. Se analizó el tiempo hasta el primer tratamiento (TPT) y la supervivencia global (SG) según la presencia de CK y/o FISH-AR.

Resultados: De 1.149 pacientes con cariotipo disponible (703H/446M, edad 67a), 38,1% presentaron cariotipo alterado y 82 de ellos presentaron CK. El grupo CK mostró enfermedad más avanzada y agresiva (Tabla). Además, el grupo CK presentó TPT (119m vs 43m, P<0,001) y SG (163m vs 93m, P<0,001) inferiores. De forma destacable, sólo 29/78 pacientes (37,2%) con delTP53 mostraron CK. En el grupo delTP53, el CK mantenía el impacto negativo en la SG (132m vs 38m; p<0,001). La categorización de los pacientes según presencia de CK y/o FISH-AR permitió estratificar el TPT (Figura): mientras el grupo con CK y FISH-AR mostró el peor SG (39m), no se observaron diferencias significativas en

la SG de los pacientes con un único marcador de riesgo citogenético (CK o FISH-AR) (Figura). La SG de los pacientes con CK sin delTP53 fue similar a la de aquellos con delTP53 sin CK (209m vs 133m; P=0,795). En el análisis multivariado para TPT y SG, tanto el CK como las delATM y delTP53 mantuvieron la significancia estadística (HR para SG: 2,6; 2,1 y 2, respectivamente; p<0,001). En los CK destacaban 15 pacientes con +12,+18,+19 y sin FISH-AR; aunque presentaban TPT similar a otros CK, la SG fue significativamente superior al resto de CK (no alcanzada vs 79m y 39m, sin o con FISH-AR, respectivamente; P=0,009).

Tabla 1.

| Característica | CK | no-CK | P |
|--------------------------|----------|----------|--------|
| Estadio Binet B/C | 23% | 12% | 0,008 |
| LDH | 379 UI/L | 304 UI/L | <0,001 |
| β2-microglobulina | 2,8 mg/L | 2 mg/L | <0,001 |
| Positividad CD38 (>30%) | 38% | 21% | <0,001 |
| Positividad ZAP70 (>20%) | 50% | 33% | <0,001 |
| Trisomía 12 (FISH) | 32% | 18% | <0,001 |
| delATM (FISH) | 19% | 7% | 0,001 |
| delTP53 (FISH) | 42% | 6% | <0,001 |

Conclusiones: 1. El CK se asocia a enfermedad avanzada y marcadores de mal pronóstico; sin embargo, sólo el 42% presentan delTP53. 2. La evolución clínica de los pacientes con CK sin delTP53 es equivalente a la de aquellos con delTP53 sin CK. 3. Los pacientes con CK son heterogéneos: es necesario establecer qué pacientes con CK podrían beneficiarse de nuevas estrategias terapéuticas

Agradecimientos: P111/01621;P115/00437;RD12/0036/0044,FEDER; 2014/SGR585.

CO-016

LAS MUTACIONES GENÉTICAS PERMITEN DEFINIR MEJOR EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA CON CARACTERÍSTICAS DE BUEN PRONÓSTICO

Hernández-Sánchez María¹, Robledo Cristina¹, Quijada Miguel¹, Rodríguez-Vicente Ana E¹, Montañó Adrián¹, Martín Ana-África¹, Lumbrales Eva¹, Pujante Sandra¹, Vidal-Manceño María-Jesús², Galende Josefina³, Vargas Manuel⁴, Alonso José-María⁵, Alcoceba Miguel¹, Queizán José-Antonio⁶, De la Fuente Ignacio⁷, Aguilar Carlos⁸, García de Coca Alfonso⁹, Labrador Jorge¹⁰, Ferrer-Garrido Gonzalo¹¹, Delgado-Beltrán María-Pilar¹¹, Benito Rocío¹, Hernández José Ángel¹², González Marcos¹, Hernández-Rivas Jesús-María¹

¹Servicio de Hematología, IBSAL, IBMCC, Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca-CSIC, Hospital Universitario, Salamanca, España.

²Servicio de Hematología, Hospital Virgen Blanca, León, España. ³Servicio de Hematología, Hospital del Bierzo, Ponferrada, León, España. ⁴Servicio de Hematología, Hospital de Jario, Asturias, España. ⁵Servicio de Hematología, Hospital Río Carrión, Palencia, España. ⁶Servicio de Hematología, Hospital General, Segovia, España. ⁷Servicio de Hematología, Hospital Río Hortega, Valladolid, España. ⁸Servicio de Hematología, Hospital Santa Bárbara, Soria, España. ⁹Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España. ¹⁰Servicio de Hematología, Hospital Universitario, Burgos, España. ¹¹Servicio de Hematología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España. ¹²Servicio de Hematología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Objetivos: 1) Analizar mediante secuenciación masiva (NGS) las mutaciones de un panel de genes en los pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC). 2) Evaluar el pronóstico de las mutaciones en los pacientes de LLC profundizando en los grupos con características de buen pronóstico.

Métodos: Se analizó el estado mutacional de 6 genes mediante NGS de amplicones en 147 pacientes con LLC, al diagnóstico o previo al tratamiento. En esta serie, el 70,1% de las LLCs presentaban estadios de Binet A y 53% tenían delección de 13q. Se seleccionaron 6 genes que aparecen mutados de manera recurrente en la LLC (TP53, NOTCH1, SF3B1, XPO1, MYD88 y FBXW7). La sensibilidad de esta técnica permitió la detección de variantes presentes en =2% de las células. Todas las mutaciones fueron validadas por otros métodos de secuenciación.

Resultados: 1.El 37,4% de los pacientes de LLC (55/147) presentaron mutaciones en alguno de los genes analizados. La frecuencia de genes mutados en este grupo de enfermos fue del 16,3% para NOTCH1, 10,2% para SF3B1, 6,8% para TP53, 4,8% para XPO1, 3,4% para FBXW7, y 1,4% para MYD88.Los enfermos con algún gen mutado (excepto MYD88) progresaron más que los pacientes que no presentaron mutaciones (60,0% vs 38,2%; P=0,05). Además, los enfermos de LLCs con mutaciones (excepto MYD88) presentaron menor tiempo hasta el primer tratamiento (TPT) que los casos sin mutaciones (30meses vs 88meses; P=0,006).Las mutaciones de MYD88, asociadas con buen pronóstico, estaban presentes en LLCs con IGHVmutado y 13q-. 2.El 23,6% de las mutaciones detectadas afectaban a =15% de las células, por lo que no se habrían podido detectar por secuenciación convencional Sanger.Los pacientes con mutaciones en =15% de sus células también presentaron un TPT menor que los enfermos sin mutaciones (18meses vs 88meses; P=0,018), y similar a los que tenían mutaciones en >15% de sus células (P=0,370). Además, el 14,5% de las LLCs mutadas presentaron dos mutaciones.Los enfermos con más de una mutación tenían un menor TPT que los casos con una mutación (7meses vs 31meses). 3.En los pacientes con estadios A de Binet, el 32,8% presentaron mutaciones en alguno de los genes analizados. De manera interesante, dentro de este grupo, los enfermos con mutaciones (excepto MYD88) presentaron menor TPT que las LLCs sin mutaciones (31meses vs 131meses; P<0,001). Además, en las LLCs con 13q- como alteración única y mutaciones genéticas, el TPT también fue menor que en los enfermos sin mutaciones (P=0,002). Por el contrario, en los pacientes con alteraciones citogenéticas de mal pronóstico (17p-/11q-),sólo las mutaciones de TP53 permitieron clasificarlos en 2 subgrupos con un TPT significativamente diferente (TP53 wild-type: 36meses vs TP53mutado: 7meses;P=0,05)

Conclusiones: 1).Los enfermos de LLC con mutaciones en TP53, NOTCH1, SF3B1, XPO1 o FBXW7 presentan un peor pronóstico que los pacientes sin mutaciones. 2).Las técnicas de NGS de alta sensibilidad permiten identificar las mutaciones presentes en un bajo porcentaje de células (que no serían detectables mediante secuenciación convencional), y que también se asocian con un TPT menor. 3).En los pacientes LLCs con características de buen pronóstico (Binet A y 13q-), las mutaciones ayudan a definir el pronóstico y estratificar mejor a los enfermos.

Financiación: P115/01471y Junta de Castilla y León(MHS).

CO-017

VALIDACIÓN DEL NCCN-IPi PARA EL PRONÓSTICO DEL LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE (LBDCG) EN UNA SERIE DE 1848 PACIENTES. LA INCLUSIÓN DE LA β2MICROGLOBULINA (β2MCG) RESULTA EN UN ÍNDICE CON MEJOR DISCRIMINACIÓN, EL GELTAMO-IPi

Díaz-López Antonio¹, Dlouhy Ivan², Alonso Sara³, Rovira Jordina³, López-Guillermo Armando³, Martín Alejandro³, Sancho Juan Manuel⁴, García Olga⁴, Sanchez Jose M⁵, Novelli Silvana⁶, Salar Antonio⁷, Gutiérrez Antonio⁸, Rodríguez-Salazar María J⁹, Bastos Mariana¹⁰, Domínguez Juan F¹¹, Fernández Rubén¹², González de Villambrosia Sonia¹³, Queizán José A¹⁴, Córdoba Raúl¹⁵, De Oña Raquel¹⁶, López Andrés¹⁷, Rodríguez José¹⁶, Abraira Víctor¹⁸, García Juan F¹, Montalbán Carlos¹⁹

¹Servicio de Investigación Traslacional, MD Anderson Cancer Center, Madrid, ²Hospital Clinic, Barcelona, ³Servicio de Hematología, Hospital Universitario de IBSAL, Salamanca, ⁴Servicio de Hematología, Hospital Germans Trias I Pujol, ICO, Badalona, ⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, ⁶Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona, ⁷Servicio de Hematología, Hospital del Mar, Barcelona, ⁸Servicio de Hematología, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, ⁹Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, ¹⁰Servicio de Hematología, Hospital Gregorio Marañón, ¹¹Servicio de Hematología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, ¹²Servicio de Hematología, Hospital de Cabuñes, Gijón, ¹³Servicio de Hematología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, ¹⁴Servicio de Hematología, Hospital General de Segovia, ¹⁵Servicio de Hematología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, ¹⁶Servicio de Hematología, MD Anderson Cancer Center, Madrid, ¹⁷Servicio de Hematología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, ¹⁸Hospital Universitario Ramón y Cajal. Fundación IRYCIS, Madrid, ¹⁹Patología, MD Anderson Cancer Center, Madrid

El NCCN-IPi para pacientes con LBDCG tratados con rituximab (R) y quimioterapia (QT) ha demostrado mejor efecto pronóstico que el IPi (Blood 2014;123;837).

Objetivos: Validar el NCCN-IPI e investigar el efecto pronóstico de añadir nuevos factores a los del NCCN-IPI, en una serie larga de LBDCG en España tratados con R+QT.

Métodos: El presente estudio retrospectivo ha recogido 2156 pacientes con LBDCG diagnosticados y tratados inicialmente con QT-R en 20 hospitales participantes en el GELTAMO. Después de depurar las bases de datos individuales se obtuvo una serie final de 1848 pacientes. Se utilizaron los grupos pronósticos del NCCN-IPI para valorar su discriminación y compararlos con el IPI. Posteriormente, a las variables del NCCN-IPI, edad, LDH, PS, Estadio III/IV y afectación extranodal en localizaciones concretas (SNC, Médula, Tracto GI, Pulmón, Hígado), se añadieron elevación sérica de β_2 mcg, presentación primaria extranodal y el tratamiento más intenso que R-CHOP. La serie se dividió en dos cohortes: en la de exploración (1230 pacientes) se desarrolló un índice pronóstico utilizando regresión de Cox para supervivencia global (SG). Se utilizaron Kaplan Meyer y log-rank test para las curvas de supervivencia y su comparación. El índice obtenido se validó en la otra cohorte independiente (618 pacientes) y posteriormente se comparó con el NCCN-IPI y el IPI utilizando el Estadístico de Calibración de la Reclasificación (ECR), que es una modificación de test de Hosmer-Lemeshow en el que una p NO significativa indica buen ajuste.

pronóstico se confirmó en la cohorte de validación. Utilizando todos los pacientes con datos de la serie (n=1672), el GELTAMO-IPI separó 4 grupos con S-5ª significativamente diferente: 93% (RB), 79% (RBI), 66% (RAI) y 39% (RA) (Tabla y Figura). El ECR demostró que el GELTAMO-IPI ($\chi^2=9.54$; $p=0.299$) tuvo mejor discriminación que el NCCN-IPI ($\chi^2=16.40$; $p=0.037$).

Conclusiones: El efecto pronóstico del NCCN-IPI se valida en esta serie, pero no identifica un grupo de verdadero alto riesgo. El GELTAMO-IPI, que incluye β_2 mcg, tiene mejor discriminación que el NCCN-IPI, identifica una población de peor riesgo real y no está influido por la presentación extranodal, ni por el tratamiento intenso.

Supervivencia global a 5 años (n=1672)

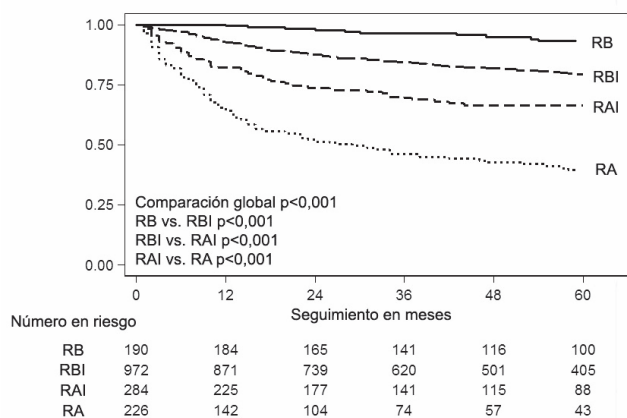


Figura 1.

Tabla 1.

| | Serie NCCN | | Serie GELTAMO | | | | | |
|------------|-------------------|------------------------|---------------|-------|--------------|-------|---------------|-------|
| | IPI 5-aSG (n%) | NCCN-IPI 5-aSG (n%) | IPI | | NCCN-IPI | | GELTAMO-IPI | |
| | | | Score* (n%) | 5-aSG | Score** (n%) | 5-aSG | Score*** (n%) | 5-aSG |
| RB | 90 (38%) | 96 (19%) | 0-1 (34%) | 88 | 0-1 (13%) | 93 | 0 (11%) | 93 |
| RBI | 77 (26%) | 82 (42%) | 2 (23%) | 77 | 2-3 (35%) | 83 | 1-3 (58%) | 79 |
| RAI | 62 (22%) | 64 (31%) | 3 (25%) | 68 | 4-5 (37%) | 67 | 4 (17%) | 66 |
| RA | 54 (14%) | 33 (8%) | 4-5 (19%) | 51 | ≥6 (16%) | 49 | ≥5 (14%) | 39 |

(n%) Porcentaje de pacientes en cada categoría

* Puntuación que definen categoría según IPI

** Puntuación que definen categoría según NCCN-IPI

*** Puntuación que definen categoría según GELTAMO-IPI

Resultados: El NCCN-IPI identificó significativamente 4 grupos de riesgo, pero no un grupo de verdadero alto riesgo (grupo alto riesgo tuvo SG a 5 años [S-5ª] de 49%) (Tabla). En la serie de exploración las localizaciones extranodales incluidas en el NCCN-IPI, la presentación primaria extranodal y los tratamientos más intensos que R-CHOP no tuvieron significación pronóstica, pero sí el resto de las variables. El modelo final incluyó estas variables y β_2 mcg normalizada, con una estratificación y una puntuación definidas por los hazard ratios: edad (PS (0-1:0 pts; 2:1 pts;=2: 2 pts), elevación LDH y de β_2 mcg y estadio III-IV (1 punto cada una), resultando en un índice (el GELTAMO-IPI) con un máximo de 7 puntos, capaz de separar 4 grupos de riesgo: RB (0 pts), RBI (1-3 pts), RAI (4 pts), RA (=5 pts) con S-5ª significativamente diferentes; este efecto

Linfomas

CO-018

LA EVALUACIÓN DE ALTERACIONES EN LOS GENES TP53, TCF3, ID3 Y GNA13 MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA Y MICROARRAYS PERMITE IDENTIFICAR LESIONES GENÓMICAS ASOCIADAS CON MENOR SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON LINFOMA DE BURKITT TRATADOS CON BURKIMAB

Forero-Castro Maribel¹, Robledo Cristina², Lumbreras Eva², Hernández-Sánchez Jesús María², Benito Rocio², Ribera Jordi³, Escoda Lourdes⁴, Barba Pere⁵, Olivier Carmen⁶, Tormo Mar⁷, Menárguez Javier⁸, Carrillo Estrella⁹, De la Fuente Ignacio¹⁰, Grande Carlos¹¹, García de Coca Alfonso¹², García Juan Luis¹³, González-Briones Sara², Ribera Josep-María, Hernández-Rivas Jesús María¹⁴

¹Escuela de Ciencias Biológicas (GEBIMOL), Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (UPTC), Tunja, Colombia, ²Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, IBSAL, IBMCC-Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca Servicio de Hematología, IBSAL- Hospital Universitario de Salamanca., ³H. Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona), ⁴H. Joan XXIII de Tarragona (Tarragona), ⁵H. Vall d'Hebron (Barcelona), ⁶H. General de Segovia (Segovia), ⁷H Clínico de Valencia, ⁸H. Gregorio Marañón (Madrid), ⁹H. Virgen del Rocío (Sevilla), ¹⁰H. Río Hortega (Valladolid), ¹¹H. 12 de Octubre (Madrid), ¹²H. Clínico (Valladolid), ¹³Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León (IESCYL), ¹⁴Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, IBSAL, IBMCC-Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca Servicio de Hematología, IBSAL- Hospital Universitario de Salamanca. Servicio de Hematología, IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca.

Introducción: El Linfoma/leucemia de Burkitt (LB) es una neoplasia de linfocitos B maduros muy agresiva que además de presentar los reordenamientos del gen C-MYC, presenta lesiones genómicas secundarias de las que se dispone de poca información sobre su valor pronóstico, especialmente en los enfermos con LB tratados con poliquimioterapia intensiva y rituximab. **Objetivos:** Identificar mediante NGS y aCGH las mutaciones somáticas y las ganancias y pérdidas de material genómico en los genes TP53, TCF3, ID3 y GNA13 en pacientes con LB tratados con poliquimioterapia intensiva y rituximab (Burkimab) y evaluar su implicación a nivel pronóstico.

Métodos: Se analizaron 19 pacientes de LB. Todos los enfermos tenían reordenamiento del gen C-MYC demostrado por citogenética y/o FISH. El ADN se extrajo a partir de células fijadas en carnoy (15 casos) y de tejido en parafina (4 casos). Mediante secuenciación masiva (NGS) de amplicones en el sistema Junior 454 FLX (Roche), se secuenciaron 15 exones (E) por caso, reconocidos como regiones hot spot: TP53 (E4-E11), ID3 (E1), TCF3 (E17-E18), GNA13 (E2-E4). Los resultados de la secuenciación se analizaron mediante el programa AVA y JSI. Para el estudio de aCGH los ADN se hibridaron en la plataforma de aCGH de 12X135K de NimbleGen Roche. El análisis de los datos se realizó mediante el programa GISTIC. Los resultados de NGS y aCGH se relacionaron con las variables clínicas y biológicas y con los estudios citogenéticos y moleculares.

Resultados: Un total de 18 mutaciones fueron observadas en 12/19 (63%) pacientes. La prevalencia mutacional en pacientes con LB fue: ID3mut 42,1%; TP53mut 15,8%; TCF3mut 10,5% and GNA13mut 10,5%. El patrón de mutaciones incluyó 11 mutaciones missense, 3 nonsense, 3 deleciones y 1 inserción. El análisis integrativo de NGS y aCGH mostró que el 79% de los pacientes con LB tenían al menos una alteración en alguno de los genes analizados. El gen ID3 fue el gen mayormente alterado (47%), seguido por TCF3(37%), TP53(26%) y GNA13(10%). Hubo co-ocurrencia de lesiones genómicas en 11 pacientes, 7 de los cuales presentaron alteraciones en más de un gen, 5 pacientes tuvieron doble mutación en el gen ID3 y solo un paciente tuvo con ganancia y mutación en TCF3. Las alteraciones en TP53 se asociaron con una menor supervivencia libre de progresión (SLP 4-años: 20% vs 78.6%; p=0.011), mientras que las alteraciones en TCF3 se asociaron con una menor supervivencia global (SG 4-años 43% vs 92%; p=0.032). Las alteraciones en ID3 y GNA13 no se asociaron con peor respuesta al Burkimab.

Conclusiones: La presencia de alteraciones secundarias en los genes TP53, TCF3, ID3 en pacientes con LB tratados con Burkimab es un hallazgo frecuente. Las alteraciones genómicas en los genes TP53 y TCF3 se asocian con una peor respuesta al tratamiento con poliquimioterapia intensiva y rituximab. Los estudios genéticos integrativos entre NGS y aCGH pueden ser usados como herramienta diagnóstica para estratificar

pacientes con LB tratados con el protocolo Burkimab. Estos estudios se están realizando en el seno del grupo Pethema en pacientes tratados con el esquema Burkimab. Ayudas: HUS272U13; SACYL-GRS-1172/A/15; RD12/0036/0069, FISPI15/01471.

CO-019

AUSENCIA DE VALOR PRONÓSTICO AÑADIDO DE LOS HALLAZGOS DEL PET/TC RESPECTO DE LA BIOPSIA ÓSEA AL DIAGNÓSTICO EN LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE: ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE 283 PACIENTES CON LINFOMA B DE ALTO GRADO

Chen-Liang Tzu Hua¹, Martín-Santos Taida², Jerez Andrés¹, Guinot Marta³, Senent Leonor³, Villegas Carolina⁴, Orero María Teresa⁴, Ballester Isabel⁵, Teruel Anabel⁵, Muiña Begonia⁶, Martínez-Millán Cristina⁷, Raya José-María², Benet Carmen⁸, Pérez-Ceballos Elena¹, Sánchez Blanco José Javier¹, Ortuño Francisco José¹, Vicente Vicente¹

¹Servicio Hematología y Oncología Médica. H.G.U. JM Morales Meseguer, Murcia., ²Servicio Hematología, Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Tenerife., ³Servicio de Hematología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia., ⁴Servicio de Hematología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia., ⁵Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, Valencia., ⁶Sección de Hematología, Hospital Rafael Méndez, Lorca., ⁷Sección de Hematología, Hospital Santa Lucia, Cartagena., ⁸Sección de Hematología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia.

Fundamentos: Recientemente hemos comunicado la mayor precisión de la biopsia ósea (BO) respecto del PET/TC para determinar la infiltración de médula ósea en linfomas no Hodgkin B (LNH B) de alto grado. Si bien, la falta de un "gold standard" impide cuantificar con exactitud la tasa de falsos positivos del PET/TC y de falsos negativos de la BO; conocer el valor pronóstico de cada una de estas técnicas permitiría establecer recomendaciones en el manejo y su implicación clínica.

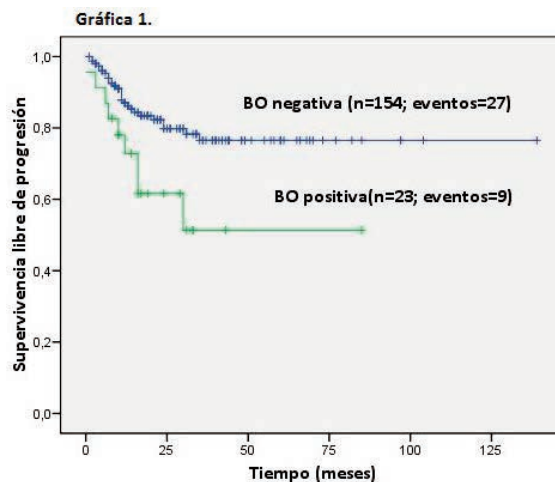


Figura 1.

Objetivos: Determinar el impacto pronóstico en términos de supervivencia libre de progresión y global (SLP y SG), de los hallazgos del PET/TC y la biopsia ósea al diagnóstico de pacientes con LNH de alto grado (LNH de AG) y con especial énfasis en el subgrupo de LNH difuso de célula grande (LBDCG).

Métodos: Estudio retrospectivo, multicéntrico, de casos consecutivos, en el que se incluyeron pacientes diagnosticados LNH-B de alto grado con PET/TC y BO en el estadiaje inicial. Se valoraron las características demográficas, clínicas y biológicas, infiltración en BO y captación en PET/TC como posibles factores pronósticos. Verificamos la validez en asumir los riesgos proporcionales de los estudios de regresión mediante el análisis de residuos y el examen visual de las gráficas de supervivencia log (-log).

Resultados: Se incluyeron un total de 283 pacientes con LNH de AG, diagnosticados entre mayo de 2003 y octubre de 2015 con un seguimiento de 26 (1-139) meses. Sus principales características al diagnóstico fueron: predominio masculino (53,7%), edad al diagnóstico 58 (18-85) años, 87 (30,7%) con IPI =2, con los siguientes subtipos histológicos: 177 (62,5%) LBDCG, 48 (17%) folicular de grado histológico 3, 30 (10,6%)

Manto, 9 (3.2%) Burkitt y 19(6.8%) otros subtipos. Encontramos 63 (22.3%) casos con captación sugestiva de infiltración medular, siendo el SUV máx. de 9.5 ± 6.1 , mientras que se objetivó infiltración medular en 66 (23.3%) mediante biopsia ósea. En 36 casos(12.7%), ambas técnicas resultaron positivas. Considerando toda la cohorte, no se encontró valor pronóstico de la infiltración medular en su conjunto(determinada por PET/CT y/o BO), Analizando de forma aislada el grupo de LBDCG(n=177), observamos que los pacientes que presentaban infiltración medular por BO, presentaban menor tiempo hasta la progresión(Riesgo Relativo(RR) 2.49, IC95% 1.16–5.29, $p=0.018$)[Gráfica1]. Sin embargo, incluir los positivos detectados por PET/TC a los detectados por BO, disminuía el RR en el grupo afectado y el grado de significación estadística(RR 1.47, IC95% 0.73–3.0, $p=0.28$)[Gráfica 2]. Finalmente, confirmamos que esa pérdida de valor pronóstico procedía de los datos de los pacientes con afectación medular diagnosticado exclusivamente por PET/TC, ya que no existía valor pronóstico significativo (RR 0.47, IC95% 0.11-1.96, $p=0.3$)[Gráfica3].

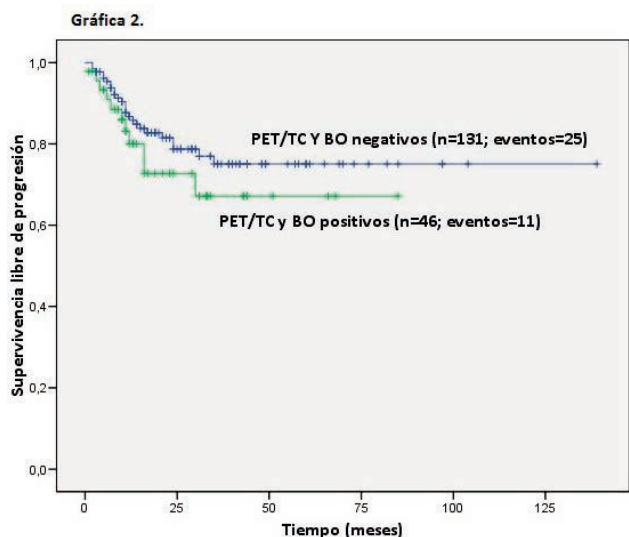


Figura 2.

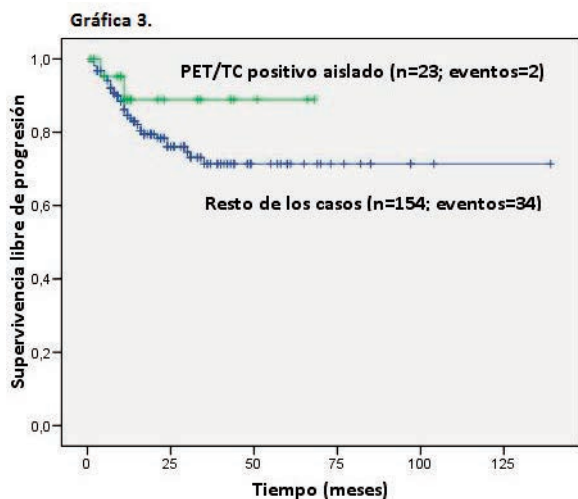


Figura 3.

Conclusiones: En nuestra serie de pacientes con LBDCG, confirmamos que la afectación medular detectada por BO se relaciona con una menor supervivencia libre de progresión tras primera línea de tratamiento. Los datos de PET/TC no aportan valor añadido a esta predicción pronostica, lo que realza la importancia de efectuar BO en el estadiaje inicial de este grupo de pacientes.

CO-020

UNA SIGNATURA ESPECÍFICA EN BIOPSIAS GANGLIONARES DE PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B (LDCGB) PREDICE LA INFILTRACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

Dlouhy Ivan¹, Martín-García David², Pérez-Galán Patricia², Balagué Olga¹, Magnano Laura¹, Rivas-Delgado Alfredo¹, Baumann Tycho¹, Rodríguez-Lobato Luis Gerardo¹, Rovira Jordina¹, Díaz-Beyá Marina¹, Enjuanes Anna², Giné Eva¹, Pinyol Magdalena², Roué Gaël², Delgado Julio¹, Campo Elías², López-Guillermo Armando¹

¹Hospital Clinic Barcelona, ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)

Introducción: la infiltración de localizaciones inmunoprivilegiadas, como el SNC, tanto al diagnóstico como en la recaída, confiere un pronóstico ominoso a los pacientes con LDCGB. Utilizando arrays de expresión génica (GEP) se ha podido identificar una signatura específica en el linfoma cerebral primario (LCP). Del mismo modo, los estudios de GEP podrían ser de utilidad para identificar pacientes con LDCGB con alto riesgo de afección del SNC. El objetivo del presente estudio fue identificar una “signatura de SNC” en biopsias ganglionares de pacientes con LDCGB que prediga la infiltración del SNC.

Material y Métodos: se realizó un estudio de GEP (Affymetrix HG-U219) en 11 pacientes con infiltración de SNC (3 casos al diagnóstico y 8 durante la evolución). El grupo control estaba formado por 27 pacientes con LDCGB, sin compromiso extraganglionar y sin infiltración del SNC durante su evolución. Se excluyeron los casos transformados o relacionados con inmunosupresión. En ambos grupos se utilizaron las biopsias ganglionares del diagnóstico. La expresión génica diferencial entre los dos grupos se analizó con el paquete Limma (Bioconductor.org, R versión 3.2.0), y la asignación de las vías biológicas se realizó mediante gene set enrichment analysis (GSEA) utilizando sets de genes relacionados con la biología de célula B customizados, vías canónicas (C2CP) y factores de transcripción (C-TFT) de bases de datos públicas.

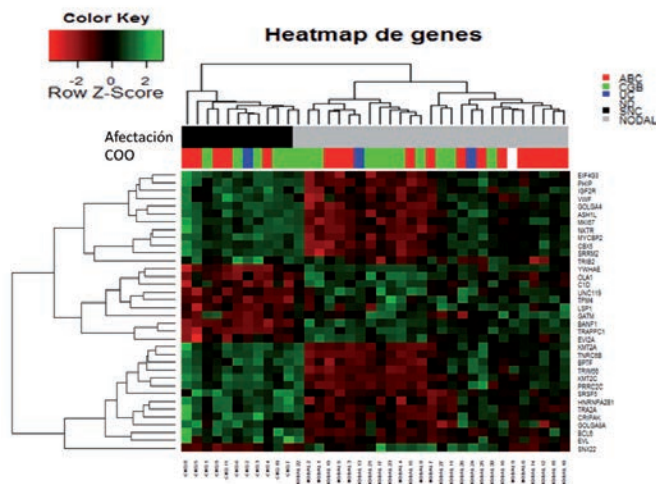


Figura 1.

Resultados: el análisis (log fold change >1.5 y $P < 0.05$) identificó 25 genes sobreexpresados en el grupo con afectación de SNC (SNC+), entre ellos, SRRM2, SRSF5 y TRA2A (implicados en splicing), EVL (motilidad celular), MKI67 y TRIB2 (relacionados con metástasis cerebrales en tumores sólidos) y BCL-6 (previamente relacionado con LCP), así como 11 genes infraexpresados, entre ellos LSP1 (implicado en migración transendotelial de leucocitos) (figura). El análisis de las vías con GSEA (False discovery rate <.05 y Normalized enrichment score >1.8) demostró en el grupo SNC+ una representación aumentada de las vías de señalización relacionadas con: 1) moléculas de la matriz extracelular (MEC), migración (FAK) y vías relacionadas con adhesión (integrinas), 2) angiogénesis, 3) proliferación celular (E2F) y 4) NOTCH (Tabla). Se está realizando el estudio inmunohistoquímico para validar estos resultados.

Conclusiones: la signatura de SNC al diagnóstico identificada en nuestro estudio puede representar un hallazgo específico de pacientes con LDCGB con alto riesgo de infiltración de SNC. La confirmación de estos

resultados podría ayudar a una mejor selección del tratamiento inicial en estos pacientes para mejorar su pronóstico.

CO-021

RESULTADOS PRELIMINARES DE UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO FASE 2 DE TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES JÓVENES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE (LBDCG) DE ALTO RIESGO CON RCHOP VS BORTEZOMIB-RCAP (BRCAP)

González-Barca Eva¹, Carrillo Estrella², Grande Carlos³, Martín Alejandro⁴, Mercadal Santiago¹, Domingo-Domenech Eva¹, Coronado Mónica⁵, Montes-Moreno Santiago⁶, Pérez de Oteyza Jaime⁷, Nicolas Concepción⁸, Roncero Josep María⁹, Rodriguez M José¹⁰, López Javier¹¹, Palomera Luis¹², Sancho Juan Manuel¹³, Albo Carmen¹⁴, Peñalver Francisco Javier¹⁵, López-Guillermo Armando¹⁶, Hernández Jose Ángel¹⁷, Bargay Joan¹⁸, Jarque Isidro¹⁹, Ramírez M José²⁰, Canales Miguel Ángel¹⁵, Conde Eulogio²¹, Caballero Dolores⁴

¹ICO Hospitalet IDIBELL, ²Hospital Universitario Virgen del Rocío, ³Hospital 12 de Octubre, ⁴Hospital Universitario Salamanca, ⁵Hospital La Paz, ⁶Hospital Marques de Valdecilla, ⁷Centro Integral Oncológico Clara Campal, ⁸Hospital Universitario Central de Asturias, ⁹ICO Girona, ¹⁰Hospital Universitario de Canarias, ¹¹Hospital Ramón y Cajal, ¹²Hospital Universitario Lozano Blesa, ¹³ICO Badalona, ¹⁴Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, ¹⁵Hospitl Universitario Fundación de Alcorcón, ¹⁶Hospital Clinic Barcelona, ¹⁷Hospital Infanta Leonor, ¹⁸Hospital Son Llätzer, ¹⁹Hospital La Fe de Valencia, ²⁰Hospital de Jérez, ²¹Hospital Marqués de Valdecilla

Introducción: los pacientes jóvenes con LBDCG con IPI elevado tienen una supervivencia muy pobre. Se presentan los resultados preliminares de un ensayo clínico que compara el tratamiento con RCHOPx6 vs BRCAPx6, un RCHOP modificado donde se cambia la vincristina por bortezomib a una dosis de 1,3mg/m² sc los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días (NCT 01848132).

Pacientes y Métodos: se incluyeron pacientes <70 años diagnosticados de LBDCG con aPI 2-3 o aPI 1 con beta-2 microglobulina elevada. El objetivo principal fue la supervivencia libre de progresión a los 2 años. Se realizó la revisión centralizada del diagnóstico y se clasificaron entre subtipo centro germinal (CGB) vs no centro germinal (no-CGB) mediante el algoritmo de Hans. La enfermedad se evaluó de forma centralizada en tiempo real por 3 expertos mediante PET/TC. La evaluación se hizo utilizando el método semicuantitativo tras PET2 y PET4 y mediante la escala visual de Deauville tras PET6. Los pacientes con PET4 positivo se excluyeron del ensayo por falta de respuesta.

Tabla 1.

| | Tabla 1. Efectos adversos | | | |
|-----------------------|---------------------------|------------|-----------------|------------|
| | Rama experimental | | Rama control | |
| | BRCAP n=55 | | RCHOP n=58 | |
| | Cualquier grado | Grado 3-4 | Cualquier grado | Grado 3-4 |
| Anemia | 9 | 5 (9.1%) | 12 | 0 |
| Neutropenia | 28 | 26 (47.3%) | 26 | 24 (41.4%) |
| Trombocitopenia | 11 | 6 (10.9%) | 7 | 3 (5.2%) |
| Neutropenia febril | - | 14 (25.4%) | - | 14 (24.1%) |
| Fiebre | 12 | 0 | 15 | 0 |
| Infección | 19 | 3 (5.5%) | 22 | 3 (5.2%) |
| Nausea/vómitos | 20 | 0 | 18 | 1 (0.9%) |
| Neuropatía periférica | 6 | 0 | 17 | 2 (3.5%) |
| Diarrea | 10 | 0 | 11 | 0 |
| Estreñimiento | 10 | 0 | 15 | 0 |
| Toxicidad hepática | 3 | 0 | 2 | 0 |

Resultados: se incluyeron 121 pacientes, el diagnóstico no se confirmó en 6. Se presentan datos de 113 pacientes, 55 tratados en la rama experimental y 58 en la rama control. La edad mediana fue 57,1 años (límites 23-70), 57 (49,4%) varones. Las características al diagnóstico fueron: no-CGB 29/77 (37,7%), expresión c-myc 63/70 (90%), expresión bcl2 63/74 (85,1%), doble expresión c-myc/bcl2 52/68 (78,8%), estadio III-IV 107

(94,7%), =2 localizaciones extranodales 56/73 (73,7%), ECOG 2-3 37 (32,7%), síntomas B 21/43 (48,8%), LDH elevada 85/104 (80,2%); beta 2 elevada 74/100 (74%), aPI-3 28 (24,8%), sin diferencias entre las dos ramas. Veintiocho (29,5%) pacientes precisaron tratamiento de prefase. Se administraron 233 ciclos de BRCAP. No se administró el bortezomib del día 8 en 10 ciclos y del día 15 en 43 ciclos debido a neutropenia <0,5/L. Las toxicidades más frecuentes se muestran en la tabla. El PET2 fue positivo en 36/109 (33%) pacientes. El PET4 fue positivo en 29/105 (32%) pacientes y fueron retirados del estudio. En 40/90 (44%) pacientes el PET4/PET6 fueron negativos y se consideraron en remisión completa (RC), 24 (51%) de la rama experimental y 16 (37%) de la rama control (p=0,19), 70,6% de pacientes no-CGB consiguieron RC en la rama experimental vs 22,2% en la rama control (p=0,038)

Conclusiones: El BRCAP con bortezomib sc tiene unos efectos secundarios que no difieren del régimen estándar RCHOP. En este subgrupo de pacientes jóvenes de muy alto riesgo los resultados preliminares sugieren que el BRCAP podría conseguir mayor número de RC, especialmente en los pacientes con subtipo histológico no-CGB.

CO-022

R-MINICHOP VERSUS R-COMP EN PACIENTES MAYORES DE 70 AÑOS CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

De Ramón Ortiz Carmen¹, Monsalve Mónica¹, Gómez Pilar¹, Beneit Paola², Martín-Moreno Ana María³, Martínez-Chamorro Carmen⁴, Moreno Miriam⁵, Gutiérrez Antonio⁶, De la Cámara Rafael⁷, Díaz Morfa Miguel⁸, Ramírez Payer Ángel⁹, Santos Ana Belén¹⁰, Olave María Teresa¹¹, Ruiz Sainz Elena¹², Iglesias Rebeca¹³, Lafuente Ana¹⁰, García Suárez Julio¹⁴, Montalbán Carlos¹⁵, Estévez Mónica¹³, García Marco José¹⁵, De Oña Raquel¹³, López de la Guía Ana¹, Jiménez-Yuste Víctor¹, Canales Miguel¹, De la Fuente Adolfo¹³

¹H.U. La Paz, Madrid, ²H. San Juan Alicante, ³Fundación MD Anderson, ⁴H. Quirón Madrid, ⁵ICO-H.U. Germans Trias i Pujol, Badalona, ⁶H.U. Son Espases, Palma de Mallorca, ⁷H. Sanitas Zarzuela, Madrid, ⁸H.U. Guadalajara, ⁹H.U. Central de Asturias, ¹⁰H. Virgen de la Luz, Cuenca, ¹¹H. Lozano Blesa, Zaragoza, ¹²H. del Tajo, Madrid, ¹³MD Anderson CC Madrid, ¹⁴H.U. Príncipe de Asturias, Madrid, ¹⁵H.U. Puerta de Hierro, Madrid

Introducción: La combinación R-CHOP es el estándar de tratamiento para el Linfoma No Hodgkin B Difuso de Célula Grande (LBDCG). En los pacientes de edad avanzada el uso de dosis ajustadas (R-miniCHOP, Peyrade et al Lancet Oncol 2011) así como evitar las antraciclinas, por su cardiotoxicidad es frecuente. La Doxorubicina Liposomal ha demostrado menor cardiotoxicidad que la formulación convencional en estudios de cáncer de mama. La experiencia utilizando doxorubicina liposomal en el CHOP (COMP) en linfoma es limitada. El objetivo del presente estudio es analizar efectividad y tolerancia de R-miniCHOP versus R-COMP en pacientes >70a con LBDCG y evaluar supervivencia global (OS) y supervivencia libre de progresión (PFS).

Métodos: Analizamos retrospectivamente 25 pacientes >70 años con LBDCG tratados en el Hospital La Paz con R-miniCHOP (Rituximab 375mg/m², Ciclofosfamida 400mg/m², Doxorubicina 25mg/m², Vincristina 1mg, Prednisona 60mg/m²/día) entre agosto/2010 y diciembre/2015 y los pacientes con LBDCG incluidos en el estudio retrospectivo MDA-LNH-2011-01, que reclutó 100 pacientes de 15 hospitales españoles >70a con diagnóstico de LBDCG, tratados con R-COMP (Rituximab 375mg/m², Ciclofosfamida 750mg/m², Vincristina 2mg, Doxorubicina Liposomal no Pegilada 50mg/m² y Prednisona 60mg/m²/día) entre junio/2006 y agosto/2011. Hemos analizado la tasa de respuestas globales (RG) y completas (RC) según Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma v2007, la toxicidad según CTCAE v3.0 of NCI así como supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (PFS) según Kaplan-Meier.

Resultados: Se han incluido un total de 115 pacientes. Los 25 pacientes (15 de ellos eran mujeres) tratados según R-miniCHOP en La Paz tenían una edad media de 80 años, 11 de ellos estadio IV, 17 con IPI=3. El MDA-LNH-2011-01 incluyó 90 pacientes (48 mujeres) con LBDCG con edad media 78 de años, 36 de los cuales estadio IV y 52 de ellos IPI=3. Los ingresos precisados por toxicidad relacionados con el tratamiento fueron similares en ambos grupos (36% R-miniCHOP vs 36,5% R-COMP), así como los exitus relacionados con el tratamiento (4% vs 6,5%). La tasa de RC fue algo menor en el grupo R-miniCHOP (48% vs 64%), con mayor tasa de RP (24% vs 13%). Nueve pacientes (36%) de los 25 tratados con

con R-miniCHOP presentaron exitus por progresión frente a los 17/90 del grupo R-COMP (18%). El esquema R-COMP parece ofrecer una ventaja en PFS sin alcanzar significación (p0.08), lo cual no se traduce en una mejor OS (p0.9). En los pacientes estadio IV e IPI 3-5 se observa una tendencia favorable en PFS en los pacientes tratados con R-COMP sin alcanzar significación, que no se traduce en diferencias en OS.

Conclusiones: En nuestra serie, el uso de doxorubicina liposomal (R-COMP) no parece correlacionarse con menor toxicidad ni menor tasa de exitus relacionado con el tratamiento comparado con el R-miniCHOP. Sin embargo, hemos objetivado una mayor tasa de RC y ventaja en PFS en los pacientes tratados con R-COMP, probablemente debido a la más larga biodisponibilidad de la doxorubicina liposomal comparada con la doxorubicina convencional. Nuestros hallazgos necesitan ser confirmados mediante estudios prospectivos.

CO-023

PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN A RITUXIMAB: EFECTIVIDAD Y RESULTADOS EN PACIENTES CON LINFOMA NO-HODGKIN

Caballero Ana Carolina¹, Novelli Silvana¹, Soto-Retes Lorena², Monter Anna¹, Moreno Estela³, Sierra Jorge¹, Briones Javier¹

¹Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau., ²Unidad del Asma y Alergia. Servicio de Neumología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, ³Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción: La incidencia de reacciones infusionales (RI) con rituximab (R) es 77%, de ellas 5-10% son reacciones de hipersensibilidad (RH). En general, las RI severas ocurren en la primera infusión, entre 30 y 120 minutos del inicio. Hay que diferenciar si la RI ocurre por una respuesta inflamatoria por liberación de citoquinas o si es una RH. Las técnicas disponibles para diferenciar el origen de las RI son las pruebas cutáneas, la determinación de triptasa y el test de activación de basófilos. Los protocolos de desensibilización permiten administrar fármacos de forma segura, a pesar de una RI inicial; lo reintroducen gradualmente en períodos prolongados (4-12 hs) hasta alcanzar tolerancia. Hemos estudiado la eficacia de un protocolo de desensibilización en pacientes con LNH y RI tras la administración de R.

Figura 1. Reacción de hipersensibilidad a Rituximab



Figura 1. Reacción de hipersensibilidad a Rituximab en paciente con reacción infusional muy precoz tras inicio de protocolo. Se confirma la hipersensibilidad por pruebas cutáneas de alergia. En nuestra serie, al igual que en la bibliografía, corresponde a un 10% de todas las reacciones colectadas.

Figura 1.

Métodos: Se seleccionaron desde diciembre de 2013, de forma prospectiva y consecutiva, pacientes con clínica de RI tras infusión de R. Los grados de severidad de RI se clasificaron según "Common Terminology Criteria for Adverse Events". Se realizó test cutáneo cuando fue posible. Se calculó la dosis diana de R para cada paciente. Todos recibieron premedicación: corticoides, antihistamínicos y antitérmicos. Se estableció un protocolo de desensibilización con 3 soluciones que se administraron en 12 pasos. Se inició la infusión con la primera solución (dilución 1/100) a 2 ml/h, duplicando la velocidad cada 15min (pasos 1-4). La segunda, con dilución 1/10 y velocidad inicial de 5ml/h, en pasos 5-8. La tercera, a concentración estándar (pasos 9-12) a 10ml/h, duplicada cada 15min. RI en alguno de los pasos fue criterio para suspender la administración y tratar la RI. Una vez resuelta la RI, se reinició la infusión en el paso previo.

Resultados: El protocolo de desensibilización a R, se administró a 10 pacientes con LNH. En la Tabla 1 se resumen las características de la po-

blación. En 8 de ellos, la clínica que ocasionó su inclusión ocurrió tras la primera exposición. En 85% (n=7) de las veces las RI ocurrieron en los primeros 90 min. La clínica fue heterogénea: eritema cutáneo, fiebre, hipotensión, disnea, broncoespasmo. Se detectaron: 10% de reacciones Grado 4, 40% Grado 3, 30% Grados 1-2, 20% no clasificables. El tratamiento incluyó corticoides, antihistamínicos y antitérmicos. Un caso precisó adrenalina e intubación oro-traqueal por broncoespasmo severo. Se realizaron pruebas cutáneas en 2 casos y 1 fue positivo (Figura 1). Mediante la implementación del protocolo, 7 pacientes recibieron todas las dosis programadas de R. Aun así presentaron RI grado 1-2 y 5 de los 10 pacientes precisaron adaptar el protocolo con variaciones de las velocidades de infusión según tolerancia. De los 3 pacientes restantes, dos discontinuaron el tratamiento; uno por persistencia de RI y otro por progresión del LNH.

Tabla 1.

Tabla 1. Características de la población

| Variable | | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|--|--|------------|----------------|
| Sexo (n=10) | Femenino | 4 | 40 |
| | Masculino | 6 | 60 |
| Diagnóstico (n=10) | LDCGB | 2 | 20 |
| | Linfoma Folicular | 3 | 30 |
| | Enfermedad de Waldenstrom | 2 | 20 |
| | Linfoma de la zona marginal | 2 | 20 |
| | Linfoma del manto | 1 | 10 |
| Línea de tratamiento (n=10) | Primera línea | 7 | 70 |
| | Segunda línea | 3 | 30 |
| Tipo de tratamiento (n=10) | Rituximab en monoterapia | 2 | 20 |
| | Rituximab - Quimioterapia | 8 | 80 |
| Tiempo: Del inicio de administración a la aparición de la reacción (n=7) | 0 - 30 min | 2 | 29 |
| | 31 - 60 min | 2 | 29 |
| | 61 - 90 min | 2 | 29 |
| | 91 - 120 | 1 | 14 |
| Grados de reacción (n=8) | Leve | 2 | 25 |
| | Moderada | 1 | 12,5 |
| | Severa, médicamente relevante | 4 | 50 |
| | Urgencia vital | 1 | 12,5 |
| | Muerte | 0 | 0 |
| Tratamiento requerido (n=8) | Corticoides | 3 | 37,5 |
| | Antihistamínicos, corticoides, antitérmicos y oxigenoterapia | 5 | 62,5 |
| | | | |
| Reacción infusional tras inicio del protocolo (n=10) | Sí | 7 | 70 |
| | No | 3 | 30 |
| Reajuste del protocolo según tolerancia clínica (n=10) | Sí | 5 | 50 |
| | No | 5 | 50 |
| Dosis recibida (n=10) | Completa | 7 | 70 |
| | Incompleta | 3 | 30 |
| Estado vital (n=10) | Vivo | 7 | 70 |
| | Fallecido | 3 | 30 |

Conclusiones: El protocolo es altamente efectivo y permite a los pacientes recibir de forma segura la dosis programada de R, a pesar de una RI inicial severa. Se deben implementar la determinación de triptasa o el test de activación de basófilos para clasificar mejor las reacciones infusionales.

CO-024

BRENTUXIMAB VEDOTIN MÁS ETOPÓSIDO, SOLUMODERIN, ALTAS DOSIS DE ARA-CE Y PLATINO (BRESHAP) ES ALTAMENTE EFICAZ EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN RESISTENTE O EN RECAÍDA: ENSAYO FASE I-II DE GELTAMO

García-Sanz Ramon¹, Sureda Anna², De La Cruz Fátima³, Rodríguez Antonia⁴, González Ana Pilar⁵, Salar Antonio⁶, Domingo Eva², Moreno Miriam⁷, López Javier⁸, Piñana José Luis⁹, Rodríguez Macías Gabriela¹⁰, Canales Miguel¹¹, Rodríguez Salazar María José¹², Gutierrez Antonio¹³, Caballero María Dolores¹, Martínez Carmen¹⁴

¹Hospital Universitario De Salamanca, ²Hospital Duran I Reynals De L'hospitalet, ³Hospital Virgen Del Rocío De Sevilla, ⁴Hospital 12 De Octubre De Madrid, ⁵Hospital Universitario Central De Asturias, ⁶Hospital Del Mar, ⁷Ico Badalona, ⁸Hospital Ramón Y Cajal, ⁹Hospital Clínico De Valencia, ¹⁰Hospital Gregorio Marañón, ¹¹Hospital La Paz De Madrid, ¹²Hospital Universitario De Canarias, ¹³Hospital Son Espases De Palma De Mallorca, ¹⁴Hospital Clínic De Barcelona

Inducción seguida de altas dosis de quimioterapia y Trasplante Autólogo con Progenitores de Sangre Periférica (TASPE) es el régimen estándar para LHR, pero el pronóstico mejora si al trasplante el PET-TC es

negativo. Asociar brentuximab Vedotin (BV) a la inducción puede aumentar la proporción de casos negativos pre-trasplante.

Objetivos: evaluar eficacia (respuestas completas pre-TASPE) y toxicidad de BV más ESHAP (BRESHAP) como tratamiento de 2ª línea en LH. También se evaluó la RC post-TASPE, el tiempo libre de progresión tumoral (TLPT) y la supervivencia global (SG).

Métodos: LHRR tras tratamiento de 1ª línea con poliquimioterapia curativa. El tratamiento es IV: Etopósido 40mg/m²/día, d1-4, Solumoderin 250mg/día, d1-4, Cisplatino 25mg/m²/día, d1-4 y Citarabina 2g/m², d5. Tras demostrar ausencia de toxicidad limitante de dosis (fase I), se estableció una Dosis Máxima Tolerable de BV de 1'8mg/Kg y se abrió una fase de expansión (N=66).

tratamiento pre-TASPE. Hay 51 pacientes evaluable para respuesta pre-TASPE por PET-TC: 37 (73%) RC, 12 (23%) RP, 1 (2%) EE y 1 (2%) Progresión. Hubo neutropenia/trombopenia grado 4 en 10/3 pacientes post 1er ciclo, 3/1 post 2º ciclo y 13/16 post 3er ciclo; hubo anemia grado 3 en seis y ocho pacientes tras el 2º y 3er ciclo, respectivamente. Se han evaluado 50 movilizaciones: 15 tras el ciclo1, 28 tras el ciclo2 y 7 tras el ciclo3; todas ellas fueron exitosas con movilización única necesidad de una (n=39), dos (n=9), tres (n=1) ó cuatro (n=1) aféresis. El trasplante se ha llevado a cabo ya en 35 pacientes, con 9 y 10 días de mediana para injertar neutrófilos y plaquetas, respectivamente. Los 35 pacientes injertaron, pero tres mantienen trombopenia G3 que ha dificultado la administración de BV post-TASPE. Es pronto, pero la SG y el TLPT son del 93% y 80% a los 12 meses.

Conclusiones: BRESHAP es un tratamiento tolerable pare inducir la remisión en pacientes con LHRR y permite mejorar la respuesta pre-TASPE. En el congreso se actualizarán los resultados de 66 pacientes incluidos.

CO-025

ANÁLISIS INTEGRADO DE MUTACIONES GÉNICAS Y ALTERACIONES CROMOSÓMICAS POR SECUENCIACIÓN MASIVA Y FISH EN PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEPENDIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Quijada Álamo Miguel¹, Hernández Sánchez María¹, Robledo Cristina¹, Hernández Sánchez Jesús María¹, Montaña Adrián¹, Rodríguez Vicente Ana E¹, Quwaider Dalia¹, Del Pozo María José¹, Martín Ana África¹, Vidal Manceño María Jesús², Ferrer Garrido Gonzalo³, Delgado Beltrán María Pilar³, Galende Josefina⁴, Rodríguez Juan Nicolás⁵, Martín Núñez Guillermo⁶, Benito Rocío¹, Hernández José Ángel⁷, González Marcos¹, Hernández Rivas Jesús María¹

¹Servicios de Hematología, IBSAL, IBMCC, CIC Universidad de Salamanca-CSIC, Hospital Universitario, Salamanca, España., ²Servicio de Hematología, Hospital Virgen Blanca, León, España., ³Servicio de Hematología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España., ⁴Servicio de Hematología, Hospital del Bierzo, Ponferrada, León, España., ⁵Servicio de Hematología, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España., ⁶Servicio de Hematología, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, Cáceres, España., ⁷Servicio de Hematología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Introducción: Aunque la leucemia linfocítica crónica (LLC) se considera una enfermedad de los linfocitos B maduros, algunos estudios independientes de FISH o secuenciación masiva (NGS) sugieren que las alteraciones genéticas podrían estar presentes en los progenitores hematopoyéticos CD34+. Sin embargo, ningún estudio ha demostrado la presencia de ambos tipos de alteraciones (mutaciones y alteraciones cromosómicas) en progenitores hematopoyéticos procedentes del mismo paciente.

Objetivos: Analizar la presencia de mutaciones y alteraciones cromosómicas en células progenitoras hematopoyéticas CD34+ de pacientes con LLC para determinar si estos eventos ocurren en una etapa inicial de la diferenciación de células B.

Métodos: Se realizaron estudios de NGS y FISH en células CD19+ aisladas de la médula ósea de 58 LLCs. Las mutaciones de los genes TP53, NOTCH1, SF3B1, FBXW7, MYD88 y XPO1 se estudiaron mediante NGS de amplicones, y la presencia de alteraciones cromosómicas (11q-, +12,13q-,14q/IGH y 17p-) se analizó por FISH. Se secuenció la fracción CD34+ de todos los casos con mutaciones en la población CD19+ (cobertura=1219X). Además, se realizó FISH en las células CD34+ de un subgrupo de pacientes con LLC que presentaban alteraciones citogenéticas.

Resultados: Los estudios de NGS revelaron un total de 29 mutaciones en 25 pacientes (25/58;43,1%), que se asociaron con IGHV no mutado (p=0,001). El gen más frecuentemente mutado fue NOTCH1 (22,4%), seguido de XPO1 (8,6%), SF3B1 (6,8%), FBXW7 (6,8%), TP53 (3,4%) y MYD88 (1,7%). El 88% (22/25) de estos pacientes presentaron las mismas mutaciones en la población CD34+. Comparando las mutaciones (mut) en ambas poblaciones celulares se pudieron distinguir dos patrones: 1. Un grupo formado por pacientes con mutNOTCH1 (11/13) y mutXPO1 (5/5), sin diferencias en el% de mutación entre las dos fracciones celulares; y 2. Un grupo con un% de mutación en la fracción CD34+ menor que el de las CD19+, siendo mutTP53 (2/2), mutFBXW7 (3/4) y mutSF3B1 (3/4) las más frecuentes. Por otra parte, el análisis de FISH reveló que 5/9 casos de LLC con alteraciones cromosómicas (alt) en las células CD19+ presentaban las mismas alteraciones en los progenitores

Proporción de respuestas Pre-TASPE

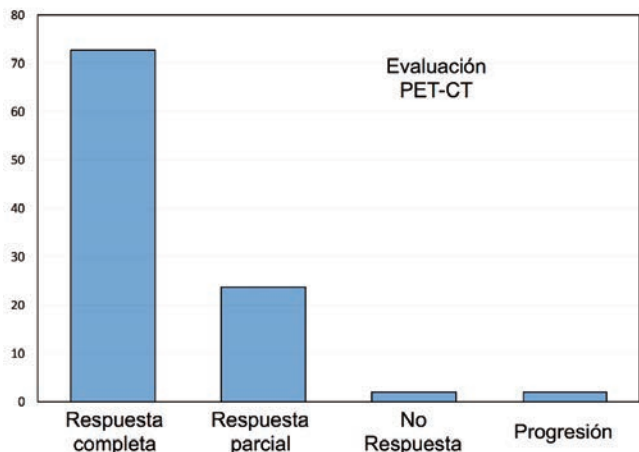


Figura 1.

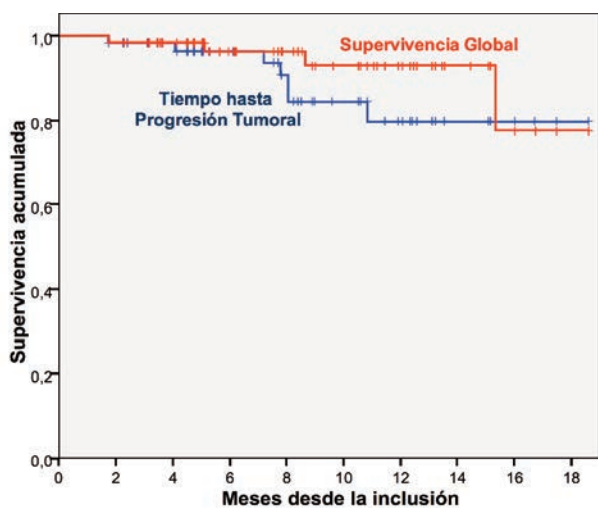


Figura 2.

Resultados: Entre el 16/NOV/2014 y el 23/MAR/2016 se reclutado 67 pacientes. Un paciente fue excluido por revisión del diagnóstico (LNH). De los restantes, al redactar la comunicación se disponía de datos en 61: 30 varones y 31 mujeres, con 32 años de mediana de edad (interv ao 18-61). De ellos, la mayoría (n=36) eran pacientes con LH refractario primario, siendo los demás recaídas precoces (n=11) o tardías (n=14). Se han contabilizado 31 casos de efectos adversos graves (SAEs) de los que 9 fueron fiebres neutropénicas y 9 fiebre sin neutropenia. Todos ellos se resolvieron favorablemente, salvo 3 pacientes que fallecieron por: 1) infección respiratoria con fibrosis pulmonar; 2) Sepsis de origen peritoneal secundaria cirugía antigua; 3) muerte súbita a causa de un probable tromboembolismo pulmonar en el contexto de la recogida de progenitores por catéter femoral. Antes del trasplante se han contabilizado 3 interrupciones del tratamiento: 1 muerte súbita y 2 cardiopatías (miocarditis vírica, reducción inexplicable de FEVI) y aún hay 13 pacientes en

CD34+. Las altIGH no aparecían en la población CD34+ en ninguno de los casos (0/2), sin embargo, 11q- (2/2) y 13q- (3/5) sí estaban presentes. De manera interesante, 2/9 LLCs presentaron tanto alteraciones citogenéticas como mutaciones en los linfocitos CD19+. Un caso mostraba altIGH y mutNOTCH1 (80% y 51%, respectivamente). Sin embargo, sólo las mutNOTCH1 (31%) estaban presentes en las células CD34+. El otro paciente tenía 13q- (93%), 11q- (64%) y mutXPO1 (39%) en las células CD19+, estando las mismas alteraciones presentes en los progenitores hematopoyéticos (72%, 49% y 31%, respectivamente).

Conclusiones: Combinando NGS y FISH se demostró que los eventos genéticos típicos de la LLC están presentes no sólo en los linfocitos B maduros, sino también en los progenitores hematopoyéticos. Los resultados sugieren que las alteraciones en 11q-, 13q-, y las mutaciones en NOTCH1 y XPO1 podrían ser acontecimientos tempranos en la patogénesis de la LLC, mientras que las alteraciones en IGH, y mutaciones en TP53, FBXW7 y SF3B1 parecen presentarse en etapas tardías de la diferenciación B.

Financiación: PI15/01471;Junta Castilla-y-León(MHS).

Gammopatías monoclonales

CO-026

LA RESISTENCIA A INHIBIDORES DE PROTEASOMA ESTÁ MEDIADA POR UNASOBREACTIVACIÓN DE LA UNFOLDED PROTEIN RESPONSE (UPR) Y MECANISMOS DE RESPUESTA A DAÑO A DNA EN MODELOS PRECLÍNICOS DE MIELOMA MÚLTIPLE

Hernández-García Susana, González-Méndez Lorena, Quwaider Dalia, Puig Noemí, Algarín Esperanza M, López-Iglesias Ana Alicia, San-Segundo Laura, Martín-Sánchez Montserrat, Paño Teresa, Herrero Ana Belén, Misiewicz-Krzeminska Irena, Mateos María Victoria, Gutiérrez Norma C, Garayoa Mercedes, Ocio Enrique M

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (IBSAL) y Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CSIC). Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain

Introducción: Los inhibidores del proteasoma representan uno de los principales estándares de tratamiento en MM. Prácticamente todos los pacientes están expuestos a ellos como terapia de primera o segunda línea, y muchos se vuelven a tratar con ellos a lo largo del curso de la enfermedad. A pesar de los buenos resultados obtenidos con ellos, la mayoría de los pacientes desarrollarán en algún punto resistencia a este tratamiento y las opciones terapéuticas para estos pacientes son aún limitadas. Por lo tanto, la comprensión de los mecanismos subyacentes a esta resistencia es de suma importancia. En el presente trabajo, hemos desarrollado un modelo preclínico de resistencia a inhibidores del proteasoma con el objetivo de conocer los mecanismos responsables y diseñar estrategias más eficaces para evitar, retrasar o superar la resistencia a esta familia de fármacos.

Métodos: Células previamente sensibles a inhibidores del proteasoma (MM.1S, MM.1R, RPMI-8226) fueron continuamente expuestas a concentraciones crecientes de bortezomib hasta desarrollar resistencia al fármaco. La viabilidad se analizó por la técnica de MTT. La actividad de las diferentes subunidades del proteasoma se analizó por el kit comercial Proteasome-Glo™. La presencia de proteínas mal plegadas se evaluó por el kit ProteoStat® Aggresome Detection. La actividad de ROS se midió por luminiscencia empleando el kit ROS Glow™ H2O2. El mecanismo de acción se evaluó por: Western-Blot y citometría de flujo.

Resultados: Inicialmente se evaluó la sensibilidad de las líneas celulares resistentes frente a su línea parental sensible mediante la técnica de MTT. Así la IC50 (concentración que mata el 50% de las células-nM) para las células MM.1S, MM.1R, RPMI-8226 sensibles vs las células resistentes a 24 horas fue 2.5 vs >100; 6.7 vs 78.5 and 21.2 vs >100 respectivamente. Además, estas células fueron también resistentes a siguientes generaciones de inhibidores del proteasoma: carfilzomib, oprozomib o ixazomib, indicando una resistencia común a toda la familia. El siguiente paso fue evaluar si la resistencia viene determinada por la incapacidad de bortezomib de inhibir el proteasoma o bien, por el desarrollo de mecanismos alternativos de supervivencia a pesar de tener el proteasoma inhibido. En este sentido, las células MM.1S resistentes tienen una baja actividad basal de las tres subunidades catalíticas del proteasoma con respecto a las contrapartida sensible: 52% caspase-like (C-L); 54% trypsin-like (T-L) y 42% chymotrypsin-like (CT-L). Éstas fueron aún menores en las células resistentes MM.1R (26%, 25% y 12%) y RPMI-8226 (21%, 40% y 23%). Además se necesitaron concentraciones mayores de bortezomib para inhibir al proteasoma, en concreto, 20 veces más para la línea celular MM1S (x23; x21 and x27 para la actividad C-L, T-L y CT-L). Sin embargo, aún, inhibiendo completamente las tres subunidades con bortezomib la viabilidad celular no se veía afectada, indicando que estas células no dependen del proteasoma para sobrevivir y que parecen haber desarrollado un mecanismo de resistencia alternativo. Acorde con esta baja actividad del proteasoma, se observó una acumulación de proteínas mal plegadas en las células MM.1S resistentes vs células sensibles (96% vs 45%). En este contexto, se indujo una activación de la "unfolded protein response" (respuesta a proteínas mal-plegadas) en las células resistentes con una mayor expresión de la chaperona de pro-supervivencia BIP/GRP78 que es un sensor de estrés en el retículo endoplásmico. Esta chaperona se une a proteínas mal plegadas acumuladas en el retículo endoplásmico dejando libres tres proteínas transmembrana claves para la activación de la unfolded protein response (UPR): p-IRE1, fragmento procesado de ATF-6 y activación de PERK a través de la fosforilación de EIFa: Las tres demostraron estar activadas en las líneas resistentes por western blot. Una secuela de la activación

de la UPR fue la activación subsiguiente de la transcripción de chaperonas denominadas HSP (heat shock proteins) por western Blot: incremento de la HSP-40 y, sobre todo, de la HSP-70 (pero no de la HSP-90) en células resistentes. Además, el estrés en el retículo produce especies reactivas de oxígeno (ROS) que se detectó mediante el kit de luminiscencia ROS Glow™ H₂O₂ (2x niveles basales de ROS en células resistentes respecto a las sensibles), lo que indujo respuesta a daño en el DNA con incremento de pH2Ax y sobreexpresión p53 por western blot. Además, el incremento de p-IRE-1 indujo la translocación al núcleo de NFκB detectado por fraccionamiento subcelular y por western blot, donde puede ejercer de factor de transcripción y favorecer la supervivencia en mieloma. En este sentido, también se observó un aumento de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1 y XIAP, algunas de ellas targets de NFκB. Como consecuencia de los efectos anteriores, las células resistentes fueron más sensibles a Pifithrin-μ, un inhibidor de Hsp-70 y p53 (6 horas de tratamiento provocó un 69% de apoptosis en las células resistentes vs 26% en las células sensibles).

Conclusiones: En este trabajo hemos demostrado algunos de los mecanismos de resistencia a inhibidores del proteasoma: activación de la UPR con la consecuente sobreexpresión del sistema de chaperonas, respuesta a daño en el DNA y activación de NFκB con incremento de proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2. Estas alteraciones permitirán diseñar nuevas estrategias para tratar de vencer esta la resistencia a esta familia farmacológica.

Este trabajo ha sido financiado en parte por ISCIII-FIS PI15/00067 y PI15/02156.

CO-027

ACTIVIDAD PRECLÍNICA Y MECANISMO DE ACCIÓN DE EM801: ANTICUERPO BIESPECÍFICO DE CÉLULAS T Y BCMA PARA EL TRATAMIENTO DE MIELOMA MÚLTIPLE

Moreno Narro Laura¹, Delgado García Jose Antonio¹, Seckinger Anja², Neuber Brigitte², Grab Anna², Lipp Susanne², Merino Roncal Juana¹, Vu Minh Diem³, Strein Klaus³, Prósper Cardoso Felipe¹, Hundemer Michael², San Miguel Izquierdo Jesús¹, Hose Dirk², Paiva Bruno¹

¹Cínica Universidad de Navarra, ²Hospital Universitario de Heidelberg, ³Eng-Mab AG

Introducción: Anticuerpos biespecíficos de células T (TBC) unen simultáneamente linfocitos T y antígenos de células tumorales, de manera que ocurre una activación de células T y produce muerte tumoral. El antígeno de maduración de células B (BCMA) es un antígeno de superficie que se expresa en células plasmáticas (CPs) normales y patológicas, de manera que puede ser una diana para el uso de TCBs en el tratamiento del mieloma múltiple (MM). El objetivo de nuestro estudio fue: i) Evaluar la expresión de BCMA en CPs normales y patológicas así como otras subpoblaciones de médula ósea (MO) de pacientes con MM. ii) Evaluar la actividad de EM801 como miembro de una nueva clase de BCMA-TCB, testado *in vitro* en muestras primarias e *in vivo* en un modelo de ratón NOG y iii) perfilar su mecanismo de acción.

Métodos: Se evaluó mediante microarrays de ADN, la expresión de BCMA en CPs purificadas a partir de aspirados de MO obtenidas de 726 pacientes, así como diferentes subpoblaciones MO de donantes sanos. También se evaluó mediante citometría de flujo la expresión de BCMA en superficie en CPs de 40 pacientes con MM. Se cultivó MO de pacientes con dosis crecientes de EM801 y evaluamos muerte de CPs así como posible toxicidad en otras subpoblaciones. Se evaluó el perfil de activación de células T mediante expresión de marcadores de activación y producción de citoquinas por ELISA. Como modelo animal, se utilizaron ratones NOG a los cuales se les inyectó subcutáneamente células H929, células mononucleadas de sangre periférica humana y 3 dosis semanales de EM801 y se evaluó crecimiento tumoral.

Resultados: Se observó expresión de BCMA en CPs patológicas en 723/726 de pacientes con MM ymgUS, en 10/10 CPs normales y en 5/5 plasmablastos, pero no se detectó en el resto de subpoblaciones de la MO. Esta expresión se confirmó por citometría en el 100% de los pacientes. *In vitro*, EM801 induce muerte dosis-dependiente en CPs patológicas de MO en el 75% de pacientes al diagnóstico, y en el 80% de pacientes en recaída/refractarios en el rango de 10pM a 30nM. No se observó citotoxicidad específica en el resto de subpoblaciones celulares. El aumento de las concentraciones (0.03-30nM) de EM801 dio lugar a la activación de las células T, con un aumento significativo de los niveles de expresión de CD69 (P<0,001), CD25 (P<0,001) y HLADR (P=0,001)

tanto linfocitos CD4 y CD8. También se indujo la secreción significativa de interferón-γ, granzima B, y perforina. EM801 se une eficazmente las CPs y las células T con una fuerza de 1.622±410 pN (5-10 veces de control) tal como se mide por microscopía de fuerza atómica. *In vivo* se observó que en 6 de 9 ratones tratados con EM801, el tamaño del tumor disminuyó un 94.5% antes de la segunda dosis.

Conclusiones: BCMA se expresa selectivamente en CPs, mostrándose como diana terapéutica, por lo que EM801 es un fármaco prometedor para el tratamiento del MM que será investigado en ensayos clínicos de fase I/II.

CO-028

IMPORTANCIA DE LA SERIN/TREONINA QUINASA PAK4 EN EL MIELOMA MÚLTIPLE: APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE UNA NUEVA CLASE DE INHIBIDORES

Martínez-López Joaquín¹, Fulciniti Mariateresa, Linares María², Oliva Stefania³, Lakshmi Bandi Rajya, Gulla Annamaria, Szalat Raphael L, Samur Mehmet K, Xu Yan, Amodio Nicola⁴, Cea Michele⁵, Senapedis William⁶, Baloglu Erkan⁶, Argueta Christian⁶, Anderson Kenneth C, Munshi Nikhil C⁷

¹Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA, ²Hospital Universitario 12 de Octubre, Complutense School of Medicine, CNIO, Madrid Spain, ³Hospital Universitario 12 de Octubre, CNIO, Madrid Spain, ⁴Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA, ⁵University of Turin, Italy, ⁶University of Catanzaro, Italy, ⁷Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA, ⁸University of Genoa, Italy, ⁹Karyopharm Therapeutics Inc, Newton, MA, USA, ¹⁰Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA, MA, USA

La alteración de la regulación las quinasas serinas/troninas con capacidad oncogénica tiene un papel relevante en la patogenia de diferentes neoplasias y podrían ser una potencial diana terapéutica, incluido el mieloma múltiple (MM). En este trabajo hemos evaluado el papel biológico de la serin/tronina quisanas activadora de p21 (PAK4) y su potencial como una nueva diana terapéutica en MM.

Metodología y pacientes: Se ha analizado la expresión de PAK4 mediante: RNaseq, Western-blot e inmunohistoquímica así como el número de copias en muestras primarias de pacientes con MM (n=300) y en 15 líneas celulares. También se ha generado dos modelos de células plasmáticas: uno deficientes y otro con sobreexpresión de PAK4, y estos se han trasladado a un modelo murino de mieloma múltiple. Finalmente, se ha evaluado el efecto de una nueva familia de inhibidores de PAK4 y se han estudiado sus mecanismos de acción a nivel molecular y celular.

Resultados: Se ha encontrado que PAK4 es muy relevante en la activación de la vía RAS-MEK-ERK en el MM, que está muy frecuentemente disregulada. La modificación genética de la expresión de PAK4 impacta en la proliferación y la supervivencia *in vitro* e *in vivo*. Aun más, cuando se inhibe PAK4 con un modulador alostérico de PAK4, KPT2974, disrumpe el complejo PAK4 con GBR2 y FGFR3, e inhibe la vía de señalización ERK y afecta al crecimiento y supervivencia del mieloma. Este efecto es particularmente relevante en las líneas celulares que presentan mutaciones de FGFR3.

Conclusiones: Estos resultados implican que PAK4 tiene un impacto sustancial en la patogénesis del mieloma múltiple y son el fundamento para introducción de los moduladores de PAK4 para el tratamiento del MM.

CO-029

INCIDENCIA DE ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA Y FACTORES DE RIESGO EN 401 PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

Fernández-Caballero Mariana, De Arriba Felipe, Roldán Vanessa, García-Malo M^a Dolores, Vicente Vicente

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

Introducción: La incidencia de ETV en los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) se estima en un 10% y se incrementa al 20-30% en el caso de recibir tratamiento con IMiD's, lo que justifica el empleo de profilaxis antitrombótica en estos casos.

Métodos: El objetivo de nuestro estudio ha sido evaluar la incidencia y los factores de riesgo de ETV en pacientes con MM. Realizamos un análisis retrospectivo en el que se han incluido los enfermos diagnosticados

de MM en nuestro centro entre 1991 y 2015, en los que se han evaluado el desarrollo de ETV y los factores de riesgo trombotico relacionados con sus antecedentes personales, diagnóstico y tratamiento recibido para su hemopatía o profilaxis de ETV recibida. El análisis estadístico se ha realizado mediante regresión de Cox para el estudio univariante y multivariante (SPSS versión 15.0).

Resultados: Se incluyeron 401 pacientes (189 varones, 212 mujeres), mediana de edad al diagnóstico de 66 años (rango 24-90), y mediana de seguimiento de 40 meses (rango 0-293). La mediana de número de líneas de tratamiento de su MM fue de 2 (0-7); 27 casos (7%) no recibieron ningún tratamiento específico, mientras que los tratamientos administrados en el resto de enfermos (374 pacientes; 93%) a lo largo de su evolución fue: IMID's (164; 41%), Antraciclinas (150; 37.4%), altas dosis de corticoides (149; 37.2%), Eritropoyetina (120, 30%). 215 casos (53.6%) recibían profilaxis antitrombótica (AAS, HBPM, antivitamina K) debido a sus antecedentes médicos o en el contexto del tratamiento con IMID's. En relación a la ETV, la incidencia fue de 11% (44 pacientes), de los cuales 10 (2.5%) como tromboembolismo de pulmón. La mediana hasta el evento trombotico fue de 10 meses desde el diagnóstico de MM, y en ese momento, 27 pacientes (61%) no recibían profilaxis, mientras que el resto estaba en tratamiento con HBPM (7casos; 16%), antivitamina K (1 caso, 2%) o AAS (9 pacientes, 20%). Hubo recurrencia del ETV en 6 casos (1.5%). El análisis multivariante de los factores que se asociaron de forma estadísticamente significativa en el análisis multivariante con el desarrollo de ETV fueron: IMC>30 (2,23 (1,20-4,16); p=0,011), AIT o ictus previo (3,52 (1,09-11,33); p=0,035), neoplasia previa (3,84 (1,39-10,61); p=0,009); no haber recibido profilaxis antitrombótica (2,55 (1,03-6,31); p=0,042), el tratamiento con IMID's asociados a otros agentes (2,7 (1,15-6,38); p=0,022) y los corticoides a altas dosis (2,27 (1,08-4,77); p=0,036).

Conclusiones: En nuestro medio confirmamos que el 11% de los pacientes con MM presentan un episodio tromboembólico. Comprobamos la importancia de realizar una adecuada profilaxis antitrombótica e identificamos como factores de riesgo el tratamiento combinado de IMID's con otros agentes antimieloma, y la presencia de factores individuales como la obesidad, diagnóstico reciente del MM, antecedentes de enfermedad trombotica o neoplasia previa. La complicación fue más frecuente en los que no recibían profilaxis antitrombótica. Curiosamente la existencia de profilaxis aunque reduce no evita la complicación.

CO-030

CITOMETRÍA DE FLUJO DE NUEVA GENERACIÓN (NGF) COMO MÉTODO ALTAMENTE SENSIBLE PARA DETECTAR CÉLULAS PLASMÁTICAS CLONALES EN SANGRE PERIFÉRICA DE PACIENTES CON NEOPLASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS (NCP)

Sanoja-Flores Luzalba¹, Flores-Montero Juan², Paiva Bruno¹, Puig Noemi², Garcia Omar³, Burgos Leire⁴, Corral-Mateos Alba⁵, Prosper Felipe¹, Merino Juana⁶, Vidriales María Belén¹, García-Sanz Ramón², Palomera Luis³, Ríos Rafael⁴, Del Cañizo María Consuelo¹, Durie Brian², Mateos María Victoria³, Van Dongen Jacques JM⁴, San Miguel Jesús³, Orfao Alberto⁴

¹Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer, ²CSIC-USAL, Instituto Biosanitario de Salamanca (IBSAL), Departamento de Medicina y Servicio de citometría (NUCLEOUS), Universidad de Salamanca, Salamanca, España., ³Clínica Universitaria de Navarra, ⁴Centro de Investigaciones Médicas Aplicadas (CIMA), Pamplona, España., ⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, ⁶CSIC-USAL, Salamanca, España.

Introducción: El hallazgo de células plasmáticas clonales (CPC) circulantes en sangre periférica (SP) en pacientes con gammopatías monoclonales de significado incierto (GMSI) y mieloma múltiple (MM), ha sido relacionado con estadios avanzados de transformación maligna y pronóstico adverso, aunque se desconoce si representan un grupo biológicamente diferente o son producto de la invasión/expansión sanguínea de las CPC de médula ósea (MO). Recientemente se ha desarrollado la citometría de flujo de nueva generación (NGF) para la detección altamente sensible de CPC residuales en MO de pacientes con MM post-tratamiento. Hemos evaluado la utilidad de la NGF para detectar CPC circulantes en SP de pacientes con NCP al diagnóstico y su correlación con MO.

Métodos: Se estudiaron 114 casos de NCP al diagnóstico (114 muestras pareadas de SP y 109 muestras de MO): 46 GMSI; 14 MM quiescente (SMM); 43 MM (4 diagnosticados por enfermedad extramedular) y 11 plasmocitomas solitarios -PS-. Las muestras se procesaron siguiendo el protocolo de Bulk lisis del consorcio EuroFlow, empleando un panel de

8 colores: Tubo 1, CD138^{BV421}/CD27^{BV510}/CD38^{FITC}/CD56^{PE}/CD45^{PerCP-Cy5.5}/CD19^{PECy7}/CD117^{APC}/CD81^{APCC750}; y Tubo 2, idéntico al tubo 1, salvo por KappaAPC/LambdaAPCC750 intracitoplasmáticos; se adquirieron en un citómetro de flujo FACSCanto II (BD Biosciences, San José, EEUU) y se analizaron a través del programa informático Infinicyt (Cytognos SL, Salamanca, España). Los pacientes con GMSI se clasificaron según el riesgo de progresión definido por el índice de la clínica Mayo (ICM) y al porcentaje de infiltración por CPC en MO.

Resultados: Al analizar una mediana de 11x10⁶ eventos (1,7-15,7x10⁶ eventos) en SP, detectamos que todos los pacientes (100%) con MM y SMM y más de la mitad de losmgUS (59%) presentaron CPC en SP. Por el contrario, ningún paciente con PS al diagnóstico mostró CPC circulantes, incluso tan sólo un 25% de aquéllos que progresaron a MM y un 25% de los MM diagnosticados por enfermedad extramedular. La proporción de casos demgUS con CPC circulantes se incrementa según aumenta el ICM, así como de acuerdo al porcentaje que representan las CPC de MO (=95% respecto a CP totales; p<0,05%). La distribución relativa de CPC y su número absoluto/μL fue 100 veces mayor en MM *vs*mgUS (p<0,001) y 20 veces mayor en MM *vs* SMM (p<0,01). Lo anterior permitió definir valores de corte para distinguir entre estas entidades (p<0,0001). El hallazgo de CPC en SP fue posible sólo cuando el porcentaje de éstas dentro del compartimento medular de CP totales, representan >60% del total de CP en MO (p=0,85).

Conclusiones: NGF es un método que permite la detección altamente sensible de CPC circulantes en SP en todos los pacientes con MM y en la mayoría de los pacientes con GMSI, particularmente en aquellos con mayor riesgo de progresión, siendo la presencia de CPC en SP un reflejo del grado de infiltración del compartimento medular por CPC.

CO-031

VALIDACION CLINICA DE UN METODO SIMPLIFICADO DE SECUENCIACION MASIVA PARA CUANTIFICAR ENFERMEDAD RESIDUAL EN MIELOMA MULTIPLE

Sanchez-Vega Beatriz¹, Santiago Barrio¹, Yanira Ruiz-Heredia¹, Isabel Cuenca¹, Inmaculada Rapado¹, Cristina Jiménez², Xabier Aguirre³, Jose Cervera⁴, Rosa Ayala¹, Teresa Cedena¹, Bruno Paiva³, María-Victoria Mateos², Carlos Marín¹, Laura Rosiñol⁵, Joan Bladé⁵, Jesús San Miguel³, Ramón García-Sanz², Juan-José Lahuerta¹, Joaquín Martínez-Lopez¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, ²Hospital Universitario, Salamanca, ³Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, Pamplona, ⁴Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, ⁵Hospital Clinic, Barcelona

Introducción: La secuenciación masiva profunda (NGS) de los genes de las inmunoglobulinas es un método de alta sensibilidad para identificar y cuantificar células patológicas en el Mieloma Múltiple (MM). Sin embargo, esta metodología requiere validaciones clínicas adicionales para probar su utilidad en la estratificación del riesgo de estos pacientes, o para evaluar la eficacia de un tratamiento en un ensayo clínico. En este trabajo, presentamos un método simplificado de cuantificación de respuesta molecular mediante NGS y su validación como predictor de eficacia de tratamiento y supervivencia en pacientes reclutados en el ensayo clínico GEM2010MAS65.

Métodos: La respuesta molecular se estudió en 71 pacientes reclutados en el ensayo clínico GEM2010MAS65 para pacientes mayores con nuevo diagnóstico de MM. El DNA se amplificó con las condiciones especificadas por BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. Se emplearon kits estándar de preparación de librerías (Life Technologies o New England Biolabs), y se secuenció en los equipos Ion Torrent™ PGM, Ion S5, o MiSeq. Los FASTQ generados se analizaron con un conjunto específico de herramientas bioinformáticas para identificar y cuantificar la secuencia específica del clon (clonotipo) presente en cada muestra.

Resultados: La especificidad del método es del 97%, la sensibilidad analítica del 10-6, el límite de cuantificación de 10-5, el rango lineal de 1 a 10-5, y la reproducibilidad del 99,2%. Al estudiar la respuesta molecular en el global de los pacientes, el 30% de los pacientes presentan enfermedad residual (EMR) negativa (<10-5) después de 18 ciclos (C18) de tratamiento, frente a un 8% en el ciclo 9 (C9). Cuando analizamos los dos grupos de tratamiento, se observa que aunque ambos tratamientos consiguen una media de niveles de EMR similares, más pacientes en la rama secuencial que en la alternante consiguen valores de EMR negativos (36% frente a 22% respectivamente). En concordancia, existe una diferencia significativa en supervivencia libre de progresión (SLP) para los pacientes

en la rama secuencial de tratamiento, con una media de 30 meses para pacientes con EMR positiva (>10-5) frente a no alcanzada para pacientes con EMR negativa (HR=0.21, $p=0.02$). No hay diferencias significativas en SLP para los pacientes de la rama alternante (HR=0.94, $p=0.93$), ni en supervivencia global (SG) para ambos tratamientos. Los niveles de EMR presentan un alto grado de correlación con los obtenidos mediante 8c-MFC (R=0.7917, $p<0.0001$), con una concordancia global del 89%.

Conclusiones: El método presenta una especificidad similar a la de 8c-MFC y mayor que la técnica de NGS publicada. La sensibilidad es de un 10-6, presentando un rango lineal de 1 a 10-5. Existe una alta correlación entre los datos de EMR obtenidos por NGS y 8c-MFC. Aunque ambas ramas de tratamiento consiguen una mediana similar de niveles de EMR, el tratamiento secuencial VMP/Rd consigue un mayor número de respuestas moleculares, el cual se asocia con una mejor SLP en esta rama de tratamiento. Esta nueva metodología es un paso más adelante para una mejor definición de los enfermos con MM que alcanzan EMR negativa.

CO-032

IMPACTO DE LA EXPRESIÓN PROTEICA DE CEREBLON, IKAROS, AIOLOS, CICLINA D1 Y CICLINA D2 CUANTIFICADA MEDIANTE INMUNOENSAYO CAPILAR EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON MIELOMA

Misiewicz-Krzeminska Irena¹, Rojas Elizabetha, Corchete Luis², Gutierrez Vanesa³, Prieto Teresa³, Isidro Isabel³, Martinez-Lopez Joaquin⁴, Garcia-Sanz Ramón³, Oriol Albert⁵, Bladé Joan⁶, Lahuerta Juan Jose⁴, San Miguel Jesus⁷, Mateos María Victoria³, Gutiérrez Norma C³

¹Centro de Investigación del Cancer, Salamanca, ²Centro de Investigación del Cancer, Salamanca, ³Hospital Universitario de Salamanca, ⁴Hospital 12 de Octubre, Madrid, ⁵Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, ⁶Hospital Clinic, IDIBAPS, Barcelona, ⁷Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

Introducción: El mieloma múltiple (MM) ha sido ampliamente analizado mediante tecnologías genómicas de alto rendimiento. Sin embargo, el estudio de la expresión proteica de las células mielomatosas no se ha abordado debido a la complejidad de la proteómica. Esto ha motivado que habitualmente se utilice la cuantificación del ARN mensajero (ARNm) como medida indirecta de la expresión de las proteínas, si bien numerosos estudios demuestran que los niveles de ARNm no siempre se correlacionan con la expresión de las proteínas correspondientes. Por otro lado, el número de células mielomatosas obtenidas después de la purificación de las muestras de los pacientes con MM es por lo general muy limitado, lo que excluye la posibilidad de estudiar los niveles de proteínas con un análisis estándar de Western Blot.

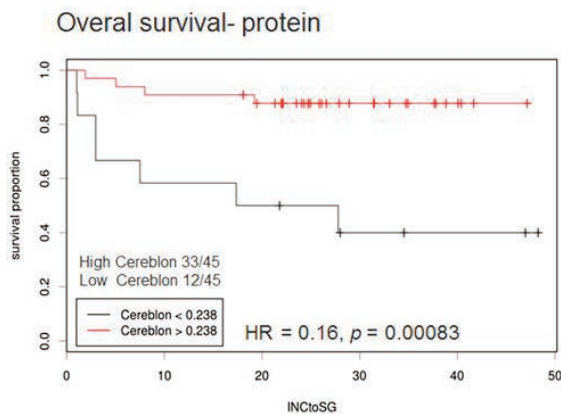


Figura 1. Impacto del nivel proteico de cereblon en la supervivencia global de pacientes con MM

Figura 1.

Objetivos: 1) Cuantificar mediante inmunoensayo capilar los niveles de las proteínas cereblon, ikaros, aiolos, ciclina D1 y ciclina D2 y correlacionarlos con la expresión del ARNm correspondiente. 2) Analizar el impacto en el pronóstico de los pacientes con MM de la expresión de las proteínas comparándolo con el de la expresión del ARNm.

Métodos: Se incluyeron muestras de aspirados de médula ósea de 64 pacientes diagnosticados de MM tratados con regímenes de inducción que

contenían lenalidomida y/o bortezomib. Las células mielomatosas se purificaron con el sistema AutoMacs y se almacenaron en el "buffer" RLT Plus a -800C. El protocolo para la extracción simultánea del ADN, ARN y proteínas a partir de única muestra fue desarrollado y optimizado en nuestro laboratorio. La cuantificación de las proteínas se realizó mediante la nueva metodología de electroforesis capilar con inmunoensayo (Protein-Simple, WES system). La expresión del ARNm se cuantificó por qRT-PCR.

Resultados: Los niveles de la proteína ciclina D1 estaban fuertemente correlacionados con los niveles de su ARNm (R2 0.804, $p<0.01$). La expresión más elevada de la proteína ciclina D1 se encontró en las muestras de MM que presentaban la t(11;14), mientras que los niveles intermedios se observaron en aquellos MM con polisomía 11. Sin embargo, no se observó ninguna correlación significativa entre la proteína cereblon y los niveles de ARNm. El resto de las proteínas mostró una correlación débil entre sus niveles y los del ARNm correspondiente. Los niveles proteicos elevados de cereblon e ikaros se asociaron significativamente con una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global (OS) más prolongadas. Curiosamente, no se observó un impacto significativo en la supervivencia cuando el análisis se llevó a cabo utilizando los niveles de ARNm de cereblon e ikaros.

Conclusiones: La electroforesis capilar mediante inmunoensayo permitió por primera vez cuantificar la expresión de varias proteínas obtenidas a partir de la misma muestra de MM desde la que se extrae el ARNm. Los niveles elevados de las proteínas cereblon e ikaros se asociaron con una supervivencia más prolongada de los pacientes con MM, mientras que los niveles de ARNm correspondientes no fueron capaces de distinguir grupos de pacientes con diferente supervivencia.

Financiado por la International Myeloma Foundation's Black Swan Research Initiative®. La plataforma WES fue adquirida gracias a INNO-CAMPUS Program (CEI10-1-0010).

CO-033

ANÁLISIS DEL IMPACTO PRONÓSTICO DE LA RESPUESTA MOLECULAR EVALUADA POR 2 MÉTODOS DE NGS EN MIELOMA MÚLTIPLE

Alonso Fernández Rafael¹, Sánchez-Vega Beatriz¹, Barrio Santiago¹, Cuenca Isabel¹, Ruiz-Heredia Yanira¹, Marín Carlos¹, Rapado Inmaculada¹, Jiménez Cristina², Agirre Xabier³, Cervera José⁴, Ayala Rosa¹, Cedena Teresa¹, Paiva Bruno³, Mateos María Victoria², Rosiñol Laura⁵, Bladé Joan⁵, San Miguel Jesús³, Lahuerta Juan José¹, García-Sanz Ramón², Martínez-López Joaquín¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre, ²Hospital Universitario de Salamanca, ³Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Clínica Universitaria de Navarra, ⁴Hospital Universitario y Politécnico La Fe, ⁵Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: La enfermedad mínima residual (EMR) constituye un factor pronóstico capital en el manejo del Mieloma Múltiple (MM), con impacto en la supervivencia. Por ello se están desarrollando métodos de cuantificación de EMR de alta sensibilidad mediante técnicas moleculares ó de citometría de flujo. Actualmente, el único método disponible para estudiar la respuesta molecular por secuenciación masiva (NGS) en MM es clonoSEQ, el cual es ofrecido como servicio externo por Adaptive Technologies. En este trabajo comparamos los resultados a lo hora de discriminar la respuesta de un método simplificado de cuantificación de respuesta molecular mediante NGS y clonoSEQ. Además estudiamos el impacto clínico de la respuesta medida por técnicas de NGS en una serie de 181 casos.

Métodos: La respuesta molecular se estudió en 71 pacientes del ensayo clínico GEM2010MAS65 empleando el método local y mediante clonoSEQ en 110 pacientes reclutados en el ensayo clínico GEM2005. El DNA se amplificó con las condiciones especificadas por BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. Se emplearon kits estándar de preparación de librerías (Life Technologies ó New England Biolabs), y se secuenció en los equipos Ion Torrent™ PGM, Ion S5, ó MiSeq. Los FASTQ generados se analizaron con un conjunto específico de herramientas bioinformáticas para identificar y cuantificar la secuencia específica del clon (clonotipo) presente en cada muestra.

Resultados: Observamos una diferencia significativa en Supervivencia Libre de Progresión (SLP) con medianas de supervivencia de 35 y 32 meses para los pacientes con EMR positiva (EMR>10-5), frente a no alcanzada y 81 meses en pacientes con EMR negativa para los métodos local y clonoSeq, respectivamente ($p=0,0001$). Igualmente se detecta una diferencia significativa en Supervivencia Global (SG) entre los pacientes

los datos de Haploreg y ENCODE muestran que este SNP reside cerca de un promotor de activación rápida en varias líneas celulares linfoblastoides y de células madre humanas (GM12878 y H1-HSC). Además, estas herramientas sugerían que esta variante altera la unión de 2 factores de transcripción (CEBPB y p300) y mapea en zonas de unión a histonas en células T citotóxicas de memoria y en células T cooperadoras en sangre periférica. Además, un análisis estratificado por género reveló que la presencia de cada copia del alelo de riesgo (T) del rs13266634 en SLC30A8 correlacionaba con un peor pronóstico en los hombres, mientras que no se observaba ningún efecto en las mujeres (HRMen-Add=1.32, 95%CI 1.13-1.54, P=0.0003).

Conclusiones: Estos datos sugieren que la presencia del polimorfismo rs7501939 en HNF1B confiere una baja SG en pacientes con MM y que la variante rs13266634 en SLC30A8 afecta a la SG de los hombres.

CO-035

EVALUACIÓN PRECLÍNICA DEL REACTANTE DE FASE AGUDA GLUCOPROTEÍNA ÁCIDA ALFA-1 (AAG) COMO POSIBLE BIOMARCADOR DE RESPUESTA EN EL MIELOMAMÚLTIPLE (MM)

Hernández-García Susana¹, González-Méndez Lorena¹, Algarín Esperanza Macarena¹, Martín-Sánchez Motserrat¹, San-Segundo Laura¹, López-Iglesias Ana Alicia¹, Paíno Teresa¹, Tunquist Brian J², Mateos María Victoria¹, Gutiérrez Norma C¹, Garayoa Mercedes¹, Ocio Enrique M¹

¹Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (IBSAL) y Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CSIC). Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain, ²Array BioPharma Inc., Boulder, Colorado.

Introducción: Las proteínas del suero humano tienen la capacidad de unirse a drogas y de alterar su eficacia clínica. Entre ellas, la glucoproteína ácida alfa (AAG), es una de las más abundantes. Se trata de una proteína de fase aguda que puede aparecer elevada en el plasma de pacientes con cáncer, incluido el MM. AAG se ha presentado recientemente como un potencial biomarcador de respuesta al inhibidor de las kinesin spindle proteins (KSP) filanesib, puesto que altas concentraciones de AAG (mayores de 1,1g/L) se han asociado con falta de respuesta a este fármaco (B. Tunquist ASH 2013). Sin embargo el mecanismo por el cual esto sucede es aún desconocido. En el presente trabajo nos planteamos evaluar si este efecto es debido a los posibles cambios biológicos producidos en las células de mieloma expuestas a altas concentraciones de AAG, o bien capacidad de esta proteína de unión y subsiguiente secuestro de diferentes fármacos antimieloma. El objetivo final es poder contar con un biomarcador que pueda predecir la sensibilidad/resistencia de distintos fármacos.

Métodos: Se evaluó el efecto *in vitro* de la AAG sobre las células de mieloma sin tratamiento y con filanesib (F) en monoterapia y en combinación con pomalidomida y dexametasona (PD), (con los que ha mostrado un elevado sinergismo preclínico) en la línea celular MM.1S por experimentos de lavado y por la técnica de MTT. El mecanismo de acción fue analizado utilizando: Western-Blot, citometría de flujo e inmunofluorescencia. Como control negativo se utilizó vincristina, un fármaco con un mecanismo de acción similar a filanesib pero con baja afinidad por la AAG. Se utilizó albúmina de suero humano (ASH) para controlar los posibles efectos derivados por una elevada concentración de proteína en el medio de cultivo celular.

Resultados: Inicialmente comprobamos el efecto *in vitro* de AAG sobre la eficacia de filanesib. Así, el tratamiento conjunto de AAG y de los fármacos en monoterapia y en combinación inhibió de forma completa la eficacia de filanesib tanto solo como en combinación con pomalidomida y dexametasona (viabilidad celular sin AAG: F 53%, PD 62%, PDF 31%; con AAG: F 100%, PD 55%, PDF 60%). Sin embargo la eficacia de vincristina, un fármaco con el mismo mecanismo de acción que filanesib pero con baja afinidad por AAG, no se vio alterada en presencia de AAG (viabilidad celular sin AAG: 22% vs con AAG: 18%). En consonancia, el pretratamiento con AAG durante 24 y 48 horas y posterior lavado del fármaco no alteró la eficacia de los fármacos en monoterapia y en combinación, lo que sugiere que su efecto es dependiente de su presencia en el medio de cultivo y no de su acción sobre las células de MM. Con respecto a los posibles mecanismos responsables de este efecto, se evaluaron inicialmente los posibles cambios biológicos inducidos en las células de mieloma por la AAG. Así, el cultivo de líneas celulares de MM con esta proteína a una dosis de 1,2g/L durante 24 y 48 horas no afectó a la viabi-

lidad celular mediante ensayos de MTT (sin AAG: 100%; con AAG: 90%) y citometría de flujo con Anexina V (sin AAG: 90%; con AAG: 89%). Así mismo, la presencia de AAG en cultivo de 24 y 48 horas no indujo una mayor proliferación de estas células, como se demostró por una ausencia de cambios en el perfil del ciclo celular evaluado por citometría de flujo con DRAQ5, y en los niveles basales de proteínas antiapoptóticas: Bcl-2, Bcl-xl y Mcl-1, esta última, clave en la respuesta a filanesib. Tampoco se apreciaron cambios en los niveles de la proteína proapoptótica Bax, la cual recientemente hemos propuesto como un posible biomarcador de respuesta a filanesib, por Western Blot. Este efecto fue específico de AAG, ya que la presencia de otras proteínas abundantes en el suero, como la albúmina sérica humana, no afectó a la eficacia de filanesib.

Conclusiones: Nuestros resultados indicaron que AAG no induce cambios biológicos importantes en las células de mieloma pero si afecta negativamente a la eficacia de filanesib en monoterapia y en combinación con pomalidomida y dexametasona, presentándose como un biomarcador de respuesta específico para este fármaco por su capacidad de secuestrarlo.

Este trabajo ha sido financiado en parte por la empresa Array BioPharma y por ISCIII-FIS PI15/00067.

CO-036

UNA ESCALA DE FRAGILIDAD PREDICE LA EVOLUCIÓN DE LOS RESULTADOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO NO CANDIDATOS A TRASPLANTE TRATADOS CON LENALIDOMIDA Y DOSIS BAJAS DE DEXAMETASONA DE FORMA CONTINUA EN EL ESTUDIO FIRST (MM-020)

Rodríguez-Otero Paula¹, Facon Thierry², Cyrille Hulin³, Dimopoulos Meletios A⁴, Belch Andrew⁵, Meuleman Nathalie⁶, Mohty Mohamad⁷, Chen Weng-Min⁸, Kim Kihyun⁹, Zamagni Elena¹⁰, Renwick William¹¹, Rose Christian¹², Tempescul Adrian¹³, Boyle Eileen, Palumbo Antonio¹⁴, Guo Shien¹⁵, Sturmiolo Michael¹⁶, Ervin-Haynes Annetter¹⁶, Fermand Jean Paul¹⁷

¹Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, ²Service des Maladies du Sang, Hôpital Claude Huriez, Lille, France, ³Hospital University Center (CHU) Bordeaux, Bordeaux, France, ⁴National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece, ⁵Cross Cancer Institute, Edmonton, AB, Canada, ⁶Jules Bordet Institute, Brussels, Belgium, ⁷Department of Haematology, Saint Antoine Hospital, Paris, France, ⁸Beijing Chaoyang Hospital, Beijing, China, ⁹Sungkyunkwan University Samsung Medical Center, Seoul, Korea, ¹⁰Azienda Ospedaliero-Universitaria, Malpighi, Bologna, Italy, ¹¹Western Health, Melbourne, Australia, ¹²Hôpital Saint Vincent de Paul Université Catholique de Lille, Lille, France, ¹³Brest University Hospital, Brest, France, ¹⁴University of Torino, Torino, Italy, ¹⁵Evidera, Lexington, MA, USA, ¹⁶Celgene Corporation, Summit, NJ, USA, ¹⁷Hospital Saint Louis, APHP, Paris, France

Introducción: La edad avanzada y la presencia de comorbilidades se asocian a un pronóstico desfavorable en Mieloma múltiple (MM). Se ha definido una escala de fragilidad que clasifica a los pacientes en frágiles, intermedios y "en forma". El índice de fragilidad predice el riesgo de muerte y toxicidad. Los resultados del estudio FIRST demostraron que el tratamiento continuo con Lenalidomida y dosis bajas de dexametasona (Rd) prolonga la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) comparado con melfalán, prednisona, talidomida (MPT) en pacientes con MM de nuevo diagnóstico (MMND) no candidatos a trasplante.

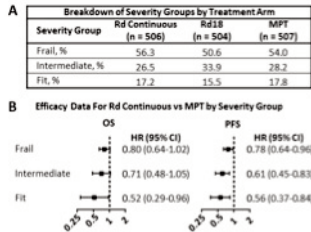
Objetivos: Analizar los resultados de los pacientes incluidos en el estudio FIRST en base a la puntuación en la escala de fragilidad.

Métodos: Los pacientes incluidos en el estudio FIRST eran randomizados a recibir Rd continuo, Rdx18 ciclos o MPT. Un algoritmo basado en la escala de fragilidad definida previamente fue utilizado para clasificar a los pacientes en tres categorías: en forma o "fit", intermedios y frágiles. Las características incluidas en el algoritmo fueron: edad, puntuación en índice de Charlson, autocuidado y actividades diarias del cuestionario EQ-5D. Se excluyeron del análisis los pacientes con datos perdidos (n=106). Se evaluaron los resultados de SLP y de SG para cada rama de tratamiento dentro de cada categoría (corte datos: 3/03/2014).

Resultados: 1517 pacientes de 1623 fueron incluidos en el análisis. 54% eran frágiles, 17% "fit" y 30% intermedios. La distribución fue similar en las tres ramas de tratamiento (Figura A). Los pacientes frágiles tenían mayor edad, ECOG e ISS, niveles superiores de LDH y peor función renal. La supervivencia global fue superior en los pacientes "fit" (HR 0.42; p<.0001) y en los intermedios (HR 0.62; p<.0001) frente a los frágiles.

El tratamiento con Rd continuo prolongó la SLP y la SG en comparación con MPT en las tres categorías (Figura B) y redujo el riesgo de progresión o muerte un 44%, 39% y 22% en los pacientes “fit”, intermedios o frágiles, respectivamente. Los pacientes “fit” tuvieron un riesgo menor de desarrollar efectos adversos no hematológicos grado =3 en comparación con los frágiles (HR, 0.77; p=.0021). El riesgo de complicaciones hematológicas grado =3 fue similar en las tres categorías. Globalmente el riesgo de efectos secundarios hematológicos grado =3 fue menor en el grupo de Rd continuo. En cada categoría los pacientes fueron clasificados según el ISS. La combinación del ISS y la escala de fragilidad mejoró la evaluación pronóstica tanto para SLP como SG.

Tabla 1.



Conclusiones: Este análisis de la población del estudio FIRST apoya el uso de las escalas de fragilidad para la predicción del riesgo de muerte en pacientes con MMND no candidatos a trasplante. En los tres grupos de pacientes (“fit”/intermedio/frágil) el tratamiento continuo con Rd se asoció a una mejor SLP y SG comparado con MPT. Esta ventaja fue todavía mayor para los pacientes “fit”. Estos resultados apoyan el uso del tratamiento continuo con Rd como estándar para los pacientes con MMND no candidatos a trasplante.

CO-037

EVALUACIÓN DE ENFERMEDAD RESIDUAL POR CITOMETRÍA DE FLUJO Y PET/TAC EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON LENALIDOMIDA

Alonso Fernández Rafael, Valeri Lozano Antonio, Cedena Romero María Teresa, Mirás Calvo Fátima, Martín Clavero Estela, Lahuerta Palacios Juan José, Martínez López Joaquín

Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: En los últimos años ha venido empleándose el tratamiento de mantenimiento con Lenalidomida en Mieloma Múltiple para prolongar la duración de la respuesta obtenida con un tratamiento previo a través de la eliminación de la enfermedad residual. En este trabajo nos proponemos estudiar cómo influye en el pronóstico la enfermedad mínima residual (EMR) evaluada por citometría de flujo y por técnicas de imagen tras el mantenimiento con Lenalidomida.

Métodos: Se recogieron retrospectivamente los pacientes que iniciaron tratamiento de mantenimiento con Lenalidomida en el Hospital 12 de Octubre entre 2009 y 2015. Para el análisis seleccionamos aquellos pacientes cuyos datos de respuesta al tratamiento estaban disponibles (49 pacientes de entre 45 y 85 años con entre 1 y 3 líneas previas de tratamiento). Recogimos información acerca de parámetros que caracterizaban su enfermedad, el tratamiento recibido y la enfermedad residual. Los datos fueron analizados empleando el programa SPSS versión 21.0 (SPSS, Inc., Armonk, NY).

Resultados: Los 49 pacientes estudiados recibieron una media de 21 ciclos de mantenimiento con Lenalidomida, obteniendo en el global de la serie una mediana de Supervivencia Libre de Eventos (SLE) de 46 meses y una mediana de Supervivencia Global (SG) que no se alcanzó. La SG fue menor en aquellos pacientes que partían de RP al inicio del mantenimiento frente a los que tenían MBRP ó RC (p=0,001). El 82% de los pacientes que iniciaron el mantenimiento con EMR-, la mantuvieron posteriormente; por otra parte, el 60% de los pacientes con EMR+ al inicio la negativizaron a lo largo del mantenimiento. Del total de pacientes, 23 alcanzaron EMR negativa (47%), siendo más frecuente en este grupo el estatus de RC al inicio del mantenimiento frente al grupo con EMR positiva (p=0,032). La mediana de SLE fue de 55 meses en el grupo que alcanzó EMR- frente a 17 meses en los que mantenían EMR+ en la última

evaluación realizada (p<0,0001); con una SG a 5 años del 100% frente al 80%, respectivamente (p=0,004). Se detectaron también diferencias significativas en SLE al incluir el PET/TAC en la evaluación de la enfermedad residual: medianas de SLE no alcanzada en EMR- PET-, 49 meses en EMR- PET+, 38 meses en MRD+ PET- y 15 meses en MRD+ PET+; aunque el número de casos en cada uno de estos grupos fue muy bajo.

Conclusiones: La obtención de enfermedad residual negativa, evaluada por citometría de flujo y por PET, con el tratamiento de mantenimiento con Lenalidomida mejora la SLE y la SG.

CO-038

CARFILZOMIB+DEXAMETASONA (KD) VS BORTEZOMIB+DEXAMETASONA (VD) EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA SEGÚN TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS PREVIO: ANALISIS SECUNDARIO DEL ESTUDIO ENDEAVOR (NCT01568866)

Mateos Manteca María Victoria¹, Knop Stefan², Fernand Jean Paul³, Hájek Roman⁴, Ludwig Heinz⁵, Feng Shibo⁶, Mohamed Nehal⁶, Gillenwater Heidi H⁶, Iskander Karim⁶, Goldschmidt Hartmut⁷

¹Hospital Clínico Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca, España, ²Medizinische Klinik der Universität Würzburg, Würzburg, Alemania, ³Hôpital Saint Louis, Paris, Francia, ⁴Fakultni nemocnice Ostrava, Ostrava, República Checa, ⁵Wilhelminen Cancer Research Institute, Vienna, Austria, ⁶Onyx Pharmaceutical, Inc., an Amgen subsidiary, South San Francisco, CA, USA, ⁷Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Alemania

Introducción: El trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (auto-TCPH) continúa siendo el tratamiento estándar para pacientes (Pts) con mieloma múltiple elegibles. Sin embargo, la mayoría de los Pts finalmente recaen tras el mismo. En el estudio ENDEAVOR Kd dobló el beneficio en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) frente a Vd en Pts en progresión tras una a tres líneas de tratamiento previas. Presentamos aquí un análisis de la comparación realizada en el estudio ENDEAVOR en función del auto-TCPH previo.

Tabla 1.

Tabla 1. Datos demográficos, resultados y AAs en Pts con y sin auto-TCPH previo

| | auto-TCPH previo | | sin auto-TCPH previo | |
|---|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | Kd (n=266) | Vd (n=272) | Kd (n=198) | Vd (n=193) |
| Edad, mediana, años (rango) | 61,5 (39-79) | 62 (30-78) | 72 (39-89) | 71 (44-88) |
| Número de regímenes previos, n (%) | 123 (46,2) 143 (53,7) | 141 (51,8) 131 (48,1) | 109 (55,1) 89 (45,0) | 91 (47,2) 102 (52,8) |
| Tratamiento previo con btz, n (%) | 167 (62,8) | 163 (59,5) | 83 (41,9) | 89 (46,1) |
| Duración de btz previo, mediana, meses (min, máx) | 4 (0,1-38,0) | 4,3 (0,3-27,4) | 9,0 (1,3-46,0) | 7,8 (1,0-33,0) |
| Mediana de SLP, meses | No alcanzada | 10,2 | 17,7 | 8,5 |
| HR para Kd vs Vd (IC95%) | 0,61 (0,470-0,792) | | 0,43 (0,321-0,587) | |
| TRG, % (IC95%) | 73,3 (67,6-78,5) | 66,9 (63,0-72,5) | 81,8 (75,7-86,9) | 56,5 (49,2-63,6) |
| AAs de grado ≥3, % | 72,2 | 63,8 | 74,6 | 71,3 |

AA, acontecimiento adverso; auto-TCPH trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas; IC, intervalo de confianza; HR, hazard ratio; Kd, carfilzomib y dexametasona; btz, bortezomib; TRG, tasa de respuesta global; SLP, supervivencia libre de progresión; Vd, bortezomib y dexametasona. La población de seguridad incluyó 266 (Kd) y 268 (Vd) pacientes en el grupo con auto-TCPH previo, y 197 (Kd) y 188 (Vd) en el grupo sin auto-TCPH previo.

Métodos: Se aleatorizaron 1:1 (Kd o Vd) Pts con mieloma múltiple en recaída (MMR) (1-3 líneas de tratamiento previas). El brazo Kd recibió carfilzomib (infusión IV; 30 min) los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (20mg/m² [días 1 y 2] del ciclo 1; 56mg/m² posteriormente) y dexametasona (d) 20mg los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de un ciclo de 28 días. El brazo Vd recibió bortezomib (btz) 1,3mg/m² (IV o inyección SC) días 1, 4, 8 y 11, y d [20mg] días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de un ciclo de 21 días. La variable principal fue la SLP, y las variables secundarias, la tasa de respuesta global (TRG), así como los acontecimientos adversos (AAs) en Pts con y sin auto-TCPH previo.

Resultados: Se aleatorizan 929 Pts (Kd [n=464] o Vd [n=465]); de estos, 266 (Kd) y 272 (Vd) tenían un auto-TCPH previo. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en función del auto-TCPH excepto: la mediana de edad de los Pts que no habían recibido auto-TCPH fue más elevada, y un menor número de Pts en este grupo no habían sido previamente expuestos a bortezomib. En el grupo de expuestos, la duración del tratamiento previo fue superior a la de los Pts en el grupo de auto-TCPH. La mediana de SLP en el grupo con auto-TCPH previo no se alcanzó para Kd, pero fue 10,2 meses para Vd (hazard ratio [HR]: 0,61; IC95%, 0,470-0,790). La mediana de SLP en el

grupo sin auto-TCPH previo fue asimismo más prolongada para Kd vs Vd (17,7 vs 8,5 meses; HR 0,43; IC95%, 0,321-0,577). La TRG fue superior en el brazo Kd tanto en el grupo con auto-TCPH previo como en el sin auto-TCPH previo. Los AAs de grado=3 ocurrieron en el 72,2% (Kd) vs 63,8% (Vd) Pts con auto-TCPH previo y 74,6% (Kd) vs 71,3% (Vd) sin auto-TCPH previo. (Tabla 1).

Conclusiones: El tratamiento con Kd condujo a una SLP más larga frente a Vd, independientemente de haber recibido o no auto-TCPH. Asimismo, Kd condujo a una mayor la tasa global de respuestas. Estos resultados sugieren que Kd tiene un perfil beneficio-riesgo favorable y es un régimen superior a Vd en MMR independientemente de sus antecedentes de trasplante.

Estudio financiado por Amgen S.A.

6,7 y 8,3 meses, respectivamente. El incremento en la tasa de Pts =RC a lo largo del tiempo fue mayor en el grupo KRd que en el grupo Rd, y fue más pronunciado durante los primeros 15 meses; el incremento a partir de ese momento fue constante hasta llegar a 31,9% en el mes 30 (Tabla). La HR para SLP global en ASPIRE para KRd vs Rd fue 0,69 (IC95%, 0,57 a 0,83), mientras que durante los primeros 18 meses fue de 0,58 (IC95%, 0,46 a 0,72).

Conclusiones: CFZ en combinación con Rd proporciona mayor respuesta y mejorías/beneficios en la SLP comparado con Rd sólo. Las tasas acumuladas de =RC aumentaron con el tiempo en el brazo KRd, con aumentos rápidos de tasas en los primeros 15 meses. La HR para SLP a 18 meses fue inferior que la del estudio global, posiblemente relacionado con que los Pts KRd recibiesen CFZ durante un máximo de 18 meses.

Estudio financiado por Amgen S.A.

CO-039

CARFILZOMIB+LENALIDOMIDA+DEXAMETASONA VS LENALIDOMIDA+DEXAMETASONA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA: ANÁLISIS TEMPORAL DE LA RESPUESTA Y LA HAZARD RATIO PARA LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

Mateos Manteca María Victoria¹, Dimopoulos Meletios A², Stewart A Keith³, Wang Michael⁴, Maisnar Vladimír⁵, Minarik Jiri⁶, Bensingher William I⁷, Ben-Yehuda Dina⁸, Kukreti Vishal⁹, Obreja Mihaela¹⁰, Aggarwal Sanjay¹⁰, Moreau Philippe, Palumbo Antonio¹¹

¹Hospital Clínico Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca, España, ²Department of Clinical Therapeutics, National and Kapodistrian University of Athens School of Medicine, Athens, Grecia, ³Mayo Clinic, Scottsdale, AZ, USA, ⁴The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA, ⁵Charles University Faculty Hospital and Faculty of Medicine, Hradec Králové, República Checa, ⁶Department of Hemato-oncology, University Hospital Olomouc, Olomouc, República Checa, ⁷Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA, ⁸Hadassah-Hebrew University Medical Centre, Jerusalem, Israel, ⁹Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, ON, Canadá, ¹⁰Amgen Inc., South San Francisco, CA, USA, ¹¹University of Nantes, Nantes, Francia

Introducción: El tratamiento con carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd) prolongó significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) y las respuestas al tratamiento frente a lenalidomida y dexametasona (Rd) en pacientes (Pts) con mieloma múltiple en recaída (ASPIRE; NCT01080391). Por protocolo del ensayo, carfilzomib (CFZ) fue discontinuado tras 18 ciclos (28 días/ciclo), por lo que no fue posible evaluar la duración óptima del tratamiento con KRd; todos los Pts continuaron recibiendo tratamiento con Rd hasta la progresión de la enfermedad. El objetivo de este análisis es realizar una evaluación post hoc del tiempo hasta respuesta completa o superior acumulada (=RC) y la hazard ratio (HR) para la SLP a los 18 meses tras la aleatorización para el tratamiento KRd vs Rd.

CO-040

CARFILZOMIB+LENALIDOMIDA+DEXAMETASONA VS LENALIDOMIDA+DEXAMETASONA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA Y PROGRESIÓN PRECOZ TRAS EL TRATAMIENTO PREVIO: ANÁLISIS SECUNDARIO DEL ESTUDIO FASE 3 ASPIRE (NCT01080391)

Oriol Rocafiguera Albert¹, Rosiñol Laura², San-Miguel Jesús F³, Ludwig Heinz⁴, Dimopoulos Meletios A⁵, Masszi Tamás⁶, Špič⁷, Ka Ivan⁸, Hájek Roman⁹, Siegel David S¹⁰, Mihaylov Georgi G¹¹, Goranova-Marinova Vesselina¹², Rajnics Péter¹³, Suvorov Aleksandr¹⁴, Niesvizky Ruben¹⁵, Jakubowiak Andrzej J¹⁶, Obreja Mihaela¹⁶, Aggarwal Sanjay¹⁷, Moreau Philippe¹⁸, Palumbo Antonio

¹Institut Català d'Oncologia, Institut Josep Carreras, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, España, ²Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, España, ³Clinica Universidad de Navarra, CIMA, IDISNA, España, ⁴Wilhelminen Cancer Research Institute, Wilhelminenspital, Vienna, Austria, ⁵National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Grecia, ⁶St István and St Laszlo Hospital, Semmelweis University, 3rd Dept. of Internal Medicine, Budapest, Hungría, ⁷First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, República Checa, ⁸University Hospital Brno and Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, República Checa, ⁹John Theurer Cancer Center at Hackensack University, Hackensack, New Jersey, USA, ¹⁰Queen Joanna University Hospital, Sofia, Bulgaria, ¹¹Hematology Clinic University Multiprofile Hospital for Active Treatment, Plovdiv, Bulgaria, ¹²Department of Hematology, Mór Kaposi Teaching Hospital, Kaposvár, Hungría, ¹³Hematological Department, First Republican Clinical Hospital of Udmurtia, Izhevsk, Russia, ¹⁴Weill Cornell Medical College, New York, New York, USA, ¹⁵University of Chicago Medical Center, Chicago, Illinois, USA, ¹⁶Onyx Pharmaceuticals, Inc., an Amgen subsidiary, South San Francisco, California, USA, ¹⁷University of Nantes, Nantes, Francia, ¹⁸University of Torino, Torino, Italia

Introducción: El estudio aleatorizado, fase 3, ASPIRE demostró una mejoría en la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) para carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd) comparados con lenalidomida y dexametasona (Rd) en pacientes con mieloma múltiple en recaída (MMR) (26,3 meses vs 17,6 meses, P=0,0001) (Stewart AK *et al.* N Engl J Med. 2015;372:142-52). En este análisis post hoc del ASPIRE, hemos estudiado KRd vs Rd en pacientes con recaída precoz de la enfermedad tras la primera línea previa (incluyendo trasplante).

Métodos: Los pacientes tenían=18 años, presentaban MMR, y recibieron 1-3 líneas de tratamiento previas. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a ciclos de 28 días de KRd o Rd. Se administró carfilzomib los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 durante los ciclos 1-12 y los días 1, 2, 15 y 16 durante los ciclos 13-18 (27mg/m2 [20mg/m2 los días 1, 2 del ciclo 1]). Los pacientes de ambos brazos recibieron lenalidomida 25mg los días 1-21 y dexametasona 40mg los días 1, 8, 15 y 22. Se analizaron los siguientes subgrupos: pacientes que recayeron=1 año después de comenzar su primera línea de tratamiento previo (en recaída precoz) y pacientes que recayeron=1 año después del primer trasplante previo (en recaída precoz post-trasplante).

Resultados: 87/396 pacientes en el brazo KRd y 72/396 pacientes en el brazo Rd presentaron una recaída=1 año tras el inicio del primer régimen previo. La mediana de SLP en los pacientes que habían tenido recaída precoz fue de 24,1 meses para KRd vs 12,5 meses para Rd (hazard ratio [HR]: 0,75; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,50-1,13), y la tasa de respuesta global (TRG) fue 79,3% para KRd vs 61,1% para Rd (=respuesta completa [RC], 21,8% vs 4,2%). 48 pacientes asignados a la rama KRd y 49 a la de Rd habían tenido una recaída=1 año tras el primer trasplante.

Tabla 1.

| Tratamiento (meses) | Tasas acumuladas de ≥RC * | | |
|---------------------|---------------------------|------------|--------|
| | KRd (n=392) | Rd (n=389) | KRd-Rd |
| 3 | 3,1 | 0,8 | 2,3 |
| 6 | 13,5 | 3,1 | 10,4 |
| 9 | 20,9 | 4,9 | 16,0 |
| 12 | 24,2 | 6,7 | 17,5 |
| 15 | 27,3 | 7,2 | 20,1 |
| 18 | 28,6 | 7,7 | 20,9 |
| 21 | 29,6 | 8,2 | 21,4 |
| 24 | 30,6 | 9,0 | 21,6 |
| 27 | 31,1 | 9,3 | 21,9 |
| 30 | 31,9 | 9,3 | 22,6 |

*Población de seguridad: tiempo desde inicio del tratamiento

Métodos: Se evaluaron las tasas acumuladas de =RC a lo largo del tiempo en los pacientes tratados, desde el inicio del tratamiento para los brazos KRd (dosis inicial de CFZ 20mg/m2 y dosis objetivo 27mg/m2, lenalidomida 25mg, y dexametasona 40mg) vs Rd (mismas dosis de lenalidomida y dexametasona). Se evaluó la HR para SLP a los 18 meses para la población por intención de tratar utilizando análisis de regresión de Cox definidos a trozos basados en el método de Collett (2003).

Resultados: Los Pts KRd (n=396) y Rd (n=396) fueron seguidos durante una mediana de 31 y 30 meses para la SLP, respectivamente. Un total de 126 y 37 Pts en los grupos KRd y Rd alcanzaron =RC, con una mediana de tiempo en la muestra desde el inicio del tratamiento hasta =RC de

La mediana de SLP en los enfermos que habían tenido recaída precoz post-trasplante fue de 17,3 meses para KRd vs 11,1 meses para Rd (HR: 0,87; IC95%: 0,54-1,41), y la TRG fue 83,3% para KRd vs 61,2% para Rd (=RC, 12,5% vs 4,1%). Los acontecimientos adversos de grado=3 que ocurrieron=5% más frecuentemente en KRd que en Rd (en cualquier subgrupo) fueron hipopotasemia, neutropenia, neutropenia febril, hipofosfatemia e infección del tracto respiratorio.

Conclusiones: En este análisis de subgrupos post hoc, la adición de K a Rd condujo a mejoras clínicamente relevantes en la SLP y tasa de respuestas en pacientes con mieloma múltiple en recaída precoz tras el tratamiento previo (incluyendo trasplante) y que por tanto podrían tener una enfermedad más agresiva.

Estudio financiado por Amgen S.A.

CO-041

ESTUDIO COMPARATIVO DE TRES COMBINACIONES DE INDUCCIÓN BASADAS EN BORTEZOMIB EN PACIENTES CON MIELOMA NO CANDIDATOS

Ríos-Tamayo Rafael¹, Sánchez-Rodríguez Dolores², Sáinz Juan¹, Morente Estefanía¹, Pérez José Andrés¹, Cruz Antonio Jesús¹, Cornejo Elena¹, Mesa Beatriz¹, Badiola Jon¹, Mesa Zoraida¹, González Pablo¹, Jurado Manuel¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Granada, ²FIBAO. Granada

Introducción: Hasta la reciente aprobación de lenalidomida-dexametasona en primera línea, el tratamiento estándar de inducción en pacientes no candidatos con mieloma múltiple (MM) en nuestro medio consistía generalmente en un régimen basado en bortezomib. Existen pocos estudios comparativos de la eficacia relativa de cada una de estas combinaciones en pacientes de la vida real.

Material y Métodos: Hemos seleccionado todos los pacientes de nuestro registro de base poblacional mayores de 65 años que han sido tratados en primera línea con bortezomib-dexametasona (VD), VCD (+Ciclofosfamida) o VMP (+Melfalán). El objetivo del estudio es analizar las posibles diferencias en términos de supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), en base al formulario QLQ-C30. Se usó el método de Kaplan-Meier para estimar la SG y el log-rank para valorar diferencias en las curvas. La prueba T analizó la diferencia en las medias.

Resultados: 87 pacientes han resultado elegibles, 37 hombres y 50 mujeres (57.5%), edad mediana 73 (65-88). Un 44.8% presentan ISS 3. Sólo un paciente ha sido sometido a trasplante. 14 pacientes (16.5%) han recibido mantenimiento. Por grupos 16 pacientes recibieron VD (18.4%), 46 VMP (52.9%) y 25 VCD (28.7%). La mediana de comorbilidades es 2 (0-7). Un 29.1% presentan cardiopatía, un 20.9% enfermedad respiratoria, un 9.3% otra neoplasia previa, un 35.7% obesidad. El ECOG fue 3 en un 27.8% y 4 en un 7.6%. La mediana de SG fue 31.7 meses (IC 95% 4.1-59.3) para VD, 59 (IC 95% 38.4-79.5) para VMP y no alcanzada para VCD. No hay diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos (p=0.465). La mediana de SLP fue 15.4 meses (IC 95% 7.6-23.2) para VD, 31.8 (IC 95% 14.3-49.4) para VMP y no alcanzada para VCD (p=0.036). La CVRS basal está disponible en 35 pacientes y en 13 de ellos tras finalizar la inducción. La media de Q29 (salud general) basal es 2.83 para VMP y 2.38 para VCD; los valores tras inducción son 4.29 y 5.33 respectivamente (p=0.371). La media de Q30 (calidad de vida) basal fue 2.83 para VMP y 2.31 para VCD; tras la inducción, 4.29 y 5.67 (p=0.332).

Conclusiones: Los tres regímenes empleados no presentan diferencias significativas en términos de SG, pero sí en SLP, siendo VCD la combinación más eficaz para evitar progresión. En cuanto a la calidad de vida, no observamos diferencias significativas en la mejoría tras el tratamiento, pero parece existir una tendencia a mayor beneficio en el grupo de VCD. Estos datos avalan nuestra actual preferencia por VCD en pacientes no candidatos.

CO-042

CARFILZOMIB Y DEXAMETASONA VS BORTEZOMIB SUBCUTÁNEO Y DEXAMETASONA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAIDA O REFRACTARIO: ANÁLISIS SECUNDARIO DEL ESTUDIO FASE 3 ENDEAVOR (NCT01568866)

Oriol Rocafiguera Albert¹, Rosiñol Laura², Goldschmidt Hartmut³, Moreau Philippe⁴, Palumbo Antonio⁵, Joshua Douglas⁶, Pour Ludek⁷, Hájek Roman⁸, Facon Thierry⁹, Ludwig Heinz¹⁰, Niesvizky Ruben¹¹, Straub Jan¹², Suvorov Aleksandr¹³, Araujo Carla¹⁴, Rimashevskaya

Elena¹⁵, Pika Tomas¹⁶, Gaidano Gianluca¹⁷, Weisel Katja¹⁸, Goranova-Marinova Vesselina¹⁹, Schwarzer Anthony²⁰, Minuk Leonard²¹, Iskander Karim²², Feng Shibao²², Aggarwal Sanjay²², Dimopoulos Meletios A²³

¹Institut Català d'Oncologia, Institut Josep Carreras, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, España, ²Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, España, ³Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Alemania, ⁴University of Nantes, Nantes, Francia, ⁵University of Torino, Torino, Italia, ⁶Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, New South Wales, Australia, ⁷University Hospital Brno, Brno, República Checa, ⁸University Hospital Ostrava and Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, República Checa, ⁹CHRU Lille Hôpital Claude Huriez, Lille, Francia, ¹⁰Wilhelminen Cancer Research Institute, Wilhelminenspital, Vienna, Austria, ¹¹Weill Cornell Medical College, New York Presbyterian Hospital, New York, NY, USA, ¹²General University Hospital, Prague, República Checa, ¹³Hematological Department, First Republican Clinical Hospital of Udmurtia, Izhevsk, Russia, ¹⁴Centre Hospitalier de la cote Basque, Bayonne, Francia, ¹⁵Semashko Central Clinical Hospital, Moscow, Rusia, ¹⁶Department of Hematooncology, University Hospital Olomouc, Olomouc, República Checa, ¹⁷Division of Hematology, Department of Translational Medicine, Amedeo Avogadro University of Eastern Piedmont, Novara, Italia, ¹⁸Universitätsklinikum Tubingen, Tubingen, Alemania, ¹⁹Hematology Clinic University Multiprofile Hospital for Active Treatment, Plovdiv, Bulgaria, ²⁰Box Hill Hospital, Box Hill, Victoria, Australia, ²¹London Health Sciences Centre, Western University, London, Ontario, Canadá, ²²Amgen, Inc., Thousand Oaks, CA, USA, ²³School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Grecia

Introducción: La administración subcutánea(SC) de bortezomib(BTZ) es no-inferior a la administración intravenosa(IV) en términos de eficacia, con una seguridad mejorada. El estudio ENDEAVOR demostró una mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión(SLP) para carfilzomib y dexametasona(Kd) vs BTZ IV/SC y dexametasona(Vd) en pacientes(Pts) con mieloma múltiple en recaída o refractario(MMRR). Presentamos los resultados de un análisis secundario de la eficacia y seguridad de Kd vs VdSC en el estudio ENDEAVOR, así como del efecto de la exposición previa a BTZ.

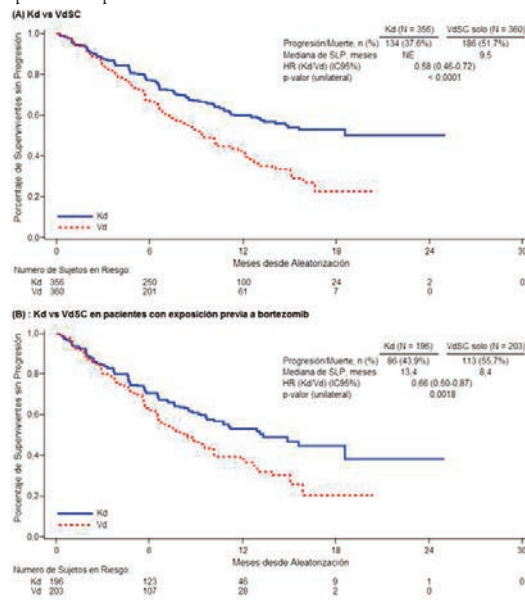


Figura 1.

Métodos: Se aleatorizó a Pts con MMRR(1-3 líneas de tratamiento previas) 1:1 a Kd o Vd. Se compararon Pts Kd que habían escogido (pre-aleatorización) administración SC de BTZ si eran aleatorizados al brazo Vd vs Pts Vd que usaron BTZ SC. El brazo Kd recibió carfilzomib(IV; 30 min) los días 1,2,8,9,15 y 16 (20mg/m2 los días 1,2 del ciclo 1; 56mg/m2 posteriormente) y dexametasona (d) 20mg los días 1,2,8,9,15,16,22 y 23 de un ciclo de 28 días. El brazo Vd recibió BTZ 1,3mg/m2 los días 1,4,8 y 11, y d (20mg) los días 1,2,4,5,8,9,11 y 12 de un ciclo de 21 días. La variable principal fue SLP. Las variables secundarias incluyeron: supervivencia global(SG), tasa de respuesta global(TRG), tasa de neuropatía periférica(NP) de grado=2 y seguridad.

Resultados: Se aleatorizaron 929 Pts a Kd (n=464) o Vd (n=465); de los cuales 360 Vd recibieron BTZ SC y 356 Kd habían elegido BTZ SC si

eran aleatorizados al brazo Vd. No se alcanzó la mediana de SLP para Kd, siendo 9,5 meses(m) en Pts VdSC(HR:0,58; IC95%:0,46–0,72). La mediana de SLP para Kd vs VdSC fue 13,4m vs 8,4m en Pts con BTZ previo(HR:0,66; IC95%:0,50–0,87). La mediana de SG no se alcanzó para Kd siendo 24,3m para VdSC(HR:0,75; IC95%:0,53–1,08). La TRG fue 76,1%(Kd) vs 64,4%(VdSC), y 70,4%(Kd) vs 62,1%(VdSC) en Pts con BTZ previo. Las tasas de NP grado=2 fueron 6,5%(Kd) vs 33,3%(VdSC), y 6,2%(Kd) vs 29,1%(VdSC) en Pts con BTZ previo. Los AAs grado=3 fueron 74,4%(Kd) vs 67,5%(VdSC), y 71,8%(Kd) vs 64,5%(VdSC) en Pts con BTZ previo. Los resultados se muestran en la Tabla. La Figura muestra las curvas de SLP.

Tabla 1.

| | Kd | | BTZ previo | |
|----------------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|
| | (n=356) | VdSC (n=360) | Kd (n=196) | VdSC (N=203) |
| Mediana de SLP, meses | No alcanzada | 9,5 | 13,4 | 8,4 |
| HR para Kd vs VdSC (IC95%) | 0,58 (0,46–0,72) | | 0,66 (0,50–0,87) | |
| TRG, % (IC95%) | 76,1 (71,3–80,4) | 64,4 (59,3–69,4) | 70,4 (63,5–76,7) | 62,1 (55,0–68,8) |
| Tasa de NP grado ≥2, % | 6,5 | 33,3 | 6,2 | 29,1 |
| Odds ratio (IC95%) | 0,139 (0,09–0,22) | | 0,160 (0,08–0,31) | |
| AAs grado ≥3, % | 74,4 | 67,5 | 71,8 | 64,5 |

*La población de seguridad fue 355 (Kd) y 360 (VdSC), y 195 (Kd) y 203 (VdSC) en el grupo con BTZ previo

Conclusiones: El tratamiento con Kd condujo a una SLP prolongada vs VdSC. El uso de Kd también condujo a TRG superiores, una tendencia a SG prolongada, y menor tasa de NP vs VdSC. En Pts con BTZ previo, el tratamiento con Kd resultó en una SLP más larga, mayor TRG, y NP disminuida vs VdSC. Estos resultados sugieren que Kd presenta un perfil beneficio-riesgo favorable así como una eficacia superior y mejores resultados clínicos frente a VdSC en MMRR independientemente del tratamiento previo con BTZ.

Estudio financiado por Amgen.

CO-043

CANNABINOIDES COMO REGULADORES DEL METABOLISMO LÍPIDICO EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Barbado M Victoria¹, Medrano Mayte¹, Caballero-Velazquez Teresa², Álvarez-Laderas Isabel¹, Caracuel Rocío¹, Piruat José Ignacio¹, González-Naranjo Pedro³, Campillo Nuria Eugenia³, Páez Juan Antonio³, Pérez-Simón José Antonio²

¹Instituto De Biomedicina De Sevilla, ²Hospital Universitario Virgen Del Rocío, ³Instituto De Química Médica. Csic

Introducción: El sistema hematopoyético expresa I niveles elevados de receptor cannabinoide CB2, especialmente linfocitos B y células plasmáticas (CPs). Los cannabinoides pueden regular la síntesis de ceramidas, de acuerdo a resultados preliminares de nuestro grupo. Este esfingolípido de membrana ha sido calificada como “director de la orquesta apoptótica” y su desregulación está íntimamente ligada al desarrollo y progresión de tumores, así como a la resistencia a los quimioterápicos.

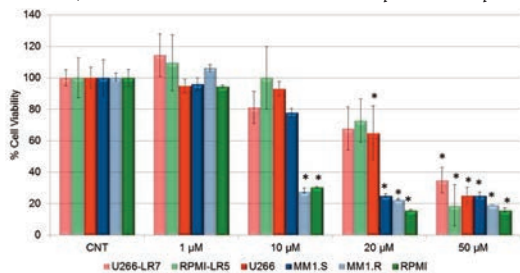


Figura 1. El tratamiento con el cannabinoide WIN-55 durante 18h reduce significativamente la viabilidad de las líneas celulares de MM. La viabilidad fue determinada mediante ensayo de MTT. Los datos representan la media ± s.d. de al menos 3 experimentos por triplicado. Significación estadística: *p<0.05 con respecto a la condición control (no tratado).

Figura 1.

Métodos: se utilizaron 6 líneas celulares de MM y células primarias de donantes sanos y pacientes con MM. La viabilidad celular se evaluó me-

dante ensayo MTT y citometría de flujo. El mecanismo de acción de los cannabinoides fue analizado principalmente mediante Western-blot para la detección de caspasas y proteínas clave en las principales vías de señalización celular. Se analizó la variación del potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$) mediante fluorometría. La potencial sinergia con otros fármacos antimieloma se calculó con el programa Calcsyn. La detección y cuantificación de lípidos se realizó por HPLC-MS/MS. Y la eficacia *in vivo* se evaluó en un modelo de plasmocitoma subcutáneo en ratones NSG.

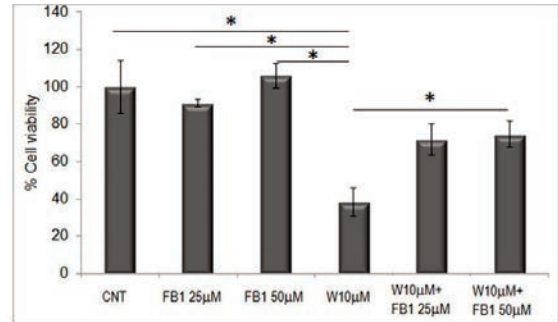


Figura 2. El tratamiento de células mielomatosas de la línea RPMI-8226 con inhibidor de síntesis de ceramidas FumonisinB1 (FB1) durante 18h, revierte el efecto antiproliferativo del cannabinoide WIN-55. Los datos representan la media ± s.d. de al menos 3 experimentos por triplicado. Significación estadística: *p<0.05 con respecto a la condición control (no tratado).

Figura 2.

Resultados: Los cannabinoides mostraron un potente efecto antiproliferativo tanto en líneas de MM como en CPs de pacientes con MM de alto riesgo. Sin embargo, la viabilidad de células primarias normales, tanto progenitores hematopoyéticos como linfocitos y granulocitocitos, se mantuvo inalterada independientemente de la dosis empleada. Constatamos un marcado efecto apoptótico de los cannabinoides ejecutado por la activación de la caspasa-3 tras fragmentación de la PARP, e inducido principalmente por la caspasa-2, mientras que la activación de las caspasas-8 y -9 fue más moderada. Los cannabinoides generan una pérdida temprana de potencial mitocondrial transmembrana ($\Delta\Psi_m$) relacionada con una upregulación de Bax y Bak y downregulación de MCL-1 y Bcl-xL, e inducen una marcada respuesta bifásica de Akt. Además los cannabinoides promueven la síntesis y acumulación de ceramidas y regulan el patrón lipídico de las células MM, modificando el nivel de determinadas especies de ceramidas. La combinación con dexametasona y melfalán mostró sinergismo de la acción antimieloma. Finalmente, confirmamos *in vivo* que los cannabinoides no sólo ralentizan el crecimiento del tumor sino que éste desaparece en los ratones que recibían el tratamiento con cannabinoides.

Conclusiones: la selectividad de los cannabinoides por las células MM, su excelente perfil de toxicidad, la sinergia con fármacos antimieloma y la capacidad de regular el metabolismo esfingolípido indican que los cannabinoides son potenciales agentes terapéuticos que abren nuevas vías en el tratamiento del MM ([patente PCT/ES2014/070491 y EP14382495]) y sientan las bases para su estudio en ensayo clínico.

CO-044

CARACTERIZACIÓN GENÉTICA DE LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA: ESTUDIO DE 14 GENES EN UNA SERIE DE 61 PACIENTES

Jiménez Cristina¹, Prieto-Conde M^a Isabel¹, García-Álvarez María¹, Sarasquete M^a Eugenia¹, Escalante Fernando², García de Coca Alfonso³, González-López Tomás⁴, Giraldo Pilar⁵, García-Mateo Aránzazu⁶, Alcoceba Miguel¹, Balanzategui Ana¹, Marín Luis Alberto¹, Chillón M^a Carmen¹, Ocio Enrique M¹, Mateos M^a Victoria¹, Puig Noemí¹, Gutiérrez Norma¹, San-Miguel Jesús F⁷, González Marcos¹, García-Sanz Ramón¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca/IBSAL, Sala-

manca, ²Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario de León, León, ³Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, ⁴Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario de Burgos, Burgos, ⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario Miguel Servet y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Zaragoza, ⁶Servicio de Hematología, Hospital General de Segovia, Segovia, ⁷Clínica Universidad de Navarra, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), IDISNA, Pamplona

Introducción: La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una neoplasia linfoproliferativa rara que muestra una variabilidad importante, pudiendo presentarse como tres estados evolutivos distintos: gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), MW asintomática (MWA) y MW sintomática (MWS). Los mecanismos responsables de esta heterogeneidad clínica aún se desconocen. Por ello nos planteamos estudiar el paisaje genético de la MW, diferenciando entre las tres etapas de la enfermedad, utilizando una estrategia de secuenciación masiva dirigida.

Métodos: Se analizaron los dos genes conocidos más frecuentemente mutados (MYD88 y CXCR4) en una cohorte amplia y bien caracterizada de pacientes. A esto se añadieron otros 12 genes de interés (ARID1A, CD79A, CD79B, TP53, MYBBP1A, TRAF2, TRAF3, RAG2, HIST1H1B, HIST1H1C, HIST1H1D, y HIST1H1E), estudiados en una serie de 61 pacientes (14 GMSI, 23 MWA y 24 MWS) mediante un panel personalizado de secuenciación masiva. Los resultados obtenidos se correlacionaron con las características biológicas y clínicas de los pacientes.

Resultados: Además de las mutaciones MYD88 L265P (presente en el 90% de los casos) y CXCR4 WHIM (21% de los casos), se encontraron 23 mutaciones no sinónimas correspondientes a 18/61 (30%) pacientes, distribuidos como se indica: 1/14 (7%) GMSI, 7/23 (30%) MWA y 10/24 (42%) MWS ($p < 0,05$ para la asociación lineal). Esto sugiere una asociación entre el comportamiento clínico de la enfermedad y la presencia de mutaciones, ya que su número aumenta conforme a la etapa evolutiva de la enfermedad. Los genes más frecuentemente mutados fueron CD79B ($n=5$, 8%), HIST1H1E ($n=4$, 7%), MYBBP1A ($n=3$, 5%), ARID1A y HIST1H1B ($n=2$, 3% para ambos). Curiosamente, los pacientes con MYD88 no mutado ($n=6$), no mostraron mutaciones adicionales en ninguno de los demás genes estudiados. Además, hubo tres pacientes que presentaron más de un gen mutado (TP53/CD79B; RAG2/ARID1A; HIST1H1B/HIST1H1E). Exceptuando el diagnóstico clínico y la necesidad de terapia, no se encontraron correlaciones relevantes entre la presencia de mutaciones y las características clínicas de los pacientes, aunque el caso que presentó la mutación en TP53 correspondió a una forma muy resistente de la enfermedad. Por último, no se observaron diferencias relevantes en la supervivencia global y libre de progresión de la serie basada en la presencia o ausencia de mutaciones.

Conclusiones: Nuestros datos revelan una mayor incidencia de mutaciones a lo largo de las diferentes etapas de la evolución de la MW: GMSI, MW asintomática y MW sintomática. Por lo tanto, esto significaría que, en contraste con la mutación de MYD88, presente desde el principio de la patogénesis, la mayoría de estas mutaciones se adquirirían durante el transcurso de la enfermedad, y antes del inicio de la terapia. Finalmente, CD79B, que es parte de la vía del receptor de células B (BCR), fue el gen más mutado en nuestra serie, lo que le convierte en una diana terapéutica de interés. Esto confirma también la importancia de la vía de señalización del BCR, reforzando el uso de agentes biológicos que bloquean esta vía en el tratamiento de los pacientes.

CO-045

EFEECTO DEL COMPONENTE MONOCLONAL EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE Y MACROGLOBULINEMIA DE WALDESTROM SOBRE EL EJE TROMBINA-ANTITROMBINA

Fernández-Caballero Mariana¹, Espín Salvador¹, Bohdan Nataliya¹, Gambín María Del Carmen¹, Vicente Vicente², Corral Javier², De Arriba Felipe¹, Martínez-Martínez Irene²

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, Murcia., ²Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, Murcia. Grupo de investigación CB15/00055 del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) Madrid.

Introducción: En los pacientes con discrasias de células plasmáticas se

han descrito diferentes alteraciones a nivel hemostático, con manifestaciones tanto hemorrágicas como trombóticas cuyo mecanismo no está totalmente aclarado. Nuestro grupo identificó que el componente monoclonal de una paciente con mieloma múltiple quiescente IgG-I que había sufrido eventos hemorrágicos activaba a la antitrombina en un proceso neutralizado con sulfato de protamina.

Objetivos: Determinar si el componente monoclonal de pacientes con Mieloma Múltiple o Macroglobulinemia de Waldstrom era capaz de activar a la antitrombina o bloquear la activación mediada por heparina, y establecer una posible correlación clínica con la existencia de trombosis o hemorragia.

Métodos: Se obtuvieron muestras de 15 pacientes al diagnóstico o recaída representativos de diferentes gammapatías monoclonales malignas: 11 mielomas (no secretor ($n=2$), IgG kappa ($n=2$), IgG lambda ($n=1$), IgA kappa ($n=2$), BJ kappa ($n=2$), BJ lambda ($n=2$)) y 4 pacientes con Macroglobulinemia de Waldstrom. 3 pacientes presentaban diátesis mucocutánea y 2 trombosis venosa reciente. En cuanto al tratamiento concomitante, 5 recibían HBP y 3 antivitaminas K. En 4 pacientes disponíamos de muestras al diagnóstico o en recaída y en remisión completa. Para purificar los componentes plasmáticos capaces de interactuar con antitrombina, empleamos una columna de afinidad con antitrombina unida a la resina con Ni²⁺ a través de una cola de histinas. Tras dializar los eluidos realizamos medidas de actividad anti-FXa y anti-FIIa de la antitrombina mediante sustratos cromogénicos y detección de complejos covalentes mediante electroforesis.

Resultados: En todos los pacientes purificamos proteínas de tipo inmunoglobulina con capacidad de unirse a la antitrombina. Sólo la Ig de un caso aumentaba la actividad anti-FXa y especialmente anti-FIIa, siendo neutralizada con sulfato de protamina, lo que confirma el efecto heparin-like de la inmunoglobulina purificada. Las características electroforéticas de la Ig purificada del plasma en este paciente no diferían de las del resto de pacientes. Se trataba de un paciente con Mieloma Múltiple en recaída con la presencia de doble componente monoclonal IgA kappa en el proteinograma (39,1 + 15,5 gr/L). Además el paciente presentaba clínica hemorrágica con epistaxis y gingivorragias. El tratamiento quimioterápico consiguió una remisión completa, en la que se perdió el efecto de activación anti-FIIa.

Conclusiones: De los 11 casos con mieloma, uno (9%) con clínica hemorrágica presentaba una Ig capaz de unirse a la antitrombina y activarla, en un proceso que era revertido por protamina. En el resto de pacientes las Igs no ejercieron ningún efecto en la actividad antitrombina. Estos datos manifiestan la heterogeneidad de expresión biológica de los componentes monoclonales de las gammapatías malignas sobre el sistema hemostático.

Financiación: CP13/00126 & FEDER, CB15/00055.

CO-046

CAPTACIÓN MIOCÁRDICA 99mTc-DPD EN PACIENTES CON AMILOIDOSIS AL

Llorente González Laura, De Miguel Jiménez Carlos, De Haro-del Moral Francisco Javier, García-Pavía Pablo, González-López Esther, Segovia Cubero Javier, Krsnik Castelló Isabel

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Introducción: La amiloidosis AL es una enfermedad por depósito de cadenas ligeras libres (CLL) que puede afectar al corazón. Determinar el subtipo concreto es fundamental para el tratamiento y pronóstico. La gammagrafía con 99mTc-DPD (GGC) ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad para la detección de amiloidosis TTR a nivel cardíaco, aunque se han descrito casos de amiloidosis AL con captación. Una captación biventricular e intensa (Score 2-3 de Perugini) es altamente sugestiva de amiloidosis TTR. El objetivo de este trabajo es describir las características de los pacientes con amiloidosis AL y captación miocárdica en la GGC.

Métodos: Se revisaron las historias de todos los pacientes sometidos a GGC en nuestro centro en los últimos 40 meses. Entre ellos, se analizaron aquellos con sospecha diagnóstica de amiloidosis AL. El diagnóstico de amiloidosis AL se basó en la demostración histológica de amiloide mediante tinción de Rojo Congo e inmunohistoquímica (IHQ) y confirmación mediante proteómica en los casos disponibles.

Resultados: Durante el periodo de estudio se realizaron 493 GGC por diversas indicaciones. De los 59 pacientes con sospecha de amiloidosis AL y posible afectación cardíaca, 42 (71.2%) se sometieron a GGC. Entre

ellos, 13 (31%) presentaban algún grado de captación y 6 (9.5%) cumplían captación biventricular y score 2-3 de Perugini. En 4 de los pacientes con captación biventricular e intensa se realizó una biopsia endomiocárdica (BEM) que demostró amiloide en todos los casos. La IHQ de la BEM demostró depósito de cadenas ligeras en 3 (75%) casos, confirmado además mediante análisis proteómico con espectrometría de masas (EM). En un enfermo con captación 2-3 (25%) en GGC, componente monoclonal (CM) en suero, ratio anormal de CLL y 35% de células plasmáticas en médula ósea, la IHQ mostró tanto amiloide TTR como amiloide AL. En este caso la EM documentó sólo amiloide TTR. De los 7 pacientes (53.8%) con sospecha de amiloidosis AL y captación no diagnóstica de ATTR (score

Conclusiones: La GGC es una técnica útil en el diagnóstico diferencial entre amiloidosis TTR vs AL a nivel cardíaco. Sin embargo, hasta un 30% de los casos de amiloidosis AL presentan algún tipo de captación y un 10% muestran un patrón concordante con amiloidosis TTR (captación biventricular y Score 2-3). Se han descrito casos aislados de depósito tanto de TTR como de cadenas ligeras a nivel cardíaco y hasta un 10-15% de la población >75 años pueden mostrar un CM en suero, por lo que es fundamental determinar la composición exacta del amiloide en pacientes con sospecha de amiloidosis AL y captación en GGC. La EM no es una técnica accesible en la mayoría de los centros. Sin embargo, recomendamos su uso en aquellos casos de amiloidosis cardíaca con ratio anormal de CLL y captación 99mTc-DPD positiva biventricular.

CO-047

PREVALENCIA E IMPACTO PRONÓSTICO DE LAS BANDAS OLIGOCLONALES EN PACIENTES CON AMILOIDOSIS AL

Rodríguez-Lobato Luis Gerardo¹, Fernández de Larrea Carlos¹, Cibeira María Teresa¹, Tovar Natalia¹, Aróstegui Juan P², Rosiñol Laura¹, Elena Montserrat³, Yagüe Jordi², Bladé Joan¹

¹Servicio de Hematología, Unidad de Amiloidosis y Mieloma, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España, ²Servicio de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España, ³Servicio de Bioquímica, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

Introducción: La aparición de bandas oligoclonales (BOC) en pacientes con mieloma múltiple (MM) que alcanzan remisión completa (RC) es un evento bien conocido tras el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASP), así como con el uso de nuevos agentes. La presencia de BOC se considera un fenómeno benigno con pronóstico favorable, debido probablemente a una profunda reconstitución inmune humoral. Sin embargo, la prevalencia, el impacto clínico y el pronóstico de la presencia de BOC en pacientes con amiloidosis sistémica de cadenas ligeras (AL) no ha sido previamente descrita. El objetivo del estudio es establecer la prevalencia, historia natural y el impacto pronóstico de las BOC en amiloidosis AL, en aquellos pacientes del Hospital Clínic de Barcelona que logren por lo menos una respuesta parcial (RP) tras el TASP o el tratamiento convencional de inducción en aquellos no candidatos a trasplante.

Métodos: Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes con amiloidosis AL desde enero de 1996 hasta diciembre de 2015. Cincuenta y cinco pacientes (26M/29H, mediana de edad al diagnóstico 61 años, rango 40 a 83) alcanzaron al menos una RP tras distintos regímenes de inducción y/o TASP. Se recogieron los datos demográficos, clínicos, de laboratorio, así como el tratamiento y seguimiento de los pacientes (Tabla 1). La mediana de seguimiento fue de 3,5 años. Las BOC se definieron como la presencia por inmunofijación sérica y/o urinaria de bandas monoclonales distintas a la proteína amiloidogénica original, ya sea en la cadena pesada y/o ligera.

Resultados: De los 55 pacientes evaluables, 54,5% no fueron candidatos a trasplante, mientras que 45,5% recibieron un TASP en primera línea. Las respuestas alcanzadas fueron RC (50,9%), muy buena respuesta parcial (18,2%) y RP (30,9%). El 58,2% de los pacientes presentaron BOC, siendo los isotipos más frecuentes IgG-kappa (29,9%) e IgG-lambda (22,4%). Dicho fenómeno oligoclonal fue más prevalente en aquellos que alcanzaban una RC en comparación a otros grados de respuesta (82,1% frente a 33,3%; p=0,0001). No hubo diferencias entre el isotipo de cadena ligera involucrada y la presencia de BOC (Tabla 2). En cuanto

al pronóstico, la persistencia de BOC por más de un año resultó en una supervivencia libre de progresión (SLP) y en la supervivencia global (SG) más prolongadas (p=0,03 y p=0,013 respectivamente). Dicha significancia se mantuvo en aquellos pacientes con enfermedad cardíaca avanzada (estratificación de riesgo por la Clínica Mayo del 2004) (SLP p=0,011 y SG p=0,032) (Figura 1).

Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes al diagnóstico

| Características clínicas (N = 55) | |
|--|-----------------|
| Mediana de edad, años (rango) | 61 (40 - 83) |
| Sexo (M/H) | 26/29 |
| Isotipo de cadena pesada (%) | |
| IgG | 19 (34,5) |
| IgA | 3 (5,5) |
| Sólo cadena ligera | 30 (54,5) |
| IgM | 2 (3,6) |
| Biclonal | 1 (1,8) |
| Isotipo de cadena ligera (%) | |
| Kappa | 13 (23,6) |
| Lambda | 42 (76,4) |
| Clona plasmática (rango) | |
| Células plasmáticas en médula ósea (%) | 12,5 (1 - 78) |
| dFLC (mg/L) | 336,65 (0-7823) |
| Afección orgánica (%) | |
| Riñón | 37 (67,3) |
| Corazón | 38 (69,1) |
| Hígado | 9 (16,4) |
| Gastrointestinal | 13 (23,6) |
| Sistema nervioso autónomo | 8 (14,5) |
| Tejidos blandos | 17 (30,9) |
| Otros | 8 (14,5) |
| Número de órganos afectados (%) | |
| 1 | 19 (34,5) |
| 2 | 12 (39,9) |
| 3 o más | |
| Sistema de estratificación Mayo 2004* | |
| 1 | 18 (36,7) |
| 2 | 17 (34,7) |
| 3 | 14 (28,6) |
| Respuesta alcanzada | |
| RC | 28 (50,9) |
| MBRP | 10 (18,2) |
| RP | 17 (30,9) |

* El número total de pacientes evaluados fue 49.
dFLC: diferencia entre cadena ligera libre implicada y no implicada; MBRP: muy buena respuesta parcial; RC: remisión completa; RP: respuesta parcial; TASP: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 2.

Tabla 2. Características de los pacientes de acuerdo a la presencia o ausencia de bandas oligoclonales

| Variable | Sin BOC (n=23) | Con BOC (n=32) | p |
|--|----------------|----------------|-------|
| Mediana de edad, años (rango) | 60 (40-82) | 61 (49-83) | 0,63 |
| Sexo (M/H) | 13/10 | 13/19 | 0,24 |
| Isotipo de cadena pesada (%) | | | |
| IgG | 12 (52,2) | 7 (21,9) | 0,15 |
| IgA | 1 (4,3) | 2 (6,3) | |
| Sólo cadena ligera | 10 (43,5) | 20 (62,5) | |
| IgM | 0 (0) | 2 (6,3) | |
| Biclonal | 0 (0) | 1 (3,1) | |
| Isotipo de cadena ligera (%) | | | |
| Kappa | 7 (30,4) | 6 (18,8) | 0,31 |
| Lambda | 16 (69,6) | 26 (81,3) | |
| Clona plasmática (rango) | | | |
| Células plasmáticas en médula ósea (%) | 13 (1 - 63) | 12 (1 - 78) | 0,68 |
| dFLC (mg/L) | 390 (75-6792) | 276 (0-7823) | 0,16 |
| Número de órganos afectados (%) | | | |
| 1 | 7 (30,4) | 7 (21,9) | 0,95 |
| 2 | 7 (30,4) | 12 (37,5) | |
| 3 o más | 9 (39,0) | 13 (40,6) | |
| Sistema de estratificación Mayo 2004* | | | |
| 1 | 6 (31,6) | 12 (40) | 0,68 |
| 2 | 8 (42,1) | 9 (30) | |
| 3 | 5 (26,3) | 9 (30) | |
| Respuesta alcanzada | | | |
| RC | 5 (21,7) | 23 (71,9) | 0,001 |
| MBRP | 6 (26,1) | 4 (12,5) | |
| RP | 12 (52,2) | 5 (15,6) | |

* El número total de pacientes en este apartado es de 49.
BOC: bandas oligoclonales; dFLC: diferencia entre cadena ligera libre implicada y no implicada; MBRP: muy buena respuesta parcial; RC: remisión completa; RP: respuesta parcial; TASP: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

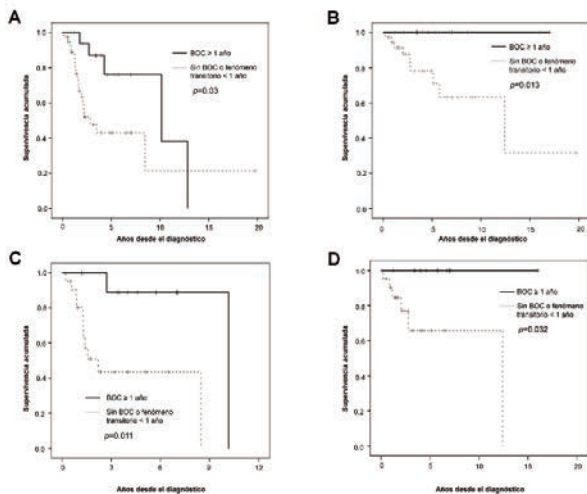


Figura 1. (A) Supervivencia libre de progresión (SLP) y (B) supervivencia global (SG) de acuerdo a la presencia de bandas oligoclonales (BOC) con duración mayor a un año, comparada con aquellos sin BOC o con solo fenómeno transitorio. (C) SLP y (D) SG de acuerdo a la presencia de BOC con duración mayor a un año, comparada con aquellos sin BOC o con solo fenómeno transitorio, en pacientes con estadio cardiovascular avanzado (estadio II o III, Mayo Clinic 2004).

Figura 1.

Conclusiones: Esta comunicación describe por primera vez la historia natural de las BOC en pacientes con amiloidosis AL tras tratamiento de inducción. La prevalencia resulta ser aún más elevada que en los pacientes con MM. El fenómeno humoral oligoclonal fue más prevalente en los pacientes que alcanzaron una RC. Los pacientes con BOC que persistieron más de un año tienen una SLP y SG significativamente mayor que aquellos con una duración más corta, lo que reflejaría una reconstitución inmune humoral no tumoral más profunda.

CO-048

ANÁLISIS DEL COMPARTIMENTO MEDULAR DE PACIENTES CON AMILOIDOSIS PRIMARIA E IMPLICACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON OTRAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

Gómez-Toboso Dolores¹, Puig Noemi², Cánovas Verónica, Vidriales María Belén², Ocio Enrique M², García-Sanz Ramón², Sánchez-Abarca Luis Ignacio², Gutiérrez Norma C², González Tomás³, Labrador Jorge³, Hermida Gerardo⁴, Borrego Daniel⁵, García de Coca Alfonso⁵, Alonso José María⁶, Paiva Bruno⁷, San-Miguel Jesús F⁷, Mateos María Victoria²

¹Servicio de Hematología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia, ²Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca, ³Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Burgos, ⁴Servicio de Hematología. Hospital General Yagüe de Burgos, ⁵Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, ⁶Servicio de Hematología. Complejo Asistencial de Palencia, ⁷Clinica Universidad de Navarra, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), IDISNA, Pamplona

Introducción: El diagnóstico de amiloidosis primaria (AL) es habitualmente difícil ya que no existe una prueba de imagen o test analítico definitivo, lo que retrasa el inicio del tratamiento. El compartimento medular de células plasmáticas (CP) de los pacientes con amiloidosis AL se conoce bien y, curiosamente, es similar al de pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), entidad de la que difiere ampliamente por ser esta última de carácter benigno. En ambas se observa un pequeño porcentaje de CP, con una proporción variable de CP clonales con inmunofenotipo similar al del mieloma múltiple (MM). Sin embargo, no se han analizado las restantes poblaciones medulares de estas dos entidades y potenciales diferencias entre ambas podrían ser útiles para el diagnóstico de la amiloidosis AL.

Métodos: Se analizaron mediante citometría de flujo 90 muestras de médula ósea: 30 de pacientes con amiloidosis primaria confirmada no tratados, 30 de GMSI y 30 de MM al diagnóstico. Se utilizó la combinación de anticuerpos monoclonales FITC-CD38/CD56-PE/PerCP-Cy5.5-CD27/PE-Cy7-CD19/APC-CD117/APC-H7-CD81/PB-CD45/AmCyan-CD45 para cuantificar y caracterizar mastocitos, eosinófilos, linfocitos B totales y subpoblaciones (precursores CD38+/CD81+, de memoria CD27+, naïve CD27-), eritroblastos, granulocitos, progenitores mielo-

des CD117+/CD38+, monocitos, linfocitos T totales y subpoblaciones (memoria central y naïve CD56-/CD27+, memoria efectora y efectora no activados CD56-/CD27-), células NK CD38+CD56+CD27-/+ y LT activados/NK (CD38-CD56+CD27-).

Tabla 1.

Tabla 1. Distribución porcentual de las diferentes poblaciones medulares en pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), amiloidosis AL y mieloma múltiple

| | Amiloidosis (n=30) | GMSI (n=30) | p |
|-------------------------------|--------------------|-------------|-----|
| CELULAS PLASMATICAS | | | |
| CP totales | 1.29 | 0.93 | ns |
| CP normales | 36.11 | 41.79 | ns |
| CP patológicas | 64.52 | 58.23 | ns |
| COMPARTIMENTO MIELOIDE | | | |
| Precursores | 0.61 | 0.87 | ns |
| Granulocitos totales | 68.85 | 65.68 | ns |
| CD56+ | 0.92 | 0.36 | ns |
| Monocitos | 6.34 | 5.12 | .03 |
| CD56+ | 9.6 | 6.14 | ns |
| Eosinófilos | 1.81 | 2.23 | ns |
| Mastocitos | 0.009 | 0.01 | ns |
| Eritroblastos | 9.59 | 10.22 | ns |
| COMPARTIMENTO LINFOIDE | | | |
| LINFOCITOS B | | | |
| Totales | 1.54 | 2.23 | ns |
| Precursores | 15.09 | 21.62 | ns |
| Naïve | 64.06 | 59.45 | ns |
| Memoria | 20.84 | 18.92 | ns |
| LINFOCITOS T | | | |
| Totales | 8.43 | 10.58 | ns |
| Memoria Central + Naïve | 45.24 | 46.55 | ns |
| Memoria Efectores + Efectores | 29.55 | 31.50 | ns |
| CELULAS NK | | | |
| Totales | 3.26 | 2.60 | .92 |

Resultados: Primero, se analizó el compartimento de CP que resultó superponible entre amiloidosis y GMSI: 1.29% de CP totales (64.5% clonales) vs 0.93% (58.2% clonales), respectivamente. Después, se analizó la distribución del resto de poblaciones medulares (excluyendo CP) y el porcentaje de granulocitos y monocitos con expresión de CD56. Los resultados se resumen en la Tabla 1. No observamos diferencias en los porcentajes de ninguna de las poblaciones analizadas entre ambas entidades, salvo en el de monocitos, significativamente más elevado en amiloidosis (6.34 vs 5.12%, p=0.05%). Para entender mejor estas diferencias, analizamos 30 muestras de pacientes con MM, paradigma de gammapatía maligna. El porcentaje de monocitos también resultó significativamente superior en amiloidosis comparado con MM (6.34 vs 5.11%, p=0.05) y no se encontraron diferencias entre GMSI y MM (5.12 vs 5.11%, p=ns). El análisis del número absoluto de monocitos en sangre periférica (x103/microl) en muestras obtenidas el mismo día que la médula ósea ofreció resultados similares, es decir, fue significativamente diferente entre pacientes con amiloidosis y GMSI (0.76 vs 0.64, p=0.023) y amiloidosis y MM (0.76 vs 0.47 p=0.037), pero comparable entre GMSI y MM.

Conclusiones: A pesar de las diferencias entre ambas, la composición medular de pacientes con amiloidosis y GMSI es superponible, salvo por el porcentaje de monocitos, significativamente superior en amiloidosis. Esto, especialmente en combinación con la cifra de monocitos circulantes, podría emplearse en el diagnóstico diferencial entre ambas entidades. Es posible que, al igual que en otras formas de amiloidosis (AA y Alzheimer), esta población tenga un papel relevante en la patogenia de la enfermedad.

CO-049

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TASP) EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS AFECTOS DE MIELOMA MÚLTIPLE (MM). COMPARACIÓN CON EL GRUPO DE PACIENTES JÓVENES. EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO

Canet Maldonado Marta, Mesa Tudel Alba, Bustamante Ramírez Gabriela, Julià Arenas Marta, López De La Fuente Meritxell, Díaz Valls Miquel, Saumell Tutusaus Sílvia, Muntañola Prat Ana, Vall-Llovera Calmet Ferran, Martí Tutusaus Josep Maria

Hospital Universitari Mútua Terrassa

Introducción: La administración de altas dosis de melfalán seguido de TASP es el tratamiento de elección para los pacientes jóvenes (<65 años) con MM. Sin embargo, la mayoría de pacientes tienen una edad superior en el momento del diagnóstico. Estudios retrospectivos sugieren que pacientes de edad avanzada bien seleccionados pueden tolerar la intensidad

de este tratamiento y beneficiarse de una mayor supervivencia. En la mayoría de centros el límite de edad establecido para la realización de un TASP es de 65 años. En nuestro centro es de 70.

Objetivos: Comparar los resultados del TASP en pacientes con MM en función de si la edad es mayor o menor de 65 años.

Tabla 1.

Tabla 1. Características de la cohorte

| | Total (n= 109) | ≤ 65 años (n=81) | > 65 años (n=28) | |
|-------------------------------------|------------------------|------------------|------------------|---------|
| Edad mediana: 67 años [25-85] | n (%) | n (%) | n (%) | |
| Sexo | Hombre | 67 (62) | 51 (63) | 16 (57) |
| | Mujer | 42 (38) | 30 (37) | 12 (43) |
| Creatinina (mg/dL) | <2 | 100 (92) | 75 (93) | 25 (89) |
| | ≥2 | 9 (8) | 6 (7) | 3 (11) |
| Proteinuria (g) | <3 | 99 (91) | 75 (93) | 24 (86) |
| | ≥3 | 10 (9) | 6 (7) | 4 (14) |
| Componente M (g/L) | <30 | 91 (83) | 70 (86) | 21 (75) |
| | ≥30 | 18 (17) | 11 (14) | 7 (25) |
| β2 microglobulina (mg/L) | <3,5 | 66 (61) | 51 (63) | 15 (54) |
| | ≥3,5 | 43 (39) | 30 (37) | 13 (46) |
| Carotipo | Normal | 36 (33) | 27 (33) | 9 (32) |
| | Complejo | 4 (4) | 3 (3) | 1 (3,6) |
| | delp53 | 6 (6) | 5 (6) | 1 (3,6) |
| | t(13q;14) | 1 (1) | 1 (1) | 0 (0) |
| | t(4;14) | 1 (1) | 0 (0) | 1 (3,6) |
| | Monosomía cr.17 | 1 (1) | 0 (0) | 1 (3,6) |
| | Trisomía cr.17 y cr.20 | 1 (1) | 0 (0) | 1 (3,6) |
| | No realizado | 59 (53) | 45 (57) | 14 (50) |
| Dosis melfalán (mg/m ²) | <200 | 15 (14) | 8 (10) | 7 (25) |
| | ≥200 | 94 (86) | 73 (90) | 21 (75) |
| Respuesta pre-TASP | RC | 30 (27) | 20 (25) | 10 (36) |
| | RP | 54 (50) | 43 (53) | 11 (39) |
| | MBRP | 25 (23) | 19 (22) | 7 (25) |
| Respuesta post-TASP | RC | 46 (42) | 31 (38) | 15 (54) |
| | RP | 33 (30) | 29 (36) | 4 (14) |
| | MBRP | 23 (21) | 16 (20) | 7 (25) |
| | P | 7 (7) | 5 (6) | 2 (7) |

* RC: respuesta completa, MBRP: muy buena respuesta parcial, RP: respuesta parcial, P: progresión.

Métodos: Se ha realizado un estudio observacional de cohortes desde febrero de 2000 hasta marzo de 2016, dividiendo la cohorte en dos grupos en función de si eran mayores o menores de 65 años en el momento del TASP. La información de los pacientes ha sido recogida de manera retrospectiva consultando las historias clínicas. En la base de datos se han incluido variables demográficas, fecha de diagnóstico, parámetros de laboratorio al diagnóstico (componente monoclonal, función renal, proteinuria, β2 microglobulina), dosis de melfalán en el acondicionamiento, respuesta al tratamiento y mortalidad. Se ha realizado un análisis de supervivencia en los pacientes trasplantados con el método de Kaplan-Meier y se han comparado los dos grupos con el test de Log-rank para determinar posibles diferencias.

Resultados: Se han realizado 109 TASP, 81 (74%) en pacientes=65 años y 28 (26%) en >65. Las características de los pacientes se describen en la Tabla 1. Con una mediana de seguimiento de 45 meses, la probabilidad de supervivencia de toda la serie a los 2 y 5 años es del 88% y 70% respectivamente. No se han observado diferencias significativas entre los dos grupos de edad. Supervivencia a 2 y 5 años en=65 años 86% y 71%, y en >65 años 94% y 70% (p=0.61). No hubo ningún caso de mortalidad relacionada con el trasplante.

Conclusiones: En nuestro centro, el TASP en MM realizado en pacientes de 66 a 70 años es un procedimiento seguro, con resultados equiparables a los obtenidos en pacientes jóvenes. A pesar de que la edad cronológica sigue siendo un factor importante para un tratamiento de intensificación como el TASP, una selección rigurosa de los candidatos con la aplicación de escalas de calidad de vida y comorbilidades, probablemente permitiría realizar este procedimiento en pacientes incluso mayores de 70 años.

Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

CO-050

TRASPLANTE AUTOLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS EN PACIENTES VIH-POSITIVO: COMPLICACIONES INFECCIOSAS Y SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO

Churruca Juan, Bastos Mariana, Balsalobre Pascual, Champ Diana, Navarro Almudena, Oarbeascoa Gillen, Miralles Pilar, Berenguer Juan, Kwon Mi, Gayoso Jorge, Serrano David, Diez-Martin Jose Luis

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Introducción: Los linfomas de alto grado son una de las principales causas de muerte en la población VIH+ en la era de la terapia antirretroviral combinada. Describimos la experiencia acumulada en nuestro centro en el campo del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (Auto-TPH) en este subgrupo de pacientes.

Métodos: Revisión retrospectiva de 28 Auto-TPH realizados en 27 pacientes VIH+ en el periodo 2000-2015. Descripción de las principales características de la cohorte, indicación de trasplante y datos destacables del procedimiento, prendimiento y reconstitución inmune. Análisis de las complicaciones infecciosas, divididas por subtipo de patógeno y periodos post-TPH (1º pre-prendimiento de neutrófilos, 2º desde el prendimiento hasta el día +100 y 3º del día +100 al año), mortalidad precoz y datos relevantes del seguimiento a largo plazo.

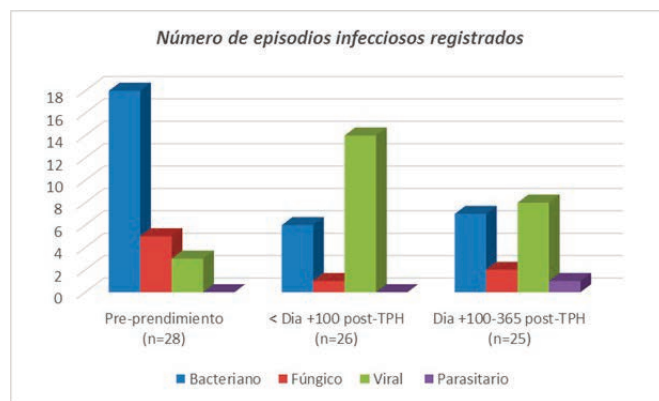


Figura 1.

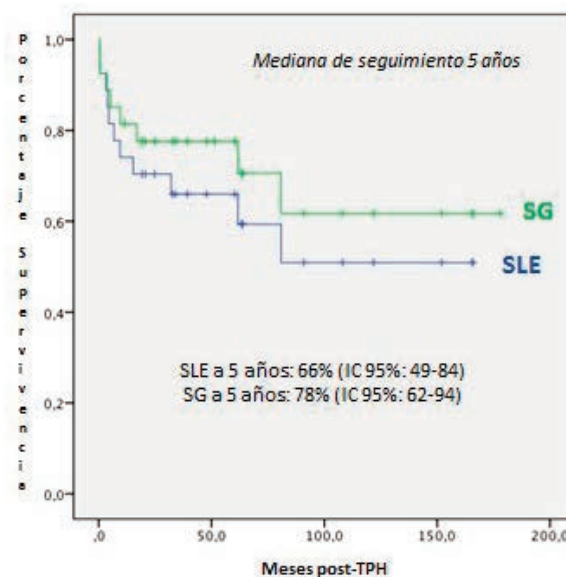


Figura 2.

Resultados: La mediana de edad de los pacientes fue de 43 años, el 90% se encontraban en fase SIDA y todos recibían TARGA al trasplante. El

linfoma B difuso de célula grande fue la enfermedad mas representada, en su mayoría en estadios avanzados al diagnóstico. La consideración de alto riesgo de recaída fue la principal indicación de Auto-TPH, y así hasta la mitad de los pacientes fueron sometidos al procedimiento en primera remisión completa. La profilaxis antimicrobiana fue universal. Se produjeron un total de 31 infecciones bacterianas, fundamentalmente centradas en el 1º periodo, y en su mayoría bacteriemias (relacionadas con mucositis o catéteres) e infecciones por Clostridium difficile. Se produjeron 2 cuadros sépticos fatales. Las reactivaciones virales herpéticas (CMV, VVZ, VEB) fueron muy frecuentes, hasta un total de 23, y centradas en el 2º y 3º periodo. Se detectó un único fracaso virológico a la terapia antirretroviral en curso. Se produjeron varias candidiasis mucocutáneas pero una única aspergilosis pulmonar probable, matizando que un alto porcentaje de pacientes precisaron terapia antifúngica empírica en el seno de neutropenia febril persistente. Hubo una estrongiloidiasis diferida aislada. La supervivencia al año fue del 81%, tras 2 muertes toxicoinfecciosas y 3 relacionadas con recaída. Con una mediana de seguimiento de 5 años, la supervivencia libre de evento es del 66% y la supervivencia del 78%. Cinco pacientes han recaído y el 52% de la miembros de la cohorte están actualmente en seguimiento activo. Cinco pacientes han sido diagnosticados de neoplasias sólidas durante el seguimiento.

Tabla 1.

| Tabla 1. Características de pacientes | |
|--|------------------|
| Características | n (%) |
| Sexo, hombre / mujer | 23 (82) / 5 (18) |
| Edad, mediana (rango) | 43 (25-60) |
| Enfermedad Hematológica | Datos: 28 |
| Linfoma B difuso célula grande | 10 (36) |
| Linfoma de Hodgkin | 5 (18) |
| Linfoma de Burkitt / Burkitt-like | 4 (14) |
| Linfoma plasmablastico | 4 (14) |
| Linfoma primario SNC | 1 (4) |
| Otros linfomas | 3 (10) |
| Mieloma multiple | 1 (4) |
| Estadio Ann-Arbor al diagnóstico (linfomas) | Datos: 25 |
| Estadio I-II | 6 (24) |
| Estadio III-IV | 19 (76) |
| Lineas de quimioterapia pre-TPH, mediana (rango) | 2 (1-4) |
| Rituximab en 6 meses previos a TPH | 11 (39) |
| Estado de enfermedad al TPH | Datos: 28 |
| 1ª remisión completa | 10 (36) |
| 2ª remisión completa | 2 (7) |
| Respuesta parcial | 1 (4) |
| Progresión | 15 (53) |
| Estadio CDC infección HIV al TPH | Datos: 27 |
| SIDA | 27 (100) |
| Contaje CD4+ al TPH, mediana cels/uL (rango) | 180 (8-702) |
| HCT-comorbidity index | Datos: 28 |
| < 3 | 6 (24) |
| 3 - 4 | 19 (76) |
| Tabla 2. Datos AutoTPH | |
| Características | n (%) |
| Procedimientos | 28 |
| Régimen acondicionamiento | Datos: 28 |
| BEAM | 25 (89) |
| Profilaxis antimicrobiana, n (%) | Datos: 28 |
| Antibacteriano (Quinolonona) | 17 (61) |
| Antiviral (Aciclovir) | 28 (100) |
| Antifúngico (Fluconazol o Micafungina) | 18 (64) |
| PJP (Trimetoprim-Sulfametoxazol) | 28 (100) |
| Toxicidad (Seattle RRT grading) | Datos: 28 |
| Mucositis, total / grado 3-4 | 19 (68) / 2 (7) |
| Gastrointestinal, total / grado 3-4 | 11(39) / 2 (7) |
| Hepática, total / grade 3-4 | 9 (32) / 0 |
| Soporte de G-CSF post-TPH (d+7 a prendimiento) | 28 (100) |
| Días, mediana (rango) | 7 (2-28) |
| Prendimiento neutrófilos > 500/uL, mediana días (rango) | 14 (10-33) |
| Prendimiento plaquetas > 20.000/uL, mediana días (rango) | 20 (15-100) |
| Duración ingreso, mediana días (rango) | 32 (22-90) |

Conclusiones: El Auto-TPH es una terapia efectiva en pacientes VIH+ con linfomas considerados de alto riesgo. Las complicaciones infecciosas son frecuentes, pero en general confieren bajo riesgo de mortalidad. Las reactivaciones virales diferidas son habituales y obligan a su vigilancia estrecha y en cambio las infecciones fúngicas invasivas parecen excepcionales. La supervivencia a largo plazo de estos enfermos, apoyada en la gran eficacia y tolerabilidad de la terapia antirretroviral actual, obligan a considerar el Auto-TPH como una opción terapéutica establecida en aquellas hemopatías en las que se considera indicado en la población general.

CO-051

IMPACTO DEL USO DE CORTICOIDES EN EL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE SANGRE PERIFÉRICA (TASP) COMO PROFILAXIS DEL SÍNDROME DEL IMPLANTE (SI) EN LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE (MM) Y AMILOIDOSIS (AL)

Bataller Torralba Alex¹, Rovira M, Moreno A, Suárez-Lledó M, Martínez C, Rosiñol L, Jorge S, Hernando A, Urbano-Ispizua A, Fernández-Avilés F, Gutiérrez-García G

¹Servicio de Hematología, Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, Hospital Clínic, Institut de Recerca Biomèdica August Pi i Sunyer, Barcelona

Introducción: El SI es una complicación del TASP. La incidencia aumenta en pacientes con MM/AL y está asociado con el uso de filgrastim. Por ello, nuestro grupo habitualmente prescinde del mismo en el TASP en pacientes con AL y MM desde 2009, reduciendo significativamente el SI. El SI se caracteriza por una respuesta inflamatoria durante la recuperación hemoperiférica y el tratamiento se basa en la corticoterapia. Por tal motivo, tiene sentido el usar corticoides en bajas dosis para prevenir los efectos inflamatorios del SI. En este estudio se compararon los resultados de dos cohortes consecutivas de pacientes afectos de MM/AL tratados con un TASP, evaluando el efecto del utilizar corticoides como profilaxis del SI y su efecto en otras variables clínicas.

Tabla 1.

| RESULTADOS | | | | |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| | Grupo A, N=69 N (%) | | Grupo B, N=18 N (%) | |
| SI | 28 (39) | | 4 (25) | |
| Neutropenia <500/mm ³ , mediana (extremos) | 9 (5-25) | | 10 (4-13) | |
| Fiebre | 37 (52) | | 5 (33) | |
| Infección | 16 (23) | | 1 (6) | |
| Mucositis GI-IV | 6 (9) | | 1 (6) | |
| Toxicidad Intestinal GI-IV | 2 (3) | | 0 (0) | |
| RESULTADOS POR PATOLOGÍA | | | | |
| | MM | | AL | |
| | Grupo A, N=59 N (%) | Grupo B, N=10 N (%) | Grupo A, N=10 N (%) | Grupo B, N=8 N (%) |
| SI | 19 (32) | 3 (30) | 9 (75) ¹ | 1 (16) ¹ |
| Neutropenia <500/mm ³ , mediana (extremos) | 9 (5-25) | 8 (4-13) | 7 (6-13) | 10 (6-13) |
| Fiebre | 31 (52) | 2 (20) | 5 (50) | 4 (50) |
| Infección | 13 (22) | 1 (10) | 3 (30) | 0 (0) |
| Mucositis GI-IV | 4 (7) | 0 (0) | 2 (20) | 1 (12) |
| Toxicidad Intestinal GI-IV | 1 (2%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (12) |

¹P<0,05

Métodos: Se incluyeron 87 pacientes (54 varones; edad mediana 56 años) con MM, 69 (79%) y AL 18 (21%), tratados con un TASP de forma consecutiva entre Enero de 2011 y Marzo de 2016 en una sola institución. El régimen de acondicionamiento fue melfalán en todos los casos. Ningún paciente recibió filgrastim. 69 pacientes (79%) no recibieron corticoides (Grupo A) y 18 pacientes (21%) recibieron profilaxis con metilprednisolona (MPDN) 0,5mg/kg/día a partir del D+7 y hasta alcanzar una cifra de neutrófilos =500/mm³ durante 3 días consecutivos (Grupo B).

Resultados: Las características iniciales de los pacientes incluidos en ambos grupos (edad, sexo, estado general, tratamientos previos y celularidad CD34+ infundida) fueron similares (p=NS). La mediana de días de neutropenia <500/mm³ fue de 9 días (extremos, 4-25). 42 pacientes (48%) presentaron fiebre en ese periodo, evidenciando foco infeccioso o aislamiento microbiológico en 18 pacientes (20%). La incidencia de mucositis y toxicidad gastrointestinal grados II-IV fue del 8 y 2,2% respectivamente. Se diagnosticó SI en 32 pacientes (37%) y 4 pacientes (4,6%) fallecieron por complicaciones inmediatas del TASP. El análisis por grupos (A frente a B) tanto en el global como en el subgrupo MM y AL se detalla en la tabla.

Conclusiones: La administración de corticoides como profilaxis no parece disminuir la incidencia de SI en la serie global ni en los pacientes con MM pero si parece disminuirlo en los pacientes con AL de manera significativa.

CO-052

EXPERIENCIA Y SEGURIDAD EN TRASPLANTE ALOGÉNICO DOMICILIARIO EN EL HOSPITAL CLÍNICO DE BARCELONA

Moreno-Castaño Ana¹, Rovira Montserrat¹, Bataller Alex¹, Gaya Anna¹, Gallego Cristina¹, Borràs Núria¹, Suárez-Lledó María¹, Martínez Carmen¹, Rosiñol Laura¹, Jorge Sofía¹, Hernando Adela¹,

Urbano-Ispizua Álvaro¹, Fernández-Avilés Francesc¹, Gutiérrez-García Gonzalo^{1,2}

¹Servicio de Hematología, Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, Hospital Clínic ²Institut de Recerca Biomèdica August Pi i Sunyer, Barcelona

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es un procedimiento con elevada morbimortalidad (10-20%) que requiere una compleja infraestructura hospitalaria. La mejora en las medidas de soporte y el desarrollo de unidades domiciliarias ha permitido que el TAPH en régimen domiciliario (TAPH-Dom) sea un procedimiento factible. Nuestro centro ha iniciado un programa pionero en pacientes con TAPH para realizar en el domicilio, el seguimiento de la aplasia, control del tratamiento inmunosupresor (TIS) y la hidratación desde el D+1 del TAPH y hasta el momento de la ambulatorización independiente del paciente. Para evaluar la seguridad del paciente se ha comparado el grupo de pacientes TAPH-Dom con un cohorte de pacientes de iguales características que realizaron el TAPH de forma intrahospitalaria (TAPH-Ing).

Métodos: 18 pacientes de TAPH entre Enero 2014 y Mayo 2016 en el Hospital Clínic de Barcelona. 8 pacientes (45%) realizaron TAPH-Dom y 10 (55%) un TAPH-Ing. Todos los pacientes recibieron un acondicionamiento con fludarabina 40mg/m² (D1-4) y busulfán 3,2mg/kg (3 o 4 dosis), la profilaxis de enfermedad de injerto contra receptor (EICR) se realizó con ciclosporina (CsA) o tacrolimus y metotrexate (MTX)/micofenolato (MMF). En todos los pacientes la profilaxis infecciosa fue la convencional (levofloxacino, fluconazol y aciclovir) y en el grupo TAPH-Dom los pacientes recibieron profilaxis con ceftriaxona 1gr intravenosa (IV)/día y anfotericina B liposomal inhalada 25mg dos veces/semana durante la neutropenia. Todos los pacientes recibieron hidratación IV 1000ml/día a partir del día +1. Los pacientes del TAPH-Dom a partir del D+2, recibieron en el domicilio 1 visita diaria por enfermería, un contacto telefónico vespertino y 2 visitas médicas semanales en el hospital.

Resultados: Se analizaron las características iniciales, las relacionadas con la toxicidad y la evolución de los pacientes. La edad mediana fue 60 años (rango, 48-69), varón/mujer 11/7; (61% varón). La fuente de los progenitores fue la sangre periférica en todos los casos y el análisis de los resultados se detalla en la tabla:

Tabla 1.

| | TAPH-Dom (N=8) | TAPH-Ing (N=10) |
|--|----------------|-----------------|
| N=18 | N (%) | N (%) |
| Edad, mediana (extremos) | 55 (48-69) | 62 (55-66) |
| Genero | | |
| Varón | 6 (75%) | 5 (50%) |
| Donante | | |
| No emparentado | 8 (100%) | 8 (80%) |
| Celularidad, 10 ⁹ /Kg, CD34+ | | |
| Mediana (extremos) | 5,7 (4,4-8) | 6,1 (3,8-8) |
| Diagnostico | | |
| LAM | 7 (87) | 5 (50) |
| SMD | 1 (13) | 3 (30) |
| MFP | 0 (0) | 2 (20) |
| Acondicionamiento* | | |
| Mieloblástico | 4 (50) | 0 (0) |
| Intensidad reducida | 4 (50) | 10 (100) |
| Profilaxis EICR * | | |
| CsA/MTX | 0 (0) | 5 (50) |
| CsA/MMF | 0 (0) | 5 (50) |
| Tacrolimus/MMF | 8 (100) | 0 (0) |
| Días ingreso (mediana) | 26 (21-31) | 26 (25-33) |
| Días neutrófilos <0,5x10 ⁹ /L | 8 (7-21) | 14 (8-23) |
| Mediana (extremos) | | |
| Días plaquetas <20x10 ⁹ /L* | 3,5 (0-5) | 8,5 (0-27) |
| Mediana (extremos) | | |
| Fiebre neutropénica* | 2 (26%) | 10 (100%) |
| Días fiebre neutropénica* | | |
| Mediana (extremos) | 0 (0-1) | 4 (2-6) |
| Mucositis* | | |
| Grado 3-4 | 0 (0) | 4 (40) |
| EICR +30d | 0 (0) | 5 (20) |
| MRT +100d | 0 (0) | 0 (0) |

* p<0,05

Conclusiones: El trasplante alogénico de intensidad y toxicidad reducida en régimen domiciliario es un procedimiento seguro. Parece haber una tendencia a menor incidencia de fiebre neutropénica durante el procedimiento en régimen domiciliario.

CO-053

LAS PREOCUPACIONES RELACIONADAS CON EL TRASPLANTE EN EL MOMENTO DEL ALTA HOSPITALARIA PREDICEN INCREMENTOS EN DEPRESIÓN

Barata Badiella Anna¹, Martino Bofarull Rodrigo², Barba Suñol Pere³, García Pallarols Francesc¹, Esquirol Sanfeliu Albert³, García Cadenas Irene⁴, Gich Saladich Ignasi³, Ballarin Laliena Gemma⁵, Cortés Barba Susana³, Brunet Mauri Salut¹, Valcárcel Ferreiras David², Jim Heather SL³, Sierra Gil Jorge¹

¹Servicio Hematología, Hospital de Sant Pau, ²IIB Sant Pau, Instituto para la Investigación Contra la Leucemia Josep Carreras, ³Barcelona, ⁴Servicio de Hematología, Hospital Vall d'Hebrón, ⁵Servicio de Hematología, Hospital del Mar

Introducción: Los resultados referidos por los pacientes (patient reported outcomes) están adquiriendo cada vez mayor relevancia en el ámbito del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). A pesar de ello, pocos estudios han examinado específicamente las preocupaciones relacionadas con el TPH. El presente estudio evalúa 1) cambios en las preocupaciones relacionadas con el TPH hasta el día 180 post-HCT, 2) diferencias en las preocupaciones según el tipo de TPH: alogénico (alo-TPH) versus autólogo (auto-TPH), y 3) el valor predictivo de las preocupaciones en el momento del alta hospitalaria en cambios en depresión y ansiedad.

Métodos: Es un estudio prospectivo y multicéntrico. Se incluyeron pacientes consecutivos que completaron medidas de ansiedad y depresión (HADS) y calidad de vida (FACT-BMT) en el momento del alta hospitalaria, día 90 y día 180 post-TPH. Las preocupaciones vinculadas al TPH se evaluaron mediante la Subescala de Preocupaciones Relacionadas con el TPH del cuestionario FACT-BMT.

Resultados: Se incluyeron 195 pacientes (58% hombres, edad media 49 años): 99 (51%) recibieron un alo-TPH y 96 (49%) un auto-TPH. El análisis mediante modelo lineal general indicó que las preocupaciones relacionadas con el TPH disminuyeron durante el periodo de estudio (p=0.009). El análisis de varianza mostró que no había diferencias en las preocupaciones de los receptores de alo- y auto-TPH en el alta hospitalaria (p=0.780). Los receptores de alo-TPH sí refirieron más preocupaciones en el día 90 (p=0.012), pero no en el día 180 (p=0.087). El modelo de regresión ajustado por edad, sexo, y tipo de TPH demostró que las preocupaciones vinculadas al TPH predijeron incrementos de depresión desde el alta hospitalaria hasta el día 90 (p=0.003); pero no estaban asociadas a cambios en depresión en el día 180 (p=0.693). Las preocupaciones vinculadas al TPH tampoco estaban asociadas a cambios en ansiedad en el día 90 (p=0.125) o 180 (p=0.352). Los análisis exploratorios indicaron que estar preocupado por mantener el trabajo (p=0.019), referir visión borrosa (p=0.028), dificultades de concentración (p=0.002), y pérdida de interés en la sexualidad (p<0.001) predijeron incrementos de depresión desde el alta hospitalaria hasta el día 90 post-TPH.

Conclusiones: Los resultados del presente estudio sugieren que las preocupaciones relacionadas con el TPH cambian durante el tiempo. Las preocupaciones en el alta hospitalaria predicen incrementos de depresión, pero no de ansiedad. Estos resultados remarcan la importancia de evaluar las preocupaciones relacionadas con el TPH, especialmente en el momento del alta hospitalaria. Son necesarios estudios longitudinales a gran escala que evalúen los aspectos vinculados a la calidad de vida de los receptores de TPH.

Agradecimientos: ISCIII RTICC RD12/0036/0071, AGAUR 2014 SGR 1281, Cellex Foundation, Barcelona.

CO-054

PAPEL DEL TRATAMIENTO HIPOMETILANTE EN EL MANEJO DE LAS RECAÍDAS PRECOSES POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE SMD O LMA

López-Cadenas Félix¹, Martín López Ana A¹, Carrillo Checa Javier¹, López-Godino Oriana¹, García Martín Luís¹, Ferré Bermejo Óscar¹, López-Pérez Estefanía¹, Labrador Gómez Jorge², Ramos Fernando³, Caballero Berrocal Juan Carlos¹, Veiga Álvaro¹, Arratibel Zalacain

Nerea¹, Baile González Mónica¹, López Corral Lucía¹, Vazquez López Lourdes¹, Diez-Campelo María¹, Del Cañizo María Consuelo¹, Caballero Barrigón María Dolores¹, Cabrero Mónica¹

¹Hospital Clínico Universitario de Salamanca, ²Hospital Universitario de Burgos., ³Complejo Asistencial Universitario de León

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) constituye en la actualidad el único tratamiento curativo para numerosas hemopatías malignas. La recaída tras el mismo confiere un pronóstico infausto y de complejo manejo terapéutico.

Tabla 1.

Tabla 1: Características de los pacientes (Global y por grupos)

| | Total (n=78) | Grupo HMA (n=43) | Grupo no HMA (n=35) | p |
|----------------------------------|--------------|------------------|---------------------|-------|
| Edad (Mediana) | 59 (18-71) | 54 (25-71) | 53 (18-66) | 0.15 |
| Sexo M/H | 35/48 | 21/22 | 14/21 | 0.435 |
| Diagnóstico (n, [%]): | | | | |
| • LMA | 56 (72%) | 32 (74%) | 24 (69%) | 0.326 |
| • SMD | 22 (28%) | 11 (26%) | 11 (31%) | |
| Citogenética (n, [%]): | | | | |
| • Mal pronóstico | 32 (40%) | 19 (44%) | 13 (40%) | 0.885 |
| CD34+ (mediana) | 5 (2-12,00) | 5,5 (2-12) | 6 (2,4-10) | 0.25 |
| Tipo de donante (n, [%]): | | | | |
| • DNE | 21 (27%) | 13 (30%) | 7 (20%) | 0.34 |
| • DE | | | | |
| • Haplo | 56 (72%) | 30 (70%) | 27 (77%) | |
| | 1 (1%) | 0 | 1 (3%) | |
| Fuente (n, [%]): | | | | |
| • SP | 73 (94%) | 40 (93%) | 33 (94%) | 0.186 |
| • MO | | | | |
| • SCU | 2 (2%) | 1 (2%) | 1 (3%) | |
| | 3 (4%) | 2 (5%) | 1 (3%) | |

Tabla 2.

Tabla 2: Características de la recaída

| | Total (n=78) | HMA (n=43) | No HMA (n=35) | p |
|---|--------------|-------------|---------------|-------|
| Tipo de recaída (n, [%]): | | | | |
| • EMR+ | 27 (34%) | 16 (37%) | 11 (31%) | 0.285 |
| • Hematológica | 51 (66%) | 27 (63%) | 24 (69%) | |
| % Blastos a la recaída (Mediana) | 10 (0-96) | 7 (0,4-56) | 14 (0-96) | 0.057 |
| Día de recaída (Desde TPH) (Mediana) | 90 (11-363) | 96 (20-363) | 83 (11-330) | 0.61 |
| Respuesta global (n, [%]): | 39 (50%) | 26 (61%) | 12 (38%) | 0.112 |

Tabla 3.

Tabla 3: Factores con influencia en la SG en pacientes que reciben HMA

| | Mediana SG (días) | p |
|--------------------------|-------------------|-------|
| % Blastos MO | | |
| • < 20% | 218 (50-385) | 0,06 |
| • >20% | 109 (48-168) | |
| Respuesta | | |
| • SÍ | 365 (155-574) | 0,000 |
| • NO | 89 (47-131) | |
| Día de Recaída | | |
| • <120 | 166 (77-254) | 0,058 |
| • >120 | 118 (94-559) | |
| EICH post Recaída | | |
| • SÍ | 242 (0-488) | 0,014 |
| • NO | 127 (121-132) | |

Objetivos: Analizar retrospectivamente los resultados del tratamiento hipometilante tras la recaída precoz post-TPH en pacientes diagnosticados

de SMD o LMA y compararlos en términos de respuesta y supervivencia global (SG) con el resto de estrategias.

Métodos: En nuestro centro se han llevado a cabo 355 TPH en pacientes diagnosticados de SMD o LMA entre 1995 y 2015. Se identificaron recaídas precoces post-TPH (primer año) en 81 de ellos (23%) de los cuales 78 han sido finalmente evaluables (tabla 1 y tabla 2).

Resultados: De los 78 pacientes analizados, en 43 (55%) se usaron agentes hipometilantes (HMA). El tratamiento de los 35 (45%) restantes consistió en: soporte (n=6, 8%), quimioterapia intensiva (QTi) (n=9, 12%), estrategia inmune (n=15, 19%) y otros tratamientos (n=5, 6%). Ocho pacientes recibieron un 2º TPH, (2 del grupo HMA, 4 en QTi y 1 en otros). Resultados grupo HMA: 5-azacitidina fue el fármaco más usado (98%) forzándose concomitantemente el efecto inmune en 41 (95%) (Incluyendo ILD en 7, 17%). 24 pacientes (57%) desarrollaron EICH aguda o crónica. La tasa de respuesta global a HMA (ORR) fue del 61% (n=26), con una mediana de tiempo hasta la respuesta de 63 días (21-209). En 16/26 respondedores se observó progresión tras una mediana de 68 días (26-694). Con una mediana de seguimiento de 308 días (93-1894) la SG fue de 52% a los 6 meses y 30% al año. Los factores reflejados en la tabla 3 se relacionaron con aumento de la SG en los pacientes que recibieron HMA. Respecto a los pacientes no tratados con HMA, la ORR fue 38% (n=12) de los cuales 8 (66%) progresaron posteriormente. En relación al conjunto de los pacientes, aquellos en los que el tratamiento a la recaída fue HMA, presentaron mejor SG frente al resto de tratamientos recibidos (52% vs 34% a 6 meses; p=0.029). Se analizó la SG en función de cada tipo de tratamiento observándose una SG a los 6 meses del 55% para HMA, 52% para QTi, 40% para estrategia inmune, 16% para soporte y 0% para otros tratamientos (p=0.000). En el análisis multivariante, el tratamiento distinto de HMA (p=0.029), la recaída <120 días (p=0.022) y un mayor porcentaje de blastos a la recaída (p=0.016) se asociaron con una menor SG.

Conclusiones: Los HMA son un tratamiento eficaz en pacientes diagnosticados de SMD/LMA en recaída precoz post-TPH; principalmente en aquellos casos con baja carga tumoral y posterior a los 120 primeros días.

CO-055

TIOTEPA-FLUDARABINA-BUSULFÁN (TBF) VS. FLUDARABINA-BUSULFÁN (BF) ENRECEPTORES DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS QUE RECIBEN PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA EL HUÉSPED CON TACROLIMUS Y SIROLIMUS

Barba Pere¹, Fox María Laura¹, Piñana José Luis², Martino Rodrigo³, Orti Guillermo¹, Terol María Jose², García-Cadenas Irene³, Hernandez-Boluda Juan Carlos², Esquirol Albert³, Sierra Jordi³, Solano Carlos³, Valcarcel David¹

¹Hospital Universitario Vall d'Hebron, ²Hospital Clínico Universitario de Valencia- INCLIVA, ³Hospital de la Santa Creu i Sant Pau-Universidad Autónoma de Barcelona

Introducción: La profilaxis de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) con tacrolimus y rapamicina se ha asociado a mejores resultados del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) de intensidad reducida pero no en alo-TPH mieloablativos, donde se asoció a una mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) elevada. En contexto de acondicionamientos de toxicidad reducida como TBF, los resultados de esta profilaxis no han sido evaluados.

Figura. Mortalidad relacionada con el trasplante y supervivencia global en pacientes que recibieron TBF vs. BF como acondicionamiento

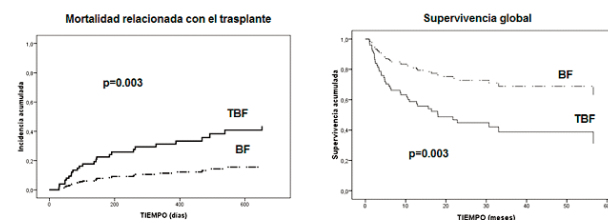


Figura 1.

Métodos: Se incluyeron pacientes consecutivos que recibieron un alo-TPH con profilaxis para EICH con tacrolimus y sirolimus, en 3 centros

desde enero 2009 a diciembre 2015. Se compararon las características basales y los resultados en función del acondicionamiento recibido (TBF vs BF). El acondicionamiento BF consistió en fludarabina (150mg/m²) y busulfán (6.4mg/kg) mientras que en el grupo de TBF se añadió tiotepa (10mg/Kg si 55 años). El manejo de tacrolimus y sirolimus fue homogéneo entre los centros, según los criterios estándar (Cutler C. Blood 2014).

Tabla 1.

Tabla 1: Características de los grupos comparados según régimen de acondicionamiento.

| Características | TBF (n=50) N (%) | BF (n=61) N (%) | p |
|--------------------------------------|---------------------|--------------------|------|
| Edad | 61 (20-71) | 58 (23-72) | 0.4 |
| Genero (masculino) | 35(70) | 27 (44) | 0.02 |
| Donante femenino/ receptor masculino | 16 (32) | 10 (16) | 0.07 |
| Enfermedad de base | | | 0.8 |
| Mieloide | 33 (66) | 40 (65) | |
| Linfoide | 12 (24) | 13 (21) | |
| Otros | 5 (10) | 8 (14) | |
| Estado de enfermedad pre -TPH | | | 0.12 |
| RC | 38 (76) | 38 (62) | |
| RP | 5 (10) | 13 (21) | |
| NR/Progresión | 7 (14) | 10 (16) | |
| Donante | | | 0.02 |
| Emparentado | 21(42) | 13 (21) | |
| No emparentado | 29 (58) | 48 (78) | |
| Auto-TPH previo | 13 (26) | 20 (33) | 0.5 |
| ATG | 10 (20) | 12 (20) | 0.5 |
| CMV neg-neg | 6 (12) | 6 (10) | 0.4 |
| HCT-CI | | | 0.02 |
| 0 | 6 (12) | 12 (20) | |
| 1-2 | 16 (32) | 31 (51) | |
| =3 | 28 (56) | 18 (30) | |

Tabla 2.

Tabla 2: Resultados del alo-TPH en el grupo TBF y BF

| Resultados | TBF (n=50) % (95%CI) | BF (n=61) % (95%CI) | p |
|-------------------------------|-------------------------|------------------------|--------|
| EICH agudo (180 días) | | | |
| II-IV | 46 (38-54) | 36 (29-42) | 0.22 |
| III-IV | 35 (26-43) | 23 (16-29) | 0.17 |
| EICH crónico extenso (2 años) | 63 (49-77) | 34 (25-42) | <0.001 |
| MRT | | | |
| 100 días | 22 (16-28) | 2 (1-3) | 0.01 |
| 2 años | 45 (36-54) | 18 (12-23) | 0.003 |
| Recaída (2 años) | 27 (19-35) | 17 (12-23) | 0.12 |
| SG | 46 (38-54) | 61 (52-69) | 0.003 |

EICH: enfermedad injerto contra huésped, MRT: mortalidad relacionada con el tratamiento, SLE: supervivencia libre de enfermedad, SG: supervivencia global

Resultados: Se incluyeron 111 pacientes: 50 en el grupo TBF y 61 en el grupo BF (Tabla 1), con una mediana de seguimiento de 26 meses (3-74 meses). El grupo de TBF tenía más hombres (p=0.02), más donantes familiares (p=0.02) y más pacientes con mayor comorbilidad (p=0.02) que los del grupo BF. Se observó un 54% y un 53% de discontinuación de la

profilaxis para EICH en los grupos TBF vs BF, respectivamente. La toxicidad fue la causa de discontinuación en un 37% en el grupo TBF y un 28% en el grupo BF. Las principales toxicidades atribuidas a tacrolimus- rapamicina fueron insuficiencia renal (26% en TBF y 20% en BF) y alteraciones neurológicas (9% en TBF, 5% en BF) sin que se encontraran diferencias significativas en pacientes con TBF y BF. En la tabla 2 se resumen los principales resultados del alo-TPH según el tipo de acondicionamiento. Los pacientes que recibieron TBF presentaron una mayor incidencia de EICH crónico extenso (63% vs 34%, p<0.001), una mayor incidencia de MRT a los 100 días (22% vs 2%, p=0.01) y 2 años (45% vs 18%, p=0.003) y una menor supervivencia global (46% vs 61%, p=0.003) (Figura). En el análisis multivariado, el uso de acondicionamiento con TBF (vs. BF) se asoció a una mayor MRT (HR 3.1 [95% C.I 1.3-7.3], p=0.009) y una menor SG (HR 2.5 [95% C.I 1.3-4.8], p=0.004)

Conclusiones: En los pacientes que reciben tacrolimus y rapamicina, el uso de acondicionamiento con TBF se asocia a peores resultados del trasplante que en los pacientes que reciben BF. Estos hallazgos deberían confirmarse en estudios con mayor potencia estadística, idealmente randomizados.

CO-056

SUPERVIVENCIA Y COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DE RECEPTORES DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Ruiz Mercado Marta¹, Rodríguez Fernández Francisco Manuel², León Carretero Susana², Bellido Fernández Reyes², Márquez Malaver Francisco José¹, Calderón Cabrera Cristina¹, Caballero Velázquez Teresa¹, Pérez-Simón Jose Antonio¹, Espigado Tocino Ildefonso¹

¹UGC de Hematología y hemoterapia/ Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/CSIC/Universidad de Sevilla., ²Estudiante de Medicina/Universidad de Sevilla

Introducción: El seguimiento a largo plazo de los receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (AloTPH) es un problema clínico de importancia creciente debido al incremento del número de pacientes supervivientes a largo plazo. La prevalencia de complicaciones se ha estimado en el 79%, sin embargo son escasas las publicaciones al respecto (Khera, J Clin Oncol 2012). El objetivo de este estudio es analizar la supervivencia y prevalencia de complicaciones severas en una cohorte de supervivientes a largo plazo de un aloTPH, identificar los factores de riesgo y definir intervenciones diagnósticas, terapéuticas y preventivas realizadas.

Tabla 1.

| Tabla 1 | |
|---|-----------------|
| CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES n=107(%) | |
| Sexo | |
| Hombre | 61 (57,5%) |
| Mujer | 45 (42,5%) |
| Tiada (mediana) | 39 años (14-68) |
| Recaída | 19 (17,8%) |
| Pérdida seguimiento | 2 (1,9%) |
| Diagnóstico | |
| Leucemia mieloide aguda | 40 (37,3%) |
| Leucemia linfoide aguda | 21 (19,6%) |
| Síndrome mielodisplásico | 12 (11,2%) |
| Linfoma de hodgkin | 8 (7,5%) |
| Aplasia modular | 6 (5,6%) |
| Linfoma no hodgkin | 6 (5,6%) |
| Leucemia mieloide crónica | 5 (4,7%) |
| Mieloma múltiple | 4 (3,7%) |
| Leucemia linfática crónica | 3 (2,8%) |
| Otros | 2 (1,9%) |
| Acondicionamiento con ICT | 14 (13,5%) |
| Profilaxis y/o tratamiento EICH | |
| Inmunosupresores | 94 (91,3%) |
| Corticoides | 82 (78,8%) |
| EICH aguda | |
| Total (1-4) | 76 (70,1%) |
| Grados 2-4 | 53 (49,5%) |
| Grados 3-4 | 10 (9,3%) |

Métodos: Estudio retrospectivo de 107 receptores consecutivos de AloTPH de Abril/2004 a Septiembre/2013 con supervivencia superior a dos años desde el trasplante. Se han analizado supervivencia, complicaciones severas, factores de riesgo e intervenciones conforme a las recomendaciones de ASBMT (Smita, Blood 2002). Análisis estadístico realizado con SPSS v.23 (nivel significación: p<0,05).

Resultados: Características de pacientes en tabla 1. Seguimiento mediano de 4,9 (2,6-11,9) años. Todos presentaron complicaciones endocrinas: dislipemia (95,2%) y/o diabetes (60%), hipotiroidismo (14,3%) y alteración de la función sexual (12,5%). Hubo 7 casos con complica-

ciones cardiovasculares graves (6,7%), 12 (11,5%) con insuficiencia respiratoria y 50 (47,5%) con insuficiencia renal. El 10,6% tuvo limitación de movilidad articular y 4,8% necrosis avascular ósea. Destacaron como complicaciones mucocutáneas: queratoconjuntivitis seca (19,2%), cataratas (11,4%), problemas orales crónicos (13,5%) y lesiones dérmicas premalignas (3,8%). Hubo 6 segundas neoplasias (3,8% cutáneas y 4,4% de las mujeres, cáncer de mama). El 83% presentaron infecciones graves con ingreso hospitalario [por bacterias no encapsuladas (43,3%) y virus (25,2%)]. El uso de corticoides e inmunosupresores fueron factores de riesgo para desarrollo de alteraciones metabólicas (88,9%, p=0,004) y los corticoides para infecciones bacterianas y virales (93,3% y 96,2%, p=0,03 y p=0,01 respectivamente). Las pruebas de seguimiento más usadas fueron: ecocardiografía, DLCOc y TAC (tabla 2). Las especialidades médicas más consultadas fueron Dermatología (59%) y Oftalmología (40%). La supervivencia a 10 años fue del 82,4%. Fueron causas de muerte: recidiva/progresión (50%), EICH (28%), infecciones (28%) y patología pulmonar no relacionada con infección ni EICH (28%). Los pacientes con ferritina postrasplante <2000ng/mL tuvieron una probabilidad de supervivencia a largo plazo de 94,9% vs 77,9% con niveles superiores (p=0,01).

Tabla 2.

| Tabla 2 INTERVENCIONES | | |
|--|-----------------|------------------|
| | Realizadas n(%) | Patológicas n(%) |
| Pruebas cardiovasculares | | |
| Electrocardiograma | 17 (16,3%) | 5 (29,4%) |
| Ecocardiograma | 22 (21%) | 10 (45,5%) |
| Pruebas de esfuerzo | 1 (1%) | 1 (100%) |
| Evaluación función respiratoria | | |
| DLCOc | 52 (49,5%) | 22 (42,3%) |
| FEV1 | 52 (49,5%) | 15 (28,8%) |
| FVC | 51 (48,0%) | 16 (30,8%) |
| Rx de Tórax | 101 (96,2%) | 36 (35,3%) |
| TAC Tórax | 77 (73,3%) | 62 (80,5%) |
| Test función hepática | | |
| Bilirrubina | 105 (100%) | 32 (30,5%) |
| Transaminasas | 105 (100%) | 97 (92,4%) |
| Fosfatasa alcalina | 105 (100%) | 80 (76,2%) |
| Biopsia hepática | 2 (1,9%) | 2 (100%) |
| Ferritina sérica postrasplante | | |
| Normal (<400) | 104 (99%) | 12 (11,4%) |
| >400 | 104 (99%) | 96 (91,5%) |
| >1000 | 104 (99%) | 76 (72,4%) |
| >2000 | 104 (99%) | 58 (55,2%) |
| TSH | 105 (100%) | 15 (14,3%) |
| T4 | 105 (100%) | 0 (0%) |
| Hormonas sexuales | 25 (55,5%)* | 20 (83,3%) |
| Tratamiento hormonal sustitutivo | - | 15 (75%)* |
| Mamografía | 28 (62,2%)* | 2 (7,14%)* |
| Densitometría | 21 (20,04%)* | 10 (47,6%)* |
| - Hombres | 8 (38,09%)* | 3 (30%)* |
| - Mujeres | 13 (61,91%)* | 7 (70%)* |
| Consultas Dermatología | - | 61 (58,7%) |
| Evaluación ocular | 43 (41,3%) | 25 (61%) |
| Test Schirmer | 4 (3,8%) | 4 (100%) |
| Tratamiento enfermedad ocular | - | 37 (35,6%) |
| Calendario vacunal protocolizado | - | 60 (57,7%) |

* Porcentaje sobre la población femenina
 ** Porcentaje sobre total de pacientes con hormonas sexuales alteradas
 *** Porcentaje sobre total de densitometrías
 **** Porcentaje sobre total de densitometrías alteradas

Conclusiones: 1. El seguimiento a largo plazo de los receptores de AloTPH se debe centrar en prevenir, diagnosticar y tratar precozmente las complicaciones metabólicas (dislipemia y/o diabetes), infecciones graves e insuficiencia renal, especialmente los que han necesitado dosis prolongadas de corticoides y/o inmunosupresores. 2. La probabilidad de supervivencia a 10 años de los receptores de AloTPH que superan los dos primeros años postrasplante es superior al 80%. La reducción de los niveles de ferritina y la prevención y tratamiento precoces de las infecciones podrían incrementarla.

CO-057

RESULTADOS A LARGO PLAZO Y EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE RESCATE CON NUEVAS DROGAS TRAS TRASPLANTE ALOGÉNICO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

López Corral Lucía¹, Caballero Velázquez Teresa², Rosiñol Laura³, López Godino Oriana⁴, Krsnik Isabel⁵, González Verónica¹, Fernández Avilés Francesc³, Duarte Rafael⁵, Castilla Cristina⁴, Morgades Delate Mireia⁶, Rifón Jose⁷, Torres Juan Marta⁸, Iniesta Martínez Francisca⁹, Cañizo Maria Consuelo¹, Rovira Montserrat³, Martínez Carmen³, Heras Inmaculada⁴, Gutiérrez Gonzalo³, Rivera Jose María⁶, Sampol Antonia⁸, Moraleja Jose María⁹, Caballero Barrigón Maria Dolores¹, Mateos Maria Victoria¹, San Miguel Jesús F⁷, Pérez Simón Jose Antonio²

¹Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL IBMCC (USAL-CSIC), Salamanca, ²Departamento de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío/IBIS/CSIC, Sevilla, ³Departamento de Hematología, Hospital Clinic, Ins-

titut d'Investigacions Biomediques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, ⁴Hospital Universitario Morales Meseguer y centro regional de hemodonación. IMID. Universidad de Murcia, Murcia, ⁵Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda. Madrid, ⁶Departamento de Hematología, Hospital Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona, ⁷Clínica Universidad de Navarra, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), IDISNA, Pamplona, ⁸Departamento de Hematología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, ⁹Departamento de Hematología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixca, Murcia

Introducción: Las mejoras en el acondicionamiento y tratamiento de soporte han disminuido de forma considerable la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) de los enfermos con MM sometidos a aloTPH, siendo la recaída la principal causa de fracaso del procedimiento. La información relativa a la eficacia de los nuevos fármacos en pacientes que han recaído tras aloTPH, especialmente aquellos que ya han recibido estos fármacos antes del trasplante, es muy escasa. Cabe preguntarse si dichos fármacos son seguros tras el aloTPH y si se mantiene en el contexto del trasplante el mismo perfil de respuestas y duración de las mismas que fuera del trasplante, esto es, tiempos hasta la siguiente progresión (TTP) cada vez más cortos, especialmente teniendo en cuenta los resultados recientes del ensayo randomizado del EBMT que sugieren que la supervivencia de los pacientes que recaen tras alogénico es superior a la de aquellos que recayeron tras autólogo.

Métodos: Estudio retrospectivo multicéntrico de 126 pacientes con MM sometidos a AloTPH entre 01/01/2010 y 30/04/2013 en 8 centros españoles.

Tabla 1.

| Tabla 1: Características basales (n=126) | |
|--|--------------------------------------|
| VARIABLES | N (%) / Mediana (rango) |
| Edad (años) | 52 (22-66) |
| Sexo masculino | 77 (62%) |
| ISS al diagnóstico I / II / III | 20 (28%); 26 (37%); 25 (35%) |
| Tiempo desde el diagnóstico (meses) | 30 (8-130) |
| Líneas de tratamiento previas | 3 (1 - 9) |
| TASPE previo | 105 (83%) |
| % citogenética de alto riesgo | 18 (29%) |
| % de enf. extramedular previo aloTPH | 12 (31%) |
| Acondicionamiento no mieloablativo | 111 (89%) |
| Acondicionamiento FluMel | 49 (60.5%) |
| Depleción T | 20 (16%) |
| Donante no emparentado; HLA 10/10 | 24 (19%); 91% HLA 10/10 |
| Progenitores de sangre periférica | 111 (89%) |
| Número de CD34 | 4.8 (0.5-14.2) x 10 ⁶ /kg |
| Profilaxis EICH: | |
| - CSA + MMF | 28 (22%) |
| - IC + MTX | 65 (51%) |
| - Tacrolimus - rapamicina | 7 (5%) |
| Seguimiento | 92 22-127) |

Resultados: Las características basales y relacionadas con el trasplante más relevantes se muestran en la tabla 1. La mediana de líneas previas al alo-TPH fue de 3 (1-9), 83% TASPE previo, 26% citogenética de mal pronóstico. Un 56% y 38% habían recibido inhibidor de proteosoma (IP) o IMiD previo al alo-TPH, siendo el estado de la enfermedad al trasplante enfermedad estable o en progresión en el 18.5% de los pacientes (sólo un 13% fueron en RC); un 28% presentaba enfermedad extramedular al trasplante. Una mayoría de pacientes (90%) recibieron un alo-TPH con AIR, con fludarabina-melfalán (60.5%), sangre periférica (88.8%) y profilaxis de EICH con inhibidor de calcineurina (IC) + MTX (68%). Hubo un 19% de trasplantes de DNE (91% 10/10). No hubo ningún fallo de injerto. El 54% de los pacientes desarrolló EICHa (grado III 17%, grado IV 8%), y el 45% EICHc (moderado 23% y severo 22%). La MRT al día +100 fue del 6%, aumentando hasta un 28% de forma global. Un 60% mejoraron la respuesta preTPH: RG del 74% (56% RC). Tras una mediana de seguimiento de 92 meses para los pacientes vivos (22-197), la supervivencia global (SG) a 2 años fue del 51% y a 5 años del 43% -mediana de supervivencia de 31 meses (4-57). 75 pacientes re-

cayeron. La mediana de supervivencia tras la recaída fue de 22 meses (8-33). De estos 75 pacientes, 17 habían recibido tratamiento pretrasplante con IP y lo recibieron nuevamente como rescate postrasplante. 7 habían alcanzado RC con el IP pretrasplante (4 de ellos dentro de un esquema que incluyó TASPE + mantenimiento), 9 RP (2 de ellos con VDTSPACE y dos con TASPE) y 1 no había respondido, mientras que post-TPH, 3 alcanzaron RC (de ellos 1 había alcanzado RC pretrasplante, 1 RP y 1 no había respondido), 5 RP (2 RC pretrasplante -ambas con esquemas que incluían TASPE-, 2 RP y 1 no había respondido) y 7 no respondieron postrasplante (si bien se incluyeron en esta categoría de no respuesta 6 enfermos que alcanzaron enfermedad estable y cuyo tiempo hasta el siguiente tratamiento fue de entre 4 y 12 meses). Entre los pacientes que alcanzaron RC, el tiempo hasta la respuesta (TTR) y TTP fue similar pre y postrasplante. 12 pacientes habían recibido IMiDs pretrasplante y también los recibieron postrasplante. De ellos, 4 alcanzaron RC (1 de ellos dentro de un esquema que incluyó TASPE + mantenimiento), 6 RP (2 con VDTSPACE) y 2 no respondieron a los IMiDs pretrasplante, mientras que postrasplante 2 alcanzaron RC (de ellos 1 había alcanzado RP pretrasplante y el otro no había obtenido respuesta pretrasplante), 6 RP (3 de ellos habían alcanzado RC previamente, una de ellas con esquema incluyendo TASPE y otra con VDTSPACE y los otros 3 habían alcanzado RP pretrasplante) y 4 no respondieron postrasplante (si bien se incluyeron en esta categoría de no respuesta 2 enfermos que alcanzaron enfermedad estable y cuyo tiempo hasta el siguiente tratamiento fue de 8 y 13 meses). Entre los pacientes que alcanzaron RC el tiempo hasta la respuesta (TTR) y TTP fue similar pre y postrasplante. La supervivencia tras recaída en pacientes que no recibieron ni IP ni IMiDs fue muy baja (mediana de 7 meses).

Conclusiones: Los pacientes que recaen tras trasplante alogénico son candidatos a recibir tratamiento de rescate / ensayos clínicos con IP y/o IMiDs, pudiéndose obtener remisiones duraderas en proporción y duración al menos similares a las alcanzadas con el mismo esquema de tratamiento previo al trasplante, lo que no reproduce el comportamiento habitual de estos pacientes fuera del contexto del trasplante alogénico, en el que disminuye la tasa de respuestas y su duración en sucesivas líneas de tratamiento.

CO-058

ANÁLISIS GENÉTICO DE SNPs ASOCIADOS A LA DOSIS DE TACROLIMUS EN PACIENTES HEMATOLOGÍCOS TRASPLANTADOS

Lumbreras Eva¹, Benito Rocío¹, Rodríguez-Vicente Ana E¹, Hernández-Sánchez Jesús M¹, Alcoceba Miguel², Caballero M Dolores², Del Cañizo Consuelo², Cabrero Mónica², Redondo Alba², Pérez-López Estefanía, Ferré Óscar, López-Godino Oriana, Hernández-Rivas Jesús M², López-Corral Lucía²

¹Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, IBSAL, IBMCC-Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca, ²IBSAL, Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca

Tacrólímus es uno de los inmunosupresores que con más frecuencia se utiliza en el contexto del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) para prevenir la Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH). La dosis inicial se calcula en base al peso del enfermo, pero en algunos casos se requieren dosis muy inferiores y en otros superiores a lo esperable; por lo que estos pacientes tienen periodos más o menos prolongados de niveles bajos o altos en sangre, lo cual se traduce en tasas más elevadas de EICH en el primer grupo y de toxicidad asociada al fármaco en el segundo. Se metaboliza vía citocromo P450 (CYP3A4 y CYP3A5).

Objetivos: Estudiar la relación entre la presencia de polimorfismos de genes involucrados en procesos absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos (ADME), y los niveles alcanzados en el suero de los pacientes sometidos a aloTPH que reciben tacrólímus como parte del tratamiento de profilaxis de EICH.

Métodos: Se seleccionaron 42 pacientes sometidos a aloTPH y que recibieron tratamiento de profilaxis de EICH con un régimen que incluía tacrólímus y no realizaban tratamiento concomitante con fármacos con interacción conocida con el tacrólímus. De ellos, 16 pacientes habían mantenido niveles estables dentro del rango terapéutico (grupo control), 16 pacientes habían requerido reducciones significativas en la dosis esperada para evitar niveles tóxicos, y 10 pacientes requerían dosis muy elevadas. Para el estudio genético se utilizó el array DMETTMPlus (Affy-

metrix) que permite genotipar 1936 polimorfismos (225 genes) y para el análisis estadístico el software SNP Analyzer v1.1.4 (test de Fisher).

Resultados: El 98% (41/42) de los pacientes presentaban genotipo wild-type (*1/*1) para CYP3A4, metabolizador normal. El 88% de los pacientes presentaba la variante *3 para el gen CYP3A5, que condiciona un fenotipo de metabolizador lento. Sin embargo, en el grupo de pacientes tratados con dosis altas, el 25% presentaban el alelo CYP3A5*1, cuya presencia se ha relacionado con un aclaramiento más rápido, lo que explicaría la necesidad de dosis mayores de tacrólímus. En cuanto al estudio de los genes involucrados en los procesos ADME, en el grupo de pacientes tratados con menor dosis se identificaron 12 polimorfismos correspondientes a 10 genes como CYP7A1, FMO3, SLC03A1 y transportadores como ABCC4 y ABCC5. En los pacientes que habían recibido mayor dosis se identificaron 21 polimorfismos correspondientes a 14 genes como SULT1A1, UGT1A1 y transportadores como ABCC5 y SLC19A1. La presencia de polimorfismos en estos genes está relacionada con variaciones de solubilidad de membrana. Destacar que el 70% de los pacientes de este grupo presentaba el alelo *2 del gen SULT1A1, que condiciona una menor actividad enzimática, que se relacionaría con la necesidad de dosis más altas de tacrólímus.

Conclusiones: El conocimiento de los polimorfismos involucrados en los procesos ADME al inicio de tratamiento con tacrólímus podría ayudar al cálculo de dosis óptima y evitar en estos pacientes los periodos de niveles tanto tóxicos como infra terapéuticos.

CO-059

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON TALASEMIA Y ENFERMEDAD DREPANOCÍTICA: EXPERIENCIA DEL GRUPO ESPAÑOL DE TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA EN NIÑOS

Alonso Laura¹, González-Vicent Marta², Belendez Cristina³, Elorza Izaskun¹, Badell Isabel⁴, Sastre Ana⁵, Villa Antonia⁶, Bermúdez Marja del Mar⁷, Díaz de Heredia Cristina¹

¹Hospital Universitario Vall d'Hebron, ²Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, ³Hospital Universitario Gregorio Marañón, ⁴Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, ⁵Hospital Universitario La Paz, ⁶Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, ⁷Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: La prevalencia de talasemia y drepanocitosis han aumentado en España en las últimas dos décadas como consecuencia de los procesos migratorios que han tenido lugar. El aumento de esta población ha supuesto la aparición de nuevas demandas sanitarias, entre las que se encuentra el trasplante de progenitores hematopoyéticos. El objetivo de este trabajo es revisar la situación en España del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en pacientes pediátricos diagnosticados de β talasemia o drepanocitosis.

Métodos: Revisión retrospectiva de los pacientes pediátricos que han recibido un TPH. Se identificaron los hospitales españoles que han registrado pacientes en el GETMON y se les envió un cuestionario solicitando datos clínicos de los pacientes preTPH, de las características del trasplante y de los resultados del procedimiento.

Resultados: Se obtuvieron datos de un total de 65 pacientes trasplantados, 42 con talasemia maior y 23 con drepanocitosis. El primer trasplante en talasemia se registró en 1991 y en drepanocitosis en 1995. La edad media al trasplante fue 6.3 años en los pacientes con talasemia y 8.6 en los pacientes con drepanocitosis. La indicación de trasplante en talasemia fue dependencia transfusional y en drepanocitosis la presencia de síntomas graves. Los donantes de progenitores fueron hermanos HLA idénticos en todos los casos de drepanocitosis excepto 1 que recibió un trasplante de sangre de cordón no emparentado. Respecto de los pacientes talasémicos, 29 recibieron trasplante de hermano HLA idéntico, 5 de un familiar alternativo y 9 de donante no emparentado. La depleción T *in vivo* con ATG o Alemtuzumab dependió del diagnóstico y donante y fue utilizada en 20 de los 22 pacientes con drepanocitosis y en 14 pacientes con talasemia. La mayor parte de los pacientes recibieron acondicionamientos mieloablativos basados en busulfan. La elección del acondicionamiento, la profilaxis de EICH y de síndrome de obstrucción sinusoidal variaron según la época, el hospital y las comorbilidades, especialmente preTPH. La celularidad del producto infundido fue adecuada en todos los casos. Todos los pacientes excepto 1 paciente con talasemia implantaron; hubo 5 fallos de implante secundario. 3 pacientes están vivos y libres de enfermedad con quimerismo mixto estable, el resto tienen quimerismo completo del donante. Toxicidad: 5 pacientes

con talasemia desarrollaron síndrome de obstrucción sinusoidal que se controló con el tratamiento habitual en todos los casos. 14 pacientes (7 con talasemia y 7 con drepanocitosis) presentaron toxicidad neurológica, 13 pacientes PRES y uno enfermedad de Moya Moya. La supervivencia libre de eventos fue 79 y 81% para drepanocitosis y talasemia y la supervivencia global fue de 85 y 92% respectivamente. Estos resultados parecen mejores en los pacientes trasplantados en los últimos 5 años aunque se necesita un mayor seguimiento. 6 pacientes fallecieron, tres en el grupo de drepanocitosis y 3 en el grupo de talasemia. La causa de muerte fue infecciosa en todos los casos, y relacionada con EICR aguda o crónica o fallo de implante en 4.

Conclusiones: Este trabajo recoge la experiencia del en TPH en hemoglobinopatías, estos resultados ponen de manifiesto la evolución a lo largo de los años en cuanto al acondicionamiento y prevención de toxicidad en estos pacientes.

CO-060

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA ASOCIADA A TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. INCIDENCIA, MORTALIDAD Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN NUESTRO CENTRO

Martínez Velandia Angélica, Humala Barbier Karem, Morado Arias Marta, Cortez Clemente Susan, Goyanes Martín María Isabel, Meijón Ortigueira María del Mar, De Soto Álvarez Teresa, Reguera Ortega Juan Luís, Sánchez Vadillo Irene, Canales Albendea Miguel Ángel
Hospital Universitario La Paz

Introducción: La microangiopatía trombótica asociada a trasplante (MAT) es una complicación reconocida con elevada morbimortalidad que suele estar infradiagnosticada. Los mecanismos fisiopatológicos propuestos confluyen en la lesión endotelial, y se han propuesto como factores de riesgo, además del uso de inhibidores de calcineurina (ICN), el régimen de acondicionamiento, las infecciones concurrentes, la presencia de EICR aguda, entre otros. El tratamiento incluye desde soporte y retiro de ICN hasta uso de Eculizumab. El objetivo de este trabajo es analizar la incidencia de MAT así como presentación clínica, factores de riesgo, tratamientos recibidos y mortalidad en nuestro centro.

Métodos: Hemos realizado un análisis retrospectivo de 52 pacientes sometidos a trasplante alogénico desde 2014 hasta 2016, 42% de donante emparentado, 27% de donante no emparentado y 31% haploidenticos. La fuente de progenitores fue sangre periférica en todos los casos, excepto 4 (3 médula ósea y 1 sangre de cordón umbilical). El acondicionamiento utilizado en el 37% de los casos fue mieloablativo. Se definió como caso de MAT aquellos pacientes que cumplían los criterios del IWG-EBMT (anemia, trombopenia, LDH, haptoglobina y esquistocitos).

Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes definidos como caso de MAT.

| | Edad | Sexo | Diagnóstico | Fuente | Donante | Acondicionamiento | Profilaxis EICR | EICR |
|---|------|------|-----------------|--------|---------|-------------------|-----------------|---------|
| 1 | 46 | H | LAL-B Ph+ | SP | Haplo | Bu-Flu-Tio | Tacrolimus | No |
| 2 | 20 | H | Aplasia medular | MO | DnE | Cy-Flu-ATG | Ciclosporina | No |
| 3 | 65 | H | LNH manto | SP | DnE | Flu-Mel | Ciclosporina | No |
| 4 | 29 | H | LNH-T angio* | SP | Haplo | Bu-Flu-Cy | Tacrolimus | Agudo |
| 5 | 65 | M | LMA secundaria | SP | DnE | Flu-Mel | Ciclosporina | Overlap |

* angioimmunoblástico. Bu: busulfán; Flu: fludarabina; Tio: Tiotepa; Cy: ciclofosfamida; Mel: melfalán.

Resultados: 5 de los 52 pacientes cumplían criterios de MAT (incidencia 9.6%). En la Tabla 1 describimos las características y datos del trasplante. El diagnóstico de MAT se realizó en los primeros 100 días post trasplante, excepto en 1 caso cuya presentación tardía se justifica por inicio de inmunosupresión ante datos de EICR crónica. La profilaxis para EICR fue con ciclosporina A (n=3), y tacrolimus (n=2). Al diagnóstico presentaban infección concurrente 3/5 pacientes y datos de EICR aguda 2 (1 overlap). La principal afectación fue renal, seguida de neurológica y pulmonar. En 3 casos el curso fue asintomático (ver Tabla 2). Respecto al tratamiento, se suspendió el ICN en todos los casos, que fue reemplazado por micofenolato (n=4) y tacrolimus (n=1). Dos pacientes presentaron resolución de la clínica tras suspender el ICN, dos precisaron uso de recambios plas-

máticos y Eculizumab, y uno presentó evolución ominosa. La mortalidad a 30 días fue del 40%, a 100 días 60% y a un año del 80%.

Tabla 2.

Tabla 2. Presentación clínica y tratamiento de MAT.

| Día inicio | Renal | Neurológico | Pulmonar | Tratamiento | Resolución | UCI | Exitus 30 días | |
|------------|-------|-----------------------|------------------------------------|----------------|-------------------------|-------------------------------|----------------|----|
| 1 | 6 | FRA oligúrico, HTA | Encefalopatía posterior reversible | No | Susp ICN RPT Eculizumab | Sí, 2 semanas tras Eculizumab | Sí | No |
| 2 | 16 | IRA, HTA, proteinuria | No | Disnea, ¿HTPP? | Susp ICN RPT Eculizumab | Sí, 2 semanas tras Eculizumab | Sí | Sí |
| 3 | 20 | No | No | No | Susp ICN | 2 semanas | No | No |
| 4 | 55 | No | No | No | Susp ICN | 2 semanas | No | No |
| 5 | > 1 a | No | No | No | Susp ICN | No. Desenlace fatal | Sí | Sí |

FRA: fracaso renal agudo; IRA: insuficiencia renal aguda; HTP: hipertensión pulmonar; RPT: reemplazo plasmático terapéutico.

Conclusiones: La incidencia y mortalidad de MAT en nuestro centro es similar a la descrita en la literatura, con una alta tasa de mortalidad no relacionada con el proceso. La afectación orgánica (renal- neurológica) implica peor pronóstico. En los casos graves tratados con Eculizumab se objetivó resolución de la MAT, aunque fallecieron por otras complicaciones. La MAT es un reto diagnóstico y se requiere una identificación temprana de datos clínicos y analíticos que orienten a mal pronóstico para iniciar tratamiento precoz.

CO-061

LA PROFILAXIS ANTIFÚNGICA CON FLUCONAZOL Y ANFOTERICINA B LIPOSOMAL INHALADA ES EFECTIVA Y SEGURA EN RECEPTORES DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Roldán Galván Elisa¹, Ruiz Camps Isabel², Martín Gomez Maria Teresa³, Andreu Soriano Jordi⁴, Orti Pascual Guillermo¹, Fox Laura¹, Salamero García Olga¹, Bosch Albareda Francesc¹, Valcárcel Ferreiras David¹, Barba Suñol Pere¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, ²Servicio de Enfermedades infecciosas. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, ³Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, ⁴Servicio de Radiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Introducción: Los receptores de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) presentan un alto riesgo de desarrollar una infección fúngica invasora (IFI). En la fase precoz (<90 días) del aloTPH se ha generalizado el uso de profilaxis antifúngica aunque no existe consenso sobre cuál es la mejor opción terapéutica. En el trasplante de pulmón, el uso de fluconazol y anfotericina B liposomal nebulizada se ha demostrado eficaz, seguro y asociado a bajo coste económico (Peghin M. Transpl Int.2016). Sin embargo, no existe ningún estudio que haya evaluado esta profilaxis exclusivamente en los pacientes con aloTPH.

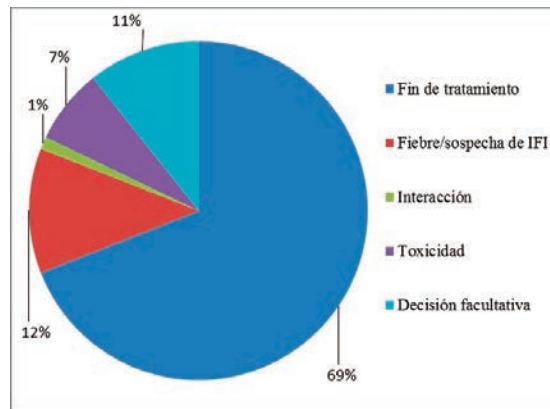


Figura 1.

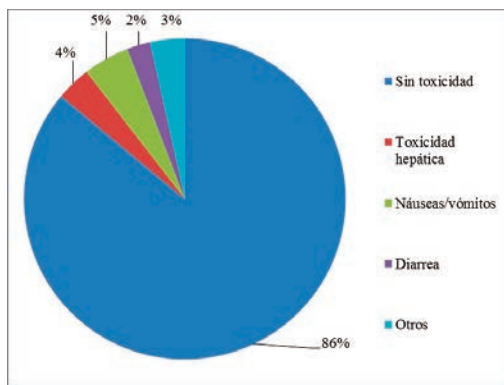


Figura 2.

Métodos: Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes que recibieron un primer aloTPH en nuestro centro desde enero 2013 hasta marzo 2016 y que realizaron profilaxis antifúngica según el protocolo prospectivo AMBINEB (fluconazol 200mg/día y anfotericina B liposomal 25mg nebulizada en 6.5 mL de agua estéril administrado 3 veces/semana como dosis de carga y 1 vez /semana hasta el día +90). Se excluyeron los pacientes que habían presentado una IFI previa. El objetivo principal del estudio fue la incidencia de IFI en el día +100. Los objetivos secundarios fueron evaluar adherencia y toxicidad del protocolo AMBINEB. Para la definición de IFI se consideraron únicamente los casos probados o probables según los criterios de la EORTC-MSG. Cada posible caso fue evaluado prospectivamente y categorizado por un equipo multidisciplinar de hematólogos, infectólogos, microbiólogos y radiólogos.

Tabla 1.

| Características | Pacientes |
|------------------------------------|-----------|
| Edad mediana, años (rango) | 52(18-70) |
| Sexo masculino, n (%) | 52 (62) |
| Mujer donante, receptor varón | 26 (31) |
| Enfermedad de base, n (%) | |
| LMA | 31 (37) |
| LLA | 16 (19) |
| SMD | 12 (14) |
| LNH | 12 (14) |
| LH | 4 (5) |
| SMP | 7 (8) |
| Aplasia | 2 (2) |
| Tipo de donante, n (%) | |
| Idéntico de donante no emparentado | 44 (52) |
| Idéntico de donante emparentado | 31 (37) |
| Cordón | 6 (7) |
| Haploidéntico | 3 (4) |
| Uso TBI, n (%) | |
| Si | 12 (14) |
| No | 71 (85) |
| Auto-TPH previo, n (%) | 13 (15) |
| Acondicionamiento | |
| Mieloablativo | 36 (43) |
| Intensidad reducida | 48 (57) |
| Profilaxis EICR, n (%) | |
| CNI+MTX | 15 (18) |
| CNI+Sirolimus | 45 (54) |
| CNI+MMF | 13 (15) |
| Otros | 11 (13) |

Resultados: Se incluyeron 84 pacientes con una edad mediana de 52 años (rango 18-70) y un seguimiento mediano de 12 meses (rango 3-41) (Tabla). La mayoría presentaban leucemia aguda (56%), síndrome mielodisplásico (14%) y linfoma no Hodgkin (14%) y recibieron un aloTPH de donante no emparentado (52%) o familiar HLA idéntico (37%). Gran parte de los pacientes recibió un acondicionamiento con regímenes de

intensidad reducida (57%). Se realizó profilaxis de enfermedad de injerto contra el receptor con fármacos anticalcineurínicos en combinación con sirolimus (54%) o metotrexate (18%). No se encontró ningún caso de IFI probada o probable en el día +100 en la cohorte. El seguimiento del protocolo AMBINEB fue completado por 58 pacientes (69%) mientras que 26 (31%) tuvieron que interrumpir el tratamiento por fiebre/sospecha de infección fúngica (12%), decisión del facultativo tratante (11%) o toxicidad (7%) (Figura 1). Setenta y dos pacientes (86%) no presentaron ningún efecto adverso asociado a AMBINEB. Las toxicidades más frecuentes fueron náuseas, vómitos y elevación de transaminasas asociada a fluconazol (Figura 2). De los 32 pacientes que interrumpieron AMBINEB, 19 (59%) recibieron otro fármaco antifúngico (equinocandinas [9, 47%] y posaconazol [4, 21%], otros [6, 31%]). La supervivencia global y la mortalidad no relacionada con el trasplante de todos los pacientes al año fue del 60% (95% CI 53-67) y del 24% (95% CI 19-30), respectivamente.

Conclusiones: La combinación de fluconazol y anfotericina liposomal nebulizada es eficaz para prevenir las IFI en la fase precoz del alo-TPH y se asocia con un alto cumplimiento y una baja toxicidad.

CO-062

INFUSIÓN DE LINFOCITOS DEL DONANTE EN EL ALOTRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA: EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO

Cruz Diaz Antonio Jesús, García Martín Paloma, Alba Sosa Alvaro Miguel Chu Granada

Objetivos: La infusión con linfocitos del donante (DLI) constituye la terapia de elección para las recaídas postrasplante y quimerismo mixto, que no responden a la retirada de la inmunosupresión. El objetivo de este análisis es evaluar los resultados obtenidos en ambas situaciones en nuestro centro.

Método: Se ha estudiado de forma retrospectiva a 26 pacientes que han sido tratados con DLI entre 2000 y 2015, de los que 22 fueron por recaída (GR) y 6 por quimerismo mixto (QM). La edad mediana fue de 40 años (19-62) y el 65% varones. Se realizaron un total de 36 DLI. En las recaídas se asoció quimioterapia en el 71,4% de los casos. Dos pacientes necesitaron un segundo esquema de tratamiento con DLI tras obtener remisión completa (RC) de años de duración, por lo que se han considerado casos independientes para su estudio.

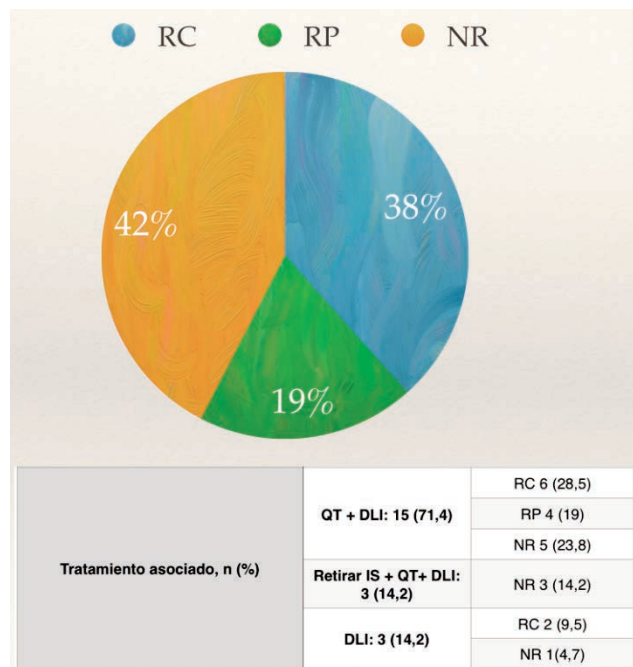


Figura 1.

Resultados: En el GR, la tasa global de RC fue del 38% y de respuesta parcial (RP) del 19%. Se trataron 9 casos de leucemia aguda (6 LMA, 3 LLA), asociando QT de inducción preDLI, con RC 44,4% y un 11%

RP; 3 LNH de alto grado, sin respuesta; 5 LH sometidos a trasplante intensidad reducida (TIR), con 2 RC y 1 RP; 4 MM sometidos a TIR, generando 2 RC y 2 RP asociando previamente un esquema QT basado en lenalidomida o bortezomib. La tasa de EICR secundaria fue del 59%, que apareció en una mediana de 20 días tras DLI, y supuso el 15,3% de las muertes de este grupo, debiéndose el 70% a progresión de la enfermedad de base. En el QM, la tasa de RC fue de 66.6% y de RP de 17%. La tasa de EICR fue del 66%, que apareció en una mediana de 32 días tras DLI, la mayoría de los casos en forma crónica limitada. De los 6 pacientes, finalmente fallecen 3, 2 de ellos por progresión y 1 por EICR. Uno de los casos presentó una aplasia postinmunoterapia, que necesitó un segundo trasplante de rescate. Todos los pacientes que presentaron EICR previa a la DLI, la volvieron a presentar tras el tratamiento. Globalmente, el 84% de los pacientes que desarrollan EICR secundaria obtienen algún tipo de respuesta a la DLI, siendo el 54% RC y el 30% RP.

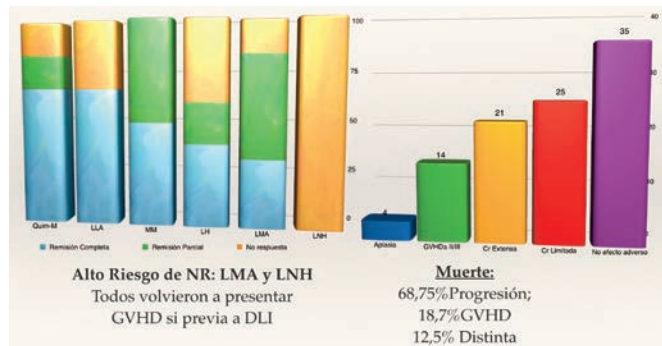


Figura 2.

Tabla 1.

| TABLA 1: Características de los pacientes (n= 26+2) | | | |
|---|----------------------------|-------------------|--|
| Edad media (rango) | 40 (19-62) | | |
| Sexo H/M, n (%) | 17/9 (65/35) | | |
| Casos, n (%) | Quimerismo Mixto N = 6 | LNH: 3 (50) | TIR: 5 (83,3) DE: 1 (16,7) |
| | | LH: 1 (16,6) | |
| | | SMD: 1 (16,6) | |
| | | Aplasia: 1 (16,6) | |
| | Recaída N = 22 | LMA: 6 (27,27) | TIR: 11 (50) DE: 9 (40,1) DnE: 2 (9) |
| | | LH: 5 (22,7) | |
| | | LNH: 4(18,2) | |
| | MM: 3+1 (18,2) | | |
| | LLA: 2+1 (13,6) | | |
| Causa DLI, n (%) | Recaída / Progresión | 17 (60,7) | |
| | Recaída + Quimerismo Mixto | 5 (17,8) | |
| | Quimerismo Mixto | 6 (21,4) | |

Conclusiones: La tasas de respuesta y toxicidad son similares a las series publicadas, con balance riesgo-beneficio aceptable. El pronóstico de la recaída postrasplante alógeno es desfavorable independientemente del tratamiento usado, si bien los mejores resultados se observan en recaída mínima residual y subclínicas. En enfermedades de alta tasa de proliferación, como LNH de alto grado y LA, los resultados son muy limitados. Debe estudiarse el beneficio clínico del tratamiento profiláctico para estos pacientes de alto riesgo.

CO-063

TRASPLANTE HAPLOIDENTICO (HAPLO-TPH) CON CICLOFOSFAMIDA POST-TRASPLANTE (CYPT) Y ACONDICIONAMIENTO MIELOABLATIVO EN EL TRATAMIENTO DE NEOPLASIAS DE ALTO RIESGO: EXPERIENCIA DEL GETH

Gayoso Jorge¹, Balsalobre Pascual¹, Herrera Pilar², López-Corral Lucía³, Bento Leyre⁴, Kwon Mi¹, Martín Carmen⁵, Serrano David¹, Laiglesia Almudena⁶, Jiménez Santiago⁷, Montesinos Pau⁸, Humala Karen⁹, Bermúdez Arancha¹⁰, Pascual María Jesús¹¹, Pérez-Corral Ana¹, Champ Diana¹, Heras Inmaculada¹², Zabalza Amaya¹³, Buño Ismael¹, Rovira Montserrat¹⁴, Pérez-Simón J Antonio¹⁵, Díez-Martín J Luis¹

¹HGU Gregorio Marañón, ²HU Ramón y Cajal, ³HU Clínico- Salamanca, ⁴HU Son Espases, ⁵HU Reina Sofía, ⁶HU Puerta de Hierro-Majadahonda, ⁷HU Gran Canaria Doctor Negrín, ⁸HU La Fé, ⁹HU La Paz, ¹⁰HU Marqués de Valdecilla, ¹¹HU Málaga, ¹²HU Morales Meseguer, ¹³HU de Navarra, ¹⁴H Clínica Barcelona, ¹⁵HU Virgen del Rocío

Introducción: El HAPLO-TPH con CyPT como prevención de la EICR se ha introducido como una opción terapéutica apropiada para pacientes con neoplasias hematológicas de alto riesgo. Su uso en España se ha extendido permitiendo cada vez a más pacientes llegar a recibir un TPH alógeno.

Métodos: Analizamos casos de pacientes con neoplasias hematológicas de alto riesgo sometidos a HAPLO-TPH con acondicionamiento mieloablativo realizados entre Enero 2012 y Diciembre 2014, reportados al Registro de HAPLO-TPH del GETH.

SG y SLE HaploTPH Mieloablativo

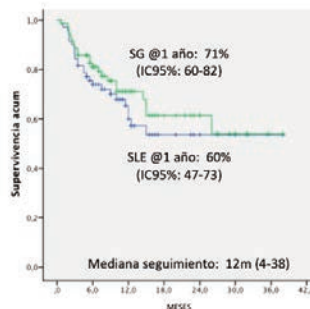


Figura 1.

Resultados: Se han trasplantado 70 pacientes (45 LMA, 10 LLA, 6 SMD, 3 Linfomas, 6 otros tumores) en 16 centros. El 63% eran varones y la mediana de edad 42 años (15-67). Un 16% de pacientes habían recibido un TPH previo y en el 84% el HAPLO-TPH era su primer TPH. Se encontraban en remisión completa (RC) con EMR negativa el 41%, RC con EMR positiva el 30% y no estaban en RC el 29%. El 37% tenían índice de comorbilidad mayor de 2. El índice de riesgo de la enfermedad (DRI) fue alto o muy alto en el 67%. Recibieron acondicionamiento con: Fludarabina 40mg/m²/día x4 días y Busulfán IV 3.2mg/Kg/día x3 días (n=26) o 4 días (n=35) u otros esquemas (n=9). La fuente de progenitores fue sangre periférica en el 90%, con una mediana de 5.4 x10e6 células CD34+/kg infundidas. La mediana de seguimiento fue de 12 meses (4-38). No hubo fracaso de injerto en ningún caso. El prendimiento de neutrófilos se alcanzó en 16 días (13-29) y el de plaquetas en 27 días (11-131). La incidencia acumulada de EICR aguda grado II-IV fue del 31% y la de III-IV alcanzó 6%. La EICR crónica global fue del 25% y la EICR crónica extensa 7% a 1 año. La mortalidad tóxica en día +100 fue 10%, y 17% a 1 año. La incidencia acumulada de recaída a 1 año fue 23%, sin diferencias significativas entre pacientes en RC o con persistencia de enfermedad previa al HAPLOTPH, ni diferencias en la incidencia de recaída en función del DRI. La supervivencia libre de evento a 1 año fue del 60% (IC95%: 47-73) y la supervivencia global a 1 año del 71% (IC95%: 60-82).

Conclusiones: El HAPLO-TPH con acondicionamiento mieloablativo permite remisiones prolongadas en neoplasias de alto riesgo. La EICR aguda o crónica graves son eventos poco frecuentes tras el uso de CyPT, siendo las recaídas el principal problema del procedimiento. La remisión de la enfermedad previa al HAPLO-TPH y el DRI son los factores más importantes para el éxito del procedimiento en la literatura, aunque

nuestra limitada casuística y seguimiento no permiten confirmar estos hallazgos.

CO-064

EL TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO HAPLOIDÉNTICO CON DEPLECIÓN $\alpha\beta$ /CD19 EN PACIENTES CON LEUCEMIA

Gonzalez Vicent Marta, Molina Blanca, Deltoro Natalia, Sevilla Julian, Abad Lorea, Ramirez Manuel, Merino Eva, Sebastián Elena, Galvez Eva, Diaz Miguel Angel

H. Niño Jesus

Introducción: El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) haploideéntico con depleción T tiene resultados prometedores en niños con leucemia. La depleción TcR $\alpha\beta$ /CD19 se ha desarrollado para mantener las células natural killer y $\gamma\delta$ T en el injerto y mejorar la inmunidad innata. Se pueden evitar infecciones potencialmente mortales, la enfermedad injerto contra huésped (EICH) grave y conservar el efecto injerto contra leucemia.

Métodos: Desde Diciembre de 2012, 27 niños con leucemia fueron sometidos a TPH haploideéntico con depleción $\alpha\beta$ /CD19 con el sistema CliniMACs (Miltenyi Biotec) en nuestro Centro. La mediana de edad era 10 años (1-19). Había 18 niños y 9 niñas. Ocho pacientes estaban en 1ª RC, 11 en 2ª RC y 8 con enfermedad activa. En 20 casos era el primer trasplante, el resto era 2º o tercer trasplante. En cuanto al donante, la mediana de edad fue de 40 años (10-52) y en 16 casos era la madre. La mayoría de ellos eran genotipo B ya que es nuestro criterio de selección. El acondicionamiento consistió en fludarabina, busulfán y tiotepa. La mediana de células infundidas fue de $6,41 \times 10^6$ células CD34+/Kg y $5,67 \times 10^6$ CD3+/Kg con $5,56 \times 10^6$ $\gamma\delta$ T/Kg.

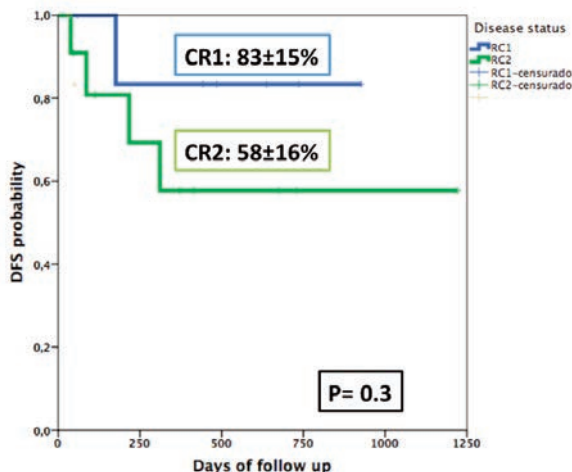


Figura 1.

Resultados: La mediana de injerto de neutrófilos y plaquetas fue de 13 y 10 días, respectivamente. Sólo hubo un fallo de injerto. Comparamos la reconstitución inmune con nuestros resultados con depleción CD3/CD19 y se demostró un aumento de células $\gamma\delta$ T en valores y porcentajes con la depleción $\alpha\beta$ /CD19 vs CD3/CD19 correlacionada con menor incidencia y gravedad de infecciones virales (la muerte por infección viral es ahora de 0% vs 10±4%, respectivamente). La probabilidad de EICH aguda >g^{II} fue 12±8% y de EICH crónica fue 15±10%. En los pacientes en remisión, la probabilidad de recaída y de TRM por riesgo competitivo fue de 19±11% y 11±8%, respectivamente. Las causas de muerte en los pacientes en remisión fueron recaída en 3 casos, EICH en 1, y microangiopatía en uno. El análisis univariante de recaída mostró la fase como principal factor pronóstico (22±11% en remisión frente a 67±27% con enfermedad refractaria, p=0,01). La MRT fue mayor en los pacientes con síndrome de injerto (58±22% vs 12±8%, p=0,03) y en los pacientes trasplantados con donantes >40 años (56±21% vs 7±7%, p=0,05). Con una mediana de seguimiento de 15 meses, la probabilidad de SLE en pacientes en remisión fue de 68±12%. En un análisis multivariado los factores que inciden en la SLE en los pacientes en remisión fueron donante joven <40 años (HR=11,21; IC del 95% (1,06 a 118,76;

p=0,045) y las células $\gamma\delta$ T/Kg por encima de la mediana (42/mcL) en el día +30 (HR=11,03; IC del 95% (1,15 a 105,47 p=0,037)).

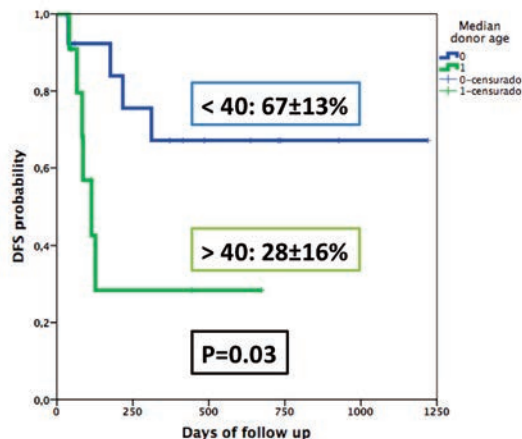


Figura 2.

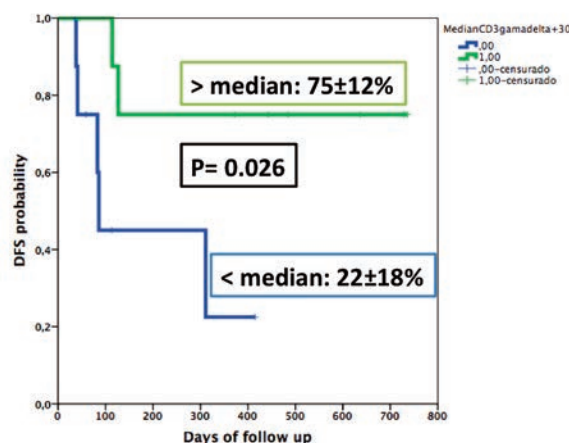


Figura 3.

Conclusiones: La recaída se mantiene como la principal causa de fallo del tratamiento en el trasplante haploideéntico. El síndrome de injerto es un desencadenante de MRT, sin embargo, la muerte por infección viral casi ha desaparecido. La SLE era mayor para los pacientes trasplantados con donantes más jóvenes y con más de la mediana de $\gamma\delta$ T en sangre en el día +30 después del trasplante. Nuestros resultados sugieren que la depleción $\alpha\beta$ /CD19 para haploTPH es una buena opción para los niños con leucemias de alto riesgo trasplantados en remisión.

CO-065

ESTUDIO PROSPECTIVO SOBRE LA RECONSTITUCIÓN INMUNE Y MADURACIÓN DE LAS CÉLULAS NK POSTTRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO NO MANIPULADO CON CICLOFOSFAMIDA POSTRASPLANTE. DIFERENCIAS FRENTE AL TRASPLANTE FAMILIAR HLA IDENTICO

Pérez-Corral Ana María, Pascual Izquierdo Cristina, Gayoso Cruz Jorge, Kwon Mi, Champ Diana, Serrano Simoneau David, Bastos Oreiro Mariana, Balsalobre Pascual, Anguita Velasco Javier, Díez Martin Jose Luis

Servicio de Hematología. Hospital Gregorio Marañón

Introducción: Las células NK juegan un importante papel en el control de la recaída y en la Enfermedad Injerto contra receptor (EICR) en el trasplante alogénico. Es la primera subpoblación en recuperarse y su reconstitución y maduración postrasplante es crucial para el desarrollo de su funcionalidad. Nuestro objetivo es analizar la reconstitución y maduración NK en el trasplante haploideéntico (Haplo-TPH) con ciclofosfamida postrasplante (CyPT).

Métodos: Se incluyeron prospectivamente 30 pacientes (pts) con Haplo-TPH no manipulado de sangre periférica con Cy PT entre 2012 y 2014, y 8 controles de trasplante familiar HLA idéntico (HLAid). El acondicionamiento incluyó Fludarabina, ciclofosfamida y busulfan, y la profilaxis de EICR CyPT(+3,+4), CsA y MMF en el grupo Haplo. La tabla 1 muestra las características de los pts. La población NK se analizó por citometría de flujo en citómetro FC500 y Navios (Coulter). Se midieron las células NK/ μ L, la subpoblación CD56+bright(CD56b), y la expresión de NKG2A, NKp30, NKp46 y NKG2D en los días +15, +30, +60, +90. Para las comparaciones se usó el test de U Mann-Whitney.

Tabla 1.

| Tabla 1 | H/M | HAPLO | HLAID | P |
|-------------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|------|
| SEXO | 21/9 | 4/4 | | 0.4 |
| EDAD | Mediana | 39,5 (29.75-48.75) | 56.5(33.25-61.65) | 0.12 |
| DIAGNOSTICO | | | | 0.19 |
| | LMA | 9 | 3 | |
| | LIA | 3 | | |
| | LMC | 4 | | |
| | LNH | 5 | 3 | |
| | LH | 7 | | |
| | SMD | 1 | 1 | |
| | AA | 1 | | |
| | MM | | 1 | |
| ESTADO DE LA ENFERMEDAD | | | | 0.4 |
| | RC | 18 | 3 | |
| | RP | 3 | 2 | |
| | Active disease | 9 | 3 | |
| INTENSIDAD ACONDICIONAMIENTO | | | | 0.7 |
| | Submieloablatoivo | 16 | 5 | |
| | Mieloablatoivo | 14 | 3 | |
| CD34+ X10E6/KG | | 5,3 (4,3-6) | 5.7 (4.8-8.1) | 0.25 |
| DÍA NEÚTRÓFILOS >500/MM3 | | 17 (16-19) | 15(14.2-16.7) | 0.05 |
| DÍA PLAQUETAS >20000/MM3 | | 30 (28-40) | 12 (10-13) | 0.00 |
| EICRA | | | | 0.01 |
| | 0 | 9 | 0 | |
| | I | 7 | 4 | |
| | II | 12 | 1 | |
| | III-IV | 2 | 3 | |
| EICRC | | 1 | 1 | 0.3 |

Resultados: Las células NK/ μ L fueron menores en el grupo Haplo frente al control en el +15 y +30 (0(0-2) y 34,5(16-177) vs 60(52-125) y 230(122-387);p<0.01), y similares en el +60 y +90 (112(52-225) y 147(84,2-211,7) en Haplo vs 95(42-119) y 101(63,2-177,7) en HLAid;p ns). Se alcanzaron recuentos normales de NK en el +30 en grupo HLAid y +60 en el Haplo. En el grupo Haplo se objetivó un alto porcentaje de células NK inmaduras CD56b y elevada expresión de NKG2A en el +30, con descenso posterior (CD56b 77%(68.5-88.5),NKG2A 84%(77-93) +30, 38%(25-48) and 72%(61-85,5) +60, 35%(23-43) y 62%(53,7-77) +90). Comparando con el grupo HLAid, las células CD56b NKG2A + eran mayores en el grupo Haplo en +30,+60 y +90 (p<0.05). La expresión de receptores activadores NKp46, NKp30, y NKG2D era menor en el grupo Haplo en el +15 (p<0.05) y similar en ambos grupos a partir del +30. Dentro del grupo Haplo, los pts con EICRa tenían mayor proporción de células NK CD56b/NKG2A+ en +60 (p=0,002) y +90 (p=0,001).

Conclusiones: La población NK es la primera en reconstituirse en el trasplante haploideéntico, con recuentos normales en el día +60. La maduración NK parece estar retrasada en los primeros 3 meses respecto al trasplante familiar HLAid por la mayor proporción de células NKCD56b NKG2A+. Sin embargo, la expresión de receptores activadores no KIR es apropiada a partir del día +30, lo que apoya que estas células conservan la capacidad citotóxica. La presencia de EICR parece retrasar aún más la maduración NK.

CO-066

SEGURIDAD, TOLERANCIA Y RÁPIDA RECONSTITUCIÓN INMUNE EN EL TRASPLANTE HAPLOIDEÉNTICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS CON DEPLECIÓN CD45RA+ EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA

Gasior Kabat Mercedes¹, De Paz Arias Raquel¹, Badell Isabel², Torrent Montserrat², Sisinni Laura², Querol Sergi³, Soria Laura², Gimeno Ramon², Bueno David¹, San Roman Sonsoles¹, Plaza Diego¹, Cortez Clemente Susan¹, Marcos Antonio¹, Torres Juan¹, Sastre Ana¹, Valentin Jaime¹, Jimenez Yuste Victor¹, Pérez-Martínez Antonio¹

¹Hospital Universitario La Paz, ²Hospital Universitario De La Santa Creu I Sant Pau, ³Banc De Sang I Teixits

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) es la única opción de tratamiento potencialmente curativo para algunas neoplasias hematológicas en pacientes pediátricos. Muchos pacientes no tienen la posibilidad de un donante HLA idéntico. El TPH haploideéntico se ha convertido en una estrategia interesante para evitar este problema; pero el mismo requiere depleción de células T, la cual produce una profunda y duradera inmunosupresión, como también mayor riesgo de fallo de injerto. Las células T naïve, identificadas mediante expresión de CD45RA, son las causantes de la Enfermedad Injerto contra Huesped (EICH), mientras que células T de memoria (CD45RA-) aportan efectos anti-tumoral y anti-rechazo del injerto además de protección contra infecciones. El TPH haploideéntico utilizando depleción CD45RA+ es una estrategia novedosa.

Métodos: Nueve niños con Leucemia Aguda, 8 linfoblástica y 1 mieloablástica, recibieron un TPH haploideéntico acondicionado con regímenes no mieloablativos. Cada paciente recibió 2 productos celulares, el primero tras selección positiva de células CD34+, y el segundo mediante depleción CD45RA+ a partir de la fracción CD34 negativa, utilizando el método inmunomagnético CliniMACS®.

Resultados: El producto CD34+ contenía una media de 6.04 x106/Kg células CD34+ (4.04-8.9 x106/Kg), y 7.13 x104/Kg de células CD3+ (2.8 x103/Kg -4.9 x105/Kg). La fracción CD45RA deplecionada presentaba una media de 5.61 x105/Kg células CD45RA+ (0-4.98 x106/Kg) y 2.24 x108/Kg de células CD45RO+ (3.8 x107/Kg-1 x109/Kg). La media de depleción de CD45RA fue 4.08 log (2.2-5.15 log). Todos los pacientes presentaron injerto, con una media de 11 días (10-12) y rápidamente alcanzaron 100% de quimera del donante. No se registraron fallos de injerto. Un solo paciente desarrolló EICH agudo >grado II que respondió al tratamiento con corticoides. Las células T lideraron la reconstitución inmune, alcanzando niveles mayores de 700 células/mL, 950 células/mL y 3500 células/mL a los 30, 60 y 90 respectivamente. La mayoría de las células T eran CD8+CD45RA- y CD4+CD45RA- (mediana 395x106/mm³ y 169x106/mm³ respectivamente en el día +30). Mientras que las células CD8+CD45RA+ y CD4+CD45RA+ se mantuvieron en niveles bajos (mediana 45 células/mL 0.02 células/mL respectivamente). Cuatro pacientes presentaron reactivación de citomegalovirus, ninguno progresó a enfermedad. Con una media de 100 días de seguimiento, 2 pacientes presentaron recaída de la enfermedad, ambos presentaban enfermedad mínima residual (EMR) positiva al momento del haplo-TPH. Ambos pacientes fallecieron debido a progresión de su enfermedad de base.

Conclusiones: El TPH haploideéntico con depleción de CD45RA+ es bien tolerado, mostrando un rápido injerto y un mínimo riesgo de EICH aguda, con una rápida reconstitución inmune.

CO-067

FACTORES PREDICTORES DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD INJERTOCONTRA RECEPTOR Y LIBRE DE RECAÍDA. ESTUDIO COMPARATIVO DE LASDEFINICIONES PARA ESTE NUEVO ENDPOINT EN LA VALORACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO

López Godino Oriana¹, Pérez López Estefanía¹, Alonso Sara¹, Cabrero Mónica¹, Ferré Oscar¹, López-Cadenas Félix¹, Arratibel Nerea¹, Vázquez Lourdes¹, Caballero Dolores¹, López-Corral Lucía¹

¹Servicio de Hematología. Complejo Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL).

Introducción: El objetivo principal en el trasplante alogénico (TPH) se basa en mejorar la supervivencia libre de enfermedad sin suponer un incremento en la morbi-mortalidad relacionada con el TPH. Recientemente, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network ha incorporado un nuevo endpoint compuesto denominado supervivencia libre de enfermedad injerto contra receptor y libre de recaída (SLER), considerando como evento: EICRa grado III-IV, EICRc que requiere tratamiento inmunosupresor, recaída o muerte. Posteriormente, otros grupos han sugerido una redefinición del término considerando como evento en el caso de la EICRc sólo EICRc severo al tener un potencial mayor impacto tanto en calidad de vida como en la comorbilidad a largo plazo de los pacientes de TPH.

Métodos: Análisis retrospectivo de los TPH realizados en nuestro centro (1995-2014) para identificar los factores que influyen en la SLER, definiendo evento como cualquier de las siguientes: EICRa grado III-IV, recaída, muerte y EICRc. Dentro de EICRc diferenciaremos dos grupos:

SLER1 a aquella en la que el evento es el EICRc que requiere tratamiento inmunosupresor (IS) y SLER2 exclusivamente aquellos con EICRc severa, identificando las diferencias entre ambos.

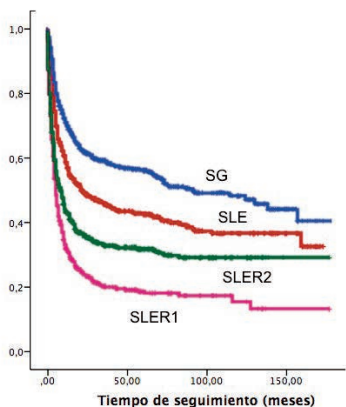


Figura 1.

Tabla 1.

| Tabla 1. Características basales. N = 611 | Mediana (rango) | n / % |
|---|-----------------|----------------------|
| Edad (años) | 49 (16-69) | |
| Sexo masculino | | 357 / 58% |
| Año TPH | | |
| • 1995-2004 | | 195 / 32% |
| • 2005-2014 | | 416 / 68% |
| Mieloablatoivo | | 223 / 37% |
| ICT | | 68 / 11% |
| Diagnóstico | | |
| • LMA | | 200 / 33% |
| • LMC / SMCp Ph- | | 50 / 8% |
| • LLA | | 74 / 12% |
| • LLC/LH/LNH | | 152 / 25% |
| • MM | | 53 / 9% |
| • SMD | | 82 / 13% |
| EBMT disease stage | | |
| • Early | | 270 / 44% |
| • Intermediate | | 238 / 39% |
| • Late | | 102 / 17% |
| Edad donante | 44 (8-77) | |
| Tipo donante | | |
| • DE (mismatch) | | 398 (14) / 65% (13%) |
| • DNE (mismatch) | | 186 (77) / 31% (2%) |
| • Haploidéntico | | 25 / 4% |
| Mismatch de sexo | | 140 / 23% |
| TASPE previo | | 145 / 24% |
| Líneas de tto previas | 2 (0-9) | |
| Fuente | | |
| • SP | | 523 / 86% |
| • MO | | 65 / 11% |
| • SCU | | 21 / 3% |
| Mediana CD34x10 ⁶ /kg | 5,3 (0,1 - 22) | |
| Profilaxis EICR | | |
| • CSA/MTX | | 317 / 52% |
| • TCR/MTX | | 74 / 12% |
| • Inhibidor Calcineurina/MMF | | 64 / 11% |
| • TCR/SIR | | 140 / 23% |
| • Otros | | 13 / 2% |
| Depleción T <i>in vivo</i> | | 55 / 9% |

Tabla 2.

| Tabla 2. Regresión de Cox SLER | p | SLER1 | | p | SLER2 | |
|--------------------------------|-------|-------|-----------|-------|-------|---------|
| | | HR | IC | | HR | IC |
| Diagnóstico | 0,36 | | | 0,08 | | |
| TASPE | 0,086 | | | 0,27 | | |
| EBMT | 0,00 | | | 0,00 | | |
| • Early | Ref | | | Ref | | |
| • Intermediate | 0,007 | 1,4 | 1,01-1,8 | 0,006 | 1,46 | 1,2-1,9 |
| • Late | 0,000 | 1,8 | 1,36-2,4 | 0,000 | 1,9 | 1,4-2,5 |
| Compatibilidad HLA | 0,06 | | | 0,21 | | |
| • Idéntico | Ref | | | | | |
| • Algún mismatch | 0,19 | 1,2 | 0,9-1,63 | | | |
| • Haploidéntico | 0,058 | 0,56 | 0,3-1,02 | | | |
| Fuente | 0,3 | | | 0,48 | | |
| Edad >50 años | 0,89 | | | 0,23 | | |
| Depleción T <i>in vivo</i> | 0,02 | 0,58 | 0,37-0,9 | 0,18 | | |
| > 4 líneas de tto | 0,045 | 1,4 | 1,01-1,97 | 0,11 | | |

Resultados: Se realizaron un total de 611 TPH excluyendo pediátricos, 2º TPH, o patologías no malignas. Las características basales se resumen en la tabla 1. Con una mediana de seguimiento de 39 meses (3-179), la mediana estimada de supervivencia en meses y +1 año y +2 años fue para cada grupo: 91 meses, 70% y 62% de supervivencia global; 21 meses, 57% y 48% de supervivencia libre de evento; 6 meses, 35% y 26% de

SLER1; y 11 meses, 46% y 37% de SLER2 (imagen 1). En SLER1, 140 (23%) no presentaron ningún evento y 211 (35%) en SLER2; la incidencia de cada evento para cada una fue: para SLER1 90 (15%) EICRa III-IV, 170 (27%) EICRc, 155 (25%) recaída y 56 (9%) muerte; para SLER2: 90 (14%), 65 (11%), 177 (29%), y 67 (11%) respectivamente. Considerando sólo los pacientes con EICRc no severo que requería IS en la SLER1 (105) y viendo qué evento presentaron en la SLER2: 72 no presentaron evento, 22 recayeron y 11 fallecieron. Los factores que obtuvieron significación estadística en el análisis multivariante para SLER1 fueron: EBMT disease stage, depleción T y =4 líneas de tratamiento pero sólo el EBMT status mantuvo la significación en el caso de SLER2 (tabla 2).

Conclusiones: En nuestra experiencia la SLER estimada es similar a la reportada por otros grupos. Por otro lado, en cuanto a la comparación entre ambas definiciones, la SLER1 mostró tasas de supervivencia inferiores a SLER2 y el EBMT disease stage fue el parámetro con mayor influencia en ambos. Este nuevo endpoint selecciona a un grupo de pacientes que se va a beneficiar del trasplante no sólo en términos de eficacia sino también de menor morbilidad y por tanto mejor calidad de vida. Estos resultados deben ser validados en estudios prospectivos con poblaciones de pacientes más homogéneos.

CO-068

EFFECTO INMUNOMODULADOR DE LOS POLIFENOLES DEL ACEITE DE OLIVA VIRGEN EXTRA EN LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

Álvarez Laderas Isabel¹, Domingo Rodríguez Esther¹, Sánchez Hidalgo Marina², Medrano Domínguez Mayte¹, Bejarano García Jose Antonio¹, Caballero Velázquez Teresa³, Piruat Palomo Jose Ignacio¹, Barbado González M^a Victoria¹, Alarcón de la Lastra Catalina², Pérez Simón Jose Antonio³

¹Instituto de Biomedicina de Sevilla, ²Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla, ³Hospital Universitario Virgen del Rocío

Introducción: La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es la principal complicación tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos. La fracción polifenólica (FP) del aceite de oliva virgen extra (AOVE), ha mostrado propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antiproliferativas que podrían ser útiles en la profilaxis y tratamiento de la EICH.

Métodos: A partir de AOVE se obtuvo la FP constituida principalmente por hidroxitirosol, tirosol, oleocantal y oleaceína siguiendo el método descrito por Vázquez Roncero *et al.* con algunas modificaciones. Para ello, se decantó la mezcla de AOVE, metanol y agua, y el extracto metanólico se concentró en rotavapor y liofilizó. Posteriormente, se analizó el efecto de dicha FP sobre la viabilidad, analizada mediante la expresión de 7AAD y Anexina-V por citometría de flujo, el ciclo celular y la activación de linfocitos T obtenidos de BuffyCoat y activados con anti-CD3 y anti-CD28 *in vitro*. También se realizaron ensayos de proliferación/citotoxicidad (PKH y cell counting kit-8) y se cuantificaron las citocinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α e IFN- α presentes en el sobrenadante mediante el Kit BD Cytometric Bead Array (CBA). Las vías de señalización implicadas se estudiaron mediante Western Blot. Por último, en el modelo murino de EICH aguda (C57B6 en BALB/c), los ratones de 8-10 semanas de edad fueron distribuidos en 2 grupos dietéticos: Control (2014S, Harlan Laboratories) y una dieta enriquecida con la FP del AOVE (800 ppm). Para ello se monitorizó el peso del ratón y la severidad de la enfermedad basándonos en la postura, actividad y pelaje.

Resultados: La adición de la FP del AOVE en cultivos de linfocitos T activados mediante anti-CD3/CD28 no afectó a la viabilidad del cultivo. Sin embargo, sí afectó tanto a la activación celular, disminuyéndose el porcentaje de linfocitos activados, como a la proliferación celular, bloqueando el paso de los linfocitos T a fase G2. Además, también se observó una menor liberación de citocinas en el sobrenadante (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α e IFN- γ) en presencia de la FP. En cuanto a las vías de señalización posiblemente implicadas en su efecto inmunomodulador, el tratamiento con la FP del AOVE provocó una disminución de la translocación nuclear del NF κ B y de la p-AKT analizadas por Western Blot. En el modelo murino de EICH aguda, se observó un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia así como una menor severidad de la enfermedad en aquellos ratones alimentados a base de la dieta suplementada con la FP del AOVE en comparación con aquellos alimentados con la dieta control.

Conclusiones: Los polifenoles presentes en el AOVE son un buen agente inmunomodulador: disminuyen la activación y proliferación de los lin-

focitos T en cultivo y la producción de citocinas proinflamatorias. Su uso en un modelo murino de EICH aguda aumenta la supervivencia de los ratones y disminuye la severidad de la enfermedad.

CO-069

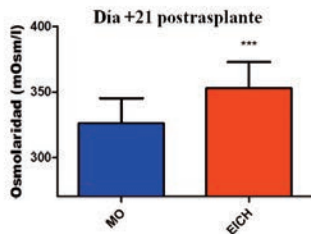
DESARROLLO DE UN MODELO MURINO PARA EL ESTUDIO DE LA EICR OCLAR MEDIANTE EL ANÁLISIS DE LA GLÁNDULA, LA OSMOLARIDAD Y EL VOLUMEN DE LÁGRIMA

Sánchez-Abarca Luis Ignacio¹, Martín Elisabeth², Ramos Teresa L¹, Martínez-Carrasco Rafael³, Rodríguez Concepción¹, Gómez de la Torre Ana¹, Borrajo Javier⁴, Preciado Silvia¹, Rico Ana¹, Ortega Rebeca¹, Moreno Haidy¹, Nieto Cristina², Blanco Belén¹, Muntión Sandra¹, Velasco Almudena³, Aijón José⁵, Sánchez-Guijo Fermín¹, Hernández-Galilea Emiliano², Del Cañizo Consuelo¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca., ²Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Salamanca., ³Dpto. Biología Celular y Patología. Instituto de Neurociencias de Castilla y León. Salamanca., ⁴Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico. Servicio de apoyo a la investigación (Nucleus)., ⁵Dpto. Biología Celular y Patología. Facultad de Medicina. IBSAL. Salamanca.

Introducción: La enfermedad injerto contra receptor ocular (EICRo) es una complicación grave e invalidante del trasplante hematopoyético. Sin embargo, para la evaluación de nuevas opciones terapéuticas no se dispone de un modelo murino que reproduzca adecuadamente la xeroftalmia de estos pacientes. En el presente estudio se ha desarrollado y validado un modelo murino de EICRo con ojo seco, mediante el análisis de la afectación de la glándula lagrimal en un modelo de EICR murino estándar analizando la afectación histológica glandular, la osmolaridad y el volumen de secreción de lágrima.

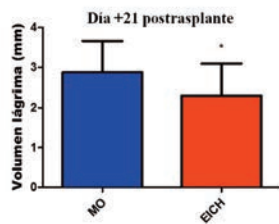
OSMOLARIDAD DE LA PELÍCULA LAGRIMAL



| | MO (N = 22) | EICH (N = 18) | P |
|----------------------|-------------|---------------|-----------------|
| Osmolaridad (mOsm/l) | 326 ± 19 | 353 ± 20 | P < 0,001 (***) |

Figura 1.

MEDIDA DE LA PRODUCCIÓN DE LÁGRIMA PRUEBA DEL ROJO FENOL



| | MO (N = 22) | EICH (N = 18) | P |
|--------------|-------------|---------------|----------------------|
| Volumen (mm) | 2,88 ± 0,78 | 2,30 ± 0,79 | P = 0,030 (< 0,05 *) |

Figura 2.

Métodos: Con el fin de generar la EICR se irradiaron 30 ratones BALB/c (850 cGy) a los que se les administraron 5x10⁶ células de médula ósea (MO) y 5x10⁶ esplenocitos de 6 ratones donantes C57BL/6. Para evaluar la afectación ocular (EICRo) analizamos bisemanalmente el volumen de lágrima mediante el test del hilo rojo-fenol y la osmolaridad mediante el osmolarímetro TearLab®. Como grupo control se analizaron 22 rato-

nes BALB/c tratados sólo con 5x10⁶ células de MO sin esplenocitos. El día+21 post-trasplante se sacrificaron los animales y se extrajeron las glándulas lagrimales, que se analizaron histológicamente (hematoxilina-eosina) y mediante citometría de flujo multiparamétrica (H2Db FITC/H2Dd PE/CD3 PerCP-Cy5.5/CD45 APC).

Resultados: En el grupo de ratones con EICRo y en relación al grupo control, 1) el análisis de la lágrima mostró una reducción significativa del volumen (MO 2,88±0,78, EICH 2,30±0,79) y un aumento de la osmolaridad (MO 326±19, EICH 353±20); 2) el estudio histológico de las glándulas lagrimales reveló la presencia de un infiltrado inflamatorio parcheado y fibrosis; 3) mediante citometría de flujo se identificó en todas las muestras de glándula lagrimal analizadas la presencia de una población CD3+/CD45+/H2Db+ correspondiente a linfocitos T procedentes de los ratones donantes.

Conclusiones: En un modelo murino estándar de EICR (C57BL/6 en BALB/c) el análisis de la glándula lagrimal muestra un infiltrado inflamatorio y linfocitario T de origen alogénico, que se asocia con un aumento de la osmolaridad y una disminución del volumen en la producción de lágrima. Estos hallazgos reproducen la xeroftalmia ocular por EICR en humanos y es un modelo novedoso para evaluar potenciales estrategias terapéuticas.

Financiación: Proyecto FIS (nº PI12/00939), Instituto de Salud Carlos III.

CO-070

CICLOFOSFAMIDA POSTRASPLANTE COMPARADO A GLOBULINA ANTITIMOCÍTICA COMO PROFILAXIS DE ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA RECEPTOR EN TRASPLANTE DEDONANTE NO EMPARENTADO

Redondo Velao Sara¹, Kwon Mi², Champ Diana¹, Pascual Cascón María Jesús³, Balsalobre Pascual¹, Díez Jorge³, Vidales Mancha Isabel³, Serrano David¹, Fernández Noemí¹, Anguita Javier¹, Buño Ismael², Gayoso Jorge¹, Díez-Martín Jose Luis²

¹Hospital Universitario Gregorio Marañón, ²Hospital Universitario Gregorio Marañón. Instituto De Investigación Sanitaria Gregorio Marañón., ³Hospital Regional Universitario De Málaga

Introducción: Las dosis altas de ciclofosfamida postrasplante (CyPT) previenen de forma efectiva la enfermedad injerto contra receptor (EICR) significativa tras trasplante de progenitores hematopoyético (TPH) haploidéntico. Sin embargo, el uso de CyPT tras trasplante de donante no emparentado (DNE) está menos extendido. El objetivo de este estudio es analizar y comparar los resultados de la globulina antitimocítica (ATG) frente CyPT en la profilaxis de EICR en el TPH de DNE HLA-idéntico.

Métodos: Analizamos retrospectivamente 51 TPH de DNE HLA compatibles (8/8) en dos centros españoles: 25 se realizaron desde el 2010-2013 con ATG como profilaxis de EICR y 26 desde el 2013-2016 recibiendo CyPT.

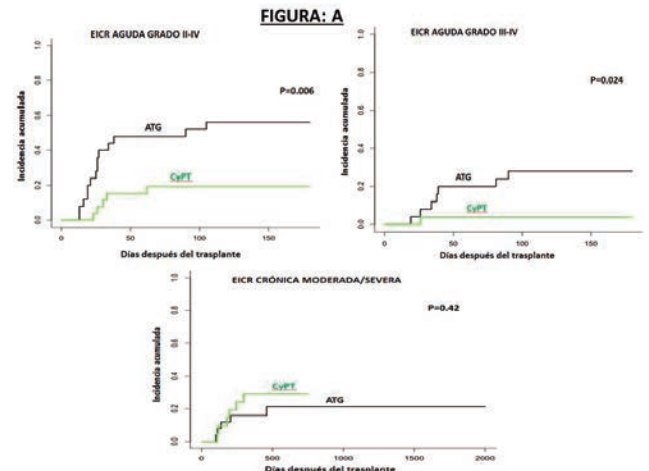


Figura 1.

Resultados: Las características de los pacientes y las complicaciones post-TPH se detallan en la Tabla 1. Para el grupo de ATG, el régimen de acondicionamiento consistió en fludarabina combinada con busulfán (80%) o melfalán (12%), o TBI más ciclofosfamida (8%). La profilaxis

EICR consistió en ATG 2mg/Kg los días -4 a -2 seguido de metotrexato y ciclosporina (CsA). En el grupo de CyPT, el régimen de acondicionamiento consistió en fludarabina y busulfán (85%) y tiotepa con busulfán y fludarabina (15%). La profilaxis EICR consistió en CyPT 50mg/Kg los días +3 y +4 en combinación con CsA más micofenolato (MMF) (57%), sólo CSA (31%), tacrolimus más MMF o sirolimus (8%), y sólo tacrolimus (4%). Con una mediana de seguimiento de 58 meses para el grupo de ATG y de 12 meses para el grupo CyPT, no hubo diferencias significativas en la supervivencia global a 18 meses (56% vs 85%, p=0,08), en la supervivencia libre de evento (56% vs 68%, p=0,5) y en la incidencia acumulada de recaída (12% vs 18%, p=0,3). La mortalidad tóxica a 12 meses fue mayor en el grupo de ATG (32% vs 10%, p=0,04). El grupo de ATG presentó más casos de hepatotoxicidad grado I-IV y de cistitis hemorrágica que el grupo de CyPT (Tabla 1). La incidencia de EICR aguda grado II-IV fue mayor en el grupo de ATG, así como la EICR aguda grado III-IV, mientras que no hubo diferencias significativas en la incidencia de EICR crónica moderada/severa (Figura A).

Tabla 1.

Tabla 1: CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y COMPLICACIONES POST-TPH

| | ATG (n=25) | CyPT (n=26) | p |
|--|------------------|------------------|------|
| Edad, años, mediana (rango) | 43 (19-68) | 43 (22-65) | NS |
| Sexo, varón (%) / mujer (%) | 60/40 | 65/35 | NS |
| Diagnóstico, n (%): | | | |
| LAM y SMD | 16 (64) | 12 (46) | NS |
| LLA | 2 (8) | 6 (23) | NS |
| SMD/SMP | 2 (8) | 7 (27) | NS |
| LLC | 2 (8) | 1 (4) | NS |
| LNH | 2 (8) | 0 | NS |
| OTROS | 1 (4) | 0 | NS |
| Disease Risk Index, n (%): | | | |
| Bajo | 0 | 1 (4) | NS |
| Intermedio | 9 (36) | 15 (58) | NS |
| Alto/Muyalto | 16 (64) | 10 (38) | NS |
| Sexo donante/receptor, mujer/varón, n (%) | 5 (20) | 5 (20) | NS |
| Fuente de progenitores MO/SP, n (%) | 4 (16) / 21 (84) | 8 (31) / 18 (69) | NS |
| Régimen acondicionamiento AIR/MA, n (%) | 5 (20) / 20 (80) | 3 (12) / 23 (88) | NS |
| Neutrófilos >500/ μ l, mediana días (%) | 15 (100) | 17 (100) | NS |
| Plaquetas >20,000/ μ l, mediana días (%) | 15 (92) | 27 (92) | NS |
| Fallo del injerto, n (%) | 0 | 2 (8) | NS |
| Hepatotoxicidad, grado I-IV, n (%) | 15 (60) | 3 (11) | 0.01 |
| Enfermedad veno-oclusiva, n (%) | 0 | 1 (4) | NS |
| Cistitis hemorrágica, n (%) | 8 (32) | 1 (4) | 0.02 |
| Reactivación CMV, n (%) | 21 (84) | 16 (64) | NS |
| Reactivación EBV, n (%) | 3 (12) | 0 | NS |

MO: médula ósea; SP: sangre periférica; AIR: acondicionamiento de intensidad reducida; MA: mieloablativo;

Conclusiones: En nuestra experiencia, a pesar de tratarse de un número limitado de pacientes y de existir diferencias en el seguimiento, concluimos que la CyPT combinada con inmunosupresión adicional después del TPH de DNE HLA-idéntico y utilizando progenitores de SP en la mayoría de casos, ofrece menores tasas de EICR aguda, junto con una menor toxicidad y mortalidad no relacionada con recaída comparada a ATG. Es necesario un análisis de un mayor número de pacientes con un mayor seguimiento para confirmar estas observaciones.

CO-071

FOTOFÉRESIS EXTRACORPÓREA COMO TRATAMIENTO DE RESCATE DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA Y CRÓNICA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

López Corral Lucía¹, Lopez Villar Olga¹, López Parra Miriam¹, López Godino Oriana², Perez López Estefanía¹, Cabrero Mónica¹, Alonso Sara¹, Caballero Juan Carlos¹, Davila Julio¹, López-Cadenas Félix¹, Ferré Oscar¹, García Martín Luis¹, Baile Mónica¹, Arratível Nerea¹, Veiga Álvaro¹, Ramos Sevillano Isabel¹, Vázquez Lourdes¹, Redondo Alba¹, Sánchez Guijo Fermín¹, Cañizo María Consuelo¹, Nieto María Jesús¹, Caballero Barrigón María Dolores¹

¹Hospital Universitario de Salamanca. IBSAL IBMCC (USAL-CSIC), ²Servicio de Hematología y oncología médica. Hospital Universitario Morales Meseguer y centro regional de hemodonación. IMIB. Universidad de Murcia. Murcia

Introducción: La EICH es la principal causa de morbimortalidad del trasplante alogénico. Más de la mitad de los enfermos no responden de forma adecuada al tratamiento esteroideo. La fotoaféresis extracorpórea (FEC) es una modalidad terapéutica inmunomoduladora recientemente incorporada a la práctica clínica con resultados prometedores como tratamiento de rescate.

Tabla 1.

Tabla 1: Características basales

| Variables | Adultos (N=56) N(%) / Mediana (rango) | Niños (N=4) N(%) / Mediana (rango) |
|--|--|---------------------------------------|
| N / Edad (años) | 56 / 48 (14-65) | 4 / 10.5 (9.5-11) |
| Sexo masculino / Femenino | 41 (68%) / 19 (32%) | 3 / 1 |
| Diagnóstico LMA / SMD; LLA; Otros | 28 (50%); 11 (20%); 17 (30%) | 3; 0; 2; 1; |
| Estado de la enfermedad al TPH • Riesgo bajo / intermedio / alto | 26 (46%) / 15 (27%) / 15 (27%) | 2 / 2 / 0 |
| Tiempo desde el diagnóstico - TPH (meses) | 7 (2 - 76) | 9.5 (4-15) |
| Indicación ECP EICHa / EICHe | 33 / 23 | 1 / 3 |
| No Mieloablativo / Mieloablativo | 35 (62%) / 26 (38%) | 0 / 4 |
| Tipo acondicionamiento • Flu + Bu +/- tiotepa • Flu + Mel +/- tiotepa, ofa, velcade • Otros | 26 (46%) 16 (29%) 14 (25%) | 2 0 2 |
| Donante • emparejado (9/10) • no emparejado (HLA 9/10) • haploidéntico / cordón | 18 (33%) (1) 33 (60%) (6) 4 (7%) / 0 | 1 (1) 2 0 / 1 |
| Progenitores de sangre periférica / NºCD34 | 27 / 5.95 (2.9-2) | 2 / 5.48 (3.5-9) |
| Profilaxis EICH CSA/TK + MTX Tacrolimus-Rapamicina | 27 (49%) 24 (44%) | 3 0 / 1 |
| Seguimiento tras ECP (meses) | 34.5 (6-77) | 39 (10-95) |

Tabla 2.

Tabla 2: FEC en la EICH aguda

| Variables | Adultos (N=33) N(%) / Mediana (rango) | Niños (N=1) N(%) / Mediana (rango) |
|---|---|---------------------------------------|
| Momento de EICHa tras TPH (días) | 27 (11-60) | 41 |
| Grado EICHa al inicio de FEC: II / III / IV | 16 (49%) / 5 (15%) / 12 (36%) | 0 / 1 / 0 |
| Nº líneas de tratamiento previas • 1 línea / 2 líneas / 3 líneas | 20 (60%) / 10 (30%) / 3 (10%) | 0 / 1 / 0 |
| Días desde el TPH hasta FEC | 64 (32-193) | 105 |
| Días desde el EICH hasta FEC | 10 (8-84) | 62 |
| Tasas de respuesta | Global 70% (45% RC, 25% RP) | RC: 1 (100%) |
| Respuesta según grado de EICHa | Grado II: 70% RC + 30% RP Grado IV: 30% RP | Grado III (n=1): RC |
| Respuesta según órgano afecto | Piel: RC 75% + RP 25% Digestivo: RC 30% + RP 30% Hígado: RC 50% + RP 15% | Piel (n=1): RC Digestivo (n=1): RC |
| Mejor respuesta (ciclos) / (días) | 4 (3-6) / 30 (26-39) | 5 / 60 |
| % de reducción de CC al finalizar la FEC | 80% (0-100) | 100 |
| Nº procedimientos FEC / Días duración FEC | 17 (11-23) / 70 (37-105) | 23 / 77 |
| Supervivencia día +100 / +365 tras FEC Factores desfavorables (Anal. Univ) Factores desfavorables (Anal. Multi) | 70% / 45% Grado EICHa (P=0.033), Rta FEC (P=0.011) Grado EICHa: HR: 2.4 (1.5-9) p=0.037 | 100% / 100% |

Tabla 3.

Tabla 3: FEC en la EICH crónica

| Variables | Adultos (N=24) N(%) / Mediana (rango) | Niños (N=3) N(%) / Mediana (rango) |
|---|---|---------------------------------------|
| Momento de EICH tras TPH (días) | 240 (90-3640) | 44 (35-146) |
| Grado EICH: moderado / severo | 10 (40%) / 14 (60%) | 0 / 3 |
| Tipo de EICH • Progresivo / Quiescente / De novo • Sínta solapamiento | 6 (26%) / 13 (52%) / 5 (22%) 10 (40%) | 2 / 1 / 0 1 |
| Tipo de órgano afecto • Piel: global (excluyendo mucosa) • Mucosa Ocular / Mucosa oral • Gastrointestinal • Hígado / Páncreas | 23 (95%) (61% esclerodermiforme) 17 (74%) / 18 (75%) 4 (25%) 5 (20%) / 2 (8%) | 2 (1) 1 / 1 1 2 / 1 |
| Cortic-refractarios / dependientes | 20 (85%) / 4 (15%) | 2 / 1 |
| Nº líneas de tratamiento previas | 2 (1-4) | 2 (1-3) |
| Tasas de respuesta | Global 81.3% (34% RC, 47% RP) | Global 66.6% (todos RC) |
| Respuesta según grado de EICH: | Moderado: 86% RC (40% RC) Severo: 70% RC (22% RC) | Todos tenían EICH severo |
| Respuesta según órgano afecto | Piel: RC 88% (RC 45%) M. oral / ocular: RC 85% / 80% (RC 60% / 55%) Hígado: RC 75% (RC 40%) | Piel (n=1): RC Digestivo (n=1): RC |
| Mejor respuesta (ciclos) / (días) | 10 (5-15) / 130 (35-300) | 8 (6-9) / 136 (48-145) |
| % de reducción de CC al finalizar la FEC | 90% (70-100) | 100% |
| Nº procedimientos FEC | 26 (4-65) | 14 (13-32) |
| Supervivencia en el día +100 tras FEC Supervivencia en el día +365 tras FEC | 95.5% 82% | 66.6% 66.6% |

Objetivos: Evaluar los resultados de la FEC como tratamiento de rescate en la EICH aguda y crónica en términos de eficacia y tolerancia.

Métodos: se utilizó un sistema integrado de flujo continuo (CELLEXTM), procesando un volumen estándar (1.500mL). El protocolo utilizado fue: EICHa, 2 sesiones consecutivas/semana durante 12 semanas

+2 sesiones quincenales hasta suspensión del esteroide; EICHc, 2 sesiones consecutivas quincenales hasta la semana 12+2 sesiones mensuales durante 3 meses adicionales y hasta suspensión del esteroide. La evaluación de la respuesta para la EICHc se realizó en una consulta multidisciplinaria de EICH, siguiendo de forma estricta los criterios NIH.

Resultados: 60 pacientes (56 adultos y 4 niños) fueron tratados con FEC en nuestro centro. Sus características basales y relacionadas con el TPH se indican en la Tabla 1. En la tabla 2 y 3 se describen las características del EICH y los resultados de en términos de eficacia, tiempo hasta respuesta, tolerabilidad y supervivencia en los 35 y 27 pacientes tratados por EICHa y EICHc respectivamente. En cuanto a la EICHa, las tasas de respuesta global (RG) fueron del 70% en adultos con 45% de RC. El 100% de los pacientes con EICHa grado II respondieron (70% RC). El órgano con mayor tasa de respuestas fue la piel (100% RG, 75% RC), seguido por el hígado (65% RG) y tubo digestivo (60% RG). La mediana del porcentaje de reducción del esteroide fue del 80%. La supervivencia en adultos al día +100 de la FEC fue del 70% y tras 1 año del 45%. El EICH grado IV y la falta de respuesta a la FEC fueron factores predictores de mortalidad, manteniendo su valor el EICH IV en el análisis multivariante. En cuanto a la EICHc, las tasas de RG fueron del 81% en adultos (34% RC), siendo superiores en el EICHc moderado (RG 86%, 40% RC). Los órganos con mayor tasa de RC fueron la mucosa oral (85% RG, 60% RC) y ocular (80% RG, 55% RC), seguido por la piel (88% RG, 45% RC). La supervivencia en adultos al día +100 de la FEC fue del 98.5% y tras 1 año del 82%. 2 niños alcanzaron RC y están vivos tras un seguimiento de 52 meses y un tercero, con bronquiolitis obliterante, no respondió. La casi totalidad de los pacientes suspendieron el esteroide durante el tratamiento.

Conclusiones: La FEC es una alternativa de rescate eficaz y segura, especialmente en los grados de EICHa <IV y EICHc moderado, y permite la reducción/ suspensión del esteroide. Los órganos con mejores tasas de respuestas son la piel en el EICHa y piel y mucosas (oral y ocular) en el EICHc.

CO-072

LA CICLOFOSFAMIDA POSTRASPLANTE (CYPT) COMO PROFILAXIS EN ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR (EICR) PRESERVA LOS LINFOCITOS T REGULADORES CD4+ EN PACIENTES CON TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO (HAPLOTPH)

Pradillo Virginia¹, Pérez-Corral Ana María¹, Dorado Nieves¹, Pascual Cristina¹, Gayoso Jorge², Kwon Mi³, Champ Diana¹, Balsalobre Pascual³, Muñoz Cristina¹, Bastos Mariana², Serrano David³, Anguita Javier³, Díez-Martín José Luis²

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, ²Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón., ³Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.

Introducción: El HaploTPH con CyPT como profilaxis de EICR es un modelo de TPH en crecimiento en los últimos años. Los linfocitos T reguladores CD4+(Treg) tienen un papel importante en la fisiopatología de la EICR. En modelos murinos, la CyPT parece preservar los Tregs en el injerto y esto es parte de su efecto protector contra la EICR. Este estudio analiza la reconstitución de los Treg en el Haplo con CyPT comparado con Trasplante familiar HLAidéntico (HLAid) y su relación con la EICR.

Métodos: Se incluyeron 65 pts con HaploTPH no manipulado con CyPT y 8 con HLAid entre julio/2011 y febrero/2016 en el Hospital Gregorio Marañón. Las características del trasplante y de los pacientes se muestran en la tabla 1. Se analizaron los linfocitos T CD4+ y Tregs (CD127-/dim, CD 25+, CD4+) por citometría en citómetros FC500/Navios (BeckmanCoulter) en el día +30,+90,+180,+360 del trasplante. Para comparación se utilizó el test U de Mann-Whitney.

Resultados: En un análisis inicial se compararon los primeros 30 pts con HaploTPH y los 8 controles del HLAid sin existir diferencias entre ambos grupos excepto por el mayor tiempo de prendimiento y menor incidencia de EICR aguda (EICRA) en HaploTPH. Se objetivaron menores recuentos de linfocitos T CD4+ en el grupo HaploTPH en los días +30,+90,+180,+360, con diferencias estadísticamente significativas en el día +30 (40(17-73)Vs 514(323-732)p<0.0001);y +90(181(91-212)Vs 258(205-332)p=0,02). Los linfocitos Tregs también fueron menores en el grupo de HaploTPH en el +30 (7(4-12)Vs29(17-38)p<0.0001), pero mostraron una rápida recuperación posterior. A los 3 meses ambos grupo tenían similares cifras de Tregs (20(12-34)HaploTPH vs 19(14-22)HLAid

p=0,7), a pesar de que los linfocitos TCD4+ totales fueron menores en HaploTPH. Los Tregs se mantuvieron similares en los dos grupos en los días +180(27(12-36)HaploTPH vs 23(7-30)HLAid p=0,4) y +360(23(19-30)HaploTPH vs 23(19-51)HLAid p=0,9). Analizando los 65 pacientes del grupo HaploTPH, aquellos que no desarrollaron EICRA clínicamente significativo (gII-IV), tenían mejores recuentos de Treg en +30 (7(4-12)Vs 4 (2-9)p=0.03).

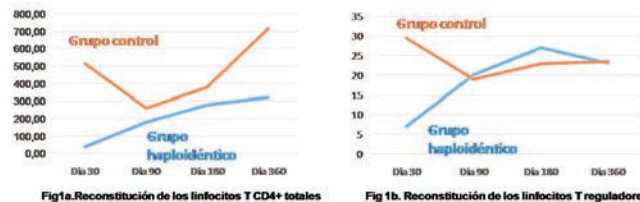


Figura 1.

Tabla 1.

| Tabla 1. Características clínicas y biológicas de ambos grupos. | | | |
|---|------------------------------------|--|------------------------------|
| | | Haplo (N65) | HLAid (N8) |
| Sexo | H/M | 48/17 | 4/4 |
| Edad | Mediana | 46 (12-58) | 56 (33-61) |
| Diagnóstico | | 23 LMA/4 LMC CB/ 5 LLA/1LLC, 14LH/9LNH/2MF/ 6SMD/1aplasia | 3LAM/3LNH/1SMD/1MM |
| Estado pretrasplante | RC/RP/NR | 37/13/15 | 3/2/3/ |
| Intensidad acondicionamiento | Submieloablativo/ mieloablativo | 36/29 | 5/3 |
| Fuente | | SP | SP |
| CD34+ x10e6/kg | | 5,36 (4,6-6) | 5,7 (4,8-8,1) |
| Días neutrófilos>500/m ³ | | 20 (17-27) | 15 (14-16) |
| Días plaquetas>20000/mm ³ | | 30 (25-34) | 12(10-13) |
| Profilaxis EICR | | CyPT (+3+4) CiclosporinaA Micofenolato | Ciclosporin A Metotrexato |

Tabla 2.

| Dia | Subp | N | Haplo (N=30) | | HLAid (N=8) | | p | | | |
|------|------|----|--------------|-----------|-------------|-----------|-----|-----|------|-------|
| | | | Mediana | Percentil | Mediana | Percentil | | | | |
| +30 | CD4 | 30 | 40 | 17 | 73 | 8 | 514 | 327 | 732 | <0,01 |
| | TReg | 30 | 7 | 4 | 12 | 8 | 29 | 17 | 38 | <0,01 |
| +90 | CD4 | 27 | 181 | 91 | 212 | 8 | 258 | 205 | 332 | 0,02 |
| | TReg | 27 | 20 | 12 | 34 | 8 | 19 | 14 | 22 | 0,7 |
| +180 | CD4 | 21 | 277 | 140 | 320 | 6 | 378 | 213 | 589 | 0,1 |
| | TReg | 25 | 27 | 12 | 36 | 7 | 23 | 7 | 30 | 0,4 |
| +360 | CD4 | 11 | 319 | 164 | 499 | 5 | 715 | 360 | 1222 | 0,05 |
| | TReg | 11 | 23 | 19 | 30 | 4 | 23 | 19 | 51 | 0,9 |

Tabla 2. Mediana y rango intercuartílico del total de linfocitos T CD4+ y Tregs expresados en células por microlitro en los días +30,+90,+180,+360

Conclusiones: La CyPT parece preservar la reconstitución de los Tregs *in vivo* en HaploTPH a pesar del retraso de la recuperación de los TCD4 totales. Los pts que desarrollaron EICRA gII-IV en nuestro grupo HaploTPH tuvieron peor reconstitución temprana de Tregs. Estas observaciones reflejan la importancia de los Tregs en el efecto protector de la CyPT y en la incidencia de la EICRA en HaploTPH.

CO-073

EPIDEMIOLOGIA E IMPACTO DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA EL RECEPTOR AGUDA REFRACTARIA A ESTEROIDES

García-Cadenas Irene¹, Rivera Iris², Martino Rodrigo¹, Esquirol Albert¹, Barba Pere², Novelli Silvana¹, Orti Guillermo², Briones Javier¹, Brunet Salut¹, Valcárcel David², Sierra Jordi¹

¹Hospital de Sant Pau, ²Hospital Vall d'Hebrón

Introducción: Muy pocos estudios han analizado en profundidad la incidencia, etiología y pronóstico de las infecciones oportunistas en pacientes con Enfermedad de Injerto Contra el Receptor aguda (EICRA) córtico-refractaria.

Métodos y Resultados: Esta serie evalúa de forma retrospectiva un total de 127 pacientes adultos que recibieron inolimomab (77%) o etanercept (23%) como tratamiento de rescate tras el desarrollo de EICR refractaria grado 2-4. La respuesta global de la EICR al tratamiento en el día +30 fue del 42.5% y la supervivencia global a 4 años del 15.5% (IC95% 12-19%). Se registraron un total de 81 episodios de infección bacteriana grave. Un 35% de los pacientes desarrollaron más de un episodio de bacteriemia. Cuarenta y cinco casos (35.4%) fueron infecciones por estafilococo coagulasa negativo y 24 (27.6%) se asociaron a una bacteriemia por enterococo. Un 5% de los pacientes presentaron una colitis por *C. difficile*. La incidencia acumulada (IA) de reactivación de CMV a un año fue del 67.5% (IC95% 53-78.6%). Un 35% de los pacientes presentaron varias reactivaciones del CMV. Las reactivaciones del VEB se objetivaron en un 5% de los pacientes monitorizados (4/79). Sólo 1 de ellos desarrolló un SLP-PT. Veinte pacientes (15.7%) presentaron una cistitis hemorrágica asociada a poliovirus BK. La IA de infección fúngica invasiva probable o probada a 1 año fue del 14.2% (IC95% 6.6-22%) y su mediana de aparición +28 días tras el diagnóstico de EICR refractaria. Cuarenta y tres pacientes sobrevivieron a largo plazo y 11 de ellos (26%) presentaron una infección respiratoria por virus adquiridos en la comunidad y/o una neumonía por bacterias encapsuladas, en la mayor parte de casos, en asociación con EICR crónica. Las infecciones fueron la causa principal de muerte en un 28% de los casos con una IA de mortalidad infecciosa del 36.5% a un año (IC95% 24.1-48.9%). Los factores de riesgo asociados a un mayor riesgo de mortalidad infecciosa en el análisis multivariado fueron la administración de rituximab en los 6 meses previos al trasplante (HR: 4.2, p 0.03), el antecedente de infección grave previo al diagnóstico de EICR refractaria (HR: 5.8, p 0.02) y una proteína C reactiva >15mg/L el día de diagnóstico de EICR refractaria. Comentarios: Las infecciones oportunistas contribuyen en gran medida al pronóstico infausto de los pacientes con EICR refractaria. Un hallazgo importante es la presencia de un número importante de bacteriemias asociadas a gérmenes resistentes. Una mejor comprensión del riesgo de infección permitiría optimizar las estrategias de profilaxis, monitorización y tratamiento antimicrobiano. Sin embargo, sólo el aumento de las tasas de respuesta de la EICR y la mejora concomitante de la reconstitución inmune innata y pan-específica permitirá la mejora global de la supervivencia a largo plazo.

CO-074

CICLOFOSFAMIDA POST-TRASPLANTE VERSUS TIMOGLOBULINA EN LA PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR (EICR) EN EL TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO (TPH) DE DONANTE NO EMPARENTADO CON DIFERENCIAS HLA

Almeida Jorge Ana Sofia, Andrade Xavi, Isola Ignacio, Rovira Tarrats Montserrat, Gutiérrez-García Gonzalo, Suárez-Lledó María, Fernández-Aviléz Francesc, Urbano-Ispizua Álvaro, Martínez Carmen
 Servicio de Hematología, Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, Hospital Clínic Barcelona

Introducción: Múltiples estudios han mostrado que las altas dosis de ciclofosfamida postrasplante (CFMpost) son muy eficaces en la prevención de EICR tras TPH familiar haploidéntico. Ello ha impulsado el uso de CFMpost en otros contextos tales como el TPH de donante no emparentado (DnE) con disparidad HLA, donde la profilaxis de EICR con ATG venía siendo habitual. En este contexto, ATG reduce la incidencia de EICR pero con resultados dispares en cuanto a incidencia de infecciones y supervivencia global (SG). El objetivo del presente estudio es comparar los resultados del TPH con DnE con disparidad HLA usando CFMpost o ATG.

Métodos: Se estudió retrospectivamente una serie de 51 receptores adultos de TPH de DnE con diferencias HLA en una sola institución (Marzo 2005-Abril 2016), comparando dos grupos consecutivos de pacientes en función del tipo de profilaxis de EICR: ATG ("ATG"; n=26) vs CFMpost ("CFMpost"; n=25).

Resultados: La leucemia aguda fue la indicación de TPH más frecuente. La disparidad HLA fue en un sólo locus (7/8) en el 94% de los casos, siendo en el 71% diferencias en HLA de clase-I. En el 94% de los TPH se usaron progenitores de sangre periférica. No hubo diferencias entre grupos en edad, género, género D/R, fuente de progenitores hematopoyéticos, régimen de acondicionamiento, número y loci de diferencias HLA y cantidad de células CD34 infundidas. El grupo "ATG" tuvo mayor proporción de pacientes con enfermedad avanzada (46% vs 20%, p=0.037).

No hubo diferencias entre grupos en el tiempo hasta recuperación hemoperiférica, ni fallos de implante primario. La cistitis hemorrágica fue más prevalente en "CFMpost" (29% vs 4%, p=0.018). El grupo "ATG" presentó mayor número de infecciones bacterianas graves, infección fúngica y enfermedad citomegálica (15% vs 8%, 23% vs 8%, y 15% vs 4%, respectivamente), sin alcanzar significación estadística. En el grupo "ATG" se observó una mayor incidencia de muertes por infección ("ATG" 9/26 vs "CFMpost" 2/25) y por recaída (3/26 vs 0/25) (p=0.05). La incidencia acumulada de EICR aguda II-IV ó III-IV así como de EICR crónica fueron inferiores en "CFMpost" (36% vs 62%, 13% vs 19%, y 18% vs 39%, respectivamente). Con una mediana de seguimiento de 4 meses (1-30) para "CFMpost" y de 39 meses (3-84) para "ATG", la SG al año fue menor en el grupo "ATG" (35% vs 72%, p=0.19).

Conclusiones: En nuestro estudio observamos una menor incidencia de EICR aguda y crónica con el uso de CFMpost así como una menor frecuencia de complicaciones infecciosas graves resultando en una mayor supervivencia global. Estos datos necesitan confirmación con una serie más amplia de pacientes y un mayor seguimiento en aquellos que reciben CFMpost.

Eritropatología

CO-075

ESTUDIO DE PREVALENCIA DE ANEMIA EN EL SECTOR HUESCA

Rivilla Marugán Laura¹, Lorente Aznar Teófilo¹, Molinero Rodriguez Mónica¹, García-Erce Jose Antonio²

¹Centro Salud Sabinánigo, ²Hospital San Jorge

Introducción: La anemia es un problema de salud pública que afecta a unos 2.000 millones de personas en todo el mundo, con una prevalencia global de 24,8%. Es escasa la información sobre su prevalencia y etiología publicada en nuestro país y menor aún del segmento más envejecido de la población, los mayores de 80 años. La OMS propone, a partir de datos epidemiológicos, como umbral para el diagnóstico de anemia una Hb de 13g/dL en hombre y 12g/dL en mujeres. Además, según las recomendaciones OMS, en poblaciones situadas por encima de 1000 m sobre nivel del mar debería hacerse una corrección sobre el nivel de basal Hb de -0,2g/dL. Otros autores (BW) proponen el uso de un umbral estimado a partir de la cifra media de Hb de referencia menos 1,6DE.

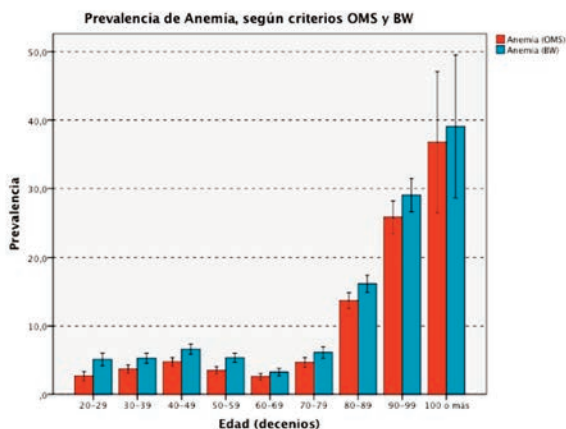


Figura 1.

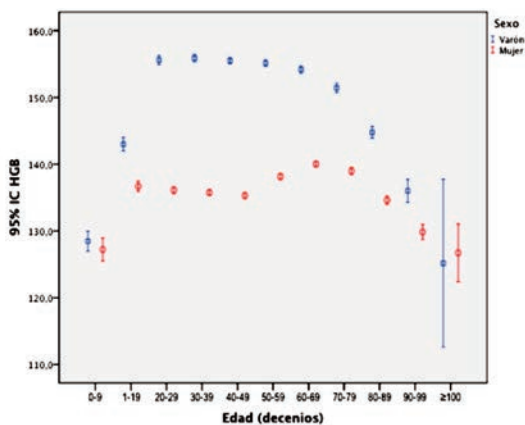


Figura 1.

Objetivos: Determinar la Hb media, por sexo, segmentos etarios y altitud de nuestro sector sanitario, Huesca. Revisar poblaciones situadas por encima de 1000 m (Pirineo) para aplicarles el criterio corregido por altitud. Analizar prevalencia de anemia en mayores de 65 y de 80 años.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, anonimizado, de los parámetros analíticos pertenecientes a todos los pacientes mayores de 15 años del Sector Huesca. Datos procedentes del programa informático Modulab Gold® (IZASA, Barcelona, España) de gestión y Base de Datos integrada del Laboratorio (Hematología y Bioquímica Clínica) del Hospital San Jorge. Período: desde 1 enero 2011 hasta 31 diciembre 2015. Los

datos se expresarán en valores medios (mediana), DE, valores intraindividuales como interindividuales. Se analizarán los valores medios totales de la serie -junto a los de dispersión-, los valores anuales, la evolución intraindividual. Según la cobertura estudiada, se podrá inferir o estimar la prevalencia, de anemia por grupos etarios. Se comparó la incidencia de anemia según BW, y el posible infradiagnóstico de anemia.

Tabla 1.

| Sexo (OMS) | Prevalencia Anemia (OMS) * Edad (decenios) * Sexo | | | | | | | | | | Total | |
|------------|---|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| | 0-9 | 1-19 | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | 80-89 | 90-99 | | 100 o más |
| Varón | 10,5% | 5,2% | 0,9% | 0,8% | 0,7% | 1,8% | 3,0% | 5,2% | 16,0% | 31,6% | 55,6% | 5,4% |
| Mujer | 15,2% | 4,5% | 3,6% | 5,3% | 7,4% | 5,0% | 2,2% | 4,2% | 12,1% | 22,4% | 31,9% | 6,8% |
| Huesca | 12,7% | 4,8% | 2,6% | 3,7% | 4,8% | 3,5% | 2,6% | 4,7% | 13,7% | 25,8% | 36,8% | 6,2% |

Resultados: Analizados 32.666 pacientes, la incidencia, según la OMS, sería del 6,1%, 5,4% en hombres y 6,8% en mujeres. Por grupos etarios, oscila del 0,9% de hombres entre 40-49 años hasta 55,6% en hombres de más de 100 años. Ajustado a la altura, la incidencia de anemia, es 6,6% en menos 500 metros, 5,8% entre 500 y 1000 metros, y 2,8% por encima 1000 metros. En cambio, según la metodología BW, la incidencia sería del 8%: 1,8% de la población (29% de los anémicos) no sería diagnosticada según la OMS. Ajustado a altura, los niveles medios y medianos son muy superiores a los propuestos a la OMS

Conclusiones: Es el estudio más extenso hecho en Europa en población ambulante para el estudio de prevalencia de anemia. La incidencia de anemia según la OMS es del 6,2%, con diferencias significativas, según edad, sexo y altitud. Ajustado según BW habría un infradiagnóstico de 28% de anemias. En la población superior a 80 años habrá valorar unos valores inferiores.

CO-076

CARACTERIZACIÓN IN SILICO DE 10 NUEVAS MUTACIONES RESPONSABLES DE ALFA-TALASEMIA NO DELECIÓN Y HEMOGLOBINOPATÍAS ESTRUCTURALES DE CADENA ALFA EN ESPAÑA

De La Fuente Gonzalo Félix, Villegas Martínez Ana María, Martínez Nieto Jorge, Martínez Martínez Rafael Benigno, González Fernández Fernando Ataulfo, Ropero Gradilla Paloma

Hospital Clínico San Carlos

Introducción: Las talasemias son anemias hereditarias caracterizadas por la disminución o ausencia total de síntesis de una o varias cadenas de globina. Las hemoglobinopatías estructurales son desórdenes hereditarios de la síntesis de la hemoglobina, en los cuales se ve alterada la secuencia de una de las cadenas de globina. Se han descrito más de 1.000 variantes de hemoglobina, de las cuales, alrededor de la mitad no dan lugar a patología alguna. En los casos patológicos las mutaciones pueden producir polimerización de la hemoglobina anómala por alteración de la carga superficial (Hb S, Hb C), precipitación de la hemoglobina dentro del hematíe (hemoglobinas inestables), cambios en la afinidad por el oxígeno (policitemia y cianosis) o aumento de la oxidación del hierro del grupo hemo (metahemoglobinas o Hb M). Además, las hemoglobinopatías pueden tener alterada su movilidad electroforética lo cual contribuye a su identificación tanto de forma intencionada como casual. El objetivo de este estudio fue pronosticar in silico cuando una hemoglobinopatía será potencialmente dañina y cuando será silente para las nuevas hemoglobinopatías descritas en este trabajo y comprobar cuál de los métodos es más útil y fiable.

Métodos: Las hemoglobinopatías descritas por primera vez en el presente trabajo han sido analizadas mediante los Software SIFT y PolyPhen-2 para establecer un score que determine si las nuevas variantes son benignas (hemoglobinopatías estructurales) o potencialmente patológicas (hemoglobinopatías inestables que cursan con un síndrome talasémico).

Resultados: Los resultados se resumen en la tabla 1.

Conclusiones: 1) En este estudio han sido descritas 9 alteraciones nuevas responsables de α -talasemia no delección: Hb Cibeles, Hb Cervantes, Hb Marañón, Hb Gran Vía, Hb Valdecilla, Hb Macarena, Hb El Retiro, 3'UTR +778 y Hb Clinic de $\alpha 2$. También se han encontrado 5 alteraciones nuevas responsables de hemoglobinopatías estructurales de cadena α : Hb Burgos, Hb La Mancha, Hb Goya, Hb Puerta del Sol y Hb El Bo-

Conclusiones: Todas estas mutaciones ponen de manifiesto la importancia de la región promotora en los genes β de globina. Cualquier alteración en las secuencias CACCC proximal y TATA box, originan un descenso moderado en la síntesis de cadena β de globina, hecho que fue comprobado en los casos de talasemia intermedia, debutaron en la segunda década de la vida, con una clínica moderada y cuando se asocian a una HbS, donde la enfermedad de la anemia falciforme es leve debido a la actividad residual de HbA. Únicamente la mutación -101 C>T cursa como una β -talasemia silente, el resto se comportan como una β -talasemia leve. En España, en los últimos 15 años, ha aumentado el número de este tipo de alteraciones así como el de portadores, probablemente debido a los movimientos migratorios, adopciones internacionales así como matrimonios interraciales. La identificación de estas mutaciones es importante para un buen asesoramiento genético que proporcionará información a las parejas de riesgo (es decir, ambos portadores) en relación con el modo de herencia, el riesgo genético de tener hijos afectados y la historia natural de la enfermedad, incluyendo el tratamiento y así tomar una decisión informada sobre sus opciones reproductivas.

CO-080

CARACTERIZACIÓN DEL MIRMOMA EN EXOSOMAS DE PACIENTES CON HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Vicente Vicente, Arroyo Ana Belén, García-Barberá Nuria, Bohdan Nataliya, Espín Salvador, Roldán Vanessa, González-Conejero Rocío, Martínez Constantino, Martínez-Martínez Irene, Teruel-Montoya Raúl
Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, Murcia. Grupo de investigación CB15/00055 del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) Madrid.

Introducción: La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) se produce por mutaciones somáticas en el gen PIG-Ade células progenitoras hematopoyéticas en la médula ósea. Dichas mutaciones provocan la disrupción en la síntesis de glicosil-fosfatidil-inositol (GPI), y por consiguiente, una deficiencia de las proteínas de membrana ancladas por GPI, tales como CD55 y CD59. En consecuencia, estas células son más sensibles al ataque del complemento, lo que causa anemia hemolítica. Además se asocian otras manifestaciones clínicas como disfunción medular o trombosis. El tromboembolismo es la mayor causa de mortalidad en pacientes con HPN. El tratamiento con un anticuerpo monoclonal humanizado (Eculizumab) bloquea el complemento y reduce el riesgo trombótico. En los últimos años, la búsqueda de nuevos marcadores diagnósticos y/o pronósticos se ha focalizado en los exosomas, ya que su secreción se ve aumentada en enfermedades con procesos inflamatorios subyacentes, como en HPN. Además, este tipo de microvesículas son capaces de transportar y almacenar diferentes componentes, como miRNA. Descifrar su contenido podría proporcionar información con un gran potencial para identificar nuevos biomarcadores en HPN. **Objetivo.** Caracterización del contenido en miRNA de los exosomas de plasma de pacientes con HPN. **Pacientes y Métodos:** Las muestras se obtuvieron del Biobanco Nacional de ADN de Salamanca. Seleccionamos 3 muestras de controles sanos (CTRL) y 9 pacientes con clones HPN >90% divididos en 3 grupos: con Eculizumab sin trombosis (Ecu-sin-T), con Eculizumab con trombosis (Ecu-con-T) y sin Eculizumab (No-Ecu). Aislamos exosomas de 500 μ L de plasma utilizando el kit Total Exosome Isolation (Thermofisher). Se analizó el perfil de expresión de miRNA utilizando el panel de Serum/Plasma focus miRNAs PCR panel V4 (Exiqon). Los datos se analizaron con GraphPadPrism 5. **Resultados:** De los 178 miRNA incluidos en el panel, se analizaron un total de 107 miRNA, aquellos que se expresaron en todas las muestras. Mediante un análisis de t-test Sidak-Bonferroni, comparando CTRL vs HPN, identificamos que: i) miR-148b-3p, miR-15b-5p, miR-29-3p y miR-423-3p, estaban sobre-expresados en HPN (p-value<0,05; fold>2,00); y ii) miR-125-5p, let-7e-5p, miR-10b-5p, miR-30a-5p, miR-99b-5p y miR-181a-5p, se encontraban infra-expresados (p-value<0,05; fold<0,25). Adicionalmente, teniendo en cuenta todos los grupos y realizando un análisis de Anova-Fisher s LSD, encontramos que miR-223-3p, miRNA que en el grupo No-Ecu tenía unos valores semejantes a CTRL, disminuye de forma significativa con el tratamiento. Finalmente, miR-16-5p y miR-451, que estaban disminuidos en No-Ecu vs CTRL, aumentaban con el tratamiento y este aumento era mayor en el grupo Ecu-sin-T en comparación

con Ecu-con-T. **Conclusiones:** Encontramos un perfil diferente de expresión de miRNA en exosomas plasmáticos entre controles y pacientes con HPN. Además, la variación de la expresión de miR-16-5p y miR-451 con el tratamiento fue diferente entre pacientes con trombosis y sin trombosis, por lo que podrían tener valor pronóstico para esta complicación. La validación de estos resultados en una cohorte más amplia podría ser útil para entender mejor esta patología y puede abrir la posibilidad de implementar dichos marcadores en la práctica clínica.

Financiación: RD12/0042/0050; ISCIII y FEDER (P14/00253); Fundación Séneca 19873/GERM/15.

CO-081

DESCRIPCIÓN DEL PERFIL METABOLÓMICO Y PROTEÓMICO DE EXOSOMAS EN PACIENTES CON HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Vicente Vicente¹, Vallejo Fernando², Yuste Jose Enrique², Gambín María Del Carmen, Bohdan Nataliya, Espín Salvador, Teruel-Montoya Raúl¹, Martínez Constantino, Espín Juan Carlos², Martínez-Martínez Irene¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, Murcia. Grupo de investigación CB15/00055 del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) Madrid., ²Research Group on Quality, Safety and Bioactivity of Plant Foods, CEBAS-CSIC, 30100, Campus de Espinardo, Murcia, Spain

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal de las células progenitoras hematopoyéticas originada por la mutación adquirida del gen PIG-A que confiere una mayor sensibilidad al complemento. El tratamiento con Eculizumab (Ecu, anticuerpo que bloquea la proteína C5 del complemento), impide la hemólisis, y disminuye el riesgo de trombosis. La causa asociada a los eventos tromboembólicos en HPN es desconocida. En los últimos años existe un creciente interés en el estudio de exosomas ya que su secreción aumenta en pacientes con un elevado componente inflamatorio. Los exosomas son vesículas membranosas que participan en la comunicación celular, activando cascadas de señalización y transfiriendo material genético y proteínas a otras células, pudiendo servir como biomarcadores pronósticos y/o diagnósticos.

Objetivos: Describir el perfil no conocido de metabolitos y proteínas de exosomas procedente de pacientes con HPN con el fin de obtener más información que nos ayude a conocer el mecanismo trombofílico presente en estos pacientes.

Métodos: Las muestras se obtuvieron del Biobanco Nacional de ADN de Salamanca. Seleccionamos 5 muestras de controles y 9 pacientes con HPN clásica con clona celular HPN >a 90% que dividimos en 3 grupos: con Ecu sin trombosis (Ecu-sin-T), con Ecu con trombosis (Ecu-con-T) y sin Ecu(No-Ecu). Partiendo de 500 μ L de plasma, aislamos exosomas utilizando el kit Total Exosome Isolation (Invitrogen). El análisis metabolómico ‘non-targeted’ se realizó mediante UPLC-ESI-qToF-MS y GC-MS; y el proteómico mediante TMT ‘isobaric tagging’ y Nano-LC orbitrap. Para el análisis estadístico de los resultados se aplicó t-test y ANOVA.

Resultados: La hemoglobina aumentó 4,9 veces en pacientes vs controles (p<0,001). En los pacientes Ecu (con-T y sin-T) hubo un incremento de la Región HG3 de la cadena pesada V-I de Ig(p<0.001) de 4,8 veces vs pacientes No-Ecu, que podría estar asociado al tratamiento. Destacamos una disminución de 1,5 veces (p<0,01) en los niveles de proteína S en pacientes vs controles que se mantiene cuando se comparan pacientes Ecu-con-T y Ecu-sin-T. El ácido palmítico disminuyó en 15,2 veces (p<0,001) en pacientes No-Ecu vs controles y su descenso se asocia con citólisis mediada por complemento. Los niveles de colesterol, glucurónido de la hidroxiterbinafina, y diacilglicerol, asociados con activación del complemento, necrosis celular o inflamación, disminuyeron en 17,3; 17,6 y 19,4 veces (p<0,001), respectivamente, en pacientes Ecu vs No-Ecu. Finalmente, el ácido aminoetilfosfónico, estimulador del sistema inmune, aumentó 16,7 veces (p<0,001) en pacientes Ecu-con-T vs Ecu-sin-T.

Conclusiones: Entre las proteínas y metabolitos identificados en exosomas destacan la proteína S y el ácido aminoetilfosfónico, cuyos niveles se diferencian de forma significativa entre pacientes Ecu-con-T y Ecu-sin-T. A estos datos le deben seguir estudios de validación que aporten información como potenciales biomarcadores de hipercoagulabilidad.

Financiación: CP13/00126 & FEDER, CB15/00055.

CO-082

RITUXIMAB EN ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNES. RESULTADOS DEL REGISTRO NACIONAL DE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE. GRUPO ESPAÑOL DE ERITROPATOLOGÍA

Gutiérrez Jomarrón Isabel¹, Morado Marta², Arrizabalga Beatriz³, De la Iglesia Silvia⁴, Beneitez David⁵, Valcarce Inés⁶, Pedraza Alexandra⁶, Bobes Alejandro⁶, Recasens Valle⁷, Pascual García Teresa¹, Villafuerte Gutiérrez Paola¹, García Suarez Julio¹, Luts Iryna¹, Cañas Leticia¹, López Rubio Montserrat¹

¹Hospital Universitario Príncipe de Asturias, ²Hospital Universitario La Paz, ³Hospital Universitario Cruces, ⁴Hospital Universitario Doctor Negrín, ⁵Hospital Universitario Vall d'Hebron, ⁶Hospital Universitario Clínico San Carlos, ⁷Hospital Universitario Miguel Servet

Introducción: El rituximab es considerado un tratamiento de 2º línea en AHAI por anticuerpos calientes y en 1º línea en AHAI por anticuerpos fríos. Las tasas de respuestas globales son del 70-80% (50% completas), con una mediana de duración de 1-2 años. La tasa de eventos infecciosos es de aproximadamente un 7%, aunque se han descrito casos raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva. También se ha descrito, reactivación del VHB por lo que estaría indicada la profilaxis antiviral en pacientes tratados con rituximab y corticoides durante largos periodos.

Objetivos: Analizar la clasificación, líneas y respuesta al tratamiento de las AHAI tratadas con rituximab.

Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de AHAI y los valores analíticos de pacientes tratados con rituximab (datos expresados en medianas y rangos).

| Tipo | | Nº Pacientes | HB (gr./L) | VCM (fl) | Reticulocitos x 10 ⁹ /L |
|---------------|-----------|--------------|--------------|------------------|------------------------------------|
| Ac. Calientes | Total | 28 | 77 (30-112) | 103 (83,4-114,4) | 144,5 (30-451) |
| | IgG | 22 | 79 (30-113) | 107 (83,4-114,4) | 153,5 (80-451) |
| | IgG + C3d | 6 | 61 (37-112) | 95,4 (89-114) | 113 (30-239) |
| Ac. Fríos | | 4 | 101 (83-119) | 91,4 (70-105) | 256 (249-728) |

Tabla 2.

Tabla 2. Líneas de tratamiento y respuestas al mismo.

| Tratamiento | Nº de respuestas ** | Líneas de tratamiento | Respuesta Completa | Respuesta Parcial | No Respuesta |
|-----------------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|-------------------|--------------|
| Rituximab n=18 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 10 | 2 | 6 | 4 | 0 |
| | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 |
| | 1 | 4 | 1 | 0 | 0 |
| Rituximab + Corticoides n=15 | 6 | 1 | 2 | 2 | 2 |
| | 5 | 2 | 1 | 3 | 1 |
| | 3 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| | 1 | 4 | 0 | 1 | 0 |
| Rituximab + Inmunosupresores* n=2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| | 1 | 3 | 0 | 1 | 0 |
| | 35 | | 16 | 14 | 5 |

*Ciclofosfamida, Prednisona, Rituximab +/- Vincristina

**Se evaluaron 35 respuestas en 32 pacientes, porque 3 pacientes fueron retratados con Rituximab

Métodos: Partimos de los datos del Registro de AHAI del Grupo de Eritropatología de la SEHH. Estudio descriptivo, retrospectivo y multicéntrico de 32 pacientes diagnosticados de AHAI y tratados con rituximab, en 8 centros hospitalarios entre 1999 y 2016 con una mediana de seguimiento de 20 meses (1-192). La pauta de rituximab utilizada fue de 375mg/m² semanal en 30 pacientes (incluidos los pacientes retratados con el fármaco) y 600mg/m² en 2 pacientes con una mediana de 4 dosis. Se considera supervivencia libre de tratamiento (SLT) a la mediana de tiempo transcurrido desde que se administró el rituximab hasta que se precisó un nuevo tratamiento por recaída, y si no la hubiese, hasta la fecha del último seguimiento.

Resultados: Partimos de 32 pacientes (15 mujeres y 17 hombres). Según el tipo de AHAI, 18 casos son primarias y 14 secundarias a SLP (8), procesos autoinmunes (3) y otros (3). Llama la atención las menores cifras

de Hb en los pacientes con AHAI por IgG+C y la relación inversa con la cifra de reticulocitos. (Tabla 1). En la Tabla 2 se pueden ver los resultados según los tratamientos recibidos y las distintas líneas de tratamiento. La tasa de respuesta global es de 85,7% (completa del 45,7% y parcial del 40%) y no respuesta de 14,3%, con una mediana de SLT de 14 meses. Como dato llamativo existe una menor tasa de respuestas completas en la AHAI IgG+C con respecto a las AHAI por Ac. fríos e IgG (Tabla 3). Tres pacientes fallecieron a lo largo del seguimiento, a los 2, 3 y 21 meses respectivamente tras haber recibido el rituximab: el 1º presentó una bacteriemia por morganella morganii, el 2º una neoplasia de ovario con metástasis cerebrales hemorrágicas y el 3º sepsis con fallo multiorgánico; en los dos primeros pacientes no se obtuvo respuesta al rituximab. No hubo ningún caso de leucoencefalopatía multifocal ni de reactivación de VHB durante el seguimiento.

Tabla 3.

Tabla 3. Respuestas al tratamiento de acuerdo al tipo de AHAI.

| | | Respuesta Completa | Respuesta Parcial | No Respuesta | Total |
|-----------|---------|--------------------|-------------------|--------------|-------|
| Calientes | IgG | 13 | 8 | 4 | 25 |
| | IgG+C3d | 1 | 5 | 0 | 6 |
| Frías | | 2 | 1 | 1 | 4 |
| | | 16 | 14 | 5 | 35 |

Conclusiones: Se confirman los resultados hasta ahora publicados en la literatura del tratamiento con rituximab en la AHAI, con una similar tasa de respuesta global y una baja incidencia de efectos secundarios. Las cifras de hemoglobina y las tasas de respuestas completas al rituximab ha sido menor en las AHAI tipo IgG+C que en resto de las AHAI; de manera similar a la menor respuesta y mayor tasa de recaída reportada con el tratamiento esteroideo. Estos resultados es preciso confirmarlos con un mayor número de pacientes.

CO-083

RESTRICCIONES DE OXÍGENO Y NUTRIENTES EN MODELOS DE CULTIVO 3D EN AGAROSA FAVORECEN LA SUPERVIVENCIA Y MANTENIMIENTO DE LA STEM CELL LEUCÉMICA VÍA HIF-1

Flores Mesas David¹, Gutiérrez Mariscal Francisco Miguel¹, Serrano López Juana¹, Martínez Losada Carmen¹, García Torres Estefanía¹, Serrano López Josefina¹, Velasco Bayón Diego², Sánchez García Joaquín¹

¹Grupo GC16, Biología Celular en Hematología. Hipercoagulabilidad. IMI-BIC/Hospital universitario Reina Sofía/Universidad de Córdoba., ²Departamento de Bioingeniería, Universidad Carlos III, Madrid.

Introducción: A pesar de los avances en la caracterización biológica de la Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM), las tasas globales de curación son bajas (30-40%), siendo la principal causa de fallo de tratamiento la recidiva leucémica asociada con mal pronóstico. El objetivo del estudio es el diseño de un modelo de cultivo 3D en hidrogel de agarosa que mimetic *in vitro* las condiciones *in vivo* del nicho hematopoyético en la médula ósea, con la finalidad de testar, de manera más óptima que en cultivos 2D, nuevos fármacos que pudieran mejorar las tasas globales de supervivencia.

Métodos: Se emplearon las siguientes líneas celulares, HL60, K562, MV4-11 y Kasumi-1 obtenidas de ATCC. Se llevaron a cabo dos tipos de cultivos celulares 3D, con agarosa (SeaPlaque® low melting, LONZA) al 2% en PBS, con y sin restricción de oxígeno y/o nutrientes, además de un cultivo 2D como control, en RPMI 1640 o IMDM según las especificaciones de cada línea. Se mantuvo el cultivo durante una semana, realizando un seguimiento mediante adquisición de imagen a los 3, 5 y 7 días en microscopio invertido. El 7º día se liberaron las células de la matriz 3D con agarosa (1 U/µl) (New England BioLabs), realizándose un estudio fenotípico mediante citometría de flujo en FACS-canto II, empleando los siguientes AcMn conjugados con FITC, PE y PerCP o APC: CD33, CD34 y CD38, así como IP para el estudio de viabilidad. Se conservaron alícuotas para extracción de proteínas, DNA y RNA. Se analizó la expresión proteica de HIF-1a mediante Western blot, con el fin de corroborar las condiciones de restricción de oxígeno y/o nutrientes. Del mismo modo se analizará p16 y Bmi1, para el estudio del ciclo celular y la auto-renovación de stem cells.

Resultados: El análisis preliminar de imagen muestra dos patrones de comportamiento diferentes en cultivos 3D, formando colonias más pequeñas, más compactas y con menor número de células en los no restrictivos respecto a los restrictivos. Además, HL60 tiene un comportamiento diferente en 3D donde crecen formando agregados vs 2D que no los forman. El análisis fenotípico citométrico no muestra cambios significativos en las dos condiciones de estudio aunque si en condiciones pre-cultivo. Sin embargo, el análisis de viabilidad muestra que en condiciones de restricción hay mayor recuperación celular, exceptuando MV4-11, siendo significativa para HL60 ($P < 0,001$). Por último, se encontró mayor expresión de HIF-1a, en cultivos restrictivos respecto a no restrictivos excepto en MV4-11, siendo esta diferencia significativa en HL60 ($P = 0,014$), demostrando la existencia de restricción de oxígeno asemejándose a las condiciones del nicho hematopoyético.

Conclusiones: Estos datos preliminares nos indican que el modelo de cultivo 3D en hidrogel de agarosa, es el punto de partida para el mantenimiento de la stem cell leucémica constituyendo un modelo eficiente para testar el potencial citotóxico de nuevos fármacos contra LAM.

Gestión y organización

CO-084

ANÁLISIS DE LAS INTERCONSULTAS HOSPITALARIAS AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Domínguez Velasco Nazaret, Tallón Ruiz Inmaculada, Fernández Román Isabel, Rojas Noboa Johanna, Kestler González Krysta, Herruzo Delgado Beatriz, Rodríguez Fernández Alicia

Hospital Universitario Virgen Macarena/Rocío

Introducción: La interconsulta (IC) es un medio de comunicación que realizan los profesionales sanitarios para intercambiar opiniones con otras especialidades con la finalidad de dar una atención óptima al problema de salud que presenta un paciente.

Objetivos: Cuantificar el volumen exacto de la IC y describir las características de esta actividad en nuestro centro.

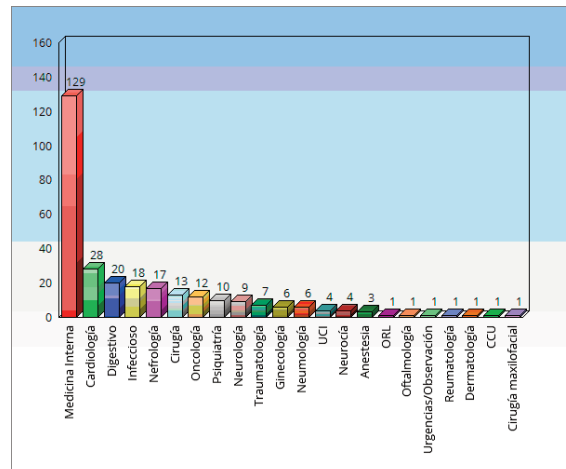


Figura 1.

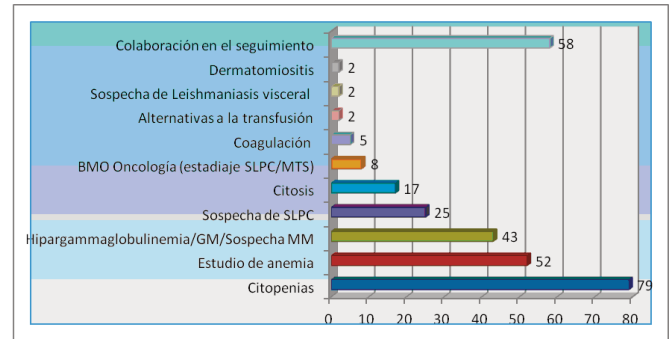


Figura 2.

Material y Métodos: Realizamos un estudio retrospectivo de las IC solicitadas a nuestro Servicio desde el 1-febrero-2015 al 31-marzo-2016. Se recibieron 293 IC (22.5 consultas/mes). Las especialidades con mayor demanda fueron Medicina Interna (44%), Cardiología (9.5%) y Digestivo (6.8%). Figura 1. Los motivos de IC más frecuentes fueron: citopenias (26.9%), anemias (17.7%), sospecha de gammapatía monoclonal (GM) (14.6%), y sospecha de SLPC (8.5%). Quedan recogidos en la Figura 2. Referente a las citopenias, un 18.9% de los pacientes se diagnosticaron de una hemopatía (5 PTI, 3 AREB-2, 3 CRDM, 1 LAL, 1 LAM, 1 LLC, 1 tricoleucemia). Entre las causas no hematológicas las más frecuentes fueron por toxicidad farmacológica, hepatopatía y consumo/infecciosa. Un 16.4% resultó normal. Entre los estudios de anemia, 36.5% era ferropénica, 11.5% megaloblástica y 11.5% hemolítica no inmune, entre otros. Sólo 7.6% se diagnosticaron de hemopatía (2 AR, 1 ARS, 1 LMMC). Entre las sospechas de GM: 39.56% fue diagnosticado de GMSD, 23.3% Mieloma Múltiple, 9.3% Amiloidosis, 6.9% Macroglobulinemia de Wäldestrom, 4.6% Mieloma Múltiple asintomático, 2.3% plasmotoma óseo solitario. El 18.6% resultó normal. Entre las sospechas

de SLPC, 20% fueron LBDCG, 20% Linfoma de Hodgkin y 20% otros Linfomas no Hodgkin. El 40% fue normal/reactivo. En cuanto a las citosis, 58.8% fueron de origen reactivo, 11.8% relacionadas con NMPC y 11.8% LMC, entre otros. El tiempo de respuesta fue en el mismo día en 77.8% IC (228), 24 horas en 20.1% (59), y 48 horas en 2.1% (6). Finalmente, de las 293 IC, el 36.5% (107) de los pacientes los asumió el Servicio de Hematología, 83.2% (89) se derivaron a las Consultas Externas, y 18.8% (18) se trasladaron a planta. Los diagnósticos quedan recogidos en la figura 3.

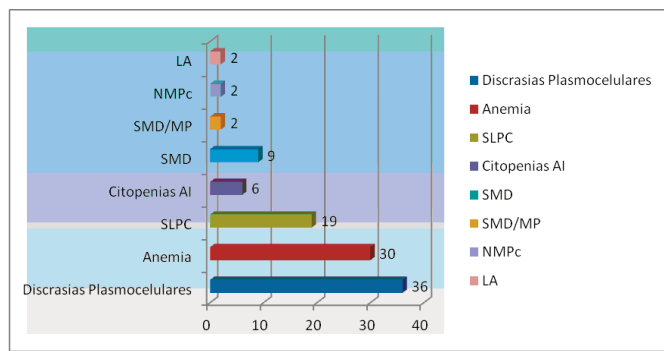


Figura 3.

Conclusiones: La IC hospitalaria es un trabajo no programado, discontinuo, no registrado en la actividad hospitalaria, y en muchos casos problemática. Una asistencia eficiente y de calidad en la realización de las IC conlleva una mejora en el manejo de pacientes hematológicos ingresados por otros motivos, una reducción de las derivaciones a consultas externas innecesarias y una mayor confianza en el servicio solicitado. En nuestra experiencia ha supuesto una vía de diagnóstico de pacientes hematológicos rápida y eficaz, con más de 1/3 de pacientes que han precisado tratamiento y seguimiento por nuestra parte, siendo la discrasia plasmocelular la entidad más frecuente. Observamos que la Unidad de IC de nuestro Servicio cubre un espectro de entidades clínicas y de enfermos mucho más variado que cualquier tipo de consultas que nos llegan por otras vías motivados por la gran variedad de enfermos ingresados, las múltiples enfermedades de base que presentan y las propias necesidades creadas por el sistema hospitalario.

CO-085

CONSULTA DE ALTA RESOLUCIÓN EN HEMATOLOGÍA: ANÁLISIS DE CINCO AÑOS DE FUNCIONAMIENTO EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Alonso Madrigal Cristina, Izuzquiza Fernández Macarena, Martínez Lázaro Beatriz, Alkadi Fernández Nayua, Callén Salvo Luis, Mayor Pérez Luis, Dourdil Sahún María Victoria, Gavín Sebastián Olga, Cornudella Lacasa Rosa, Palomera Bernal Luis

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa Zaragoza- Instituto Investigación Sanitaria ISS Aragón

Introducción: La demanda de consulta de atención especializada (AE) de Hematología de primer día estaba aumentando, con un empeoramiento de la demora media prospectiva, que había pasado de 15 días en 2006 a 56 días en 2010 y con un índice en sucesivas/primeras alto. Con el objeto de mejorar la gestión e índices de funcionamiento de esta consulta externa, implantamos en Febrero de 2011 una consulta no presencial de alta resolución en Hematología (CHAR). Presentamos los datos de cinco años de funcionamiento y una estimación del ahorro económico derivado.

Métodos: Se realizan revisiones semanales de todas las peticiones de consulta de Atención Primaria (AP) y AE. Una vez revisados los motivos, se dividen en consultas que necesariamente hay que ver de forma presencial y consultas no presenciales. Consultas no presenciales: una vez valoradas su grado de complejidad clínica, se consulta la analítica disponible en el histórico del hospital de manera única o ampliando algún tipo de estudio, emitiendo posteriormente un informe, tanto al paciente como al médico solicitante, sin necesidad de que el paciente acuda a la consulta. Hemos valorado cinco años de funcionamiento (Febrero 2011-Febrero 2016).

Resultados: De un total de 9798 consultas de primer día, hemos atendido por este procedimiento a 7394 pacientes. De ellos, 69,7% provenían de AP y 30,3% de AE. Hemos citado en consulta presencial a 2034 pacientes (27,5%) y por la CHAR hemos atendido a 5360 (72,5%). De éstos, un 70% (3752 pacientes) se solucionan en un acto único no presencial y a un 30% (1608 pacientes) se les envía algún tipo de prueba adicional y citación presencial para valoración definitiva. Un 30,5% de estos pacientes son dados de alta. Sumando 3752+490 pacientes (30,5% de 1608), supone que 4242 pacientes (57,3%) se han solucionado por este procedimiento. Las patologías más frecuentes solucionadas por la CHAR han sido: alteraciones de la hemostasia (18,4%), sobrecarga férrica (18,2%), trombocitopenias (10,3%), gammopatías monoclonales de significado incierto (8,1%), poliglobulias (6,3%) y anemias ferropénicas (6,2%) y no ferropénicas (5,4%). Los resultados en los índices de funcionamiento han sido: la demora media prospectiva promedio de los 5 años ha descendido a 9,2 días y la ratio sucesivas/primeras es de 3,2. Hemos mejorado la relación con AP, implantando protocolos de derivación de anemias carenciales y en un futuro inmediato de sobrecarga férrica y GMSI. Se estima que evitando consultas presenciales y duplicidad de analíticas, se ha ahorrado en cuatro años 1.222.590€ aplicando tarifas del SALUD y 1.009.328€ según tarifas del Servicio Vasco de Salud (Osakidetza).

Conclusiones: Con la implantación de una CHAR, se han mejorado ostensiblemente los índices de funcionamiento de las consultas externas. Se ha agilizado el procedimiento, evitado desplazamientos innecesarios y ha supuesto un importante ahorro económico al evitar consultas presenciales y no duplicar análisis. Rapidez de respuestas con 100% de informes. Se ha mejorado la relación con AP, dándole más capacidad resolutoria, habiendo implantado varios protocolos de derivación de las patologías más demandadas. Se está avanzando en esta relación con la puesta en marcha próximamente de una CHAR informática on-line.

CO-086

ANÁLISIS DE 785 PACIENTES DERIVADOS A UNA CONSULTA DE ALTA RESOLUCIÓN POR SOBRECARGA FÉRRICA EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Izuzquiza Fernández Macarena, Martínez Lázaro Beatriz, Alonso Madrigal Cristina, Alkadi Fernández Nayua, Callén Salvo Luis, Mayor Pérez Luis, Dourdil Sahún María Victoria, Moreno Chulilla Jose Antonio, Pérez Narviñ Begoña, Palomera Bernal Luis

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa Zaragoza- Instituto Investigación Sanitaria ISS Aragón

Introducción: Las derivaciones a las consultas de Hematología por sospecha de Hemocromatosis y elevación de la ferritina u otras alteraciones del metabolismo férrico son muy frecuentes y están en aumento. Esto hace que se consuman muchos recursos de consulta presencial para casos que mayoritariamente no son primarios. Con el objeto de analizar la verdadera incidencia de Hemocromatosis Primaria y estudiar las causas de las alteraciones férricas, se han valorado los pacientes estudiados en una consulta de alta resolución no presencial (CHAR) durante cuatro años.

Métodos: De 5816 pacientes analizados mediante la CHAR, se han estudiado a 785 pacientes derivados por este concepto. Se han recogido los datos y motivos clínicos de derivación, así como los antecedentes médicos y la procedencia de la consulta. Se han analizado los parámetros analíticos de hemoglobina, sideremia, transferrina, índice de saturación, ferritina, glucosa, lípidos, transaminasas y GGT. Se analizan los estudios mutacionales de hemocromatosis (HHE) para los genes C282Y, H63D y S65C. Se realizan estudios descriptivos de estas variables cuantitativas en los pacientes negativos y positivos para las mutaciones HHE. Se valoran las distintas mutaciones HHE y las variables cuantitativas del metabolismo del hierro y metabólicas.

Resultados: De los 785 pacientes, la gran mayoría (97,5%) se han valorado mediante la CHAR. La edad media es de 52,2 años (7-93) y el 70,5% son varones y 29,5% mujeres. La procedencia era un 91,6% de Atención Primaria (AP) y un 3,4% de Aparato Digestivo. El motivo de consulta era: 64,3% hallazgos analíticos casuales, 21,1% hepatopatía, bien aislada o bien asociada a enolismo y síndrome metabólico, y 13,9% por síndrome metabólico. Destaca que un 45,7% de la serie tenía un aumento del colesterol, un 25,2% elevación de la ALT y un 39,2% de la GGT. Se indicó estudio mutacional de los genes HHE en 422 pacientes del total (55,2%); de éstos 188 (24,6%) el estudio fue negativo y 234 (30,6%) positivo. Las mutaciones observadas eran 52,6% H63D heterocigotos,

14,1% H63D homocigotos, 13,2% C282Y/H63D, 11,5% C282Y heterocigotos, 5,6% (13 pacientes) C282Y homocigotos, 2,1% S65C heterocigotos, 0,4% C282Y/S56C y 0,4% H63D/S56C. En la valoración descriptiva de las variables en estos dos grupos destaca que la ferritina, transferrina y las transaminasas/SGPT eran más elevadas, con significación estadística, en los no mutados. Comparando las distintas mutaciones HHE con el metabolismo del hierro, destaca que sólo la mutación C282YH presenta cifras más elevadas con significación estadística. Si comparamos las mutaciones HHE con los niveles de lípidos, transaminasas y GGT, encontramos que las mutaciones H63DH y H63Dh presentan valores de transaminasas/SGPT más altos con significación estadística. Finalmente, el 42,1% de los pacientes se quedaron en Hematología, 35,5% fueron dados de alta y 22,4% derivados a AP.

Conclusiones: La sospecha de hemocromatosis o alteraciones de sobrecarga férrica son una de las principales causas de derivación en los Servicios de Hematología. Este estudio pone de manifiesto el origen adquirido de la mayoría de los casos, siendo la incidencia de Hemocromatosis primaria mínima. Por ello es obligado realizar protocolos de derivación con AP para evitar tantas consultas innecesarias.

Laboratorio básico y automatización en hematología

CO-087

RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LOS PARÁMETROS CELL POPULATION DATA (CPD) EN LA DETECCIÓN DE LA ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

Morales-Indiano Cristian¹, Rodríguez Hernández Inés², Sala Sanjaume M^a Àngels¹, Tejedor Ganduxé Xavier¹, Martínez Iribarren Alicia¹, Iglesias Álvarez Eva¹, Jiménez Romero Orlando¹, Llopis Díaz M^a Antonia¹

¹Hospital Germans Triás i Pujol. Badalona., ²Hospital Germans Triás i Pujol. Institut Català d'Oncologia. ICO Badalona.

Introducción: La esferocitosis hereditaria (EH) es una anemia hemolítica producida por un defecto congénito en las proteínas que forman la membrana del eritrocito. Presenta una clínica variable y cursa con presencia en sangre periférica de esferocitos (eritrocitos en forma de esfera que tienen reducida la relación superficie/volumen) y reticulocitosis más o menos marcada. Su diagnóstico diferencial se realiza principalmente con otras anemias hemolíticas como las autoinmunes(AHAI), talasemias, membranopatías o enzimopatías, entre otras. Los "Cell Population Data(CPD)" son unos datos numéricos proporcionados por el analizador hematológico DxH-800 que definen diferentes poblaciones celulares. Los CPD se obtienen mediante la tecnología AIM de Beckman-Coulter en la que combina Volumen(V), Conductividad(C) y Dispersión de la luz láser en 5 ángulos distintos (MALS(9-43o), UMALS(20-43o), LMALS(9-19o), LALS(5o) y AL2(0o)) proporcionando una media(M) y desviación estándar(DE) en la definición y descripción de cada población analizada.

Objetivos: Evaluar si los CPD proporcionados por el DXH-800 pueden ayudar en la detección de las EH.

Tabla 1.

Tabla 1. Comparación de medias de los diferentes parámetros entre los grupos estudiados.

| Parámetro | N (n=20) | EH (n=5) | BT (n=20) | AHAI (n=3) | RT (n=9) | P |
|--------------------------------------|-------------|-------------|--------------|---------------|-------------|-------|
| RBC (x10 ⁹ /uL) | 4.49±0.4 | 4.75±0.7 | 5.9±0.5* | 3.2±1.0* | 4.6±0.6 | <0.05 |
| Hb (g/dL) | 14.3±1.1 | 14.5±1.9 | 11.7±1.2* | 9.9±2.2* | 11.1±2.4* | <0.05 |
| Hto (%) | 41.3±2.9 | 42.5±5.8 | 37.2±3.8 | 29.7±6.3* | 35.8±6.3 | <0.05 |
| VCM (fl) | 92.1±2.4 | 89.8±6.7 | 62.9±3.0* | 95.9±14.7 | 78.1±6.7* | <0.05 |
| HCM (pg) | 31.8±1.0 | 30.7±2.9 | 19.9±1.1* | 31.9±4.5 | 24.2±2.9* | <0.05 |
| CHCM (g/dL) | 34.6±0.5 | 34.1±1.3 | 31.6±1.1* | 33.3±0.4 | 30.9±1.4* | <0.05 |
| ADE (%) | 13.5±0.5 | 17.0±2.0 | 16.4±0.8 | 18.2±3.0 | 24.5±7.5* | <0.05 |
| ADE (DE) | 42.9±1.7* | 53.6±6.6 | 36.0±1.6* | 59.5±5.7 | 62.5±12.8 | <0.05 |
| Reticulocitos (x10 ³ /uL) | 53.9±21.4* | 239.2±108.4 | 110.1±38.9* | 266.3±117.7 | 149.2±76.0* | <0.05 |
| Reticulocitos (%) | 1.2±0.5* | 5.4±3.0 | 1.9±0.7* | 8.3±2.4* | 3.3±1.8* | <0.05 |
| M-SA-RET | 102.3±5.2* | 88.4±8.1 | 103.0±4.7* | 108.7±9.9* | 104.2±7.5* | <0.05 |
| M-SM-NoRET | 50.6±4.7* | 40.2±5.2 | 57.8±5.5* | 63.3±11.4* | 49.2±5.4* | <0.05 |
| M-SU-NoRET | 55.3±4.6* | 45.2±4.4 | 62.8±5.5* | 68.7±11.9* | 54.9±5.3* | <0.05 |
| M-SL-NoRET | 42.5±5.0* | 31.4±6.0 | 48.6±5.9* | 53.7±11.0* | 40.9±5.6* | <0.05 |

*: Diferencias significativas (p<0.05) respecto a la EH. N: sujetos normales. EH: Esferocitosis hereditaria. BT: Beta-talasemia. AHAI: Anemia hemolítica autoinmune. RT: respuesta al tratamiento con feroterapia. M-SA-RET: media del ángulo axial (5°) de los reticulocitos. M-SM-NoRET: media del ángulo medio de los eritrocitos (9-43°). M-SU-NoRET: media del ángulo alto (20-43°) de los eritrocitos. M-SL-NoRET: media del ángulo bajo (9-19°) de los eritrocitos.

Tabla 2.

Tabla 2. AUC para los CPD estudiados y la fórmula descrita.

| Fórmula | AUC | IC 95% | p |
|------------|-------|-------------|--------|
| M-SA-RET | 0.922 | 0.777-1.000 | <0.001 |
| M-SM-NoRET | 0.969 | 0.916-1.000 | <0.001 |
| M-SU-NoRET | 0.981 | 0.940-1.000 | <0.001 |
| M-SL-NoRET | 0.950 | 0.871-1.000 | <0.001 |

M-SA-RET: media del ángulo axial (5°) de los reticulocitos. M-SM-NoRET: media del ángulo medio de los eritrocitos (9-43°). M-SU-NoRET: media del ángulo alto (20-43°) de los eritrocitos. M-SL-NoRET: media del ángulo bajo (9-19°) de los eritrocitos.

Métodos: Estudio preliminar que incluye 57 pacientes con presencia de reticulocitosis(reticulocitos>100.0x10³/uL) y 20 sujetos normales. Las reticulocitosis correspondían a 5 pacientes diagnosticados de EH, 3 AHAI, 20 β-talasemias (BT) y 9 debido a la respuesta al tratamiento(RT) con feroterapia tras diagnóstico previo de anemia ferropénica. Los hemogramas se procesaron por el analizador DxH-800(Beckman-Coulter, Miami, USA). Además de los parámetros básicos eritrocitarios, se analizaron el recuento de reticulocitos y la M y DE para los CPD tanto de

la población eritrocitaria(NoRET) como reticulocitaria(RET). Se realizó la prueba ANOVA para valorar las diferencias de medias de los parámetros estudiados en los grupos, considerándose significativa una $p < 0.05$. Se calcularon la sensibilidad y especificidad de todos los parámetros mediante las AUC de las curvas ROC, con un intervalo de confianza del 95%(IC95).

Resultados: Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de parámetros analizados entre los distintos grupos estudiados (tabla 1). La EH presentó una reticulocitosis media de 239.200/uL, significativamente ($p < 0.05$) superior al resto de grupos, a excepción de AHAI (reticulocitos: 266.300/uL; $p = n.s$). De todos los CPD analizados, la M para la dispersión del ángulo medio-bajo (M-SL-NoRET, 9-190), medio-alto (M-SU-NoRET, 20-430) y la suma de ambos ángulos medios (M-SM-NoRET, 9-430) de la población de eritrocitos y la M del ángulo axial(M-SA-RET, 50) de la población reticulocitaria mostraron valores significativamente más bajos respecto al resto de grupos estudiados(tabla 1). Los eritrocitos y reticulocitos en la EH dispersan menos la luz laser en estos ángulos, que los eritrocitos del resto de grupos estudiados. La media en estos mismos ángulos de dispersión presentaron un buen rendimiento óptimo individual ($AUC > 0.900$) en la diferenciación entre EH y otras causas de reticulocitosis(tabla2). La dispersión (M-SU-NoRET, 20-430) es el parámetro individual que mejor permite detectar la EH. Un valor de corte inferior a 46.5 para M-SU-NoRET presentó una sensibilidad y especificidad de 96.9% y 100.0%, respectivamente.

Conclusiones: Los parámetros CPD de dispersión de luz laser proporcionados por el DxH-800, especialmente el ángulo de dispersión medio-alto a 20-430 (M-SU-NoRET), presentan una gran capacidad discriminativa en la detección de EH, siendo de utilidad clínica para su diagnóstico diferencial.

Gestión y organización

CO-088

EVOLUCIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LAS ENFERMEDADES TUMORALES HEMATOLÓGICAS EN EL NORTE DE EXTREMADURA EN LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS

Emilia Pardal de la Mano¹, Patricia Fernández del Valle², María Angeles Fernández Galán, José Antonio González Hurtado, Ana Alicia López Iglesias, Rosa María López López, Guillermo Martín-Núñez

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Virgen del Puerto, Plasencia Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, ² Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Virgen del Puerto, Plasencia Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Virgen del Puerto, Plasencia Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Virgen del Puerto, Plasencia Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Virgen del Puerto, Plasencia

Introducción: Los datos epidemiológicos de las neoplasias hematológicas (NH) en España son escasos. Conocer su incidencia durante un largo periodo de tiempo nos permite comparar entre poblaciones y planificar eficientemente los recursos. Nuestro objetivo fue estudiar la incidencia de las NH y su evolución durante 20 años en nuestra área.

Tabla 1.

Tabla 1: Incidencia de Neoplasias hematológicas atendiendo a la edad, grupos de edad, sexo y % sobre casos totales de la década correspondiente

| | 1995-2004 | | | | | 2004-2014 | | | | | | |
|-----------------------------|----------------|------------|------------|------------|-------------|----------------|-----------|------------|------------|----------|-------------|------|
| | Edad | casos n | | Edad media | Ratio | Edad | casos n | | Edad Media | Ratio | | |
| | <15 | 15-64 | ≥65 | (%) | (de) | H/M | <15 | 15-64 | ≥65 | (%) | (de) | H/M |
| Neoplasias Mieloides | 218(38) | | | | | 224(36) | | | | | | |
| LAM | 1 | 17 | 33 | 51 (8,89) | 65,3 (20,4) | 1,32 | 1 | 21 | 41 | 63 (10) | 65 (19,7) | 1,52 |
| *SMD | 11 | 85 | 96 | 16,7 | 76,3 (10,6) | 1,34 | 2 | 71 | 73 | 11,6 | 78,6 (7,1) | 1,35 |
| *SMP Ph+ | 8 | 5 | 13 | 2,26 | 54,5 (18,4) | 1,17 | 8 | 9 | 17 | 2,7 | 62,7 (20,8) | 1,43 |
| SMP Ph - | 18 | 40 | 58 | 10,1 | 67,4 (15,4) | 0,81 | 24 | 47 | 71 | 11,3 | 66,8 (14,3) | 1 |
| Neoplasias Linfoides | 356(62) | | | | | 406(64) | | | | | | |
| LLA | 7 | 5 | 12 | 2 | 14 (15) | 1,00 | 8 | 5 | 5 | 18 (2,9) | 34,5 (31,1) | 1,25 |
| LLC | 23 | 63 | 86 | 14,9 | 70,1 (9,8) | 2,07 | 19 | 76 | 95 | 15 | 72,3 (10,8) | 1,1 |
| LNH B | 50 | 98 | 148 | 25,7 | 65,7 (16,2) | 0,90 | 59 | 105 | 164 | 26 | 67,2 (14,9) | 0,95 |
| LNH T | 10 | 8 | 18 | 3,1 | 59,2 (20,2) | 1,25 | 13 | 12 | 25 | 3,9 | 60,5 (15,5) | 1,5 |
| MM | 10 | 47 | 57 | 9,9 | 72,4 (7,9) | 1,04 | 17 | 49 | 66 | 10,5 | 71,5 (10,8) | 1,1 |
| LH | 28 | 7 | 35 | 6,1 | 45 (20,8) | 1,19 | 3 | 24 | 11 | 38 (6) | 47,7 (24,1) | 1,38 |
| Totales | 8 | 180 | 386 | | 574 | | 12 | 192 | 426 | | 630 | |

*Estadísticamente significativo ($p < 0.05$) el aumento de diagnósticos de SMP Ph+ en la segunda década y la disminución de diagnóstico SMD en la misma década. (de): desviación estándar. Ratio H/M: proporción Hombre/Mujer

Tabla 2.

Tabla 2. Comparación IAPE* según subáreas y diagnósticos

| | V.ALAGON | C.HURDES | V.JERTE | PLASENCIA | Z.SUR | V.VERA | TOTAL AREA |
|-----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Neoplasias Mieloides | | | | | | | |
| LAM | 5,01 | 4,20 | 4,23 | 5,00 | 3,49 | 5,94 | 4,91 |
| SMD | 6,22 | 4,95 | 5,03 | 11,45 | 1,30 | 5,89 | 7,05 |
| SMP Ph+ | 1,25 | 1,65 | 1,55 | 1,11 | 0,00 | 2,09 | 1,30 |
| SMP Ph - | 3,27 | 6,54 | 7,73 | 7,36 | 7,24 | 6,19 | 5,61 |
| Neoplasias Linfoides | | | | | | | |
| LLA | 1,15 | 1,59 | 2,41 | 0,95 | 6,21 | 2,10 | 1,41 |
| LLC | 3,37 | 4,16 | 1,78 | 4,38 | 0,95 | 1,50 | 7,94 |
| LNH B | 10,98 | 10,49 | 10,00 | 19,42 | 7,10 | 15,45 | 13,55 |
| LNH T | 2,05 | 0,79 | 2,25 | 2,06 | 0,00 | 1,54 | 1,88 |
| MM | 4,56 | 4,59 | 7,98 | 5,88 | 4,85 | 5,23 | 5,30 |
| LH | 2,87 | 0,00 | 1,69 | 4,29 | 1,88 | 3,37 | 3,09 |
| Total | 40,73 | 38,96 | 44,65 | 61,89 | 33,01 | 49,29 | 52,04 |

* Población europea 2013

Material y Métodos: El registro de los diagnósticos de las NH se ha hecho de forma prospectiva entre 1995-2014, en el área sanitaria de Plasencia con 102.000-120.000 habitantes distribuidos en 71 municipios, fundamentalmente agrícolas y ganaderos y una única industria contaminante próxima al área (central nuclear). El área agrupa 6 subáreas: Tres valles (Jerte, Vera y Alagón), comarca de las Hurdes, Zona Sur y Plasencia urbana. Se ha obtenido el diagnóstico y fecha del mismo, datos demográficos y las NH se dividieron en Neoplasias mieloides (precursores mieloides-LMA, Síndromes mielodisplásicos-SMD, Síndromes mieloproliferativos-SMP, Philadelphia +/-) y Neoplasias linfoides (precursores linfoides-LLA, leucemia linfática crónica-LLC, linfomas no Hodgkin B-LNHB, linfomas no Hodgkin T- LNHT, Mieloma múltiple-MM y linfoma de Hodgkin- LH). Los casos se han distribuido por diagnósticos,

subáreas, sexo, edad, década del diagnóstico, incidencia acumulada anual (IA) e incidencia ajustada por edad a la población estándar europea 2013 (IAPE). El análisis de la IA e IAPE se realizó por el método directo con intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados: Se diagnosticaron 1.204 neoplasias hematológicas (Tabla 1). La IA y la IAPE fueron de 52,96 casos por 105 habitantes y 52,06, IC95% (48,12; 55) respectivamente. En ambos casos fue mayor en hombres que en mujeres (28,4 vs 24, p<0,05 y 30,69 vs 22,27, p<0,05 respectivamente). La edad media del diagnóstico fue de 66,6 años (17,9), y se mantuvo estable a lo largo del período. Los SMP Ph+ se han diagnosticado con más edad en la segunda mitad del estudio, 54,5 (18,4) vs 62,7 (20,8), p<0,001. Los pacientes >65 años son los que acumulan un mayor número de casos (67%). Los diagnósticos se incrementaron en la segunda década pero sin significación estadística tanto en IA como IAPE. Entre 2005-2014 hubo una disminución de SMD (16,72% vs 11,59%, p<0,05) y un incremento en SMP Ph+ (5,96% vs 7,59% p<0,05) respecto a la década previa. En el análisis por subáreas (Tabla 2), la IAPE de las distintas zonas, refleja las diferencias entre la subárea urbana de Plasencia y el resto, así como la mayor IAPE de mielomas en el valle del Jerte.

Conclusiones: La mayoría de las NH se diagnostican en hombres mayores de 65 años, predominando las neoplasias linfoides. El área urbana (Plasencia) tiene la mayor IAPE en gran parte de las patologías. Los mielomas son más incidentes en el valle del Jerte. Dado el envejecimiento de la población cabe esperar un incremento de las NH en los próximos años y los recursos deberán distribuirse conforme a la incidencia esperada.

CO-089

VALORACION GERIATRICA ABREVIADA EN ONCOHEMATOLOGIA: UTILIDAD Y APLICABILIDAD. RESULTADOS DE UNA ENCUESTA REALIZADA POR EL GRUPO ESPAÑOL DE HEMATOGERIATRIA

Lavilla Rubira Maria Esperanza¹, Sánchez-Majano José Luis², Moreno Atanasio Carolina³, Córdoba Mascaño Raúl⁴, Boqué Genovard Concepción⁵

¹Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, ²Hospital San Juan de Alicante, ³Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, ⁴Fundación Jiménez Díaz, Madrid, ⁵Hospital Duran i Reynals, Barcelona

Introducción: El progresivo envejecimiento de la población y la existencia de tratamientos cada vez más eficaces en las enfermedades oncohematológicas determinan la necesidad de implementar una valoración geriátrica (VG) en los pacientes mayores, pero la VG integral requiere un tiempo del que no se dispone habitualmente. El Grupo Español de Hematogeriatría (GEHEG) tiene el proyecto de realizar un Registro de VG abreviada (VGA) utilizando la escala GAH y la escala de morbilidad CIRS-G.

Métodos: En el curso del II Simposio anual del GEHEG se llevó a cabo una encuesta entre los inscritos para recabar su opinión sobre la utilidad, factibilidad y requerimientos de dicho Registro. La encuesta fue contestada por 48 inscritos, de los que 38 eran hematólogos (h): mediana de edad 42 años (28-62), el 57,9% con experiencia >10 años; actividad en Hospital Universitario 76%, con tamaño de plantilla variable: =5 h, 24%; 6-10 h, 39%; =11 h, 37%.

Resultados: Utilidad de VGA: para el 97% al inicio de tratamiento, pero también 79% al finalizarlo y 71% al diagnóstico. Recursos disponibles: Hematogeriatría designado 37%, acceso a Geriatra 53%, apoyo de Enfermería 27% (ningún Servicio <5 h). Idoneidad del Registro: Los encuestados se han manifestado de forma casi unánime (>90%) a favor de la utilización de GAH y CIRS-G, y realizar el Registro electrónico con actualización anual. La cuestión de quién debe realizar la escala CIRS-G es la que genera mayor discrepancia (para el 53% debe ser el médico, pero este porcentaje se reduce al 22% en los centros con <5 h). No se ven dificultades para conseguir la aprobación del Comité Ético ni para obtener el consentimiento informado de los pacientes. Factibilidad del Registro (recursos, tiempo): claramente factible para el 26%, y 34% de forma condicionada. Formación: El 66% manifiesta necesidad de recibir formación previa para la escala GAH, y el 82% para CIRS-G. Análisis: mayoritariamente (>85%) se desea realizar el primer análisis al año, y a ser posible separado por patología y por familias terapéuticas.

Conclusiones: El proyecto de Registro del GEHEG es apoyado de forma casi unánime por los encuestados, que suponen un colectivo especialmente sensibilizado sobre la implicación geriátrica en la patología he-

matológica. Sin embargo, la encuesta muestra también las limitaciones: necesidad de formación, escasez de tiempo, poca disponibilidad de apoyo por parte de enfermería y geriatras; ello determina que el 40% de los encuestados consideren el proyecto poco factible. Por ello, desde el GEHEG debe trabajarse para facilitar el acceso a las herramientas y a una formación específica que aseguren la óptima participación en el Registro del mayor número de centros posible.

CO-090

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA SEDACION CONSCIENTE ASOCIADA A ANESTESIA LOCAL PARA EL CONTROL DE LA ANSIEDAD Y EL DOLOR EN LOS ASPIRADOS/BIOPSIAS DE MÉDULA ÓSEA FRENTE A ANESTESIA LOCAL

Ballesteros Andrés Mónica¹, Redondo Velao Sara, González-Arias Elena, Penalva Moreno María José, Solán Blanco Laura, Churruca Sarraqueta Juan, Pradillo Fernández Virginia, Bailén Almorox Rebeca, Pérez Sánchez Isabel, Pérez Rus Gloria, Anguita Velasco Javier, Díez-Martín José Luis

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. H. G. U. Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: La complicación más frecuente de la técnica de aspirados/biopsias de médula ósea (AMO/BMO) es el dolor pese al uso de anestesia local (AL). No existen guías formales para el uso previo de analgesia y ansiolíticos, siendo los procedimientos variables según los centros. Tampoco existe evidencia que haya testado el AMO/BMO con las técnicas de sedación actuales.

Métodos: Realizamos un estudio observacional retrospectivo de nuestra experiencia, tras la puesta en marcha de un protocolo asistencial consensuado con el Servicio de Anestesia para la realización de los AMO/BMO bajo sedación consciente asociado a anestesia local (SC), y su comparación con la realización de nuestra práctica habitual con AL.

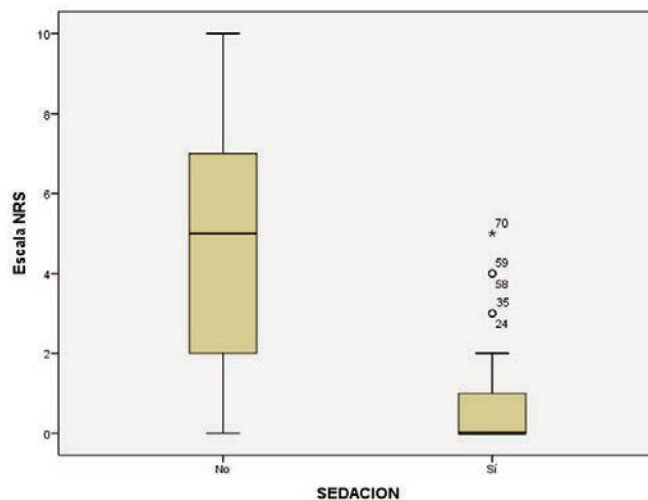


Figura 1: Comparación del dolor medido según escala NRS (Numeric Rating Scale) entre los grupos. Grupo con anestesia local (AL) [No] versus Sedación consciente asociado a anestesia local (SC) [Si]

Figura 1.

Resultados: Desde Enero 2014 a Septiembre 2015, se han programado 93 pacientes a SC, finalmente se ha realizado a 86 (92,4%). Pese a que 34/86 han presentado riesgo quirúrgico elevado por la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA 3-4), ninguno precisó de consulta previa de anestesia ni suspensión por este motivo. La experiencia previa con el procedimiento no ha influido en la inclusión a SC, ansiedad ni dolor experimentado. En el grupo de AL, no hemos encontrado relación entre dolor, sexo, edad ni tiempo invertido. En comparación con AL, se han incluido a SC más mujeres sin diferencias en edad. La media del dolor, según escala NRS, en el grupo de SC ha sido 0,58 (1,13) frente a 4,47 (2,69) en AL (p<0,001) (Figura 1). Los pacientes bajo SC han demostrado un menor estado de ansiedad en relación con AL (p<0,001) (Figura 2), sin diferencias con el rasgo de ansiedad. Se han empleado diversidad de pautas para SC, analizándose las cuatro más empleadas: midazolam, fentanilo y propofol; propofol; propofol y fentanilo; midazolam y propofol. Las pautas que contienen midazolam incrementan el tiempo ne-

cesario de recuperación post-sedación ($p=0,008$), sin diferencias en el control del dolor, estado ni rasgo de ansiedad. Todas se han mostrado seguras sin efectos secundarios destacables. La pauta sedativa óptima sería la asociación de propofol y fentanilo. La media del tiempo invertido en SC ha sido 2:50 (0:54) h, la mayor parte invertido en recuperación post anestésica, en AL ha sido 0:14 (0:05) h. Respecto a la estimación de los costes, en el procedimiento bajo SC ha sido 209,28 (56,64) euros y 23,51 (6,81) euros en AL.

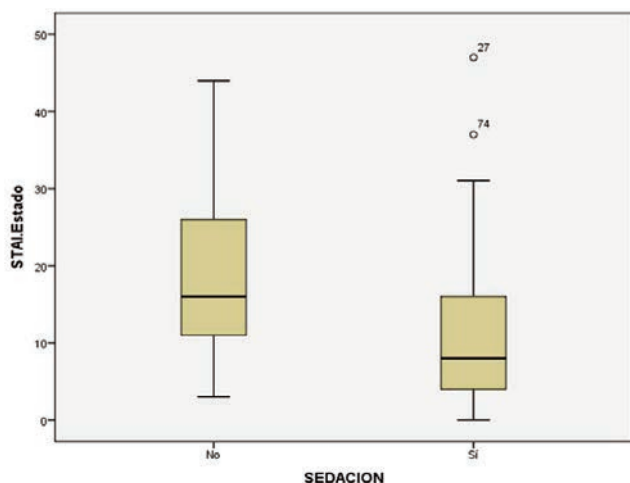


Figura 2: Comparación del estado de ansiedad según el inventario STAI (State-Trait Anxiety Inventory) entre los grupos. Grupo con anestesia local (AL)(No) versus Sedación consciente asociado a anestesia local (SC) (Si)

Figura 2.

Conclusiones: La SC se muestra significativamente eficaz para el control del dolor y el estado de ansiedad frente a AL. Mediante un protocolo asistencial, con una selección adecuada de los pacientes, independiente de riesgo quirúrgico mediante ASA, es un procedimiento planificable y seguro, sin necesidad de valoración previa en consulta de anestesia. La diversidad de pautas empleadas para SC es consecuencia de la ausencia de guías clínicas y también refleja la necesidad de estandarizar esta estrategia. La principal limitación es la infraestructura necesaria y el incremento de costes, subsidiarios de optimización, fundamentalmente en el tiempo de recuperación post-anestésica.

CO-091

EXPERIENCIA DE LOS CENTROS ESPAÑOLES CON LA ACREDITACIÓN JACIE (JOINT ACCREDITATION COMMITTEE ISCT-EBMT)

Jiménez Lorenzo María-José¹, Ferrá Coll Christelle¹, Díaz Pérez Miguel-Ángel², Cabrera Marín José-Rafael³, Querol Giner Sergi⁴, De Arriba de la Fuente Felipe⁵, Moratalla López Lucía⁶, Serrahima Mackay Anna⁷, Díaz de Heredia Cristina⁸, Conde Cena María-Carmen⁸, Torres Juan Marta⁹, Esquirol Sanfeliu Albert¹⁰, Calabuig Muñoz Marisa¹¹, Morgades de la Fe Mireia¹, Ribera Santasusana Josep-María¹

¹Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Hospital Germans Trias i Pujol Badalona,

²Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid, ³Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid, ⁴Banc d Sang i Teixits. Barcelona,

⁵Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia, ⁶Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Granada, ⁷Hospital Clinic. Barcelona, ⁸Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona, ⁹Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca, ¹⁰Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona,

¹¹Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

Introducción: JACIE fue creada en el año 1997; la primera inspección se efectuó 2 años después. En España hubo una experiencia piloto en el año 2002 en la que se acreditaron 4 centros. El objetivo de este estudio fue describir la experiencia de los centros que se han acreditado en España desde el año 2002 hasta el año 2015.

Métodos: En enero de 2016 se contactó con los responsables de calidad de los 17 centros españoles que han sido acreditados por JACIE. Se excluyeron 2 de los centros de la experiencia piloto que no se re-acreditaron

cuando caducó la acreditación inicial. Se recogieron, mediante una encuesta, datos generales del centro, estado actual de la acreditación, personal implicado en el Plan de Gestión de Calidad (PGC) y ventajas y desventajas de la implantación de un PGC.

Resultados: Contestaron 11/17 (65%) centros. Ocho centros (73%) tenían programas mixtos (clínica, obtención y manipulación), 2 (18%) unidades clínicas y 1 (9%) unidad de obtención y manipulación. Tenían la acreditación vigente 8 centros (73%) y todos tenían previsto re-acreditarse. En 8 centros la mediana de tiempo transcurrido desde el comienzo de la implantación del PGC hasta la auditoría externa JACIE fue de 20 [12; 34] meses. En 6/11 (54%) centros la gestión del PGC recaía en un único profesional y solo 4/11(36%) disponían de técnico de calidad. Seis centros (54%) contaron con la ayuda de una empresa externa para la implantación del PGC. Los responsables de calidad valoraron, en una escala de 0 a 10, la implicación (mediana [extremos]) de: institución 7 [2; 10], personal facultativo 7,5 [3; 10], personal de enfermería 7[3; 10] y personal técnico de laboratorio 7 [3; 10]. Han realizado, al menos una publicación/comunicación sobre JACIE 6/11 (54%). La media de cumplimiento de objetivos (para 7 centros) e indicadores de calidad (para 8 centros) fue de 74% y 85% respectivamente. Los puntos positivos de tener implantado un PGC fueron: estandarización de procesos del TPH 8/11 (73%), análisis de los resultados del programa y auditoría de los procesos 8/11(73%) y establecimiento de un sistema de detección de errores e implantación de acciones de mejora 6/11(54%). Los problemas más frecuentes que refirieron los centros fueron: la inversión de tiempo extra 9/11 (82%), aumento en la gestión documental 6/11 (54%) y de la burocracia 5/11 (45%). Los estándares JACIE que más costaron cumplir por los centros fueron los relacionados con la formación 5/11(45%) y con la gestión documental (actualización y documentación externa) 4/11 (36%). Las principales dificultades que los responsables de calidad refirieron fueron la obtención de financiación y el apoyo de la dirección 8/11 (73%) y la implicación y motivación del personal 7/11 (64%)

Conclusiones: La mayoría de centros con acreditación JACIE no disponían de ayuda externa ni de expertos en la gestión de calidad. El desarrollo de un PGC se valoró positivamente y permitió la estandarización y análisis sistemático del proceso del TPH. La obtención de financiación y la implicación de las instituciones son los principales aspectos a mejorar.

Banco de sangre y práctica transfusional

CO-092

ANÁLISIS DE COSTES ECONÓMICOS Y SOCIALES DE LA MORBI-MORALIDAD ASOCIADA A LAS TRANSFUSIONES DE HEMODERIVADOS EN ESPAÑA

Ribed Sánchez Borja, Varea Díaz Sara, González Gaya Cristina, Corbacho Fabregat Carlos, Bule Farto Isabel, Pérez de Oteyza Jaime

HM Hospitales

Introducción: Aunque las transfusiones de hemoderivados pueden salvar vidas, éstas han mostrado efectos adversos (EA) que aumentan la morbilidad y mortalidad de los pacientes. El objetivo de nuestro trabajo es analizar los costes de salud y sociales asociados a la morbimortalidad de las transfusiones, y evaluar su impacto económico en los últimos años en España.

Métodos: Se han estudiado de manera retrospectiva los EA relacionados con la transfusión [grado de imputabilidad =2, (I=2)] recogidos en el documento de hemovigilancia nacional desde 2010 hasta 2014. Utilizando el programa DRGfingerTM, y basándose en la información ofrecida por el Manual de descripción de los GRD de Osakidetza, los diagnósticos de los EAs se codificaron con la clasificación internacional de enfermedades en su novena revisión, CIE-9 (Tabla 1). Los costes sanitarios directos se han obtenido de la información de costes dispuesta por el Ministerio de Sanidad español. Y los costes sociales y la mortalidad relacionada con los EA se han obtenido mediante métodos de capital humano y salarios hedónicos.

Tabla 1.

Tabla 1. Se muestran las reacciones adversas recogidas en el documento de hemovigilancia definidas según la 9ª edición de la clasificación internacional de enfermedades (CIE-9) y la codificación según los CIDR.

| DESCRIPCIÓN EN INFORME HEMOVIGILANCIA | CODIGO DE DESCRIPCIÓN DE-9 | GRD | DESCRIPCIÓN GRD AP-21 |
|--|----------------------------|-----|---|
| Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (S-EPART) | 518.7 | 302 | OTROS DIAGNOSTICOS DE APARATO RESPIRATORIO SIN CC. |
| Hemolisis no tóxico CC | 795.02 | 399 | ERRORES INMUNOS DEL METABOLISMO. |
| Reacción hemolítica transfusional (S-RIH) | 999.80 | | |
| Abdominalización no tóxico CC | 996.6 | | |
| Reacción hemolítica transfusional (S-RIH) | 996.7 | 395 | TRASTORNOS DE LOS HEMATIÓCIDOS |
| Edema pulmonar cardiogénico (S-EPIC) | 999.81 | | |
| Púrpura (purpura) (S-PPF) no hay CC | 787.41 | 397 | TRASTORNOS DE COAGULACION. |
| Infección febril (S-RIH) | 790.66 | 439 | FEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO (EDAD >17 CONCC). |
| Infección vírica transmitida por transfusión (S-INT) no hay CC | 079.99 | 425 | OTROS DIAGNOSTICOS DE ENFERMEDAD INFECCIOSA Y PARASITARIA |
| Reacción alérgica (S-RA) no marca CC | 999.41 | 447 | REACCIONES ALÉRGICAS (EDAD >17) |
| Infección bacteriana transmitida por transfusión (S-IBT) CC mayor no hay menor | 710.7 | 580 | INFECCIONES Y PARASITOSIS SISTEMICAS EXCEPTO SEPTICEMIA CON CC MAYOR |
| Enfermedad del injerto contra el huésped CC mayor no hay menor | 773.5 | 574 | TRASTORNOS DE SANGRE, ORGANOS HEMATOPOYÉTICOS E INMUNOLÓGICOS CON CC MAYOR. |

Tabla 2.

Tabla 2: Tabla resumen que muestra los datos del estudio analizando el periodo 2010-2014 tras la revisión del último informe de Hemovigilancia nacional publicado. Se muestran los datos de los costes directos asociados a la transfusión, los indirectos sociales calculados por el número de jornadas laborales perdidas de baja laboral y los costes sociales atribuibles a los fallecimientos en relación con una transfusión.

| | Año 2014 | Año 2013 | Año 2012 | Año 2011 | Año 2010 |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Costes reales (directos + sociales) (€) | 11.217.527 € | 16.943.588 € | 16.727.173 € | 12.842.949 € | 15.762.099 € |
| Costes de salud directos asociados a EA relacionados con la transfusión (€) | 3.987.406 € | 3.048.763 € | 3.264.800 € | 2.899.094 € | 2.969.343 € |
| Costes sociales de los días de hospitalización (€) | 432.961 € | 319.466 € | 247.253 € | 224.485 € | 241.236 € |
| Costes sociales de mortalidad (€) | 6.797.160 € | 13.575.360 € | 13.215.120 € | 9.719.370 € | 12.551.520 € |
| Número de muertes asociadas a EA transfusional | 2 | 4 | 4 | 3 | 4 |
| Coste de salud por cada transfusión (€) | 2,13 € | 1,60 € | 1,70 € | 1,47 € | 1,48 € |
| Coste social de la jornada laboral perdida por transfusión (€) | 0,23 € | 0,17 € | 0,13 € | 0,11 € | 0,12 € |
| Coste social de la mortalidad por cada transfusión (€) | 3,63 € | 7,14 € | 6,88 € | 4,94 € | 6,27 € |
| Coste real asociado a cada transfusión (efecto adverso + costes sociales) (€) | 5,99 € | 8,91 € | 8,70 € | 6,52 € | 7,87 € |

Resultados: Se realizaron 1.872.193 transfusiones en 2014, se notificaron 2.933 EA, de los cuales 1509 tuvieron un I=2, frente a las 2.003.327 transfusiones de 2010, de las que se notificaron 1592EA con I=2 sólo 892. Se observa una tendencia general de disminución de transfusiones indicadas (incremento interanual de -1.68%) con un aumento claro en la notificación de EA hasta casi duplicar su presencia en el año 2014 (Tabla 2). En el año 2014 el coste sanitario total de los EA fue de 11.217.527€, suma de costes sanitarios directos (3.987.406€), costes sociales por jornadas perdidas (432.961€) y costes asociados a la mortalidad (6.797.170€). La imputación total por trasfusión se contabilizó por tanto en 5.99€, suma de 2.13€, 0.23€ y 3.63€ para los costes sanitarios directos, de jornadas perdidas y mortalidad respectivamente. En la tabla adjunta (Tabla 2) se refleja la tendencia de estos costes de los últimos 5 años.

Conclusiones: Los EA derivados de la transfusión de hemoderivados, sobretodo, los que asocian mayor morbimortalidad, suponen un aumento anual de los costes y representan un problema grave para el Sistema Nacional de Salud. El aumento de la notificación de los EA nos alertan para diseñar futuras estrategias de transfusión y para implantar políticas en el ahorro de sangre.

CO-093

PRODUCCIÓN DE ISOHEMAGLUTININAS TRAS TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA Y CORDÓN UMBILICAL CON INCOMPATIBILIDAD ABO MENOR

Saus Carreres Ana, Solves Alcaina Pilar, Osorio Zuluaga Julieta, Guinot Segarra Marta, Carpio Martínez Nelly, Sanz Alonso Miguel Ángel

Hospital La Fe

Introducción: La incompatibilidad ABO entre donante y receptor ocurre en un 30-40% y más de un 50% de los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TSP) y trasplante de sangre de cordón (TSCU), respectivamente. En un 15-20% de los TSP HLA compatibles se presenta una disparidad ABO. La incompatibilidad menor ABO se define cuando el donante presenta o puede producir iso-hemagglutininas (IH) directas contra los antígenos eritrocitarios del receptor. El hecho de que el cordón contenga predominantemente células B naíve puede suponer diferencias en la producción de IH en pacientes sometidos a TSCU, TSP o médula ósea. Algunos autores han publicado la falta de producción de IH tras un TSCU con incompatibilidad menor ABO (Snell, Bone marrow Transplant, 2006).

Objetivos: Nuestro objetivo fue estudiar las IH tras el TSP o TSCU con incompatibilidad ABO para evaluar si existen diferencias entre ellos. **Métodos:** Se determinaron los títulos de IH en pacientes sometidos a TSP y TSCU con incompatibilidad menor ABO. De manera retrospectiva, se revisaron los pacientes vivos a los que se les realizó un trasplante ABO incompatible y se determinó la presencia y título de IH.

Resultados: Se revisaron 32 pacientes, 16 sometidos a TSP y 16 a TSCU. Los pacientes sometidos a TSCU pertenecían al grupo A (n=11) y grupo B (n=5), el donante fue O en todos los casos. La mediana (y rango) de días desde el TSCU hasta la determinación de IH fue 1393 (132-5067). Todos excepto un paciente (3348 días tras TSCU) desarrollaron las IH del donante, pero no IH frente a los eritrocitos del receptor. Un paciente A positivo, que recibió un TSCU O positivo 10 años antes, fue por error transfundido con sangre del grupo ABO del receptor (A positivo), sin ningún efecto adverso. Sin embargo, después de la transfusión el título de anti-A aumentó a 2024. Este es el único caso en el que se detectó IH frente a los eritrocitos del receptor. 10 pacientes de los que recibieron un TSP desarrollaron IH del donante, pero ninguno desarrolló IH frente a grupo ABO del receptor. 6 pacientes del grupo AB que recibieron células progenitoras hematopoyéticas de SP de los grupos O (n=1), A (n=2) o B (n=3) no desarrollaron ningún tipo de IH. La mediana (y rango) de días desde el trasplante hasta la determinación de IH fue 597 (88-3217).

Conclusiones: En contra de lo anteriormente publicado, la mayoría de los pacientes con TSCU desarrollaron IH del donante. De acuerdo con nuestros datos, mientras que el grupo hemático ABO cambia al grupo ABO del donante, los pacientes sometidos a TSP o TSCU mantienen su grupo ABO sérico. No se producen IH frente a los eritrocitos del receptor, probablemente debido al desarrollo de tolerancia de las células B o al tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, si se expone al paciente a una alta cantidad de antígeno ocurre una respuesta inmune desarrollando IH frente al receptor.

CO-094**EVALUACIÓN DE LA ALOINMUNIZACIÓN ANTI-D EN EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS ALOGÉNICOS RH (D) INCOMPATIBLE EN UN HOSPITAL TERCIARIO**

Guinot Segarra Marta, Solves Alcaina Pilar, Osorio Zuluaga Julieta, Saus Carreres Ana, Freiria Alberte Carmen, Santiago Balsera Marta, Villalba Valenzuela Ana, Carpio Nelly, Sanz Alonso Miguel Ángel

La Fe

Introducción: En el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (TPH) es necesario realizar un tipaje de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) para valorar la compatibilidad entre donante y receptor. Sin embargo, la incompatibilidad de grupo ABO y Rh no contraindican el TPH, aunque pueden producir complicaciones inmunes. El objetivo es establecer la prevalencia de aloanticuerpos anti-D en el TPH Rh (D) incompatible, así como la repercusión posterior.

Material y método: Se han revisado de manera retrospectiva todos los pacientes sometidos a TPH Rh (D) incompatible recogidos en la base de datos informatizada del hospital La Fe desde el año 2000 hasta 2015. Se ha considerado compatibilidad menor Rh (D) aquellos casos con receptor Rh (D) positivo y el donante Rh(D) negativo, y incompatibilidad mayor en los casos con receptor Rh(D) negativo y el donante Rh(D) positivo. Se ha utilizado el software SPSS para el análisis estadístico.

Resultados: Revisamos 179 pacientes, de los que 87 tenían incompatibilidad mayor de Rh(D). La mediana de edad era de 41 años (18-63), siendo 36 mujeres y 51 varones todos con escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) negativo previo al TPH. El tipo de TPH más frecuente fue el de cordón umbilical (TSCU) con una frecuencia de 48% (n=42) seguido del trasplante de sangre periférica emparentado (TSPE) 12% (n=11). La patología principal que motivó el trasplante fue Leucemia Mieloblástica aguda (33%) y Leucemia Linfoblástica aguda (17%). Con una mediana de seguimiento de 288 días, el 40% de pacientes están vivos (n=35). En 2 casos (2'29%) se detectó un anti-D después del TPH. En un caso se observó a los 6 meses después del TSPE realizado por mieloma múltiple, a un título de 1/4. La paciente falleció a las 12 meses del TPH. El segundo anti-D se detectó en un paciente afecto de mielofibrosis que recibió un TPH de hermano HLA-idéntico. El aloanticuerpo se objetivó 5 meses después, a un título de 1/2. En ese momento el paciente presentaba una quimera mixta con predominio del receptor (ADN donante 17%), perdiéndose su seguimiento por traslado a otro centro. El grupo de pacientes con incompatibilidad menor (92) tenían una mediana de edad de 43 años (entre 10 y 55), 33 mujeres y 59 varones todos con EAI negativo previo al TPH. En este grupo el tipo más frecuente de TPH también fue TSCU en 53% (n=49) y TSPE en 21% (n=19). La patología más frecuente fue la misma que en el grupo anterior, LMA en 46% (n=42) y LLA en 21% (n=19). Con una mediana de seguimiento de 217 días, 46 pacientes (50%) están vivos. Únicamente se detectó en 1 paciente un Anti-E a los 6 meses del trasplante sin repercusión clínica.

Conclusiones: La prevalencia de aloinmunización anti-D en el TPH Rh(D) incompatible es muy baja, y similar a lo referido en la literatura que oscila entre el 0% y el 10%. En nuestra experiencia la aloinmunización se ha producido en pacientes que recibieron un TPH de sangre periférica y no ha ocurrido en ningún paciente que recibió TSCU.

CO-095**EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DE PLERIXAFOR Y G-CSF EN EL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TAPH) DE SANGRE PERIFÉRICA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE (MM)**

Zanabli Al-Sibai Joud, Morais Bras Lucía Rita, García Gala José María, Martínez Revuelta Eva, González Rodríguez Ana Pilar, González Huerta Ana Julia, González Muñoz Soledad, Palomo Moraleda María Del Pilar, Arias Fernández Tamara, Solano Tovar Jackeline, Argüello Junquera María, Martínez Caballeira Daniel, Ávila Idrovo Laura Francisca, García Menendez-Tevar Francisco

Hospital Universitario Central de Asturias

Introducción: El uso de Plerixafor es eficaz en la movilización de precursores hematopoyéticos. Existen pocos estudios que comparen los resultados de la estrategia de usar G-CSF frente a la combinación de Plerixafor y G-CSF.

Métodos: Se analizaron los datos referidos a la movilización e injerto en 2 grupos de pacientes (grupo P/G-CSF: movilizados con Plerixafor y

G-CSF; grupo G-CSF: movilizados sólo con G-CSF) con MM que realizaron TAPH entre 2009 y 2015. La dosis de G-CSF en ambos casos fue de 5µg/kg/12hs. Las aféresis se programaron en el día +5. Se añadió Plerixafor (0,24mg/Kg) si la cifra de células CD34+ en el día +4 o en el día de la aféresis era <10/µL o el número de células CD34+ había sido <1x106/Kg a la primera aféresis. Se analizaron datos referidos a: situación de la enfermedad en el momento de movilización, líneas de tratamiento recibidas, tratamiento con IMiD, células CD34+ obtenidas e infundidas, aféresis realizadas, tiempo en alcanzar injerto de neutrófilos y plaquetas, trasfusiones realizadas y días de estancia. El acondicionamiento y el tratamiento de soporte fueron similares en ambos grupos.

Tabla 1.

| | P/G-CSF | G-CSF | Valor de p |
|--|------------|------------|-----------------------|
| NEUTRÓFILOS ≥ 500/µL (días) | 11.78±1.38 | 12.52±2.55 | No significativo (NS) |
| NEUTRÓFILOS ≥ 1.000/µL (días) | 12.56±2.55 | 12.78±1.25 | NS |
| PLAQUETAS ≥ 20.000/µL (días) | 13.40±2.08 | 12.71±2.14 | NS |
| PLAQUETAS ≥ 50.000/µL (días) | 16.06±1.5 | 15.54±2.03 | NS |
| TRANSFUSIÓN CONCENTRADO DE HEMATÍES (nº) | 2.13±1.79 | 1.52±1.15 | NS |
| TRANSFUSIÓN POOL DE PLAQUETAS (nº) | 4.74±0.6 | 4.17±3.06 | NS |
| ESTANCIA HOSPITALARIA (días) | 19.13±4.6 | 20±3.81 | NS |

Resultados: Se realizó un estudio retrospectivo en donde se analizaron 48 pacientes, 24 en cada grupo seleccionados por edad y sexo (grupo P/G-CSF: 13 varones y la mediana de edad 60.9 años; grupo G-CSF: 15 varones y 60.7 años). En el grupo P/G-CSF, 17 pacientes habían recibido =2 líneas de tratamiento frente a 9 en el grupo G-CSF (p=0.046). Los pacientes del grupo P/G-CSF acudían a la movilización con una peor respuesta de la enfermedad al tratamiento (p=0.023). En el grupo P/G-CSF, 15 pacientes (62.5%) estaban en remisión completa (RC) o muy buena respuesta parcial (MBRP), 7 respuesta parcial (RP) y 2 no habían obtenido respuesta. En el grupo G-CSF, 20 pacientes (83.3%) habían alcanzado RC o MBRP y el resto RP. El grupo P/G-CSF precisó un mayor número de aféresis: el 70,8% necesitaron =2 sesiones de aféresis, frente al 16.6% en el grupo G-CSF (p<0.001). La media de células CD34+ obtenidas en el grupo P/G-CSF fue inferior que en el grupo G-CSF (2.92 vs 4.98 x106/Kg); al igual que la mediana de células CD34+ infundidas (2.4 vs 3.55 x106/Kg) (p<0.001). Resultados del injerto:

Conclusiones: Los datos del injerto en los pacientes movilizados con Plerixafor fueron similares a los que se movilizaron únicamente con G-CSF a pesar de que su situación de la enfermedad previa a la movilización fuera más desfavorable y la celularidad en CD34+ del producto infundido fuera inferior. Posiblemente, una diferente composición celular del producto resultante de la movilización con Plerixafor, descrito en algunos estudios, tenga impacto en el injerto.

CO-096**LA CONTAMINACIÓN DE CÉLULAS TUMORALES EN EL MATERIAL DE AFÉRESIS NO PREDICE LA EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO**

Sola Maria, Revilla Nuria, Ortuño Francisco, Jerez Andrés, Heras Inmaculada, Iniesta Pastora, López-Godino Oriana, Serma Muñoz María José, Chen-Liang Tzu H, Sánchez Fuentes Ana, Fernández-Caballero Mariana, García-Malo María Dolores, Vicente Vicente, De Arriba Felipe, Lozano María Luisa

Hospital Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, IMIB

Introducción: El uso de altas dosis de quimioterapia seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), ha mejorado el pronóstico de pacientes con mieloma múltiple (MM) y discrasia de células plasmáticas. Sin embargo, existe controversia sobre el efecto de la infusión de células plasmáticas (CP) atípicas en el producto de aféresis.

Pacientes y Métodos: Se analizaron retrospectivamente 120 pacientes, diagnosticados de MM entre Junio de 2003 y Febrero de 2016, sometidos a TAPH en el Hospital Morales Meseguer. Fueron analizadas las CP en el material de aféresis mediante citometría de flujo, utilizando los anticuerpos monoclonales CD38, CD138, CD19 y CD45, y se calculó el ratio de CP atípicas: típicas (A:T). Se determinó el estado de la enfermedad, estadio Durie-Salmon, parámetros biológicos y % morfológico de CP en médula ósea (MO) pre-TAPH y en el día +100, y el esquema de movilización. Los datos fueron analizados con SPSS v20.

Resultados: Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1. Los pacientes con mejor respuesta pre-TAPH (RC o MBRP), presenta-

ron una mediana menor de CP atípicas en el material de aféresis, cuantificadas como la ratio CP A:T, que aquéllos con peor respuesta (RP, EE, PD), pero dichas diferencias no fueron significativas (0,4;0-8,0 vs 1;0-16,6; p=0,28). Asimismo, se observó una diferencia no significativa (p=0,251) en la cantidad de CP atípicasx10⁶/kg contenidas en el inóculo de pacientes con mejor respuesta pre-TAPH (0,06;0-3,06) y aquellos con peor (0,08;0-16,00). No hubo diferencias entre el tipo de movilización (G-CSF vs QT+G-CSF) y el grado de contaminación de la aféresis (ratio A:T, mediana) (0,5;0-16,6 vs 0,8;0-2,0; p=0,86). Existe una tendencia estadística entre el grado de infiltración de CP en MO pre-TAPH y la detección de CP atípicas en el injerto (p=0,06). De los parámetros biológicos analizados, únicamente la proteinuria total pre-TAPH se ha relacionado con la detección de CP atípicas en aféresis (p=0,03). En el día +100, el 94% de los pacientes en RC o MBRP mantenía la respuesta, y el 49% de los pacientes en RP, EE o PD, alcanzaron RC o MBRP (p=1,24-7). No se ha demostrado asociación entre el contenido de CP atípicas en el injerto y la respuesta al +100. El% de CP atípicas pre-TAPH en MO se ha relacionado significativamente con la respuesta al +100 (RC o MBRP vs RP, EE, PD), p=0,003, así como el componente monoclonal pre-TAPH (p=4,03-7).

Tabla 1.

| TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | |
|---|------------|
| Mediana de edad en años (rango) | 60 (30-70) |
| Sexo | |
| • Varones (%) | 55 (45,8) |
| • Mujeres (%) | 65 (54,2) |
| Tipo de discrasia de células plasmáticas, n (%) | |
| • Mieloma múltiple IgG | 66 (55,0) |
| • Mieloma múltiple IgA | 28 (23,3) |
| • Mieloma múltiple de Bence Jones | 15 (12,5) |
| • Leucemia de células plasmáticas | 5 (4,2) |
| • Otros: Mieloma múltiple no secretor o plasmocitoma | 6 (5,0) |
| Estadio de Durie-Salmon, n (%) | |
| • Estadio I | 10 (8,3) |
| • Estadio II | 36 (30,0) |
| • Estadio III | 64 (53,3) |
| • Otros (leucemia de plasmáticas o plasmocitoma) | 10 (8,3) |
| Estado de la enfermedad antes del trasplante, n (%) | |
| • Remisión completa | 36 (30,0) |
| • Muy buena respuesta parcial | 19 (15,8) |
| • Respuesta parcial | 55 (45,8) |
| • Enfermedad estable | 9 (7,5) |
| • Progresión | 1 (0,8) |
| Tipo de movilización de progenitores hematopoyéticos, n (%) | |
| • G-CSF | 87 (72,5) |
| • Quimioterapia (QMT) y G-CSF | 33 (27,5) |

Conclusiones: Mientras que la cantidad de CP atípicas residuales en MO pretrasplante influye en la situación de la discrasia de CP en el día +100 postrasplante, esta no parece afectarse por la cantidad de CP con fenotipo atípico que son infundidas. Estos datos apoyan que son las células residuales persistentes *in vivo*, y no las reintroducidas en el inóculo, la fuente de recaída en MM.

Terapia celular

CO-097

LAS CÉLULAS MESEQUIMALES HUMANAS MIGRAN A LA GLÁNDULA LAGRIMAL Y DISMINUYEN EL INFILTRADO INFLAMATORIO LINFOIDE EN UN MODELO MURINO DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR OCULAR

Sánchez-Abarca Luis Ignacio¹, Martín Elisabeth², Ramos Teresa L¹, Martínez-Carrasco Rafael³, Rodríguez Concepción¹, Gómez de la Torre Ana¹, Borrajo Javier⁴, Preciado Silvia¹, Rico Ana¹, Ortega Rebeca¹, Moreno Haidy¹, Blanco Belén¹, Muntión Sandra¹, Velasco Almudena³, Aijón José⁵, Sánchez-Guijo Fermín¹, Hernández-Galilea Emiliano², Del Cañizo Consuelo¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca., ²Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Salamanca., ³Dpto. Biología Celular y Patología. Instituto de Neurociencias de Castilla y León. Salamanca., ⁴Dpto. de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico. Servicio de apoyo a la investigación, Universidad de Salamanca (Nucleus), ⁵Dpto. Biología Celular y Patología. Facultad de Medicina. IBSAL. Salamanca.

Introducción: El síndrome de ojo seco secundario a la enfermedad injerto contra receptor ocular (EICRo) constituye una complicación que afecta de forma grave a la superficie ocular y para la que actualmente no existe tratamiento eficaz. En este contexto, las células mesenquimales humanas (hMSC) administradas por vía subconjuntival podrían ser una estrategia terapéutica atractiva debido a sus propiedades reparadoras, anti-inflamatorias e inmunomoduladoras.

Métodos: Para generar EICR se irradiaron letalmente (850 cGy) 20 ratones BALB/c que recibieron a continuación 5x10⁶ células mononucleadas de médula ósea (MO) y 5x10⁶ esplenocitos de 6 ratones donantes C57BL/6. En el día +10 postrasplante, 2x10⁵ hMSC transducidas con el vector pLV-CMV-Luc2-ires-GFP se administraron por vía subconjuntival en el ojo derecho del ratón receptor. Con una periodicidad semanal y mediante bioluminiscencia en un equipo Xenogen IVIS50, se realizó el seguimiento celular de las hMSC transducidas tras la administración de luciferina intraperitoneal a los ratones trasplantados. Asimismo, tras 10 y 30 de la inyección subconjuntival se sacrificaron los animales receptores y se realizó un estudio inmunohistoquímico de la glándula lagrimal para la detección de hMSC que se identificaron por la expresión de GFP y mitocondria humana junto a una cuantificación de la infiltración linfóide por células T procedentes del donante mediante citometría de flujo (H2Db FITC/H2Dd PE/CD3 PerCP-Cy5.5/CD45 APC).

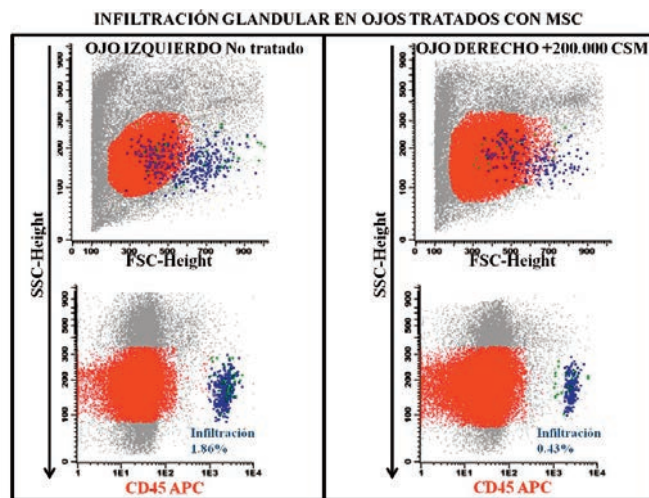


Figura 1

Figura 1.

Resultados: En todos los ratones con EICRo se constató la infiltración linfóide CD3+/CD45+/H2Db+ por linfocitos T de los ratones donantes. En el ojo derecho de los animales tratados por vía subconjuntival con hMSC transducidas se comprobó la presencia de estas células por bioluminiscencia durante un periodo de seguimiento de 5 semanas. Ade-

más, mediante inmunohistoquímica se verificó la presencia de células GFP+ y mitocondria humana+ a los 10 y 30 días de su administración subconjuntival. Asimismo, se observó una disminución del porcentaje de infiltración linfóide glandular por linfocitos T alógenicos CD3+/CD45+/H2Db+ en el ojo derecho de los ratones BALB/c con EICRo tratados con la inyección subconjuntival de hMSC (0.43±0.21) en comparación con el ojo izquierdo no tratado (1.86±0.93).

BIOLUMINISCENCIA DE hMSC ADMINISTRADAS POR VÍA SUBCONJUNTIVAL EN EL OJO DE CON EICRo

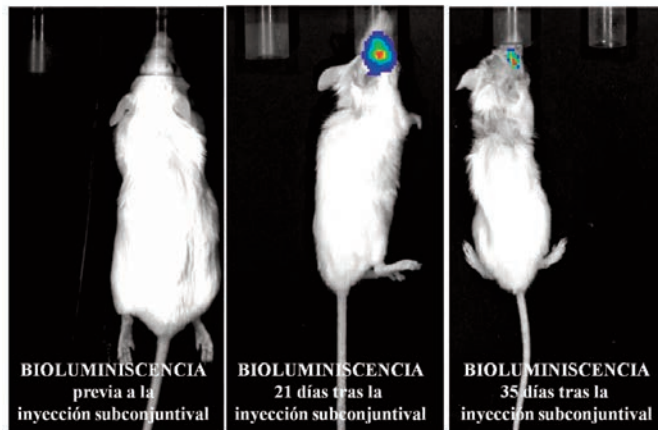


Figura 2

Figura 2.

Conclusiones: La administración subconjuntival de hMSC posibilita su persistencia a largo plazo en la superficie ocular (al menos 5 semanas) y favorece su migración a la glándula lagrimal donde disminuyen el infiltrado linfóide T alógenico en un modelo murino de EICRo. Esta estrategia es potencialmente útil en el tratamiento de esta importante complicación y sienta las bases para su posible desarrollo clínico.

Financiación: Proyecto FIS (n° P112/00939), Instituto de Salud Carlos III.

CO-098

ANÁLISIS PRELIMINAR DE UN ENSAYO MULTICÉNTRICO FASE II DE TRATAMIENTO DE LAS CITOPENIAS POSTRASPLANTE ALOGÉNICO CON CELULAS MESENQUIMALES

Veiga Alvaro¹, Redondo Alba¹, Villaron Eva¹, López Parra Miriam¹, López Villar Olga¹, Sanchez Gloria², Martínez Molina Juan Camilo³, Arratibel Nerea¹, Baile Mónica¹, Pérez Estefanía¹, Cabrero Mónica¹, Vázquez Lourdes¹, López Corral Lucía¹, Pérez-Simón José Antonio⁴, Prósper Felipe⁵, Canales Miguel Angel⁶, Caballero María Dolores¹, Del Cañizo María Consuelo¹, Sánchez-Guijo Fermín¹

¹IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca, ²Universidad de Salamanca, ³Universidad de Antioquia, Colombia, ⁴IBIS-Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, ⁵Clínica Universidad de Navarra, ⁶Hospital Universitario La Paz

Introducción: Las citopenias postrasplante son una complicación con notable morbimortalidad para la que no existe un tratamiento eficaz en todos los casos. Las células "stem" mesenquimales (MSC), como precursoras del nicho hematopoyético y por sus propiedades inmunomoduladoras son una herramienta terapéutica potencialmente atractiva en este contexto.

Métodos: En el presente trabajo se han analizado los 7 primeros pacientes incluidos en el ensayo clínico fase II multicéntrico de tratamiento de citopenias postrasplante alogénico (alo-TPH) con infusión secuencial de MSC de médula ósea (MO) alógenicas expandidas *in vitro* con código EudraCT: 2013-000534-35. Las MSC se expandieron en la Unidad de Producción Celular del Hospital Universitario de Salamanca. Se incluyeron pacientes con quimerismo completo y Hb <8g/dL, neutrófilos <1.0x10⁹/L y/o plaquetas <50x10⁹/L. Se analizó la respuesta al día 90, los efectos adversos y la supervivencia hasta la actualidad, tras infusión de 1x10⁶ MSC/Kg (días 1, 4, 8 y 11).

Resultados: Se han incluido 7 pacientes (edad mediana: 55 años [rango: 43-64]), la mayoría LMA (n=6), sometidos a alo-TPH no emparentado (n=3), emparentado (n=2) de SP, trasplante de SCU (n=1) y haploidéntico

(n=1). La mayoría recibieron acondicionamiento de intensidad reducida (n=5). Con respecto a la citopenia, ésta fue trombopenia (n=4), neutropenia (n=1) o ambas (n=2) y habían recibido una mediana de 1 línea previa de tratamiento (rango 1-3). La infusión de MSC se hizo tras una mediana de 203 días desde el aloTPH (41-663). La tasa de respuesta a las 3 semanas de la infusión fue del 100% para neutropenia (3/3) y del 67% para trombopenia (4/6). No se observaron efectos adversos relacionados con la administración y el tratamiento celular que pudo completarse en todos los casos, algunos de forma ambulatoria. Seis de los 7 pacientes (85%) respondieron al tratamiento celular y 4 alcanzaron respuesta completa (RC). A los 90 días, 2 mantenían RC y 2 respuesta parcial (RP), mientras que 2 pacientes habían perdido la respuesta obtenida. Al último seguimiento, con una mediana de 643 días (rango 192-893), se mantiene la respuesta en 4 pacientes (2 RC, 2 RP) y 3 pacientes han presentado exitus debido a progresión de enfermedad de base (n=2) o infección (n=1). De forma destacada, tres de los cuatro pacientes que alcanzaron RC están vivos en la actualidad.

Conclusiones: El tratamiento de las citopenias periféricas con MSC es factible, carece de efectos adversos y es potencialmente útil en la mayoría de los pacientes. **Financiación:** El ensayo está financiado con el proyecto EC11-389 del Ministerio de Sanidad.

CO-099

LAS CÉLULAS NATURAL KILLER ACTIVADAS Y EXPANDIDAS DESTRUYEN LAS CÉLULAS INCIADORAS DE TUMOR DE MIELOMA MÚLTIPLE

Leivas Aldea Alejandra¹, Rapado Martínez Inmaculada¹, Fernández Casanova Lucía², Pérez Martínez Antonio², Campana Dario³, Lahuerta Palacios Juan José¹, Martínez López Joaquín¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España, ²Hospital Universitario La Paz, Madrid, España, ³Universidad de Singapur, Singapur, Singapur

Introducción: Actualmente el mieloma múltiple (MM) es una enfermedad incurable. Se necesitan estrategias terapéuticas novedosas que sean capaces de atacar específicamente la célula iniciadora de tumor (CIT) y de este modo erradicar el MM. Nuestro grupo ha puesto a punto una nueva terapia celular con células (cls) NK autólogas activadas y expandidas (NKAEs) en pacientes con MM refractario obteniendo un efecto clínico relevante. Asimismo, se ha conseguido discriminar las CIT mediante detección de la side population (SP) en MM. El objetivo de este estudio fue caracterizar estas células CIT y comprobar la actividad de las NKAEs frente a estas CIT mientras que preservan la célula progenitora hematopoyética.

Métodos: La SP se caracterizó mediante detección de eflujo de Dye Cycle Violet por citometría de flujo (CMF) de líneas celulares y muestras de médula ósea de MM. Las diferentes poblaciones se separaron mediante sorting y se caracterizaron estas poblaciones mediante RNAseq. Se utilizaron muestras de sangre periférica de pacientes con MM y se obtuvieron NKAEs a partir de las cls. NK co-cultivadas con cls. K562-mb15-41BBL irradiadas. Se evaluó la actividad de las células NKAE mediante microscopía time lapse y la seguridad mediante citotoxicidad medida por fluorescencia en tiempo resuelto con europium-TDA y cultivos en metilcelulosa de progenitores CD34+ de médula ósea sana.

Resultados: Las células de la SP tanto de líneas celulares como de muestras de diferentes estadios de MM mostraron sobreexpresión de marcadores de stemness propios de células madre. Las células NKAE de paciente demostraron tener una capacidad de adhesión, migración y detección de células tumorales de MM muy superior a las de células NK del mismo paciente. Tras purificación de las células de la SP, se observó que las NKAEs también eran capaces de detectar y destruir sin diferencias significativas las células CIT. Los estudios de citotoxicidad revelaron que las células NKAE no destruyen las células mononucleares de MO sana, incluso a ratios máximos de 32:1 la citotoxicidad media fue de 1,85% (rango 0-4,47%). Los estudios en cultivos de células progenitoras CD34+ mostraron igualmente que las células NKAE no destruyen las cls CD34+ de MO sana confirmando la seguridad de las NKAEs.

Conclusiones: Los estudios realizados demuestran que las células de la SP podrían constituir la célula iniciadora de tumor en MM. Asimismo las NKAEs de pacientes con MM destruyen las CIT de MM con la misma eficacia que el resto de cels de la masa tumoral preservando en todo momento la célula progenitora CD34+, por lo que constituyen simultáneamente una terapia eficaz y segura.

CO-100

INMUNOTERAPIA CON ANTICUERPOS AGONISTAS DE CELULAS NKT COMO NUEVO TRATAMIENTO PARA EL LINFOMA B

Escribà Garcia Laura¹, Alvarez Fernández Carmen¹, Tellez Gabriel Marta¹, Schaub Robert², Sierra Gil Jorge¹, Briones Meijide Javier¹

¹Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, ²NKT Therapeutics Inc, Waltham, Massachusetts

Las células T natural killer (células NKT) son linfocitos T con especificidad única por antígenos lipídicos presentados por la molécula CD1d, expresada en las células dendríticas y células B. Las células NKT juegan un papel fundamental en la generación de la respuesta inmune antitumoral, ya que coordinan la respuesta inmune innata y adquirida mediante la producción de interferón-gamma (IFN-γ) y otras citoquinas como IL-12 e IL-17. Hasta la fecha, la forma más habitual de activar las células NKT consistía en la administración del glicolípido α-galactosilceramida (α-GalCer). Aunque α-GalCer es un glicolípido agonista muy eficaz en cuanto a la activación de las células NKT, presenta el inconveniente de inducir anergia en estas células. Muy recientemente se ha desarrollado el primer anticuerpo agonista de células NKT, denominado NKT14m. Este anticuerpo es capaz de reconocer específicamente las células NKT, producir su activación y estimular la producción de IFN-γ sin inducir anergia, lo cual permite su administración repetida y la reactivación de las células NKT. El posible efecto antitumoral de este anticuerpo no ha sido estudiado hasta el momento. El efecto antitumoral del anticuerpo NKT14m se evaluó *in vivo* en un modelo murino de linfoma B establecido. El anticuerpo se administró a ratones Balb/c (100µg/ratón, iv; 8 ratones por grupo), dos días después de la inoculación del linfoma B 4T00 (4x10⁵ células/ratón, iv). La administración de una sola dosis de NKT14m generó un efecto antitumoral moderado (supervivencia del 37%; p=0,04) que fue mejorado con la administración de una segunda dosis a las 6 semanas (supervivencia 50%; p=0,002). Además, la administración de una dosis de ciclofosfamida (70mg/kg, ip) 10 días después de la inoculación del linfoma B, seguida de una sola dosis de NKT14m 24 horas más tarde (CFM+NKT14m) mostró un efecto sinérgico, con una supervivencia del 90%, mientras que el grupo tratado con ciclofosfamida sola mostró un 35% de supervivencia (p=0,0001). El tratamiento con el anticuerpo NKT14m y su combinación con ciclofosfamida generó, en ambos casos, una respuesta inmune de memoria, presentando una supervivencia del 50% y 57%, respectivamente tras la administración de una segunda dosis del tumor (p=0,04). Los ratones tratados con el anticuerpo NKT14m presentaron un incremento de células NKT secretoras de IFN-γ en bazo, en comparación con los ratones no tratados (33,6±1,8% vs 17,15±2,15%; p=0,02). Además, la combinación CFM+NKT14m produjo un incremento significativo de células NKT, CD4+ y CD8+ secretoras de IFN-γ en bazo (17,65±1,15% vs 2,73±0,03% en células NKT, p=0,005; 10,20±0,4% vs 2,3±0,4% en células T CD4+, p=0,005 y 47,45±1,55% vs 9,9±0,1% en células T CD8+; p=0,001). El tratamiento del linfoma B con un anticuerpo agonista de células NKT genera una respuesta antitumoral efectiva y de memoria, asociada a un incremento de células NKT secretoras de IFN-γ. La combinación de este anticuerpo con ciclofosfamida tiene un efecto antitumoral sinérgico y aumenta significativamente el número de células NKT y células T CD4+ y CD8+ productoras de IFN-γ. Los datos mostrados establecen las bases para la introducción de anticuerpos agonistas de células NKT en los esquemas de inmunoterapia para pacientes con linfoma B.

Síndromes Mielodisplásicos

CO-101

ESTUDIO DE LA FRECUENCIA Y LA SIGNIFICACIÓN PRONÓSTICA DE LAS CITOPENIAS DE PRESENTACIÓN AISLADA EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Suito Alcántara Milagros Aurora, Escamilla Gómez Virginia, Verdesoto Cozzarelli Silvia del Rocío, Martino Galiana María Luz, Pérez Simón José Antonio, Falantes González José Francisco

Hospital Universitario Virgen del Rocío

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) se caracterizan por grado variable de citopenias en sangre periférica y la severidad de las mismas se ha incorporado recientemente a los diferentes modelos pronósticos en los SMD, tanto de forma global (Greenberg P, *et al.* Blood 2012) como en los pacientes con SMD de bajo riesgo (García-Manero G, *et al.* Leukemia 2008). Sin embargo, la frecuencia de presentación de forma aislada de las citopenias y su relación con otros parámetros de la enfermedad, no están claramente establecidas.

Objetivos: Analizar la frecuencia de los pacientes (pts) con SMD que se diagnostican cursando con una sola citopenia (anemia, neutropenia o trombopenia), así como una descripción del resto de las variables clínicas que caracterizan a los pts con SMD y citopenia aislada.

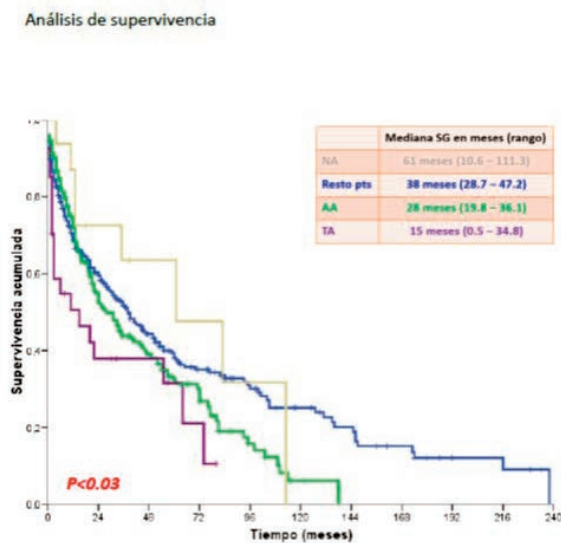


Figura 1.

Pacientes y método: Estudio retrospectivo sobre una cohorte de 625 pts diagnosticados de SMD en un centro. Periodo de estudio: 1995-2015. Para el presente estudio se definieron como citopenia aislada, la presencia de una de las siguientes: hemoglobina (Hb) <10g/dL, neutropenia <0.5x10⁹/L ó trombopenia <50x10⁹/L. Se analizaron el resto de parámetros analíticos al diagnóstico del SMD así como la estratificación pronóstica según el IPSS (Greenberg P, *et al.* Blood 1997).

Resultados: La citopenia aislada más frecuente fue la anemia. Un total de 229/625 (36.6%) pts presentaron anemia (Hb <10g/dL) como única citopenia al diagnóstico, mientras que 27/625 (4.3%) pts y 17/625 (2.7%) presentaron trombopenia (<50x10⁹/L) ó neutropenia (<0.5x10⁹/L) como única citopenia aislada inicialmente. Las características clínico/análíticas de cada grupo de pts con cada una de las citopenias de presentación única se describen en la tabla 1. El grupo de pts con neutropenia aislada (4.3% del total) se caracterizó por una edad más joven al diagnóstico del SMD y el de la trombopenia aislada por un mayor porcentaje de blastos en médula ósea que se relacionó con mayor representación de los subtipos pronósticos intermedio-2 y alto riesgo por el IPSS; así como una mayor tasa de progresión leucémica (p<0.05 en todos los casos). Con una mediana de seguimiento global de 42 meses para toda la serie de pts, el subgrupo con trombopenia aislada resultó en una menor mediana de supervivencia global (SG) respecto a los pts con anemia ó neutropenia como única citopenia al diagnóstico: 12.7 meses (0.5-39) vs 28 meses (20-25) y 25 meses (10-110), respectivamente (p<0.001).

Tabla 1.

| Tabla 1. Características basales según la citopenia aislada al diagnóstico | | | |
|--|-----------------------|---------------------|---------------------|
| Parámetro | Anemia (N=229) | Trombopenia (N=27) | Neutropenia (n=17) |
| Edad (mediana, rango) | 74 (20-93) | 71 (35-87) | 61 (17-82) |
| >75a | 101 (44%) | 10 (37%) | 3 (17%) |
| Sexo (H / M) | 129 (56%) / 100 (44%) | 16 (60%) / 11 (40%) | 11 (65%) / 16 (35%) |
| Blastos MO (% mediana, rango) | 1 (0-29) | 1.5 (0-19) | 0.5 (0-3) |
| <10% | 195 (85.5%) | 16 (70.4%) | 16 (76.4%) |
| >10% | 34 (14.5%) | 11 (29.6%) | 11 (23.6%) |
| FAB | | | |
| AR | 92 (40%) | 11 (41%) | 11 (65%) |
| ARSA | 65 (28%) | 2 (7%) | 0 |
| LMMC | 18 (8%) | 4 (15%) | 0 |
| AREB | 50 (22%) | 10 (37%) | 5 (29%) |
| AREBt | 4 (2%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| WHO | | | |
| 5q | 13 (5.6%) | 0 | 0 |
| AR | 46 (20.2%) | 1 (4%) | 2 (12%) |
| ARSA | 45 (19.8%) | 1 (4%) | 0 |
| CRDM | 51 (22.4%) | 10 (37%) | 10 (59%) |
| AREB-1 | 19 (8.3%) | 1 (4%) | 2 (12%) |
| AREB-2 | 30 (13.2%) | 9 (33%) | 3 (17%) |
| LMMC | 18 (8%) | 5 (18%) | 0 |
| SMD-U | 1 (0.5%) | 0 | 0 |
| CRDU | 1 (0.5%) | 0 | 0 |
| AR trombocitosis | 1 (0.5%) | 0 | 0 |
| SMD* | | | |
| Bajo riesgo | 185 (81%) | 17 (63%) | 11 (65%) |
| Alto riesgo | 43 (19%) | 10 (37%) | 6 (35%) |
| IPSS | | | |
| Bajo riesgo | 38.4% | 30% | 61% |
| Int-1 | 40.4% | 15% | 15% |
| Int-2 | 9% | 30% | 14% |
| Alto riesgo | 12% | 25% | 10% |
| Causa éxitus | | | |
| SMD | 51% | 54% | 38.5% |
| No por SMD | 22% | 19% | 23.1% |
| No conocida | 27% | 27% | 38.5% |
| Progresión LMA | 45 (19.7%) | 11 (41%) | 2 (12%) |
| SG (mediana, meses) | 28 (20-35) | 12.7 (0.5-39) | 25 (10-111) |

Conclusiones: A pesar del valor pronóstico conferido a la severidad de las citopenias, la magnitud de cada una de ellas, salvo en el caso de la anemia, no está definida. La neutropenia como única citopenia, es extremadamente infrecuente en los pts con SMD. La presencia de trombopenia severa (<50x10e9/L) se confirma como un factor adverso, no sólo en los modelos pronósticos referidos previamente, sino también como única alteración hematimétrica. Este valor adverso se relaciona tanto por la presencia de subtipos de SMD de más alto riesgo, como también por un mayor riesgo de progresión leucémica. Estos resultados podrían mejorar la capacidad de estratificación pronóstica de los modelos actuales en el caso de pts que son diagnosticados con una única citopenia en sangre periférica.

CO-102

FACTORES CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS RELACIONADOS CON LA DEPENDENCIA TRANSFUSIONAL EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE SMD CON DEL(5Q) E INDEPENDENCIA TRANSFUSIONAL AL DIAGNÓSTICO

López-Cadenas Félix¹, Xicoy Blanca², Luño Elisa³, Cabrero Mónica¹, Pedro Carme⁴, Calabuig Marisa⁵, Nomdedeu Benet⁶, Cedena Teresa⁷, Arrizabalaga Beatriz⁸, García Marta⁹, Cerveró Carlos¹⁰, Caballero Berrocal Juan Carlos¹, Collado Rosa¹¹, Azaceta Gemma¹², Ardanaz María Teresa¹³, Muñoz Juan Antonio¹⁴, Requena Rodríguez María José¹⁵, Bargay Joan¹⁶, Arilla Morell María Jesús¹⁷, Simiele Adriana¹⁸, Del Cañizo Consuelo¹, Diez-Campelo María¹

¹Hospital Clínico Universitario de Salamanca, ²Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona-Barcelona), ³Hospital Central de Asturias, ⁴Hospital del Mar (Barcelona), ⁵Hospital Clínico de Valencia, ⁶Hospital Clínic (Barcelona), ⁷Hospital 12 de Octubre (Madrid), ⁸Hospital Universitario de Cruces (Barakaldo), ⁹Consortio Sanitario de Terrassa (Barcelona), ¹⁰Hospital Virgen de la Luz (Cuenca), ¹¹Hospital General Universitario, Valencia, ¹²Hospital Universitario de Zaragoza, Zaragoza, ¹³Hospital de Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz, ¹⁴Hospital Universitario Puerta del Mar, Cadiz, ¹⁵Hospital Severo Ochoa, Madrid, ¹⁶Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, ¹⁷Hospital Sagunto, Sagunto (Valencia), ¹⁸Hospital de Povisa, Vigo, Spain

Introducción: Los SMD asociados con del(5q) se caracterizan por la presencia de anemia y buen pronóstico en relación al resto de subtipos OMS. La lenalidomida es el tratamiento de elección para aquellos pacientes en dependencia transfusional (DT), manteniéndose una conducta expectante

en el resto dados los peores resultados de los agentes eritropoyéticos. La evolución natural de la anemia previa a la DT y los factores clínico-biológicos implicados en la misma siguen siendo poco conocidos.

Figura 1: Curva de supervivencia libre de tratamiento / Dependencia transfusional

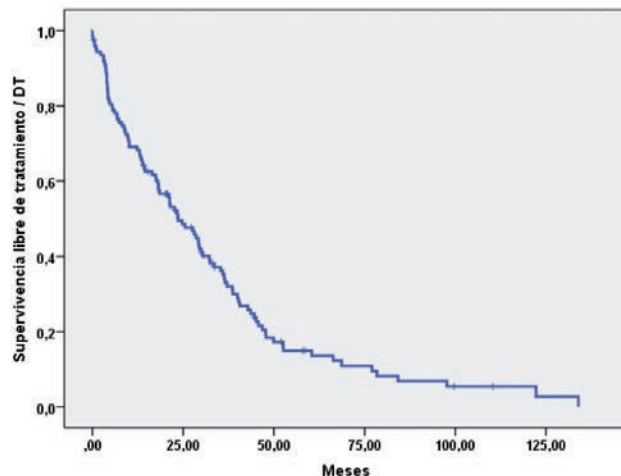


Figura 1.

Tabla 1.

Tabla 1: Características clínicas de los pacientes al diagnóstico:

| N = 153 | |
|------------------------------------|-------------------------------|
| Edad (mediana) | 71 (31-92) |
| Sexo M/H | 44/109 |
| Hb g/dL al diagnóstico (mediana) | 10,2g/dL (8,6-13,9) |
| Plaquetas al diagnóstico (mediana) | 250000/μL (28000 - 1.000.000) |
| PMN al diagnóstico (mediana) | 2181/μL (40 - 9380) |
| %Blastos MO (mediana) | 2% (0-9) |
| IPSS-R (n [%]) | |
| • Muy bajo | 53 (38%) |
| • Bajo | 82 (59%) |
| • Intermedio | 5 (3,6%) |
| SMD (primario / secundario) | |
| • Primario | 150 (98%) |
| • Secundario | 3 (2%) |

Métodos: Se ha realizado un estudio multicéntrico, retrospectivo de los registros español (RESMD) y alemán (Dusseldorf) de SMD en el que se incluyeron 153 pacientes diagnosticados de SMD con del5(q) (OMS 2008), de riesgo bajo/intermedio-1 (IPSS) con independencia transfusional al diagnóstico. Se analizará el tiempo desde el diagnóstico a la DT y/o el inicio de tratamiento (el primero que ocurra) en estos pacientes (SLT), así como las variables con impacto pronóstico.

Objetivos: Evaluar los factores clínicos y biológicos que determinan el desarrollo de la dependencia transfusional o la necesidad de tratamiento en este subgrupo de pacientes.

Resultados: Las características clínicas se muestran en la tabla 1. De los 153 pacientes iniciales, 120 fueron evaluables para la SLT (tiempo hasta la dependencia trasfusional y/o inicio de tratamiento). El 84% (n=101) de los pacientes precisó de tratamiento dirigido y/o dependencia transfusional con una mediana de tiempo de 23,6 meses desde el diagnóstico (Figura 1). Los pacientes con SMD secundario (3,9 vs 24,7 meses; p=0.000) y los que presentaban trombocitosis mayor de 350.000/μL al diagnóstico (13,6 vs 29,2 meses; P=0.02) tuvieron un menor tiempo de SLT. Ambos factores retuvieron la significación estadística en el análisis multivariante. La presencia de anemia (Hb<11g/dL) y neutropenia (<1500/μL) se relacionaron con una tendencia a una menor SLT (p=0,309 y p=1,98 respectivamente). Con una mediana de seguimiento de 51 meses (0,3-259), la mediana de SG de la serie fue de 85,4 meses (54-116). No recibir tratamiento dirigido se relacionó con peor SG (58 vs 121 meses; p<0.001) así como presentar trombopenia (<100.000/μL) al diagnóstico (47 vs 85,4 meses; p=0,033). El tratamiento de estos pacientes se relacionó con una mejor SG en el análisis multivariante (HR 3.08; IC95%: 1.728-5.506, p<0.001).

Conclusiones: El desarrollo de anemia sintomática que requiere de tratamiento en los pacientes con SMD y del (5q) se produce en los dos primeros años del diagnóstico. El tratamiento en esas situaciones no sólo mejora la calidad de vida sino que tiene un impacto en la SG de los paciente.

CO-103

CARACTERÍSTICAS Y PRONÓSTICO DE PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE NOVO E IPSS-R INTERMEDIO. ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL GESMD

Redondo Guijo A, López Cadenas F, Valcárcel A, Ramos F, Font P, Tormo M, Mondedeu M, Bernal T, Almeida A, Arrizabalaga B, De Pedro C, Andreu R, Sánchez-Tello R, Collado R, Muñoz C, Arilla MJ, Brunet S, Xicoy B, Aran M, Ardanaz T, Caballero JC, Bargay J, Sanz G, Cañizo C, Díez Campelo M

GESMD

Introducción: Los SMD son un grupo de enfermedades heterogéneas, donde es obligatoria la clasificación pronóstica para el manejo adecuado de los pacientes. El nuevo índice internacional, IPSS-R ha mejorado la estratificación pronóstica, pero sin embargo, ha generado dudas en el manejo de los pacientes incluidos en el grupo de riesgo intermedio de esta clasificación, ¿son de alto o bajo riesgo. El objetivo de este estudio es describir las características de los pacientes incluidos en este subgrupo e identificar los principales factores que van a determinar su supervivencia con el fin de ayudarnos en la decisión de la actitud terapéutica a seguir en este subgrupo.

Métodos: Se incluyeron todos los pacientes del RESMD con SMD de novo e IPSS-R intermedio. Los análisis estadísticos se realizaron mediante SPSS versión 21, regresión Cox uni y multivariado para SG.

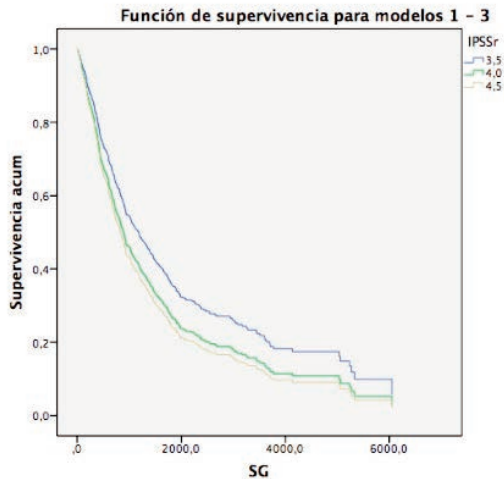


Figura 1.

Resultados: Incluimos 957 pacientes de 69 centros del RESMD, con una mediana de edad de 73.9 años, (p25/p75 66-80), 61.6% varones (N=590). Los diagnósticos según la OMS 2001 fueron: 31% AREB-1, 22% con SMD/NMPc (21% LMMC), 18% CRDM, 14% AREB-2, 3% CRDM-SA, 3.1% ARSA, 2.5% AR, 2% SMD con del(5q) aislada, 2% LMA, 1% con SMD inclasificable. La mediana de Hb al diagnóstico fue de 9.8g/dL (p25/p75: 8.3-11.6), de blastos de 6% (p25/p75: 3-8) y de plaquetas de 99 (p25/p75: 66-180). Con respecto al IPSS, el 5% se clasificaron como bajo riesgo, el 78% como int-1, el 16% como int-2 y el 1% como alto riesgo. La citogenética fue de muy buen pronóstico en el 2% de los pacientes, de pronóstico bueno en el 76%, intermedio en el 17%, 5% de mal pronóstico y 1% muy malo. Con respecto al score del IPSS-R, el 35.6% se encontraba en el grupo de £ 3.5, el 35.8% en el grupo de £ 4 y el 28.5% en el de £ 4.5. En la tabla 1 se describen las características de cada subgrupo en función del score pronóstico. Con una mediana de seguimiento de 21,4 meses (p25-p75 de 11-41), la mediana de SG fue de 30 meses, SG estimada al año del 79% y 59% a los 2 años. En el análisis univariante para la SG, los factores que tuvieron impacto favorable en la SG fueron la edad (HR 1.032 IC95% 1.024-1.041, p<0.001), Hb (HR 0.932, 95%IC 0.902-0.964, p<0.001), blastos en SP (HR 1.059, 95%IC

1.015-1.106, p=0.008), la dependencia transfusional (HR 1.515, 95%IC 1.211-1.896, p<0.001) y el IPSS-R (mediana de SG de 41.7 meses para grupo £3.5, de 27.3 meses para el grupo £4 y 24.3 meses para los de £4.5; HR 1.27 IC95% 1.044-1.557, p=0.017 para. Según las recomendaciones del GESMD deben considerarse de bajo riesgo aquellos pacientes con una probabilidad de supervivencia superior a 30 meses por lo que aquellos con puntuación >a 3,5 deberíamos considerarlos de alto riesgo. Para los pacientes con puntuación £ 3.5 los factores predictivos de SG se especifican en la tabla 2.

Tabla 1.

Tabla 1: características de los pacientes según la puntuación en el IPSS-R intermedio

| | ≤3.5 N=341 | ≤4 N=343 | ≤4.5 N=273 |
|---|---------------|---------------|---------------|
| Edad en años: mediana (p25-p75) | 74 (21-94) | 74 (21-93) | 74 (16-94) |
| Varón/Mujer (%) | 60/40 | 61/39 | 65/45 |
| FAB (%) | | | |
| AR | 36 | 18 | 14 |
| ARSA | 13 | 4 | 3 |
| AREB | 28 | 47 | 61 |
| AREB-T | 1 | 4 | 7 |
| LMMC | 22 | 26 | 12 |
| WHO 2001 (%) | | | |
| AR | 5 | 2 | 1 |
| ARSA | 6 | 2 | 1 |
| CRDM | 25 | 15 | 12 |
| CRDM-SA | 6 | 2 | 3 |
| SMD con del(5q) aislada | 4 | 1 | |
| AREB-1 | 24 | 35 | 36 |
| AREB-2 | 4 | 14 | 27 |
| LMA | | 1 | 4 |
| SMD/NMPc | 23 | 27 | 14 |
| SMD inclasificable | 1 | 1 | 1 |
| IPSS: bajo/int-1/int-2/alto (%) | 14/82/3 | 0,5/81/16/0,5 | 1/64/33/2 |
| Citogenética MB/II/P/MP (%) | 3/78/16/3 | 1/74/17/6/2 | 1/76/18/4/1 |
| Hb en g/dL: mediana (p25-p75) | 9,9 (4-17) | 9,8 (4-15) | 9,6 (3-16) |
| PMN x10⁹/L: mediana (p25-p75) | 46 (3-94) | 47 (4-92) | 42,4(1-95) |
| Plaquetas x10⁹/L: mediana (p25-p75) | 90 (1-977) | 137 (3-1117) | 87 (6-720) |
| Blastos en SP (%) : mediana (p25-p75) | 0 (0-17) | 0 (0-19) | 0 (0-15) |
| Blastos en MO (%) : mediana (p25-p75) | 4 (0-14) | 6 (0-28) | 7 (0-28) |
| Dependencia Transfusional (%) | 63 | 70 | 67 |
| SG en meses: mediana (IC95% -) | 25,5 (3-198) | 20,5 (3-210) | 21,5 (3-175) |

Tabla 2.

Tabla 2: variables con impacto en SG en pacientes con IPSS-R intermedio y puntuación ≤3.5

| | Univariante p valor | Multivariante HR (IC95%) p valor |
|-----------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Sexo (varón) | 0.065 | 1.394 (1.016-1.911) p=0.040 |
| Edad (años) | <0.001 | 1.034 (1.018-1.050) p<0.001 |
| Hb (g/dL) | 0.01 | 0.926 (0.863-0.993) p=0.031 |
| Blastos SP (%) | <0.001 | 1.201 (1.096-1.317) p<0.001 |
| Blastos MO (%) | 0.05 | NS |

Conclusiones: El mejor conocimiento de este grupo pronóstico y las variables con impacto en supervivencia permitirán un manejo más adecuado desde el punto de vista terapéutico.

CO-104

LAS MUTACIONES SOMÁTICAS EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y TRASPLANTE ALOGÉNICO AYUDAN A DEFINIR MEJOR EL PRONÓSTICO

Caballero Juan Carlos¹, Sánchez Barba Mercedes², Hernández Sánchez Jesús³, Del Rey Mónica³, Janusz Kamila³, Hurtado Ana María⁴, Calderon Cabrera Cristina⁵, Valcárcel David⁶, Lumberras Eva³, Robledo Cristina³, Abáigar María³, Cabrero Mónica¹, López Félix¹, Hernández Rivas Jesús María¹, Del Cañizo María Consuelo³, Díez Campelo María¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, ²Departamento de Estadística, Universidad de Salamanca, ³IBMCC Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer, IBSAL Instituto Biosanitario de Salamanca, CIC Centro de Investigación del Cáncer (USAL-CSIC), Salamanca, ⁴Servicio de Hematología y Oncología, Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia, ⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, ⁶Servicio de Hematología, Hospital Universitario Vall d Hebron

Introducción: En los últimos años se ha descrito la presencia de gran número de mutaciones somáticas en pacientes con Síndromes Mielodisplásicos (SMD) que afectan a distintas clases de genes. Varios autores demuestran que estas mutaciones, presentes hasta en el 90% de los casos, tienen valor pronóstico y podrían ser útiles en el diagnóstico y en

predecir la respuesta al tratamiento hipometilante. El presente estudio analiza la presencia de mutaciones en pacientes con SMD sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y su impacto en la supervivencia Global (SG) y la Supervivencia Libre de Recaída (SLR), aspecto que hasta la fecha no ha sido suficientemente evaluado.

variables incluídas en el análisis, edad y número de mutaciones (agrupado), no alcanzaron la significación.

Imagen 1: GENES MUTADOS POR PACIENTE

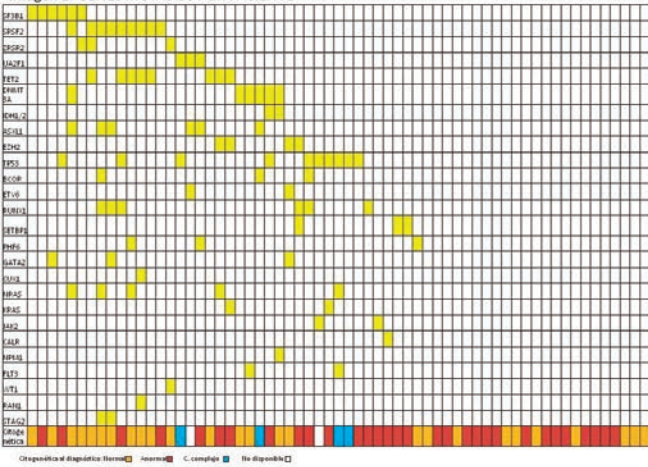


Figura 1.

IMAGEN 2: ANÁLISIS UNIVARIANTE

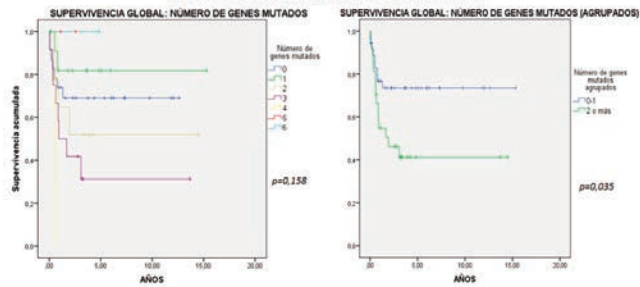


Figura 2.

Métodos: Se incluyeron de manera retrospectiva muestras de médula ósea de 63 pacientes de 4 centros españoles diagnosticados de SMD sometidos a trasplante, obtenidas en el mes previo al mismo. Se analizó el perfil mutacional mediante secuenciación masiva (NGS) con el panel de amplicones TruSight Myeloid, que analiza los 54 genes más frecuentemente mutados en neoplasias mieloides. La NGS se llevó a cabo en la plataforma NextSeq de Illumina. El análisis estadístico de los resultados fue realizado mediante la aplicación informática SPSS 18.0.

Resultados: Las características de los pacientes, junto con las del trasplante, están resumidas en la Tabla 1. Con respecto al estado mutacional, 23 pacientes (36,5%) no presentaban ninguna mutación en el momento del trasplante; 13 (20,6%) presentaban 1 mutación; 9 (14,3%) 2 mutaciones; 12 (19%) 3 mutaciones; 3 (4,8%) 4 mutaciones; 2 (3,2%) 5 mutaciones y tan solo 1 (1,6%) 6 mutaciones. Las mutaciones más frecuentes encontradas fueron: TP53 10 (15,9%), SRSF2 9 (14,3%), TET2 8 (12,7%), DNMT3A 6 (9,5%), ASXL1 6 (9,5%), RUNX1 6 (9,5%) y SF3B1 6 (9,5%). (Imagen 1). La mediana de seguimiento de los supervivientes fue de 3,66 años. La Supervivencia Global (SG) de la serie fue de 58,9% (67,1% al año; mediana no alcanzada) mientras que la SLR, con una mediana de seguimiento hasta la recaída de 1,68 años, fue de 57,7% (62,1% al año; mediana no alcanzada). Observamos una posible correlación entre la SG y el número de mutaciones, aunque sin alcanzar la significación estadística (p=0,158). Agrupamos a los pacientes según el número de mutaciones en 2 grupos: los que tenían 0 o 1 mutación (36 pacientes, 57,1%) y los que tenían más de 2 mutaciones (27 pacientes, 42,9%). El impacto sobre la SG y la SLR resultó estadísticamente significativo en el análisis univariante (p=0,035 y 0,014, respectivamente), pero no así en el multivariante. (Imagen 2). En el análisis multivariante para la SG resultaron significativas las siguientes variables: TET2 mutado (p=0,006), UA2F1 mutado (p=0,002), cariotipo complejo (p=0,000) y Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) crónica (p=0,009). Las otras

Tabla 1.

| | TOTAL (n) | TOTAL (%) | Pacientes agrupados según el número de mutaciones | | | |
|---|-----------|-----------|---|-----------|---------------|-------------|
| | | | 0 - 1 (n) | 0 - 1 (%) | 2 o más (n) | 2 o más (%) |
| | 63 | 100 | 36 | 57,1 | 27 | 42,9 |
| EDAD (mediana en años) | 55,19 | | 52,25 (19-69) | | 56,17 (29-67) | |
| SEXO | | | | | | |
| Varón | 37 | 58,7 | 20 | 55,6 | 17 | 63 |
| Mujer | 26 | 41,3 | 16 | 44,4 | 10 | 37 |
| DIAGNÓSTICO OMS | | | | | | |
| CRU1 | 3 | 4,8 | 2 | 5,7 | 1 | 3,7 |
| CRDM | 11 | 17,7 | 8 | 22,9 | 3 | 11,1 |
| AREB1 | 17 | 27,4 | 9 | 25,7 | 8 | 29,6 |
| AREB2 | 14 | 22,6 | 7 | 20 | 7 | 25,9 |
| SMD INCLASIFICABLE | 9 | 14,5 | 5 | 14,3 | 4 | 14,8 |
| LMMC | 6 | 9,7 | 2 | 5,7 | 4 | 14,8 |
| LMA (AREB-T) | 2 | 3,2 | 2 | 5,7 | 0 | 0 |
| ND | 1 | | 2 | | | |
| MIELOFIBROSIS | | | | | | |
| SÍ | 12 | 20 | 7 | 20,6 | 5 | 19,2 |
| NO | 48 | 80 | 27 | 79,4 | 21 | 80,8 |
| ND | 3 | 4,8 | 2 | | 1 | |
| CARIOTIPO COMPLEJO | | | | | | |
| SÍ | 4 | 6,3 | 1 | 2,8 | 3 | 11,1 |
| NO | 59 | 93,7 | 35 | 97,2 | 24 | 88,9 |
| PRIMARIO VS. SECUNDARIO | | | | | | |
| PRIMARIO | 44 | 69,8 | 22 | 61,1 | 22 | 81,5 |
| SECUNDARIO | 19 | 30,2 | 14 | 38,9 | 5 | 18,5 |
| IPSS | | | | | | |
| BAJO | 1 | 1,7 | 1 | 2,9 | 0 | 0 |
| INT-1 | 26 | 43,3 | 14 | 41,2 | 12 | 46,2 |
| INT-2 | 21 | 35 | 13 | 38,2 | 8 | 30,8 |
| ALTO | 6 | 10 | 4 | 11,8 | 2 | 7,7 |
| NO APLICA (LMMC) | 6 | 10 | 2 | 5,9 | 4 | 15,4 |
| ND | 3 | | 2 | | 1 | |
| IPSS REVISADO | | | | | | |
| BAJO | 10 | 17,5 | 4 | 12,5 | 6 | 24 |
| INTERMEDIO | 15 | 26,3 | 9 | 28,1 | 6 | 24 |
| ALTO | 15 | 26,3 | 10 | 31,3 | 5 | 20 |
| MUY ALTO | 11 | 19,3 | 7 | 21,9 | 4 | 16 |
| NO APLICA (LMMC) | 6 | 10,5 | 2 | 6,3 | 4 | 16 |
| ND | 6 | | 4 | | 2 | |
| TRATAMIENTO | | | | | | |
| AZA | 24 | 38,1 | 11 | 30,6 | 13 | 48,1 |
| QT | 17 | 27 | 11 | 30,6 | 6 | 22,2 |
| OTROS | 2 | 3,2 | 2 | 5,6 | 0 | 0 |
| NO TRATAMIENTO | 20 | 31,7 | 12 | 33,3 | 8 | 29,6 |
| RESPUESTA | | | | | | |
| SIN TRATAMIENTO | 17 | 27,9 | 10 | 29,4 | 7 | 25,9 |
| RC | 15 | 24,6 | 9 | 26,5 | 6 | 22,2 |
| RP | 13 | 21,3 | 8 | 23,5 | 5 | 18,5 |
| EE | 10 | 16,4 | 4 | 11,8 | 6 | 22,2 |
| PROGRESIÓN | 6 | 9,8 | 3 | 8,8 | 3 | 11,1 |
| ND | 2 | | 2 | | | |
| ESTADO PREVIO AL TRASPLANTE | | | | | | |
| NO TRATAMIENTO | 16 | 26,2 | 9 | 26,5 | 7 | 25,9 |
| RC | 18 | 29,5 | 11 | 32,4 | 7 | 25,9 |
| RP | 11 | 18 | 5 | 14,7 | 6 | 22,2 |
| EE | 10 | 16,4 | 4 | 11,8 | 6 | 22,2 |
| PROGRESIÓN | 6 | 9,8 | 5 | 14,7 | 1 | 3,7 |
| ND | 2 | | 2 | | | |
| FUENTE DE PROGENITORES | | | | | | |
| MO | 3 | 4,8 | 2 | 5,6 | 1 | 3,7 |
| SP | 58 | 92,1 | 32 | 88,9 | 26 | 96,3 |
| CU | 2 | 3,2 | 2 | 5,6 | 0 | |
| DONANTE | | | | | | |
| EMPARENTADO | 37 | 58,7 | 19 | 52,8 | 18 | 66,7 |
| NO EMPARENTADO | 23 | 36,5 | 15 | 41,7 | 8 | 29,6 |
| CU | 2 | 3,2 | 2 | 5,6 | 0 | 0 |
| HAPLO | 1 | 1,6 | 0 | 0 | 1 | 3,7 |
| HLA | | | | | | |
| IDENTICO | 51 | 81 | 29 | 80,6 | 22 | 81,5 |
| NO IDENTICO | 12 | 19 | 7 | 19,4 | 5 | 18,5 |
| ACONDICIONAMIENTO | | | | | | |
| MIELOABLATIVO | 18 | 28,6 | 8 | 22,2 | 10 | 37 |
| INTENSIDAD REDUCIDA | 45 | 71,4 | 28 | 77,8 | 17 | 63 |
| EICH AGUDO | | | | | | |
| SÍ | 43 | 68,3 | 20 | 55,6 | 23 | 85,2 |
| NO | 20 | 31,7 | 16 | 44,4 | 4 | 14,8 |
| EICH CRÓNICO | | | | | | |
| SÍ | 30 | 48,4 | 21 | 60 | 9 | 33,3 |
| NO | 28 | 45,2 | 12 | 34,3 | 16 | 59,3 |
| NO EVALUABLE (EXITUS ANTES DEL DÍA +100) | | | | | | |
| ND | 4 | 6,5 | 2 | 5,7 | 2 | 7,4 |
| ND | 1 | | 1 | | | |

Conclusiones: Del presente estudio se extrae que el número de mutaciones en el momento del trasplante podría ser un factor pronóstico de SG y SLR tras el mismo. Se confirma asimismo el impacto del cariotipo complejo y de la EICH crónica, que podría atenuar o vencer el mal pronóstico de algunas de las mutaciones estudiadas. El estudio de un mayor número de pacientes permitirá ampliar y clarificar estos Resultados:

CO-105

MUTACIONES EN TP53 Y EZH2 IMPLICAN PEOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON SMD TRATADOS CON HIPOMETILANES

Cedena M Teresa¹, Rapado Inmaculada¹, Ayala Rosa¹, Onecha Esther¹, Abáigar María², Such Esperanza³, Ramos Fernando⁴, Cervera Jose V³, Sanz Guillermo³, Hernández-Rivas Jesús M⁵, Martínez-López Joaquín¹
¹H 12 Octubre, ²Ibsal Instituto De Investigación Biomédica De Salamanca, ³H La Fe, ⁴H Virgen Blanca, ⁵H Salamanca

Introducción: Azacitidina (AZA) es un agente hipometilante que obtiene un 40-50% de respuestas globales (RG) en los pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD). El valor potencial del estado mutacional de genes implicados en SMD en la respuesta a AZA no está todavía claramente definido.

Objetivos: Evaluar el impacto de las mutaciones detectadas mediante secuenciación masiva de nueva generación (NGS) en la respuesta al tratamiento con AZA en SMD, y definir factores predictivos de supervivencia.

Métodos: Se analizó de forma retrospectiva el perfil mutacional al diagnóstico de 84 pacientes con SMD que habían sido tratados con AZA en diferentes centros. El análisis mutacional se realizó mediante NGS (Ion Torrent Proton, Life Technologies, Palo Alto, CA), seleccionando un panel de 34 genes frecuentemente mutados en patologías mieloides. Además, se consideraron también características clínicas de los pacientes.

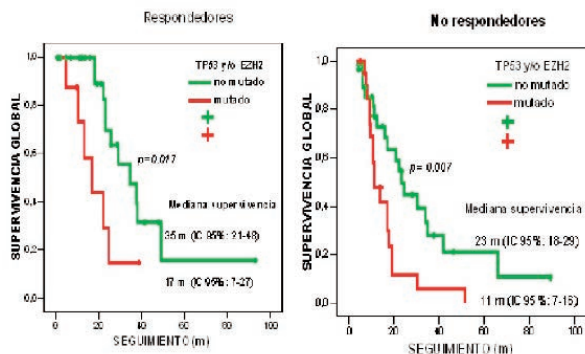


Figura 1.

Resultados: Se seleccionaron 84 pacientes con una edad mediana 69 años (rango 49-99), diagnosticados de CRDU (1%), CRDM (22%), AREB1 (25%), AREB2 (23%), sd. 5q (2%), LMMC (8%), LMA 20-30% blastos (13%) y SMD inclasificable (6%). La mediana del nº de ciclos de AZA fue 6 (1-55) y del seguimiento de 17 meses (1-93). La RG a AZA fue 42% (RC 17%, RP 5%, y mejoría hematológica 20%). Se encontraron 181 mutaciones en 78/84 pacientes (93%). Los genes que con mayor frecuencia presentaron mutaciones fueron: TET2 (25%), TP53 (20%), RUNX1 (18%), DNMT3A (18%), EZH2 (14%), ASXL1 (13%), U2AF1 (12%), SF3B1 (11%), ZRSR2 (10%). En el análisis del impacto en la respuesta a AZA, encontramos que mayor nº de mutaciones/paciente se relacionaban negativamente con la RG (p=0.032). Además la presencia de al menos una mutación en genes de la vía de metilación (TET2, DNMT3A, IDH1 e IDH2), se asociaba a mayor proporción de RC (p=0.031). En el análisis multivariante, estos parámetros continuaron mostrando asociación con RG, tras ajustar por IPSS-R y edad: número de mutaciones/paciente (p=0.042; OR=0.6; 95% CI 0.3-0.9), y mutaciones en genes de la vía de metilación (p=0.024; OR=4.4; 95% CI 1.2-15.7). En el análisis de supervivencia, menores recuentos plaquetarios, mayor riesgo citogenético, mayor riesgo IPSS-R, clasificación WHO de alto riesgo, no respuesta a AZA, y mutaciones en TP53, RUNX1, y EZH2 se asociaron a peor supervivencia global. Sin embargo, en el análisis multivariante, sólo las mutaciones en TP53 y EZH2 permanecieron como factores relacionados con pronóstico adverso (HR=3.9; 95% IC: 1.9-7.8; p<0.001 para TP53, y HR=2.5; 95% IC: 1.2-5.1; p=0.012 para EZH2), independientemente de la respuesta a AZA de los pacientes (figura 1).

Conclusiones: En nuestra serie de pacientes de SMD tratados con AZA, encontramos que menos mutaciones por paciente, y la presencia de al menos una mutación en genes de la vía de metilación fueron factores predictores de respuesta a AZA. Sin embargo, mutaciones en TP53 y EZH2 se relacionaron con menor supervivencia tanto en pacientes respondedores como no respondedores a AZA.

Financiado por el Instituto Carlos III (PI13/02387).

CO-106

DINÁMICA DE LOS CAMBIOS EN EL PERFIL MUTACIONAL DE LOS ENFERMOS CON SMD TRATADOS CON AZACITIDINA MEDIANTE NGS

Hernández-Sánchez Jesus M¹, Rodríguez Ana E¹, Lumbreras Eva¹, Abaigar María¹, Prieto Martín Teresa², González Briones Sara¹,

Robledo Cristina¹, Ramos Fernando³, Sanchez-Del-Real Javier⁴, Díez-Campelo María⁴, Alonso Jose M, Benito Rocio⁵, Hernández-Rivas Jesus-Maria¹

¹Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, IBSAL, IBMCC-Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca, ²Servicio de Hematología, IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca, ³IBIOMED, Universidad de León, León, ⁴Servicio de Hematología, Hospital de León, León, ⁵Servicio de Hematología, Hospital Río Carrión, Palencia

Introducción: El tratamiento con azacitidina (AZA) está considerado como primera opción terapéutica en los pacientes con Síndromes Mielodisplásicos (SMD) de alto riesgo y Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM) que no son candidatos a trasplante. Estudios anteriores han demostrado que la azacitidina produce una reducción de la metilación y re-expresión de algunos genes que estaban hipometilados al inicio del tratamiento con este agente. Sin embargo, se desconoce el efecto de este fármaco sobre el perfil mutacional de los pacientes tratados con azacitidina.

Objetivos: Analizar la dinámica de las mutaciones durante el tratamiento con AZA mediante NGS en una serie de enfermos con SMD/LAM (pre-/post-AZA).

Métodos: Se estudiaron mediante secuenciación masiva 22 muestras evolutivas procedentes de 11 pacientes con SMD/LAM en dos momentos (2 muestras/paciente), antes de comenzar el tratamiento con azacitidina y durante el mismo, siendo la mediana de seguimiento de 24 semanas [12-48]. La secuenciación masiva se realizó mediante la estrategia de captura de secuencia (Nextera Rapid Capture, Illumina) de 117 genes relacionados con neoplasias mieloides.

Resultados: De los 11 pacientes analizados, 5 (45%) mostraron algún tipo de respuesta, 3 alcanzaron una respuesta completa (RC) mientras que 2 una respuesta parcial al momento del control analizado. Mediante el análisis comparativo (pre-/post-AZA) se detectaron un total de 59 mutaciones (en 37 genes), siendo la mediana de 4 mutaciones por paciente. Los genes más frecuentemente mutados fueron DNMT3A (36%) y NRAS, TET2, TP53, RUNX1 y STAG2 (27%). El 80% (47) de las mutaciones detectadas se observó en ambos momentos, con una disminución de la carga alélica en 10 genes (21%) y un aumento en 4 (9%). Además 8 mutaciones (14%) se adquirieron durante el tratamiento con azacitidina y 4 (7%) desaparecieron durante el mismo. De las mutaciones adquiridas de novo, 2 se produjeron en NRAS y, de manera destacable, estos dos pacientes no alcanzaron ningún tipo de respuesta. Además, dos pacientes adquirieron dos mutaciones durante el tratamiento, TET2/STAG2 y PTPN11/WT1 respectivamente. Las mutaciones de NRAS, PTPN11, WT1 y STAG2 ya han sido relacionadas con el aumento en el porcentaje de blastos en la medula ósea. De los 3 pacientes que alcanzan RC, dos presentaron mutaciones que desaparecieron tras el tratamiento (STAG2 y TP53). El tercer paciente, que tenía dos mutaciones diferentes al inicio del tratamiento, una en TP53 y otra en STAG1, mostró una disminución del clon TP53-mutado del 84% al 7% junto con la desaparición del clon STAG1-mutado.

Conclusiones: La utilización de la NGS en diferentes etapas del tratamiento con azacitidina podría facilitar la evaluación de la respuesta a este fármaco mediante el seguimiento de las mutaciones. Sería necesario continuar el estudio en una serie más amplia de pacientes.

CO-107

EVOLUCIÓN CLONAL DE LAS MUTACIONES EN LA PROGRESIÓN DE LOS SMD A LAM MEDIANTE NGS

Martín-Izquierdo Marta¹, Hernández-Sánchez Jesús María¹, Abaigar María¹, Hernández María¹, Díez-Campelo María², Ramos Fernando³, Megido Marta⁴, Aguilar Carlos⁵, Lumbreras Eva⁶, Recio Isabel¹, Oliviver Carmen⁷, Santos Sandra⁸, Benito Rocio², Del Cañizo M⁸ Consuelo¹, Hernández-Rivas Jesús María²

¹Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, IBSAL, IBMCC-Centro de Investigación del Cáncer (USAL-CSIC), Salamanca, ²IBSAL, Servicio de Hematología, Hospital Univ. de Salamanca, Salamanca, ³IBIOMED, Universidad de León, ⁴Servicio de Hematología, Hospital de León, León, ⁵Servicio de Hematología, Hospital del Bierzo, Ponferrada, León, ⁶Servicio de Hematología, Hospital Santa Bárbara, Soria, ⁷Servicio de Hematología, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila, ⁸Servicio de Hematología, Hospital General de Segovia, Segovia

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) presentan un ele-

vado riesgo de transformación a leucemia mieloide aguda (LAM). La aplicación de las nuevas técnicas de secuenciación masiva en el estudio de los SMD y LAM ha generado importantes avances en su caracterización molecular. Sin embargo, hasta el momento, los mecanismos genéticos que podrían determinar la progresión de SMD a LAM en gran parte aún son desconocidos.

Métodos: Con el objetivo de identificar las alteraciones genéticas que puedan estar implicadas en la progresión de los SMD a LAM se realizó la secuenciación masiva mediante captura de las regiones codificantes de 117 genes previamente relacionados con neoplasias mieloides. Para ello, se utilizó la metodología Nextera Rapid Capture en la plataforma Miseq (Illumina). La secuenciación se llevó a cabo en 30 muestras pareadas de 15 pacientes con SMD/LMMC que habían progresado a LAM, al momento del diagnóstico del SMD y en el momento de su transformación a LAM. Al diagnóstico, los pacientes fueron clasificados según OMS 2008 en: CRDM (4), AREB (7), LMMC (4). Ninguno de estos pacientes había recibido tratamiento modificador de la enfermedad a excepción de tres pacientes que fueron tratados con azacitidina y uno con lenalidomida.

Resultados: La secuenciación de las 30 muestras se analizó con una cobertura media de 494 lecturas (rango 141-732), estando el 96% de las regiones capturadas con una cobertura superior a 50X. En este trabajo se estudiaron aquellas mutaciones que estaban presentes al momento del SMD y de la transformación a LAM, comparando durante la evolución de la enfermedad cuáles experimentaban un aumento o disminución, así como ningún cambio en el porcentaje de mutación. Se detectaron un total de 55 mutaciones en 29 genes distintos, siendo recurrentes las de SRSF2 (40% de los pacientes), TET2 (33%), STAG2 (27%), IDH2 (20%), ASXL1 (20%) y EZH2 (20%). Sin embargo, cabe destacar que 23 de los 29 genes (79%) estaban mutados sólo en 1 o 2 pacientes, poniendo de manifiesto la gran heterogeneidad que existe en los mecanismos de transformación. De manera interesante, en 3/4 pacientes en los que se identificó una mutación de STAG2, ésta sufrió un aumento en su frecuencia alélica de más del triple (26%>80%, 12%>93% y 23%>86%) al momento de la transformación. Del mismo modo, en 3/6 pacientes en los que se identificaron mutaciones de SRSF2, se observó un aumento en su frecuencia de entorno al doble (19%>41%, 33%>61%, 30%>51%) al momento de la LAM. Por el contrario, mutaciones en genes como TET2, IDH2, ASXL1 y EZH2, que aparecían en ambos momentos de la enfermedad, no experimentaban un cambio notable durante la progresión a LAM.

Conclusiones: En conclusión, nuestro estudio demuestra que la progresión a LAM se explicaría por diferentes procesos mutacionales, así como porque se producen cambios en la estructura clonal de la enfermedad en el momento de la transformación. Mutaciones en genes como SRSF2 y STAG2 podrían jugar un papel importante en la progresión de la enfermedad. [FP7/2007-2013] n°306242-NGS-PTL; FEHH 2015-16(MA); BIO/SA52/14

CO-108

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO (LMMC-SA)

Such Esperanza¹, Ibañez Mariam¹, Vicente Ana², Neef Alexander¹, Carretero Carlos¹, Martínez Fernanda¹, Hernani Rafael¹, Company Desiree¹, Pedrola Laia³, Andreu Rafael¹, Senent Leonor¹, Sanz Miguel A¹, Cervera Jose¹, Sanz Guillermo¹

¹Servicio Hematología. Hospital La Fe, ²Servicio Hematología. Hospital de La Ribera, ³Unidad de Genética. Hospital La Fe

Introducción: La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) se define por la presencia de una monocitosis persistente en sangre periférica (monocitos >1x10⁹/L, =10 del recuento leucocitario total). Por otro lado, la presencia de >15% de sideroblastos en anillo (SA) en médula ósea (MO) es un signo de diseritropoyesis característico de los síndromes mielodisplásicos (SMD) con SA. En la nueva clasificación de la OMS 2016, aquellos casos de SMD que presentan mutaciones en el gen SF3B1 se clasifican también como SMD-SA, bastando una cifra de SA =5%. Recientemente, el Grupo Español de SMD (Such et al, ASH 2009) demostró que los pacientes con LMMC con una cifra de SA >15% (LMMC-SA) presentaban unas características biológicas y un curso clínico semejante al de los SMD-SA, sugiriendo una base molecular común a ambas entidades. En general, la frecuencia de mutaciones de SF3B1 en LMMC es

del 6%, aunque no hay estudios específicos que hayan abordado esta cuestión.

Objetivo: La caracterización molecular mediante secuenciación masiva de 11 casos de LMMC *de novo* con >15% de SA.

Métodos: La mediana de edad fue de 80 años y 6 (54%) fueron hombres. Según los nuevos subtipos propuestos por la OMS 2016, 10/11 (91%) fueron LMMC-MD y todos eran LMMC-0 (blastos <5% en MO y <2% en SP). Todos presentaron a su vez >15% de SA. El estudio genético llevado a cabo consistió en el análisis de un panel de amplicones mediante técnicas de ultrasecuenciación (NGS) (Ampliseq, Life Technologies) que incluía la región codificante completa de los genes: BCOR, BRAF, CDKN2A, CEBPA, DNMT3A, ETV6, EZH2, GNAS, LUC7L2, NF1, PHF6, PTPN11, RAD21, RPS14, SF1, SF3A1, SMC3, SPARC, SRSF2, STAG2 y ZRSR2 y regiones de hotspot de los genes: ASXL1, MPL, NPM1, JAK2, KRAS, NRAS, TET2, U2AF1, KIT, IDH1, RUNX1, IDH2, SETBP1, TP53, WT1, CBL, SF3B1 y FLT3. Para el análisis de las variantes se empleó el software Ion Reporter y se seleccionaron en función de la cobertura media (=100), VAF=3%, su ausencia en la población sana (UCSC Common SNPs; MAF<0.01) y su efecto putativo en la proteína.

Resultados: Con una profundidad media de 2000X se encontraron 39 variantes (33 SNVs, 5 frameshift y 1 spliceite)(media por paciente 3; extremos:1-6). Veinticuatro (60%) fueron variantes de significado incierto y 15 (40%) mutaciones descritas previamente. Las mutaciones más frecuentes se encontraron en SF3B1 (n=8, 73%), TET2 (n=5, 45%) y SF3A1 (n=3, 27%). Las mutaciones detectadas en SF3B1 fueron p.Lys700Glu (n=3), p.Glu622Asp (n=2), p.Arg625Leu (n=1), p.Asn626Asp (n=1) y p.His662Gln (n=1). El VAF en los pacientes con SF3B1 fue de 3 a 43%. La media de SA en estos pacientes fue 28% (16-78), no observándose una relación directa con el VAF. Dos de los pacientes sin mutaciones en SF3B1 mostraron la variante de significado incierto p.Arg599Pro en el gen SF3A1, componente también del complejo del spliceosoma.

Conclusiones: El 78% (8/11) de los pacientes con LMMC-SA presentaron mutaciones en el gen SF3B1. Estos resultados sugieren una base biológica común entre la LMMC-SA y los SMD-SA y suscita interrogantes acerca de su clasificación.

CO-109

INFRAEXPRESIÓN DE BAP1 EN LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA: CORRELACIÓN CON UNA REDUCCIÓN POST-TRADUCCIONAL DE LOS NIVELES DE BRCA1 E INDEPENDIENTE DE NIVEL DE METILACIÓN DEL PROMOTOR

Hurtado López Ana María¹, Luengo Gil Ginés¹, Palomo Laura², Lumbreras Eva³, Caparrós Eva¹, Chen-Liang Tzu Hua¹, Amigo Marí Luz¹, Díez-Campelo María³, Zamora Lurdes, Ortuño Francisco José¹, Teruel-Montoya Raúl¹, Del Cañizo Consuelo³, Sole Francesc⁴, Ferrer-Marin Francisca¹, Jerez Andrés¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, HU Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, IMIB., ²Institut de Recerca Contra la Leucemia Josep Carreras, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, ³Centro de Investigación del Cáncer, IBSAL (Instituto de Biomedicina de Salamanca) y BMCC, Universidad de Salamanca, Salamanca, ⁴Institut de Recerca Contra la Leucemia Josep Carreras, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona

Fundamentos: La deubiquitinasa BAP1, molécula relacionada funcionalmente con ASXL1, presenta mutaciones en varios cánceres hereditarios y su delección se asocia al desarrollo de enfermedad mielodisplásica/mieloproliferativa en modelo murino. BRCA1 es uno de los principales protagonistas en la reparación homóloga recombinante del ADN. Nuestro objetivo es estudiar las interrelaciones en el eje configurado por estas dos moléculas en la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), explorando la potencial viabilidad del uso de la estrategia de letalidad sintética en LMMC.

Métodos: Los niveles de expresión de BAP1 y BRCA1 fueron cuantificados mediante RT-PCR. La detección del nivel de metilación en 57 pacientes con LMMC y 27 controles se determinó mediante el Methylation Cancer Panel I de Illumina (San Diego, CA). Desarrollamos un ELISA tipo sandwich, para medir el grado de ubiquitinización de BRCA1: usamos 50 microgramos de proteína total de las fracciones monocíticas, neutrófila y linfocítica inmunoseleccionadas de sangre periférica de 19 pacientes. Nos permitió determinar de manera cuantitativa el porcentaje de BRCA1 ubiquitinizado en cada una de las muestras.

Resultados: Incluimos muestras de médula ósea al diagnóstico de 175

pacientes: LMMC=71, síndrome mielodisplásico (SMD)=34; leucemia mieloide aguda (LAM)=30; leucemia mieloide crónica (LMC)=30; y 10 controles. Los pacientes con LMMC mostraron los menores niveles de expresión de BAP1 (65% respecto a los controles), significativamente inferior al resto de enfermedades, excepto en la comparación con pacientes con LMC: CMML vs SMD, p=0.001; LMMC vs LAM, p<0.001; LMMC vs Controles, p<0.001; LMMC vs LMC, p=0.346. No encontramos diferencias significativas en la expresión de BRCA1 a los largo del espectro de enfermedades mieloides incluidas. La proteína BRCA1 se encontró significativamente más ubiquitinizada en los monocitos de los pacientes respecto de los monocitos de los controles (p=0.03) y no encontramos diferencias en el compartimento granulocítico o linfoide. Al comparar los valores b de metilación media y el porcentaje de señales hipermetiladas, en los dos locus CpG en BAP1 situados en la región promotora, no encontramos diferencias entre 57 pacientes con LMMC y 27 controles. No encontramos diferencias en la expresión en pacientes con LMMC, en función de presentar variante mielodisplásica o mieloproliferativa, el subtipo de la OMS o en el grupo de pacientes con mutaciones en ASXL1. Discusión: Nuestro estudio muestra, usando una técnica ELISA desarrollada en nuestro laboratorio, que BRCA1 esta hiperubitinizado en los pacientes con LMMC. Este desequilibrio se correlaciona estadísticamente con el grado de infraexpresión de BAP1 en médula ósea. Este hallazgo, junto a la ausencia de hipermetilación de la región promotora de BAP1, abre el camino a estudiar nuevas estrategias terapéuticas, basadas en la letalidad sintética, en pacientes con LMMC.

Trastornos Hematológicos de Origen Inmune

CO-110

CAMBIO DE AGONISTA DEL RECEPTOR DE TROMBOPOYETINA EN PACIENTES ADULTOS CON TROMBOPENIA PRIMARIA INMUNE (PTI): ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 4 CENTROS

Lakhwani Sunil¹, Perera María², Fernández-Fuerte Fernando³, Ríos de Paz Mario A⁴, Torres Melisa², Raya José María¹, Hernández Miguel T¹

¹Hospital Universitario de Canarias, ²Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, ³Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, ⁴Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria

Introducción: Los agonistas del receptor de trombopoyetina (TRA), romiplostim (ROM) y eltrombopag (ELT), han revolucionado el tratamiento de la PTI evidenciando que en su patogenia existe tanto un aumento de la destrucción como una producción subóptima plaquetaria. Aunque ambas drogas activan el mismo receptor, el mecanismo de acción es diferente. Esto explica por qué algunos pacientes responden solo a un TRA y el diferente perfil de efectos adversos. Hasta ahora, hay pocos datos publicados evaluando el cambio de TRA en PTI por lo que decidimos describir los motivos y el resultado de este cambio en los cuatro centros principales de Canarias.

Método: Analizamos de forma retrospectiva 26 pacientes adultos con PTI que pasaron de ROM a ELT o viceversa recogiendo variables clínicas y biológicas.

Tabla 1.

| Motivo del cambio | Grupo | Primer TRA | Respuesta al segundo TRA |
|---|-------------|---|--------------------------|
| Ineficacia 10 pacientes | 4 ROM → ELT | ROM dosis media 4,5 µg/kg/sem. | 100% resp. ELT |
| | 6 ELT → ROM | ELT dosis media 70 mg/d | 66% resp. ROM |
| Preferencia pac. 8 pacientes | 8 ROM → ELT | 100% resp. ROM | 100% resp. ELT |
| Efectos secundarios 5 pacientes | 2 ROM → ELT | -Cefalea | 100% resp. ELT |
| | 3 ELT → ROM | -Dermatitis -Diarrea -Elev.transaminasas | 100% resp. ROM |
| Fluctuación de recuentos 3 pacientes | 3 ROM → ELT | -33% no respuesta ELT -66% resp. ELT con fluctuaciones | |

Resultados: Nuestra serie incluye 10 varones y 16 mujeres con una edad media de 55 años (rango 18-84) cuando reciben el primer TRA. Todos llevaron corticoides como primera línea. Además, antes del primer TRA 9 pacientes (35%) recibieron Rituximab, 7 pacientes (27%) recibieron Ig-anti-D, 5 pacientes (19%) azatioprina y en solo 8 pacientes (31%) se había realizado esplenectomía. El número de líneas previas al TRA fue 2,7 (rango 1-4) y en 9 pacientes (35%) el TRA fue la segunda línea. ROM fue el primer TRA en 17 pacientes que cambiaron a ELT con una mediana de tiempo de 8,8 meses. En 9 pacientes ELT fue el primer TRA y la mediana de tiempo hasta el cambio a ROM fue 3,4 meses. Las razones para cambiar de TRA fueron ausencia de eficacia (n=10), preferencia del paciente (n=8), efectos secundarios (n=5) y fluctuación del recuento plaquetario (n=3). La tabla 1 se muestra qué ocurrió en cada una de estas situaciones. Cuando el cambio fue por ineficacia, todos los casos que recibieron primero ROM respondieron a ELT mientras solo el 66% de los casos que recibieron primero ELT respondieron a ROM. Llamativamente la media de dosis máxima de ROM antes del cambio fue de 4,5 µg/kg/sem que está muy lejos de la máxima dosis recomendada (MDR) mientras la media de dosis máxima de ELT antes del cambio fue 70mg/día, muy próxima a la MDR. Todos los cambios por preferencia del paciente fueron de ROM a ELT por la forma de administración. Todos los cambios por efectos adversos respondieron a ambos TRA. Tres pacientes cambiaron de ROM a ELT por recuentos fluctuantes de los que uno no respondió a ELT y los otros dos respondieron aunque con persistencia de las fluctuaciones. Actualmente 6 respondedores al

segundo TRA están sin tratamiento: 4 pacientes alcanzaron una respuesta sostenida con el segundo TRA que permitió la suspensión y dos alcanzaron una respuesta sostenida tras esplenectomía.

Conclusiones: Acorde a lo descrito previamente, en nuestra serie vemos: cuando hay respuesta a un TRA y el cambio no es por ineficacia hay una alta probabilidad de respuesta al segundo TRA (100% en nuestra serie); cuando el cambio es por ineficacia, puede responder al segundo TRA especialmente si la dosis del primero es inferior a la MDR.

CO-111

RESPUESTA CLÍNICA Y CAMBIOS BIOLÓGICOS TRAS TRATAMIENTO CON OSELTAMIVIR EN PACIENTES CON PTI SIN RESPUESTA A TRATAMIENTO CONVENCIONAL

Revilla Nuria¹, Campos Rosa M², Velasco Francisco³, Miñano Antonia¹, Fuentes Inmaculada⁴, Rivera José⁵, Martínez-Martínez Irene⁵, De la Morena-Barrio Maria Eugenia⁵, Corral Javier⁵, Vicente Vicente⁵, Lozano Maria Luisa⁵

¹Centro Regional de Hemodonación. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. IMIB-Arrixaca. Universidad de Murcia, Murcia., ²Hospital de Jerez., ³Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba., ⁴Hospital Infanta Cristina, Badajoz., ⁵1. Centro Regional de Hemodonación. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. IMIB-Arrixaca. Universidad de Murcia, Murcia. 2. Grupo de investigación CB15/00055 del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) Madrid.

Introducción: Oseltamivir (Tamiflu®), el inhibidor de sialidasa utilizado a nivel clínico para tratamiento del virus Influenza, ha mostrado inducir un aumento del recuento de plaquetas en 2 pacientes con trombopenia inmune primaria (PTI) (1,2). Ello, junto al reciente mecanismo descrito de destrucción plaquetaria independiente de receptores Fcγ en pacientes con PTI y anticuerpos anti-GpIba (3), ha suscitado la posible utilidad de este agente en enfermos con PTI sin respuesta a tratamientos convencionales.

galactosa y la capacidad del suero de pacientes de inducir pérdida de ácidos siálicos en plaquetas normales. Evaluamos la especificidad de anticuerpos por técnicas de captura y la desialilación de proteínas plasmáticas circulantes (FXI, FXII) mediante estudios de Western blot y/o HPLC (Transferrina). Los resultados de citometría se expresan en ratio con respecto a plaquetas de 4 controles sanos extraídos de forma paralela.

Resultados: Los 2 pacientes que respondieron a oseltamivir (75mg/12h) lo recibieron durante un tiempo variable (5 días y 4 meses -aunque este último criterios de respuesta a las 3 semanas-), alcanzando respuestas plaquetarias completas (>100x10⁹/L) mantenidas tras 4 semanas desde la suspensión del inhibidor, aunque precisando bajas dosis de otros tratamientos (azatioprina o romiplostim). Los enfermos no respondedores (n=2) recibieron dosis similares durante 5 días. Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 1. Los 2 enfermos que respondieron presentaron positividad única para el anticuerpo anti-GPIIb, detectándose una mayor pérdida de ácidos siálicos tanto en sus plaquetas, como en las de controles sanos tras incubación con el suero de los enfermos. Sin embargo, la pérdida de estos azúcares no se constató a otro nivel, ya que no se evidenciaron signos de desialilación en las proteínas plasmáticas estudiadas en ninguno de los pacientes. Tras finalizar el tratamiento con oseltamivir (mediana de 3 semanas), se sigue observando que persiste una disminución en la desialilación de proteínas de plaquetas, fundamentalmente en pacientes respondedores.

Conclusiones: La pérdida de ácidos siálicos terminales en la membrana de las plaquetas inducidas por anticuerpos con especificidad anti GPIIb puede justificar la destrucción plaquetaria por mecanismos no clásicos, así como la no respuesta a tratamientos convencionales para PTI. En pacientes en los que se constata la pérdida de estos azúcares, oseltamivir puede representar una nueva estrategia terapéutica.

Referencia

1. Alioglu B *et al.* Pathophysiol Haemost Thromb. 2010; 37:55-58.
2. Shao L *et al.* Platelets. 2015; 26:495-497.
3. Li J *et al.* Nat Commun. 2015;6:7737.

Tabla 1.

Tabla 1. Características clínico-biológicas de los pacientes

| | PTI sin respuesta a oseltamivir (Tamiflu®) (N=2) | | PTI con respuesta a oseltamivir (Tamiflu®) (N=2) | |
|--|--|------|--|------|
| Edad (Mediana): | 78.5 años (78-79) | | 49.5 años (32-67) | |
| Sexo: | 1H:1M | | 0H:2M | |
| Esplenectomizados: | 0% | | 50% | |
| Tratamiento previo al inhibidor: | - CE + IGIV - CE, Etrombopag | | -CE+IGIV -CE+IGIV+Romiplostim | |
| Recuento plaquetario pre y post Tamiflu® (x10 ⁹ /L): | PRE | POST | PRE | POST |
| | 3 | 8 | 3 | 134 |
| | 16 | 13 | 0 | 101 |
| RCA-1 en plaquetas paciente previo al inicio de Tamiflu® (Mediana): | 3.08 (2.88-3.28) | | 6.97 (5.65-8.29) | |
| Disminución de RCA-1 en plaquetas del paciente tras tratamiento con Tamiflu®: | 1.40 (1.19-1.60) | | 5.61 (4.76-6.45) | |
| RCA-1 en plaquetas control tras incubación con suero del paciente, previo al inicio de Tamiflu® (Mediana): | 1.05 (0.86-1.24) | | 2.76 (2.40-3.12) | |
| Especificidad de anticuerpo anti-Gp plaquetaria | Anti-IIb/IIIa (100%) | | Anti-Iba (100%) | |

Los resultados de RCA-1 (unión de lectinas que reconocen pérdida de siálicos) se expresan como mediana de intensidad de fluorescencia media respecto a plaquetas de controles. CE, corticoides; IGIV, inmunoglobulinas intravenosas.

Métodos: Análisis prospectivo de 4 pacientes diagnosticados de PTI primaria sin respuesta a tratamientos convencionales (esteroides y/o inmunoglobulinas y/o esplenectomía) en los que objetivamos una significativa pérdida de ácidos siálicos en las proteínas de la superficie plaquetaria y quienes recibieron oseltamivir posteriormente a juicio de sus médicos responsables. Se analizó el recuento de plaquetas, y mediante citometría de flujo valoramos la pérdida de ácidos siálicos en la membrana de estas células mediante la unión de RCA-lectina a grupos

Insuficiencia medular

CO-112

SÍNDROMES DE INSUFICIENCIA MEDULAR CONGÉNITA: PRESENTACIÓN CLÍNICA EN EL ADOLESCENTE O ADULTO JOVEN

Uria Oficialdegui M Luz¹, Dapena Diaz J Luis¹, Izaskun Alvarez Elorza¹, Alonso Garcia Laura¹, Sánchez de Toledo Codina José¹, Diaz de Heredia Rubio Cristina¹, Garcia M², Martínez Gallo Mónica², Fernández P³, Fernández N⁴

¹Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica. Hospital Materno Infantil Vall de Hebrón. Barcelona., ²Servicio de inmunología. Hospital Materno infantil Vall de Hebrón. Barcelona., ³Departamento de hematología. Hospital. Vinalopo, Elche (Alicante), ⁴Unidad de enfermedades infecciosas e inmunodeficiencias. Hospital Vall de Hebrón. Barcelona.

Objetivos: Los síndromes de insuficiencia medular congénitos (SIMC) constituyen un grupo heterogéneo de entidades, caracterizadas por insuficiencia medular, anomalías somáticas y predisposición al cáncer, cuyo diagnóstico se realiza en la infancia, pero que pueden presentarse más tardíamente. El objetivo de este estudio es remarcar la posibilidad de diagnóstico de estas entidades a cualquier edad.

Métodos: 6 pacientes afectos de SIMC diagnosticados en la adolescencia/adulto joven en nuestro centro. Se valoró la edad al diagnóstico, manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos (laboratorio, genética, pruebas de imagen), tratamientos recibidos y evolución.

Resultados: Cuatro fueron diagnosticados de déficit de GATA2/Mono-Mac (estudio genético por amplificación y secuenciación directa de todos los exones codificantes del gen GATA2) y 2 de disqueratosis congénita (medición de longitud de telómeros y estudio genético). La mediana de edad (ME) al inicio de las manifestaciones clínicas fue 13 años (7-29). Las manifestaciones clínicas iniciales fueron en los afectos de Síndrome GATA2 infecciones repetidas, verrugas y monocitopenia grave. En los afectos de DC hemorragias y plaquetopenia/pancitopenia. La ME al diagnóstico fue de 15 años (11-31). Todos presentaron anemia macrocítica o macrocitosis y neutropenia. Los GATA2 presentaron monocitopenia grave y linfopenia, las 2 DC presentaron plaquetopenia y 1 pancitopenia. A lo largo de su evolución los pacientes afectos de DC presentaron fibrosis hepática, osteoporosis/osteonecrosis y estenosis uretral, ninguno ha evolucionado a SMD hasta el momento actual. Todos los pacientes con GATA2 desarrollaron SMD. Los pacientes con DC recibieron tratamiento androgénico con estabilidad hematológica. Los afectos de GATA2 recibieron, 2 GGIV y 3 trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH). Con una mediana de seguimiento de 6.5 años (1-10) todos los pacientes permanecen vivos.

Conclusiones: Los SIMC presentan gran heterogeneidad clínica de aparición progresiva a lo largo de la vida. Se deben sospechar en toda insuficiencia medular y mielodisplasia de presentación en el adolescente/adulto joven. El TPH solo corrige las alteraciones hematológicas en la DC y es curativo en el caso del déficit de GATA2.

CO-113

PROPUESTA DE CLASIFICACIÓN PARA LA HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA, UNA ENFERMEDAD DINÁMICA

Bastidas Mora Gabriela¹, Brunet Salut², Piernas Sonia³, Luaña Armando⁴, Oliveira Ana Carla⁵, Rodríguez Hernández Ines⁶, Beneitez David⁷, Do Nascimento Ferreira Janilson⁸, Lopez Rubio Montserrat⁹, Arranz Reyes¹⁰, Lavilla Esperanza¹¹, Martínez Cebrian Nuria¹, Urbano Ispizua Alvaro¹, Gaya Anna¹

¹Hospital Clinic De Barcelona, ²Hospital Santa Creu I Sant Pau, ³Hospital Parc Tauli, ⁴Hospital Arnau De Vilanova, ⁵Hospital Duran I Reynals, ⁶Hospital Germans Trias I Pujol, ⁷Hospital Valle De Hebron, ⁸Hospital Joan Xxiii, ⁹Hospital Principe De Asturias, ¹⁰Hospital De La Princesa, ¹¹Hospital Universitario Lucus Augusti

Introducción: La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) es una enfermedad clonal adquirida de las células progenitoras hematopoyéticas caracterizada por hemólisis y frecuentemente asociada a insuficiencia medular. El tamaño del clon patológico y la intensidad de la hemólisis y la pancitopenia varían ampliamente entre pacientes y durante la evo-

lución de la enfermedad, lo que explica la diversidad en la expresión clínica. Proponemos una clasificación de la HPN basada en características clínicas que permita analizar las diferencias en cuanto al pronóstico e indicación de tratamiento de cada subgrupo, además de introducir el concepto de enfermedad dinámica.

Métodos: Proponemos establecer 4 subgrupos: a) HPN predominantemente hemolítica sin citopenias significativas definida por LDH >3xLSN, reticulocitos >150x10⁹/L, neutrófilos >1,5x10⁹/L, plaquetas >100x10⁹/L; b) HPN predominantemente hemolítica con citopenias significativas con LDH >3xLSN, reticulocitos elevados >150 x10⁹/L, neutrófilos <1,5x10⁹/L y plaquetas <100x10⁹/L; c) HPN predominantemente hipoplásica con hemólisis moderada con LDH elevada pero <3xLSN, reticulocitos <150x10⁹/L con anemia y citopenias significativas con hipoplasia medular; d) Presencia de clon HPN sin evidencia de hemólisis, generalmente en el contexto de aplasia medular grave, hipoplasia medular o incluso una hematopoyesis normal.

Resultados: clasificación al diagnóstico

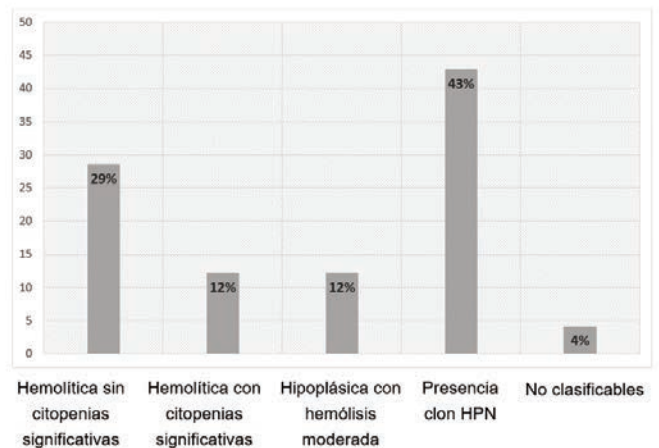


Figura 1.

Resultados: clasificación en última visita

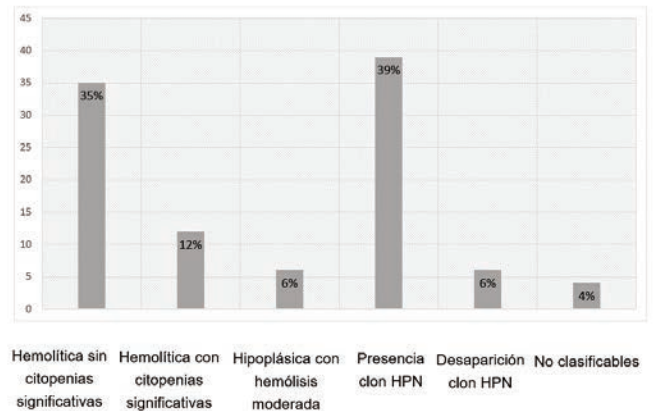


Figura 2.

Resultados: Se analizaron retrospectivamente 49 pacientes (mediana de edad 38 (extremos 6-83) años, 30H/19M), diagnosticados de HPN en 11 centros entre junio de 1971 y enero de 2016. En el momento del diagnóstico 14 (29%) pacientes se clasificaron en el grupo (a), 6 (12%) en el grupo (b), 6 (12%) en el grupo (c) y 21 (43%) tenían un clon HPN sin hemólisis (figura 1). Dos (4%) pacientes no fueron clasificables, uno tenía un síndrome mielodisplásico (SMD) y un clon del 20% y otro presentaba parámetros de hemólisis moderada sin citopenias significativas. La mediana de seguimiento fue de 93,5 (3-538) meses. Veintitrés (47%) pacientes experimentaron una evolución de la enfermedad con cambios clínicos que modificaron su clasificación inicial, a una mediana de 60 (4-533) meses. Ocho (17%) pacientes progresaron de una HPN predominantemente hipoplásica hacia un patrón hemolítico con tendencia a la

normalización de las citopenias, mientras que 3 (6%) pacientes presentaron una tendencia a la disminución de la hemólisis, sin citopenias en uno de los casos. Tres (6%) pacientes desarrollaron un SMD, en 2 casos con delección 7q y disminución significativa del clon HPN, y 3 (6%) alcanzaron una respuesta completa tras trasplante de progenitores hematopoyéticos (figura 2).

Conclusiones: La nueva clasificación de la HPN fue útil para catalogar a la mayoría de los casos. Constituye una herramienta que nos permite tener una idea más precisa tanto de la situación actual de cada paciente como de su evolución, teniendo en cuenta el concepto dinámico de esta enfermedad. Esta clasificación podría ser de utilidad para establecer unas indicaciones claras de tratamiento según el predominio de la hemólisis o aplasia en cada paciente y en cada fase de la enfermedad.

Miscelánea

CO-114

DESARROLLO DE NUEVAS ESTRATEGIAS EN LA TERAPIA ANTIMICROBIANA: USO DE CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM

Madrigal Toscano M^a Dolores¹, Sánchez Calvo Juan Manuel¹, Saldaña Moreno Raquel¹, Rubio Sánchez Vicente¹, Perez Cortés Salvador¹, Gómez De Travededo M^a Teresa², Garzón López Sebastián²

¹Hospital Jerez De La Frontera, ²Hospital De Jerez De La Frontera

Introducción: La aparición de brotes hospitalarios por microorganismos multiresistentes es un importante problema de Salud Pública. La investigación de nuevos antibióticos ha ido disminuyendo a lo largo de los últimos años. Ceftazidima/Avibactam (C/A) es un antibiótico investigacional desarrollado para tratar infecciones graves por bacterias Gram negativas, combina una cefalosporina antipseudomonas de 3^o generación con un inhibidor betalactamasa de amplio espectro.

Objetivos: Evaluar el tratamiento antimicrobiano utilizado en pacientes con infección por *Klebsiella Pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo KPC-3.

Métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo de 22 episodios de infección clínica por Kp-KPC en 18 pacientes en los 2 últimos años en nuestro centro. La sensibilidad de los antibióticos fue determinada mediante MicroScan, excepto frente a C/A para la que utilizamos difusión con discos. Las pautas de tratamiento consistieron en meropenem (M), Gentamicina (G), Tigeciclina (T), Fosfomicina (F) y C/A, monoterapia o en combinación, según elección del clínico responsable del paciente y siguiendo las escasas recomendaciones publicadas para el manejo de esta infección. La mortalidad se evaluó a los 30 días del aislamiento.

Resultados: De los 22 episodios de infección: 14 (64%) cursaron con sepsis (8 bacteriemias, 4 ITUs, 1 foco abdominal y 1 neumonía) y 8 (36%) sin ella (6 ITUs, 1 neumonía y 1 absceso perianal). Los factores de riesgo para presentar bacteriemia fueron padecer una neoplasia hematológica, presentar neutropenia y haber recibido un trasplante hematopoyético, de hecho, aproximadamente un tercio de los episodios de infección (8) fueron en pacientes hematológicos. Las cepas de Kp-KPC fueron sensibles exclusivamente a C/A (100%), G (86%), T (67%) y F (41%). La tasa de mortalidad fue del 36% en los episodios con sepsis y del 0% en los que cursaron sin ella. Hubo 8 casos de fracaso terapéutico, intolerancia o resistencia a los fármacos utilizados de primera elección en los que usamos por uso compasivo C/A 2/0.5 g iv cada 8hx14 días, siendo éxitos solo 1 de ellos con neumonía y 3 días después de haber finalizado los 14 días de C/A. En los 8 episodios con bacteriemia la mortalidad fue del 50% sobreviviendo todos los pacientes que recibieron C/A precozmente y ninguno de los que no fueron tratados con este fármaco. Hubo un fallecimiento entre los 6 episodios de sepsis sin bacteriemia en un paciente con infección intra-abdominal tratado con M y G. C/A mostró buen perfil de seguridad y tolerabilidad.

Conclusiones: Objetivamos mayor supervivencia con el uso precoz de C/A en bacteriemias por Kp-KPC. Probablemente los pacientes hematológicos están especialmente expuestos por el uso de antibioterapia empírica de amplio espectro.

CO-115

INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE ASPERGILOSIS INVASIVA EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS: ESTUDIO PROSPECTIVO 2006-2015

Calabuig Marisa, Navarro Bernat, Tormo Mar, Pérez Ariadna, Dávalos Lucio, Ballester Isabel, Mosquera Diana Paola, Medina Farina, Herrera Juan Carlos, Aguilar Fabiola, Ferrer Blanca, Jaddi Hind, Montoro Juan, Solano Carlos

Hospital Clínico Universitario de Valencia

Introducción: La aspergilosis invasiva (AI) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con neoplasias hematológicas. La incidencia y prevalencia de estas infecciones varía sustancialmente entre instituciones y países, tanto por la dificultad para la recogida de datos como por el diagnóstico de las mismas.

Objetivos: Analizar la incidencia y factores de riesgo asociados al desarrollo de AI en pacientes hematológicos adultos que precisaron ingreso hospitalario en nuestro Servicio desde enero 2006 hasta diciembre 2015.

Métodos: Se utilizaron las definiciones de AI posible, probable y probada establecidas por EORTC-MSG 2008. Se recogieron de forma prospectiva las variables incluidas en los cuadernos de recogida de datos relacionados con procesos infecciosos y los posibles factores de riesgo, profilaxis y tratamiento antifúngico (AF), y complicaciones de todos los pacientes que precisaron ingreso hospitalario en el Servicio durante ese periodo. El registro, cuaderno de recogida de datos y análisis, fueron aprobados por CEIC. Análisis de datos mediante programa IBM-SPSS 22.

de sondaje urinario ($p=0,009$), vía central ($p<0,001$) y quimioterapia durante ingreso ($p=0,007$). El número de días de ingreso con neutropenia (mediana, RI) fue mayor en episodios con AI que sin AI, con 9 (RI 5-15) vs 6 (RI 3-10) ($p<0,001$), respectivamente. Así mismo, se observaron importantes diferencias en el número de días de ingreso (mediana y RI): 11 (6-25) vs 33 (25-42) ($p<0,001$) y necesidad de ingreso en UCI (9,9% vs 1,7%, $p<0,001$) y éxito durante ingreso (12,9% vs 3,5%, $p<0,001$).

Conclusiones: La incidencia de AI en nuestros pacientes es menor que la comunicada en otros estudios, con marcada reducción con la introducción de ciertas profilaxis antifúngicas a partir de 2008. La mayor parte de las AI detectadas son posibles. Se han observado diferencias en distintos factores de riesgo extrínsecos. Es difícil analizar el impacto de la profilaxis AF dado que se administró exclusivamente en pacientes de alto riesgo de AI. Es necesario realizar estudios prospectivos para el estudio de las AI en los pacientes con neoplasias hematológicas.

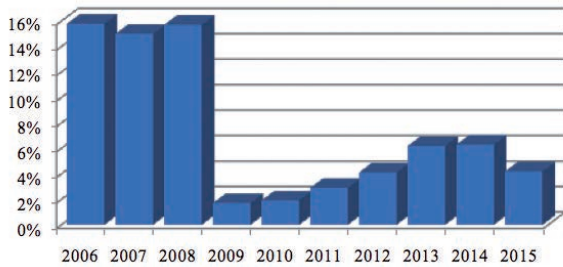


Figura 1. Incidencia de AI (posible, probable o probada) anual en el periodo analizado

Figura 1.

Tabla 1.

Tabla 1. Principales características de los pacientes e incidencia de AI al diagnóstico e incidencia de infección

| | Total | No AI | AI | p-valor |
|--|---------------|---------------|-------------|---------|
| Total | 2.029 (100%) | 1.928 (95,0%) | 101 (5,0%) | |
| Sexo del paciente | | | | ns |
| Varón | 1.264 (62,3%) | 1.206 (95,4%) | 58 (4,6%) | |
| Mujer | 765 (37,7%) | 722 (94,4%) | 43 (5,6%) | |
| Edad al ingreso | | | | ns |
| Mediana (RI) | 54 (41-65) | 54 (41-65) | 54 (45-66) | |
| Motivo del ingreso | | | | ns |
| Tratamiento | 1.481 (73%) | 1.396 (72,4%) | 85 (84%) | |
| Fiebre neutropénica | 89 (4,4%) | 86 (4,46%) | 3 (2,97%) | |
| FOD | 88 (4,3%) | 86 (4,46%) | 2 (1,98%) | |
| Diagnóstico | 34 (1,7%) | 32 (1,65%) | 2 (1,98%) | |
| Otros | 337 (16,6%) | 328 (17%) | 9 (8,9%) | |
| Diagnóstico | | | | ns |
| LMA | 506 (24,9%) | 440 (22,8%) | 66 (65,3%) | |
| LLA | 220 (10,8%) | 212 (11%) | 8 (7,9%) | |
| LMC | 8 (0,4%) | 8 (0,4%) | 0 (0%) | |
| LLC/SLPC | 117 (5,8%) | 112 (5,8%) | 5 (4,95%) | |
| Linfoma | 816 (40,2%) | 804 (41,7%) | 12 (11,8%) | |
| MM | 176 (8,7%) | 172 (8,9%) | 4 (3,96%) | |
| SMD | 44 (2,2%) | 40 (2,07%) | 4 (3,91%) | |
| AMG | 12 (0,6%) | 11 (0,57%) | 1 (0,98%) | |
| Agranulocitosis | 5 (0,2%) | 5 (0,25%) | 0 (0%) | |
| Otros | 125 (6,2%) | 124 (6,4%) | 1 (0,8%) | |
| Estado enfermedad al ingreso | | | | ns |
| RC/RP | 878 (43,3%) | 843 (43,7%) | 35 (34,65%) | |
| Otros | 686 (33,8%) | 656 (34%) | 30 (29,7%) | |
| N/A | 465 (22,9%) | 429 (22,5%) | 36 (35,64%) | |
| Quimioterapia al ingreso | | | | 0,007 |
| No | 406 (20,0%) | 396 (20,5%) | 10 (10%) | |
| Sí | 1.623 (80,0%) | 1.532 (79,4%) | 91 (90%) | |
| Neutropenia* | | | | <0,001 |
| No | 999 (50,4%) | 990 (52,5%) | 9 (9,1%) | |
| Sí | 984 (49,6%) | 894 (47,5%) | 90 (90,9%) | |
| Número días neutropenia, mediana (RI) | 6 (4-10) | 6 (3-10) | 9 (5-15) | <0,001 |
| Profilaxis AF | | | | <0,001 |
| No profilaxis | 1207 (59,5%) | 1190 (98,6%) | 17 (1,4%) | |
| Profilaxis | 822 (40,5%) | 738 (89,8%) | 84 (10,2%) | |

AI: Aspergilosis invasiva; N/A: no aplica; *Neutropenia: 1 o más días con $N<0,5 \times 10^9/L$; RI: rango intercuartílico

Resultados: Entre el 01/01/2006 y el 31/12/2015 se registraron datos de 2029 episodios de ingreso consecutivos ($n=1019$ pacientes), de los que 101 (5,0%) presentaron algún tipo de AI. La figura 1, muestra la distribución de los episodios con AI por año de ingreso, observándose diferencias significativas en el periodo 2006-2008 frente al resto (15,5% vs 3,9%, $p<0,001$) coincidiendo con implantación de filtros HEPA y de profilaxis antifúngica de amplio espectro. De los 101 episodios con AI, en 73 (72,3%) AI posible, 25 (24,8%) AI probable y 3 (3,0%) AI probada (Figura 2). Las características de los pacientes, se detallan en la Tabla 1. No se detectaron diferencias significativas en cuanto al sexo, edad, diagnóstico y estado de la enfermedad al ingreso, entre los pacientes con y sin AI. El análisis de factores de riesgo de infección intrínsecos entre los grupos con y sin AI no mostró diferencias significativas. En cuanto a los factores extrínsecos, los episodios con AI presentaron mayor proporción

Biología hematológica: cultivos, citometría, citogenética, biología molecular

CO-116

SENSIBILIDAD DE LAS CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS A LA DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL

Bejarano García José Antonio¹, Millán Uclés África¹, Valle Rosado Iván¹, Medrano Domínguez Maite¹, Álvarez Laderas Isabel¹, Sánchez Abarca Ignacio¹, Caballero Velázquez Teresa², Durán Galván M^a José¹, Pérez Simón José Antonio², Piruat Palomo José Ignacio²

¹Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), ²Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)-Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVVR)

Introducción: La médula ósea constituye un nicho hipóxico donde células madre hematopoyéticas (HSCs) y progenitores hematopoyéticos (HPCs) comprometidos con algún linaje presentan un metabolismo soportado principalmente por una glicolisis anaeróbica, donde juega un papel fundamental la activación de genes por el factor de transcripción inducible de hipoxia 1-a (Hif1a). Esto ha llevado a postular que las HSC/HPC, a diferencia de células diferenciadas, son fundamentalmente independientes de función mitocondrial. Sin embargo, diferentes hemopatías malignas de origen clonal que se originan en la población de HSCs/HPCs están causadas por mutaciones en proteínas mitocondriales. Por tanto, es fundamental determinar el papel exacto de la mitocondria en los estadios más tempranos de la hematopoyesis para entender los procesos de transformación tumoral.

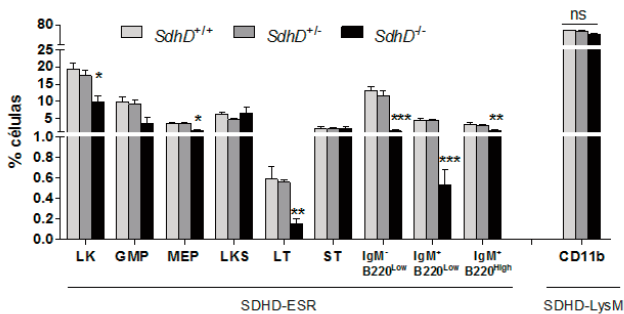


Figura 1. Análisis cuantitativo de poblaciones hematopoyéticas por citometría de flujo.
LK: Células Lin- cKit+ Sca1-; GMP: Progenitor Mieloide Común; MEP: Progenitor de Megacariocitos y Eritrocitos; LKS: Células Lin- Ckit+ Sca1+; LT: Células Madre Hematopoyéticas de Largo Terminio; ST: Células Madre Hematopoyéticas de Corto Terminio.

Figura 1.

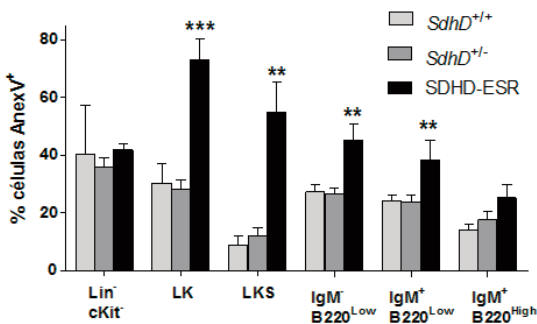


Figura 2. Análisis de viabilidad de poblaciones hematopoyéticas usando el marcador de apoptosis AnexinaV por citometría de flujo.
LK: Células Lin- cKit+ Sca1-; LKS: Células Lin- Ckit+ Sca1+.

Figura 2.

Método: En este estudio se ha llevado a cabo un análisis exhaustivo de la hematopoyesis en un modelo de ratón mutante ubicuo en el gen supresor de tumores SdhD (ratón SDHD-ESR) o específico de monocitos/macrófagos (ratón LysM-SDHD). Este gen codifica la subunidad pequeña de la succinato deshidrogenasa (SDH) o complejo II mitocondrial. Se han analizado por citometría de flujo los distintos linajes hema-

topoyéticos, determinado sus frecuencias y el grado de viabilidad. Además, se han llevado a cabo experimentos funcionales para comprobar la funcionalidad de las HSC/HPC.

Resultados: En la médula ósea del mutante SDHD-ESR se observó una depleción de las HSCs de largo terminio (LT), de las células LK (población que incluye, entre otros, los precursores mieloides) y de los precursores de células B (PreB) (Fig.1), que a diferencia de poblaciones totalmente diferenciadas mostraban un elevado porcentaje de células positivas para el marcador de apoptosis AnexinaV (Fig2). Por el contrario, en el modelo LysM-SDHD específico de monocitos/macrófagos no se observó diferencia en el número de células diferenciadas de linaje mieloides (CD11b+). Además, en los ensayos funcionales se observó una drástica caída en el número de unidades formadoras de colonias (CFU) tanto en bazo (ensayo de HSC) como *in vitro* (CFU-PreB) (Fig.3).

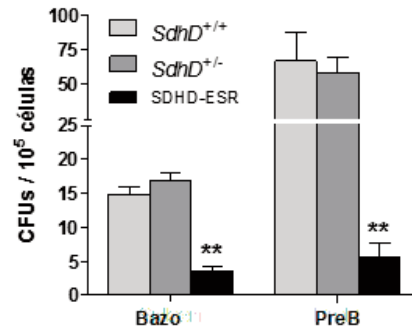


Figura 3. Estudio funcional de HSCs y células PreB. CFUs: Unidades Formadoras de Colonias.

Figura 3.

Conclusiones: En contra de la idea establecida de que las HSC/HPC no necesitan la mitocondria para mantener su viabilidad, nuestro modelo demuestra que las HSCs y algunos precursores hematopoyéticos necesitan una correcta actividad mitocondrial para su supervivencia y funcionalidad. En cambio, células más diferenciadas, al menos del linaje mieloides, no requieren de mitocondrias funcionales para su supervivencia. Estos hallazgos son fundamentales para entender la biología de la hematopoyesis en sus estadios más tempranos, así como para determinar el papel de la mitocondria en la etiopatogenia de hemopatías malignas de origen clonal.

CO-117

PERTURBACIÓN DE LA HOMEOSTASIS DE LAS CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS POR ÁCIDO TETRAHIDROFÓLICO Y FORMALDEHIDO

García Calderón Clara Beatriz, Bejarano García José Antonio, Tinoco Gago Isabel, Piruat José Ignacio, Pérez-Simón José Antonio, Valle Rosado Iván

Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)

Las células madre hematopoyéticas (CMHs) se mantienen en un estado de quiescencia necesario para maximizar la protección de la información genética frente a compuestos químicos generados durante las reacciones energéticas metabólicas necesarias para la homeostasis celular. En respuesta a daño tisular o a condiciones fisiológicas adversas, las CMHs salen del estado de dormancia, proliferan y se diferencian para suplir las necesidades del organismo. Uno de los agentes químicos que afecta principalmente a las CMHs es el formaldehído producido durante el metabolismo celular de los aminoácidos o proveniente de las reacciones de desmetilación del DNA e histonas provocadas por los cambios transcripcionales para la correcta adaptación a las nuevas condiciones fisiológicas. Sin embargo, desconocemos los mecanismos moleculares por los cuales el formaldehído ejerce este efecto negativo en las CMHs

Resultados: Nuestro grupo ha descubierto que el formaldehído modifica al ácido tetrahidrofolico (THF) para dar lugar al cofactor 5,10-metileno THF (meTHF), que es el cofactor de la enzima timidilato sintetasa que fabrica dTMP necesario para la síntesis de DNA. Animales deficientes en el gen Adh5 (la enzima que elimina el formaldehído metabólico) expuestos a THF, presentan inestabilidad genómica en las células eritro-

citicas, sugiriendo que los niveles elevados de me-THF provocan daño en el DNA de los precursores hematopoyéticos. Además, la exposición a THF de estos animales provocaba una expansión de las CMHs (identificadas como células Lin-ckit+Sca+), debido a que el THF afecta negativamente y de manera dosis dependiente a la capacidad proliferativa de las CMHs. Además la enzima ADH5 esta marcadamente sobreexpresada en la población LKS de la medula ósea. Finalmente, el THF incrementaba la proporción de CMHs en ciclo celular, sugiriendo que el exceso de THF afecta a la quiescencia de las CMHs.

Métodos: Usamos una variedad muy amplia de técnicas experimentales en organismos complejos como el raton, en células tumorales y primarias en cultivo, así como en células primarias sin cultivo. Las técnicas frecuentemente empleadas son western blot y qPCR para la determinación de los niveles proteicos y de mRNA, citometría de flujo, curvas de supervivencia a compuestos genotóxicos, inmunofluorescencia e inmunohistoquímica, ensayos funcionales en animales vivos, reconstitución medular de competencia en animales, etc...

Conclusiones: Las CMHs presentan un control exhaustivo sobre los compuestos metabólicos que afectan a la entrada en ciclo celular de las CMHs para evitar la acumulación de mutaciones en el DNA evitando el desarrollo de enfermedades neoplásicas hematológicas.

CO-118

ANÁLISIS DE LAS MUTACIONES DE TP53 EN 842 PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS)

Robledo Montero Cristina¹, Benito Sánchez Rocío¹, Forero-Castro Ruth Maribel², Hernández-Sánchez María¹, Janusz Kamila¹, Martín Ana-África³, Abáigar Alvarado María¹, Hernández-Sánchez Jesús María¹, Rodríguez Iglesias Irene¹, Quijada Miguel¹, Martín Izquierdo Marta¹, Lumberas González Eva¹, Rodríguez Vicente Ana Eugenia¹, Del Rey Mónica¹, Montaña Adrián¹, Ramos Fernando⁴, Hernández-Rivas Jesús María³

¹Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, IBSAL, IBMCC-Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca, ²Escuela de Ciencias Biológicas (GEBIMOL), Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (UPTC), Tunja, Colombia, ³Servicio de Hematología, IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca, ⁴Servicio de Hematología, Hospital Universitario, León

Objetivos: Caracterizar el estado mutacional del gen TP53 en diferentes hemopatías malignas mediante NGS, y determinar su relación con las variables clínicas, características citogenéticas y biológicas en diferentes neoplasias hematológicas.

Métodos: Se analizaron un total de 842 muestras de 340 Leucemia Aguda Linfoblástica B (LAL-B), 200 Síndromes Mielodisplásicos (SMD), 155 Mielofibrosis (MF) y 147 Leucemia Linfocítica Crónica (LLC), mediante dos estrategias de secuenciación masiva: 1) amplicones, en el que se analizaron los exones del 4 al 11 de TP53 con el sistema GS-Junior (454-Roche); 2) captura de secuencia de Nextera para un panel de 111 genes en el que se analizaron los exones del 1 al 12 del gen TP53 con la plataforma MiSeq (Illumina). Los resultados se analizaron mediante programas bioinformáticos: AVA y JSI, GS-Junior; VariantStudio e IGV, MiSeq. Todas las variantes identificadas fueron contrastadas con las bases de datos dbSNP, para polimorfismos, y COSMIC e IARC, para las mutaciones de TP53. Los polimorfismos y las variantes intrónicas fueron excluidas, y el resto fueron validadas mediante otras técnicas de secuenciación: GS-Junior, Sanger o pirosecuenciación.

Resultados: Se detectaron un total de 72 mutaciones (64 variantes únicas): 54 estaban presentes en las bases de datos de mutaciones, 8 tenían polimorfismos y 10 no habían sido descritas. Todas las mutaciones se localizaron en los exones codificantes de TP53 (4-10). Las mutaciones puntuales fueron más frecuentes que las inserciones/deleciones (54 vs 10). Todas las variantes producían cambios a nivel proteico: 48 missense, 11 frameshift, 2 nonsense y 3 se localizaban en regiones de splicing. La frecuencia de mutaciones de TP53 fue: SMD (12,5%), LLC (6,8%), MF (5,8%) y LAL-B (4,1%). En MF se observó que 4 casos TP53 mutados fueron CALR+ (44,4%), 2 eran JAK2+ (22,2%), 1 caso MPL+ (11,1%) y 2 casos fueron triple negativos (22,2%). En SMD las mutaciones en TP53 se asociaron con los subtipos de alto riesgo (AREB1/2, p<0,0001), con cariotipo complejo (p=0,001) y con del(5q) (p<0,0001). En LLC, las mutaciones de TP53 se asociaron con del(17p) (p=0,003) y menor tiempo hasta el primer tratamiento (p=0,003). En LAL-B se diferenciaron dos grupos, niños (n=211) y adultos (n=129), y las mutaciones de TP53 fue-

ron más frecuentes en los adultos que en los niños (p=0,038). Por otro lado, y de manera interesante, el análisis de la supervivencia mostró que en las 4 neoplasias hematológicas analizadas los pacientes con mutaciones en TP53 tenían un peor pronóstico asociado con una supervivencia global más corta (p<0,05). Además, el análisis de supervivencia en las LAL-B mostró que las mutaciones de TP53 estaban relacionadas con una menor supervivencia libre de evento y libre de recaída (p=0,03) y se seleccionó como un factor pronóstico independiente.

Conclusiones: La secuenciación masiva permite realizar un screening completo de las mutaciones de TP53 de una manera rápida y sensible. En todas las neoplasias hematológicas analizadas, la presencia de mutaciones en el gen TP53 se asocia con los subtipos de alto riesgo y con una menor supervivencia global, constituyendo un marcador genético de mal pronóstico en todas ellas.

Financiación: PI15/01471, GRS994/A/14, BIO/SA10/14, BIO/SA47/13, HUS272U13.

CO-119

UNA ALTERACIÓN DE LA NEDDILACIÓN PUEDE EXPLICAR VARIOS MECANISMOS DE "HOMING" DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Bravo Navas Sara¹, Yáñez San Segundo Lucrecia², Sánchez Carrera Dámaso¹, Romón Alonso Íñigo², Pipaón González Carlos¹

¹Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), ²Hospital Marqués de Valdecilla

La Leucemia Linfática Crónica (LLC) precisa de la interacción con el microambiente para su supervivencia y, presumiblemente, su proliferación. El hecho de que las recientes aproximaciones genómicas para identificar su causa genética hayan identificado una batería de mutaciones con incidencias no superiores al 12%, nos ha llevado a analizar otras alteraciones que puedan explicar la heterogeneidad de la LLC. La neddilación es una de las modificaciones postraduccionales similares a la ubiquitinación, que se perfila como diana terapéutica en diferentes neoplasias. Su estudio y explotación como tal viene facilitada por la existencia de un inhibidor comercial, MLN4924 (pevonedistat), que se está evaluando en diversos ensayos clínicos. Nuestros datos indican que marcadores relacionados con la interacción de las células de la LLC y el estroma tumoral, como la sobreexpresión de MMP-9 o la sobreexposición en membrana de CXCR5, se deben, al menos en parte, a una neddilación aberrante, ya que el tratamiento con MLN4924 es capaz de revertir estas condiciones. Más aún, la inhibición de la neddilación potencia el efecto de la fludarabina sobre la expresión de MMP-9 en células de pacientes, lo que sugiere que ambas drogas influyen sobre rutas intracelulares comunes. Recientemente se ha reportado que la proteína FANCA participa en la neddilación y expresión en membrana de CXCR5, por lo que rastreamos la expresión de este gen en pacientes de LLC. Encontramos una correlación estadísticamente significativa entre los altos niveles de expresión del mensajero de FANCA y una menor supervivencia libre de tratamiento en pacientes LLC. Interesantemente, FANCA tienen una fuerte expresión en linfocitos B obtenidos de amígdalas controles mientras que es relativamente baja en linfocitos CD19+ circulantes. En experimentos que tratan de mimetizar la interacción entre los linfocitos LLC y el estroma, se observó una inducción de la expresión de FANCA, MMP-9 y Mcl-1L en el compartimento LLC cuando se cocultivaron junto a fibroblastos. Estos resultados sugieren un papel de FANCA en la supervivencia de los linfocitos LLC. Nuestros resultados sugieren un importante papel de la neddilación en las manifestaciones clínicas de la LLC y apoyan el uso de su inhibidor en su tratamiento.

CO-120

MODELO IN VITRO GENERADO MEDIANTE LA TÉCNICA DE EDICIÓN GENÓMICA CRISPR/CAS9 PARA EL ESTUDIO DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA Y ALTERACIONES GENÉTICAS EN EL CROMOSOMA 11

Hernández-Sánchez María¹, Quijada Miguel¹, Ordóñez José Luis¹, Alonso-Pérez Verónica¹, García-Tuñón Ignacio¹, Díaz-Martín Ana¹, Robledo Cristina¹, Benito Rocío¹, Hernández-Rivas Jesús-María¹

¹Servicio de Hematología, IBSAL, IBMCC, Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca-CSIC, Hospital Universitario, Salamanca, España.

Introducción: La edición genómica mediante la novedosa tecnología de CRISPR/Cas9 está teniendo gran relevancia en el estudio de las enfer-

medades hematológicas, en concreto en el desarrollo de modelos celulares ajustados a las alteraciones genéticas observadas en los pacientes de manera más rápida. La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una enfermedad que presenta gran heterogeneidad genética. Las mutaciones de ATM o BIRC3, y la deleción del cromosoma 11q (del(11q)) se asocian con mal pronóstico. Por tanto, la generación de modelos *in vitro* que tengan estas alteraciones será de gran utilidad para entender mejor su impacto en la LLC.

Métodos: Se usó la línea celular MEC1 (derivada de LLC) en la que se incorporó el sistema CRISPR/Cas9 para que expresase la nucleasa Cas9 y el RNA guía (sgRNA) mediante transducción lentiviral. Los sgRNA fueron diseñados para generar mutaciones de pérdida de función en ATM y BIRC3. Mediante secuenciación se comprobó la correcta edición genómica en las regiones diana de ATM y BIRC3. Además, se diseñó una estrategia para generar dos tipos de del(11q) de diferente tamaño usando una pareja de sgRNAs por cada deleción que mapeaban en regiones distantes en el cromosoma 11. Se diseñó una PCR para comprobar la presencia de la región delecionada, y se corroboró mediante FISH.

Resultados: Se generó una línea celular MEC1 que expresaba de manera estable y funcionalmente activa la nucleasa Cas9 (MEC1-Cas9). A partir de la línea MEC1-Cas9 se generaron diferentes líneas con los sgRNA diseñados para producir las mutaciones de ATM o BIRC3, como alteración única y en combinación (ATM + BIRC3 mutado). En las células ATM y BIRC3 editadas, se verificó la presencia de mutaciones que provocaban una alteración en el marco de lectura de ambos genes. Se generaron líneas celulares MEC1-Cas9 con dos tipos de del(11q) de diferente tamaño: la "del(11q) corta" comprendía una región de 1MB (11q22.3), incluyendo la región comúnmente delecionada en los pacientes de LLC donde se encuentra ATM; la "del(11q) larga" consistía en la pérdida de 15MB (11q22.2-11q23.3), consiguiendo no sólo la pérdida de ATM, sino también la de BIRC3. Se comprobó mediante una PCR específica para cada diseño la presencia de cada una de las deleciones. Los resultados de FISH corroboraron la presencia de ambas del(11q).

Conclusiones: 1) La técnica de CRISPR/Cas9 permite generar diferentes modelos *in vitro* de LLC con mutaciones en ATM y/o BIRC3, como alteración única o en combinación; 2) La técnica de CRISPR/Cas9 permite generar diferentes modelos *in vitro* de LLC con deleciones cromosómicas en 11q; 3) El estudio llevado a cabo demuestra que es posible editar de manera estable el genoma de las líneas celulares derivadas de LLC mediante CRISPR/Cas9, lo que permitirá estudiar el papel de las alteraciones genéticas, así como el efecto de fármacos específicos contra estas alteraciones, tanto en la LLC como en otras neoplasias hematológicas.

Financiación: PI15/01471; Junta de Castilla y León (MHS)

CO-121

LAS MUTACIONES DE NOTCH1 ANALIZADAS MEDIANTE TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA PERMITEN DEFINIR MEJOR EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA CON TRISOMÍA 12

Montaño Adrián¹, Hernández-Sánchez María¹, Quijada Miguel¹, Robledo Cristina¹, González-Gascón y Marín Isabel², Rodríguez-Vicente Ana E¹, Martín Ana-África¹, Simón Ana¹, García de Coca Alfonso³, De la Fuente Ignacio⁴, Alonso José María⁵, Queizán José Antonio⁶, Aguilar Carlos⁷, Sierra Magdalena⁸, Vargas Manuel⁹, Martín-Núñez Guillermo¹⁰, Ferrer Garrido Gonzalo¹¹, Delgado Beltrán María Pilar¹¹, Rodríguez Juan Nicolás¹², De las Heras Natalia¹³, Benito Rocío¹, Hernández José-Ángel¹⁴, González Marcos¹, Hernández-Rivas Jesús-María¹

¹Servicios de Hematología, IBSAL, IBMCC, CIC Universidad de Salamanca-CSIC, Hospital Universitario, Salamanca, España., ²Servicio de Hematología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España., ³Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España., ⁴Servicio de Hematología, Hospital Río Hortega, Valladolid, España., ⁵Servicio de Hematología, Hospital Río Carrión, Palencia, España., ⁶Servicio de Hematología, Hospital General, Segovia, España., ⁷Servicio de Hematología, Hospital Santa Bárbara, Soria, España., ⁸Servicio de Hematología, Hospital Virgen de la Concha, Zamora, España., ⁹Servicio de Hematología, Hospital de Jario, Asturias, España., ¹⁰Servicio de Hematología, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, Cáceres, España., ¹¹Servicio de Hematología Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España., ¹²Servicio de Hematología Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España., ¹³Servicio de Hematología Hospital Virgen Blanca, León, España., ¹⁴Servicio de Hematología, Hospital Universitario Infanta Leonor,

Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Introducción: Los pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) y trisomía del cromosoma 12 (+12) se consideran de pronóstico intermedio. Recientemente se ha descrito que los enfermos con +12 en un alto% de sus células (=60%; "LLCs+12 A") presentan peor pronóstico que los pacientes con un bajo% de +12 (<60%; "LLCs +12 B"). Por otra parte, los estudios de secuenciación masiva (NGS) han permitido identificar las mutaciones en NOTCH1 como factor de mal pronóstico. Sin embargo, es necesario profundizar en el estudio de estas mutaciones mediante técnicas de alta sensibilidad que permitan determinar con mayor precisión el curso clínico de estos grupos de enfermos.

Objetivos: 1) Analizar las mutaciones de NOTCH1y su pronóstico en pacientes con LLC mediante NGS de alta sensibilidad. 2) Precisar el pronóstico de los pacientes de LLC con +12 según el estado mutacional de NOTCH1.

Métodos: Se realizaron estudios de NGS de amplicones del gen NOTCH1 en 221 pacientes con LLC. Las muestras fueron obtenidas al diagnóstico o previa al tratamiento. El 36,9% presentaban +12.

Resultados: 1) Se detectaron 49 mutaciones de NOTCH1 en 46/221 LLCs (20,8%). Las mutaciones de NOTCH1 se asociaron con: estado no mutado de IgHV (p=0,007), presencia de +12 (p=0,026), duplicación linfocitaria (p<0,0001) y necesidad de tratamiento (p=0,002). Además, los pacientes con NOTCH1 mutado presentaron un tiempo hasta el primer tratamiento (TPT) menor que las LLCs sin mutaciones en NOTCH1 (20 meses *vs* 60 meses, p<0,0001). El 30,2% de las LLCs NOTCH1 mutado presentaron mutaciones en =15% de sus células, por lo que no habrían sido detectadas por secuenciación convencional. El TPT de los pacientes con mutaciones de NOTCH1 en =15% fue menor que en los enfermos sin mutaciones en NOTCH1 (13 meses *vs* 60 meses; p=0,02), y similar al de los casos con mutaciones de NOTCH1 en >15% (13 meses *vs* 25 meses; p=0,59); 2) Dentro de LLCs +12, el 28,7% (23/82) presentaban mutaciones de NOTCH1 y fueron asociados con un TPT menor que las LLCs sin mutaciones de NOTCH1 (13meses *vs* 58meses; P=0,010). Aunque las mutaciones de NOTCH1 no se asociaron con un alto porcentaje de células +12 (P=0,396), el estudio mutacional de NOTCH1 reveló que en cada subgrupo de LLCs +12 atendiendo al% de FISH, el estado mutacional de NOTCH1 permitía clasificarlos en 2 subgrupos con un TPT significativamente diferente: las "LLCs +12 A" con mutaciones de NOTCH1 presentaban un menor TPT que las "LLCs +12A" sin NOTCH1 mutado (8 meses *vs* 52meses, P=0,024); al igual que las "LLCs +12B" con NOTCH1 mutado tenían menor TPT que las "LLCs +12 B" sin NOTCH1 mutado (26 meses *vs* 64 meses; p=0,02).

Conclusiones: 1) Las mutaciones de NOTCH1 se asocian con características de mal pronóstico y menor TPT en LLC. 2) Las mutaciones en un bajo porcentaje de las células que no podrían ser detectadas mediante técnicas de secuenciación convencional también tienen relevancia clínica. 3) La detección de mutaciones en NOTCH1 permite definir mejor el pronóstico en el grupo de pacientes con LLC de pronóstico intermedio +12.

Financiación: PI15/01471 y Junta de Castilla y León (MHS).

Síndromes Mieloproliferativos Crónicos

CO-122

LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES PUEDEN ESTAR IMPLICADAS EN LA COMUNICACIÓN ENTRE ESTROMA Y CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

Ramos Teresa L¹, Sánchez-Abarca Luis Ignacio¹, Rosón Beatriz², Redondo Alba¹, Ortega Rebeca¹, Rodríguez Concepción¹, Moreno Rodríguez Haidy³, Rico Ana¹, Preciado Silvia¹, López Villar Olga¹, Muntión Sandra¹, González Porras José Ramón¹, Hernández Rivas Jesús María¹, De las Rivas Javier¹, Sánchez-Guijo Fermín¹, Del Cañizo Consuelo¹

¹Servicio de Hematología, IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca, ²Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca, ³Servicio de Hematología, Hospital General de Segovia

Introducción: Las células mesenquimales (MSC) son claves en la fisiopatología de las neoplasias mieloproliferativas (NMP) Ph-. Las vesículas extracelulares (VE) participan en la comunicación intercelular transfiriendo material genético y proteínas a células adyacentes modificando su comportamiento.

Objetivos: Estudiar si la incorporación de VE provenientes de MSC de pacientes con NMP (JAK2V617F) son capaces de inducir cambios sobre las células progenitoras hematopoyéticas (CPH).

Métodos: Se aislaron y expandieron MSC de MO de pacientes con NMP y de donantes sanos (DS). El aislamiento de las VE se realizó a partir de medio condicionado procedente del cultivo de las MSC tras privación de suero durante 24h. Las VE se aislaron por ultracentrifugación y se caracterizaron por microscopía electrónica de transmisión (MET), western blot (CD63), por citometría de flujo (CMF) y por un sistema de detección de micropartículas (NanoSight). Los microRNA de las VE de MSC de pacientes y DS se estudiaron mediante microarrays de expresión (Applied Biosystems) y se comprobaron por RT-PCR. Se aislaron células CD34+ de MO de pacientes (NMP) y de MO/aféresis de DS mediante selección inmunomagnética y se analizó la incorporación de las VE mediante inmunofluorescencia y CMF. Para los ensayos de incorporación, las VE de las MSC (sanas y patológicas) las CPH se cultivaron durante 48h con las VE y se analizó a continuación la apoptosis (annexina V), capacidad clonogénica (CFU-GM) y la expresión de microRNA (RT-PCR).

Resultados: La caracterización mediante ME y NanoSight reveló las VE procedentes de las MSC de ambos grupos, presentaban un tamaño y morfología característicos y eran positivas para CD63 (WB), el marcador característico de las VE. Además por CMF las VE liberadas por las MSC se caracterizaron por su positividad para CD90, CD44 y CD73 (marcadores de MSC), CD81 y CD63 tetraspaninas características de las VE, mientras fueron negativas para marcadores hematopoyéticos CD34 y CD45 y por tener un tamaño inferior a 1µm. Cuando se analizó el contenido de microRNAs en las VE (8 DS-MSc y 11 NMP-MSc) comprobamos un aumento global de expresión en las VE procedentes de los pacientes aunque sin alcanzar la significación estadística. Quisimos comprobar por RT-PCR y observamos la sobre-expresión significativa (p=0.032) del miR-155 en las VE de NMP-MSc. Tras la incorporación de VE en HPC, comprobamos por CMF un aumento de la viabilidad de las células CD34+ con las VE tanto de MSC de pacientes como de controles. El microRNA155 incremento su expresión en las CD34+ de DS que incorporaron las VE de NMP-MSc (p=0.04). En cuanto a la capacidad clonogénica, se observó un aumento de CFU-GM cuando las células CD34+ incorporaron las VE de MSC, principalmente cuando las CD34+ eran de pacientes e incorporaron VE de MSC patológicas (p=0.056).

Conclusiones: Las VE de las NMP-MSc representan un mecanismo de comunicación intercelular entre el estroma patológico y las células hematopoyéticas a través de la transferencia de información genética, que podría ser relevante en la fisiopatología de estas enfermedades.

Fundación: Proyecto GRS 1034/A/14 (C. Sanidad, JCYL) y FCT (SFRH/BD/86451/2012).

CO-123

LOS ITKS EJERCEN DIFERENTE EFECTO EN LAS VESICULAS EXTRACELULARES DE CÉLULAS PORTADORAS O NO DE BCR-ABL

Moreno Rodríguez Haidy¹, Ramos Teresa L¹, Sánchez-Abarca Luis

Ignacio¹, Rodríguez Concepción¹, Redondo Alba¹, Rico Ana¹, Preciado Silvia², Muntión Sandra³, Ortega Rebeca¹, Gómez de la Torre Ana¹, Bernabé José⁴, Sánchez-Guijo Fermín¹, Del Cañizo Consuelo¹

¹Servicio de Hematología, IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca, ²Servicio de Hematología, Hospital General de Segovia, ³Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario de León, ⁴Servicio Científico-Técnico

Introducción: La angiogénesis es un mecanismo clave en la progresión tumoral. Recientemente se ha demostrado que las vesículas extracelulares (VE) liberadas por las células leucémicas Ph+ promueven angiogénesis, pero no se conocen los efectos de los inhibidores de tirosin kinasa (ITKs) sobre la liberación de VE y la angiogénesis leucémica.

Objetivos: Evaluar *in vitro* si las VE liberadas por células hematopoyéticas BCR-ABL+ alteran la actividad de las células endoteliales y si el tratamiento con ITKs revierte el cambio.

Métodos: Se utilizaron las líneas celulares K562, HEL, EA.hy926 (endotelial), MO de pacientes con LMC-Ph+ de nuevo diagnóstico y de donantes sanos (DS). El aislamiento de las VE se realizó a partir de medio condicionado de la línea K562 y HEL privado de suero durante 24h. Las VE de los pacientes y de DS se obtuvieron del plasma de la MO. Las VE se aislaron por ultracentrifugación y se caracterizaron por microscopía electrónica de transmisión (MET), Western blot (WB-CD63) y por Nanosight. Para los ensayos de incorporación de las VE fueron cultivadas con células endoteliales (48h) y se evaluó el ciclo celular por citometría de flujo (CMF), la proliferación (PHK67), la migración y expresión de VEGF (RT-PCR). Para evaluar el impacto del tratamiento con ITKs, utilizamos dos líneas celulares, la K562 (BCR-ABL) y la línea celular HEL (JAK2V617F), que fueron incubadas durante 24 h con Imatinib (2.5µM) y Dasatinib (0.05µM). Tras el tratamiento se aislaron las VE y se cultivaron con las células HUVEC durante 48h. Se realizaron ensayos *in vitro* de migración, ciclo celular y la expresión de VEGF.

Resultados: Las VE liberadas presentaron tamaño/morfología (MET) y expresión de CD63 (marcador característico de VE). Tras la incorporación de las VE, constatamos un aumento significativo (p=0.03) de la fase S del ciclo celular de las HUVEC que incorporaron las VE procedentes de K562 (n=12) comparado con las HUVEC sin VE (n=19), seguido de una mayor capacidad de migración. Cuando las VE eran de MO (pacientes y DS) se observó una disminución significativa (p=0.04) de la fase S en las HUVEC que incorporaron VE de DS (n=12). Además, se observó un aumento de la expresión de VEGF cuando las HUVEC incorporaron VE de K562 (p=0.0029). El tratamiento con ITKs provocó una disminución del tamaño de las VE de ambas líneas leucémicas. Cuando se analizó el comportamiento de las HUVEC que incorporaron VE de K562 tratadas y no tratadas no se observaron diferencias en ninguno de los grupos estudiados. Por el contrario cuando se incorporaron VE de las células HEL tratadas con ITKs, se observó una disminución de la fase S, de la capacidad de migración y de la expresión de VEGF.

Conclusiones: Las células endoteliales que incorporan las VE liberadas de células leucémicas aumentan la capacidad de proliferación, migración y expresión de VEGF. El tratamiento con ITKs de las células K562 no revierte estos cambios.

Financiación: FCT (SFRH/BD/86451/2012).

CO-124

EFICACIA DE LA REDUCCIÓN DE DOSIS EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON RESPUESTA MOLECULAR PROFUNDA Y PROLONGADA A IMATINIB

Correa Juan-Gonzalo¹, Osorio Santiago², García-Gutiérrez Valentín³, Redondo Sara², Colomer Dolors¹, Jiménez-Velasco Antonio⁴, Steegmann Juan-Luis⁵, Sánchez-Guijo Fermín⁶, Ferrer-Marín Francisca⁷, Pereira Arturo¹, Pérez Isabel², Cervantes Francisco¹

¹Hospital Clínic de Barcelona, ²Hospital Gregorio Marañón, Madrid, ³Hospital Ramón y Cajal, Madrid, ⁴Hospital Regional Universitario de Málaga, ⁵Hospital de la Princesa, Madrid, ⁶Hospital Clínico Universitario, Salamanca, ⁷Hospital Universitario Morales-Meseguer, Murcia

Introducción: Imatinib es altamente eficaz como tratamiento de primera línea de la leucemia mieloide (LMC). No obstante, a medio plazo el 30-40% de los pacientes deben cambiar de tratamiento por presentar respuesta insuficiente o toxicidad crónica. Si bien ésta última suele ser moderada, afecta a la calidad de vida de los pacientes. A la espera de que los estudios actualmente en marcha permitan determinar qué pacientes son candidatos óptimos a parar el tratamiento, una posible alternativa

soles, Avila, ¹³Servicio de Hematología. Hospital Universitario Puerta de Hierro, ¹⁴Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, ¹⁵Hospital Universitario de Burgos, Burgos, Spain, ¹⁶Haematology, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain, ¹⁷Unidad de Gestión Clínica Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, ¹⁸Servicio de Hematología, Hospital de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera. Cádiz, ¹⁹Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, ²⁰Servicio de Hematología, Hospital de Segovia, ²¹29Servicio de Hematología., Hospital de Palencia, Palencia, Spain, ²²33Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, ²³Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, ²⁴Hematología & IIS-IP. Hospital de la Princesa

Introducción: Bosutinib ha sido recientemente aprobado para pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en pacientes en los que dasatinib y nilotinib no sean considerados una adecuada opción terapéutica. Con esta indicación, muchos pacientes recibirán tratamiento en cuarta línea de tratamiento, a pesar de no existir evidencia sobre beneficio/seguridad en este grupo de pacientes. Recientemente, hemos publicado nuestra experiencia en 30 pacientes con LMC tratados con bosutinib en 4ª línea de tratamiento. Aquí presentamos una actualización del estudio, donde hemos aumentado el número de pacientes, y el seguimiento. El objetivo de este estudio es comunicar los datos de eficacia y seguridad de pacientes con LMC en fase crónica tratados con bosutinib en 4ª línea.

Métodos: Hemos recogido los datos de 59 pacientes con LMC tratados con bosutinib en 4ª línea resistentes o intolerancia a IM, NI y DA. 51 pacientes han sido tratados dentro del programa español de uso compasivo (42 centros), y 10 pacientes han sido tratados en un centro del Reino Unido. La mediana de edad de los pacientes al diagnóstico fue 53 años. El% de Índice de Sokal alto, intermedio y bajo fue 47%, 37% y 16% respectivamente. La mediana de tiempo de exposición a ITCs previo a bosutinib fue 9 años. La indicación más común (30/59) fue intolerancia a DA y NI. Los pacientes y las características principales se muestran en la tabla 1.

Tabla 1.

| | IM+NI+DA-R (N=4) | IM+NI-R+DA-R (N=18) | IM+NI+DA-I (N=30) | IM+NI-R+DA-I (N=7) | Total (N=59) | |
|--|------------------|---------------------|-------------------|--------------------|------------------|------------------|
| Género, N (%) Hombre | 2 (50) | 11 (61.1) | 16 (53.3) | 2 (28.6) | 31 (52.5) | |
| Mediana edad al diagnóstico, años (rango) | 57.32 (50-64) | 49.19 (23-73) | 54.95 (21-89) | 48.87 (26-68) | 53.15 (21-89) | |
| Mediana edad inicio Bosutinib, años (rango) | 69.13 (61-70) | 62.27 (39-79) | 64.85 (25-90) | 64.79(35-74) | 63.7 (25-9) | |
| Mediana seguimiento, meses (rango) | 18.5(7.8-34.1) | 8.4(1.22-36.1) | 16.3(0.5-34.7) | 23.4(3.3-28.9) | 14.3(0.7-36.1) | |
| Índice de SOKAL al diagnóstico, N (%) | Alto | 2(50.0) | 4 (23.5) | 1 (4.3) | 1 (20) | 8 (16.3) |
| | Intermedio | 1 (25.0) | 5 (29.4) | 10(43.5) | 2 (40) | 18 (36.7) |
| | Bajo | 1 (25.0) | 8 (47.1) | 12 (52.2) | 2 (40) | 23 (46.9) |
| Mediana de tiempo desde el primer ITC hasta BOS (años, rango) | 10.3 (4.8-11.9) | 9.3 (2.0-11.4) | 8.8 (0.7-13.6) | 8.2 (5.1-12.3) | 8.8 (0.7-13.6) | |
| Mediana duración tratamiento previo, meses (rango) | Imatinib | 38.8 (11.8-69.8) | 32.6 (6.3-96.8) | 26.2 (1.6-102.6) | 23.1 (8.3-66.8) | 28.8 (1.6-102.6) |
| | Dasatinib | 21.5 (12.6-75) | 21.8 (7.7-69) | 31.4 (0.4-87.1) | 23.7 (10.3-53.6) | 23.44 (0.4-87.1) |
| | Nilotinib | 19.1 (2.1-46.2) | 16.7 (5-65.6) | 8.9 (0.2-58.5) | 30.9 (6.9-49.3) | 14.3 (0.2-65.6) |

BOS: bosutinib, IM: imatinib; DA: dasatinib; NI: nilotinib, I: Intolerance, R: Resistente, Med: Mediana

Resultados: La mediana de seguimiento fue 14.3 meses. Todos los pacientes comenzaron bosutinib a la dosis de 500mg/d, la mediana de dosis fue 450mg/d. La probabilidad global de alcanzar o mantener la respuesta previa fue 96% (57/59), 62% (37/59), 40% (24/59) y 17%(10/59) para respuesta hematológica completa (RHC), respuesta citogenética completa (RCC, respuesta molecular mayor (RMM) y respuesta molecular 4.5 (RM4.5) respectivamente. Sin embargo, la probabilidad de obtener respuesta (en pacientes sin respuesta al inicio de tratamiento) fue 27% (7/26), 26% (12/45) y 12% (7/55) para RCC, RMM y RM4.5. Como se esperaba, la probabilidad de obtener RCC fue menor en pacientes resistentes a DA y NI que en pacientes intolerantes a DA y NI (8% vs 44%). Las probabilidades de supervivencia libre de evento (SLE) y supervivencia libre de progresión (SLP) fueron 50% y 83% a los 27 meses. El tratamiento fue discontinuado en 20/58 pacientes (34%), el motivo más

frecuente la aparición de eventos adversos 9/59 (15%), falta de eficacia 5/59 (8.5%), progresión de enfermedad 2/59 (3.4%) y fallecimiento 1/59 (1.7%). Dos pacientes discontinuaron el tratamiento debido de al trasplante de médula ósea. Los eventos adversos que provocaron discontinuación del tratamiento fueron derrame pleural (3), diarrea (2), rash, insuficiencia renal, fibrilación auricular y elevación de enzimas hepáticas en un paciente cada una. En general, bosutinib fue bien tolerado. Los eventos hematológicos fueron 3%, 6% y 6% para anemia, trombocitopenia y neutropenia. Los eventos más comunes no hematológicos fueron diarrea 39%, náusea 13%, alteraciones hepáticas 14% y derrame pleural 14%.

Conclusiones: Se conoce poco sobre el papel terapéutico de bosutinib en 4ª línea de tratamiento. La serie presentada aquí es la mayor que se ha presentado. Bosutinib se considera una opción de tratamiento apropiada para pacientes resistentes o intolerantes a 3 líneas previas de ITCs.

CO-127

EFICACIA Y SEGURIDAD DE PONATINIB EN PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL. RESULTADOS DEL PROGRAMA ESPAÑOL DE USO COMPASIVO DE PONATINIB

García-Gutiérrez Valentín¹, Hernández-Boluda Juan Carlos², Osorio Juan Carlos³, Correa Juan Gonzalo⁴, Sánchez-Guijo Fermín⁵, Gómez-Casares María Teresa⁶, Durán Soledad⁷, Portero María Angeles⁸, Boqué Concepción⁹, Pérez-Encinas Manuel¹⁰, Mata María Isabel¹¹, Romo Mario Andrés¹², Vallansot Rolando¹³, Payer Angel¹⁴, Noya Soledad¹⁵, Caballero Gonzalo¹⁶, Ramirez-Sánchez María José¹⁷, Sanz Alejandro¹, Jimenez-Velasco Antonio¹⁸, Steegmann Juan Luis¹⁹

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España, ²Servicio de Hematología, Hospital Clínico, Valencia, ³Servicio de Hematología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, ⁴Servicio de Hematología, Hospital Clínic, Barcelona, ⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, ⁶Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr Negrin, Gran Canaria, ⁷Servicio de Hematología, Hospital Médico Quirúrgico de Jaen, Jaen, ⁸Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, ⁹Servicio de Hematología, ICO-Hospital Duran I Reynolds. Hospitalet del Llobregat, Barcelona, ¹⁰Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, ¹¹Servicio de Hematología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, ¹²Servicio de Hematología, Hospital Meixoeiro, Vigo, ¹³Servicio de Hematología, Hospital Juan XXIII, Tarragona, ¹⁴Servicio de Hematología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, ¹⁵Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, La Coruña, ¹⁶Servicio de Hematología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, ¹⁷Servicio de Hematología, Hospital del SAS de Jerez de la Frontera, Cádiz, ¹⁸Hospital Regional Universitario de Málaga, 13IBIMA. Málaga, ¹⁹Servicio de Hematología y IIS-IP, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

Introducción: Ponatinib ha demostrado excelente eficacia en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) tras fallo a varios inhibidores de tirosin cinasa (ITC). No obstante, se recomienda una disminución de dosis y estrecho seguimiento de efectos adversos (EAAA) debido a alta incidencia de eventos cardiovasculares (ECV) recogidos en ensayos clínicos. Los pacientes con alto riesgo cardiovascular son excluidos de los ensayos clínicos, por lo que se precisa de información sobre el uso de ponatinib en población real.

Objetivos: Aportar información sobre seguridad y eficacia de ponatinib en práctica clínica habitual.

Métodos: Se recogió de forma retrospectiva información de 23 pacientes tratados con ponatinib tras fallo a varios ITC o portadores de la mutación T315I dentro del programa de uso compasivo de ponatinib en España en 16 centros españoles. Los pacientes fueron analizados por intención de tratamiento. El seguimiento de las respuestas se realizó según recomendaciones de la ELN. La información clínica y de comorbilidades (incluyendo factores de riesgo cardiovascular) se realizó antes y durante el tratamiento con ponatinib.

Resultados: La mediana de edad al diagnóstico fue de 56 años (34-83). La mayoría de los pacientes (70%) habían sufrido un ECV. La mediana de exposición a ITC previo inicio con ponatinib fue de 43 meses. Un paciente fue tratado en fase acelerada y el resto en fase crónica. El 63% fue tratado con al menos 3 ITC previo a ponatinib. En el momento de inicio de ponatinib, el 69% no había alcanzado respuesta citogenética completa (RCC), mientras que el resto se encontraban en RCC (incluyendo 17%

con respuesta molecular mayor (RMM). El 60% de los pacientes tenían al menos 1 mutación del dominio ABL (45% T315I). La mediana de seguimiento fue de 29 meses. La dosis inicial de ponatinib fue de 45, 30 y 15mg en 85%, 10% y 5% de los pacientes. La dosis inicial fue reducida en el 50% de los pacientes como manejo de EEAA o para minimizar la eventual toxicidad. En el último control, la dosis diaria de ponatinib fue de 45, 30 y 15mg en el 65%, 10% y 25% respectivamente. La probabilidad de alcanzar o mantener la RCC y RMM fue de 65% y 25% respectivamente. El 58% de los pacientes sin RCC alcanzaron RCC (17% RMM) durante el seguimiento. No se observaron diferencias en cuanto a eficacia en función de la dosis de ponatinib iniciada o estado mutacional. El 40% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a toxicidad (25%), falta de eficacia (25%), trasplante de médula ósea (37%) o muerte (13%). No se observó ningún ECV durante el seguimiento.

Conclusiones: Ponatinib se mostró como una excelente opción terapéutica como rescate tras fallo a varios ITC con buen perfil de seguridad, sugiriéndose que una reducción precoz de dosis podría prevenir la aparición de ECV.

CO-128

APLICACIÓN DE TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA EN LOS PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL TRIPLE NEGATIVOS

Angona Figueras Anna, Fernandez Rodriguez Concepción, Besses Raebel Carles, Alvarez Larrán Alberto, Navarro Gemma, Camacho Diaz Laura, Longarón Rozalen Raquel, Torres Erica, Bellosillo Paricio Beatriz

Hospital del Mar

Introducción: Los pacientes con trombocitemia esencial (TE) presentan la mutación de JAK2V617F (50-60%), mutaciones en el gen CALR (15-30%) o mutaciones en el gen MPL (1-5%). En consecuencia, existe un grupo de pacientes con TE (10-30%), denominados triples negativos (TN) que no presentan un marcador molecular conocido. El objetivo de este estudio fue analizar la presencia de mutaciones no canónicas o en genes non-driver en un grupo de pacientes con TE TN mediante técnicas de secuenciación masiva.

Tabla 1. Descripción de las mutaciones somáticas adicionales detectadas por NGS en 29 pacientes con TE TN.

| Paciente | Mutaciones adicionales analizadas mediante NGS en ADN de granulocitos (carga mutacional) | HUMARA |
|----------|--|-----------|
| 1 | MPL p.Pro222Ser (42.32%) | Clonal |
| 2 | MPL p.Ser204Pro (46.94%) | Clonal |
| 3 | TET2 p.Gln958Ter (20.17%) TET2 p.Leu1880Pro (15.2%) CBL p.Leu380Pro (2.79%) | Clonal |
| 4 | MPL p.Ser204Phe (25.69%) | Clonal |
| 5 | MPL p.Ser204Pro (37.45%) MPL p.Arg592Gln (30.56%) SF3B1 p.His662Asp (3.44%) | Clonal |
| 6 | TET2 p.Gln790Ter (20%) | No clonal |
| 7 | TET2 p.Ser1848Ter (44.74%) SH2B3 p.Trp364Ter (41.47%) CBL p.Val363Gly (3.69%) | ND |
| 8 | TET2 p.Ala1196Asp (2.41%) | ND |

TE: trombocitemia esencial; TN: triple negativo; NGS: next generation sequencing; ND: no determinado.

Métodos: De los 236 pacientes con TE diagnosticados de forma consecutiva en nuestro centro, se incluyeron 29 pacientes (12,3%) TN. La determinación de la presencia de mutaciones somáticas adicionales se realizó en ADN extraído de granulocitos mediante NGS usando un panel comercial de 50 genes relacionados con patología mielóide (Qiagen). Las variantes detectadas se confirmaron mediante secuenciación Sanger (ABI 3500DX) o bien mediante ultrasecuenciación (Roche 454 GS Junior). Asimismo, también se determinó la clonalidad hematopoyética en base al patrón de inactivación del cromosoma X analizando el gen HUMARA.

Resultados: Se detectaron un total de 14 mutaciones somáticas en 8 pacientes con TE TN (8/29, 27,6%) (Tabla 1). Cuatro pacientes presentaron mutaciones no canónicas del gen MPL ubicadas en el exón 4. En tres casos la mutación afectaba al aminoácido Ser204: p.S204P (n=2) y p.S204F (n=1). En el cuarto paciente se detectó la mutación p.P222S. No se detectó ninguna mutación no canónica en el gen JAK2. Adicionalmente, se observaron mutaciones en TET2 (n=5), CBL (n=2), SF3B1 (n=1) y SH2B3 (n=1) (Figura 1). En todos los pacientes que presentaban hematopoyesis clonal mediante análisis HUMARA (5/22, 22,7%) pudimos demostrar la presencia de alguna mutación somática en genes driver o non-driver. Asimismo, todos los pacientes que presentaban mutaciones no canónicas en MPL presentaban clonalidad HUMARA.

Conclusiones: Los pacientes con TE TN representan un grupo heterogéneo de pacientes en los cuáles la aplicación de técnicas de NGS permite detectar la presencia de marcador molecular en el 27% de los casos.

Agradecimientos: FISPI13/00557, FISPI13/00393, RD12/0036/0010, 2014 SGR567

CO-129

CHARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL EVOLUCIONADOS A POLICITEMIA VERA

Angona Figueras Anna, Besses Raebel Carles, Fernández Rodriguez Concepción, Longarón Rozalen Raquel, Camacho Diaz Laura, Pairet Garcia Silvia, Senín Megan Alicia, Alvarez Larrán Alberto, Bellosillo Paricio Beatriz

Hospital del Mar

Introducción: La trombocitemia esencial (TE) y la policitemia vera (PV) representan un continuo de una misma enfermedad JAK2V617F con participación de factores constitucionales y/o adquiridos. La transformación fenotípica de TE a PV (PVpTE) se observa entre 3-10% de los casos. El objetivo del presente estudio fue caracterizar el patrón molecular de un grupo de pacientes con PVpTE, antes y después de la transformación.

Tabla 1.

| Tabla 1. Principales características clínicas y analíticas en el momento del diagnóstico de TE y de PVpTE | | | |
|---|--------------------|------------------|---------|
| | TE | PVpTE | p |
| Edad (años) | 42 (32-63) | 56 (40-75) | 0,003 |
| Hemoglobina (g/L) * | 147 (123-166) | 171 (140-192) | 0,001 |
| Hematocrito (%) * | 45,1 (38-49) | 52,7 (45,6-58,9) | < 0,001 |
| Plaquetas (x10 ⁹ /L) * | 615 (513-1064) | 916 (533-1347) | 0,097 |
| Leucocitos (x10 ⁹ /L) * | 9,86 (6-15) | 12,9 (8,7-18,2) | 0,042 |
| JAK2V617F (%) | 30,5 (16,9-42,3) # | 47,4 (25,5-84,9) | 0,006 |

* Mediana (rango). # Disponible en 8 pacientes. TE: trombocitemia esencial. PVpTE: policitemia vera post trombocitemia esencial.

Métodos: Se incluyeron 10 pacientes con PVpTE de una serie global de 262 pacientes con TE diagnosticados en un único centro (3,8%). El diagnóstico de PV se confirmó con la demostración de un incremento de la masa eritrocitaria >125%. La carga alélica de JAK2V617F se determinó mediante PCR alelo-específica. La pérdida de heterocigosidad (LOH) por recombinación mitótica en el brazo corto del cromosoma 9 se determinó mediante PCR de microsatélites. La presencia de mutaciones somáticas adicionales no driver se analizó mediante secuenciación masiva utilizando el panel comercial Human Myeloid Neoplasm Panel (Qiagen). El estudio de clonalidad en base al patrón de inactivación del cromosoma X y el estado del haplotipo 46/1 del gen JAK2 también fueron evaluados.

Resultados: La mediana de tiempo entre el diagnóstico de TE y el de PVpTE fue de 75 meses (13-305). Las principales características clínicas y hematológicas en el momento del diagnóstico de TE y de PVpTE se muestran en la tabla 1. El patrón evolutivo de JAK2V617F estaba disponible en 8 casos y en todos ellos se documentó un aumento progresivo de la carga alélica de JAK2V617F. La recombinación mitótica de 9p se observó en 4/10 pacientes (40%) y 3 de ellos correspondían a los pacientes con un aumento más significativo de JAK2V617F. Se detectaron mutaciones adicionales en ASXL1 (n=1), DNMT3A (n=1) y TP53 (n=1). El haplotipo 46/1 del gen JAK2 se confirmó en 7 de los 8 pacientes evaluados, 4 en heterocigosis y 3 en homocigosis. En ningún caso se demostró clonalidad mediante patrón de inactivación del cromosoma X.

Conclusiones: El aumento de la carga mutacional de JAK2V617F es una característica común en los pacientes con TE que evolucionan a PVpTE, con participación adicional de otros mecanismos como la adquisición de 9p LOH o la presencia de mutaciones somáticas adicionales.

Agradecimientos: FISPI13/00557, FISPI13/00393, RD12/0036/0010, 2014 SGR567

CO-130

VALOR PRONÓSTICO DE LAS MUTACIONES ADICIONALES EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS JAK2V617F POSITIVAS TIPO POLICITEMIA VERA Y TROMBOCITEMIA ESENCIAL

Senín Alicia¹, Fernández-Rodríguez Concepción¹, Bellosillo Beatriz², Longarón Raquel², Camacho Laura², Angona Anna¹, Pairet Silvia², Montesdeoca Sara¹, Besses Carles¹, Álvarez Larrán Alberto¹

¹Servicio de Hematología, Hospital del Mar-IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Universidad Autónoma de Barcelona, ²Servicio de Patología-IMIM, Universidad Pompeu Fabra, Hospital del Mar, Barcelona

Introducción: La policitemia vera (PV) y la trombocitemia esencial (TE) son neoplasias mieloproliferativas (NMP) de curso crónico cuya supervivencia puede verse acortada por evolución a mielofibrosis (MF) o leucemia aguda (LA). Se ha descrito la presencia de mutaciones en genes diferentes a JAK2, CALR y MPL en una importante proporción de pacientes con NMP transformados a MF o LA. Sin embargo, se desconoce si la detección de dichas mutaciones podría ser útil en la práctica clínica rutinaria.

Métodos: Se seleccionaron 98 pacientes con NMP tipo PV (n=63) o TE (n=35), todos ellos portadores de la mutación JAK2V617F con un seguimiento molecular de al menos 10 años (n=61) o bien que se habían transformado a LA (n=12) o MF (n=24). Se estudió la presencia de mutaciones asociadas a transformación en 51 genes mediante técnicas de secuenciación masiva (NGS) en las muestras correspondientes al último seguimiento molecular o bien en el momento de la transformación. Se calculó la supervivencia y probabilidad de LA o MF mediante el método Kaplan-Meier usando el test de long rango para las comparaciones.

Resultados: Se detectaron mutaciones adicionales en 40 pacientes (41%). 23 pacientes presentaron una mutación, 9 pacientes 2 mutaciones, 5 pacientes 3 mutaciones, 2 pacientes 4 mutaciones y 1 paciente 5 mutaciones. La frecuencia de estas mutaciones fue TET2 n=10, DNMT3A n=9, TP53 n=9, ASXL1 n=7, RUNX1 n=6, SF3B1 n=4, SRSF2 n=4, 4 IDH1/2 n=4, EZH2 n=2 y SETBP1 n=2. Con una mediana de seguimiento de 9 años, 32 pacientes fallecieron siendo la supervivencia mediana de 20 años. Los pacientes con mutaciones adicionales tuvieron una menor supervivencia que el resto (15 versus 20 años, respectivamente, p=0.005). Las mutaciones que se asociaron a una peor supervivencia fueron DNMT3A (p=0.002), SRSF2 (p<0.0001) y SF3B1 (p=0.03). Se registraron 12 transformaciones a LA. Doce de los 40 pacientes con mutaciones adicionales evolucionaron a LA frente a ninguno de los pacientes sin mutaciones resultando en una probabilidad de transformación a LA a los 10 años del 13,9% y el 0%, respectivamente (p<0.0001). Los genes que se asociaron a una mayor probabilidad de transformación a LA fueron DNMT3A (p<0.0001), TP53 (p=0.003) y SRSF2 (p<0.0001). Se documentaron 24 transformaciones a MF. El 50% de los pacientes transformados a MF presentaban mutaciones adicionales en el momento de la transformación. No hubo diferencias significativas en la probabilidad de transformación a MF entre los pacientes con y sin mutaciones (p=0.223). La presencia de mutaciones en DNMT3A y SF3B1 mostró una tendencia hacia una mayor probabilidad de transformación a MF. No se pudo documentar relación entre mutaciones adicionales y carga alélica de JAK2V617F. Se está investigando la presencia de las mutaciones detectadas en muestras pareadas correspondientes al diagnóstico o la fase crónica. Los datos se actualizarán en el Congreso Nacional.

Conclusiones: La presencia de mutaciones adicionales a JAK2V617F podría tener un importante valor pronóstico.

Agradecimientos: FISPI13/00557, FISPI13/00393, RD12/0036/0010, 2014 SGR567

CO-131

MUTACIONES EN CALRETICULINA TIPO 1 VERSUS TIPO 2 EN TROMBOCITEMIA ESENCIAL: ESTUDIO EN 300 PACIENTES

Abuín Blanco Aitor¹, Torres Miñana Laura², López Jaime Francisco José¹, Bao Pérez Laura¹, Sáez Salinas Alicia², Mosquera Orgeira

Adrián¹, Bilbao Sieyro Cristina², Florido Ortega Yanira², Santana Santana Guillermo², González Martín Jesús María², Pérez Encinas Manuel Mateo¹, Gómez Casares María Teresa², Quintero García Celsa¹, Ulibarrena Redondo Carlos¹, Rabuñal Martínez María José¹, Díaz Varela Nicolás¹, Alonso Vence Natalia¹, Bendaña López Ángeles¹, González Pérez Marta Sonia¹, Bello López José Luis¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, ²Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

Introducción: Las mutaciones “driver” en la trombocitemia esencial (TE) afectan a los genes JAK2, CALR y MPL. El objetivo principal del estudio es analizar el significado clínico del subtipo CALR en la TE.

Métodos: Se han analizado pacientes diagnosticados de TE en dos hospitales, H.C.U. de Santiago y H. U. de Gran Canaria Dr Negrín, y con análisis mutacional para las tres mutaciones “driver”, entre 1-11-1990 y 13-04-2016, mediana de seguimiento de 6 años. Se recogieron FRCV, características clínicas al diagnóstico, IPSET; trombosis y transformación a mielofibrosis (MF) o leucemia aguda (LA).

Resultados: Se analizaron 300 pacientes. Mutación JAK2V617F en el 60%, CALR1/1like el 15.6%, CALR2/2like el 10%, en dos casos no fue posible asignar como tipo 1 o 2; 6 con mutación en MPL, y 34 casos triples negativos. Eventos: 24 casos (8%) tuvieron una trombosis asociada al diagnóstico, y 33 (11%) presentaron una trombosis durante la evolución. 15 casos evolucionaron a MF (5%) y 2 casos a LA. Comparación de grupos, se muestran solo las diferencias: TE JAK2 vs CALR1/1like: Valor de Hb y HCT fue más alto en el grupo JAK2 con una media de 14.3 vs 13.7g/dL (p=0.02) y 42.8 vs 41.3% (p=0.03). CALR1/1like presentó un valor más alto de plaquetas (913 vs 732x10⁹/L, p=0.01); TE JAK2 vs CALR2/2like: Valor más alto de leucocitos en el grupo JAK2 con una media de 9.88 vs 8.57 (p=0.01). El grupo CALR2/2like mostró un valor superior de plaquetas (981 vs 732, p<0.001); CALR1/1like vs 2/2like: LDH más alta en el grupo CALR2/2like (elevada en el 60% vs 33%, p=0.02); Trombosis: frecuencia de primeras trombosis (arteriales y venosas) del 22% (n=40) en el grupo JAK2V617F+ y del 17% (n=8) en CALR1/1like. Una trombosis en el grupo CALR2/2like (3%), y 3 (8%) en el grupo triple negativo. No diferencias estadísticamente significativas entre JAK2V617F y CALR1/1like, pero si entre JAK2V617F y CALR2/2like (p=0.016), y próxima a la significación entre CALR1/1like y 2/2like (p=0.068). La presencia de la mutación CALR2/2like se asoció con menor riesgo de trombosis comparado con la TE sin dicha mutación conocida (p=0.014). IPSET: de las variables del IPSET solo se asociaron con riesgo de trombosis la historia previa de trombosis (p<0.001) y el estatus JAK2V617F (p=0.016). El 87% de las trombosis se situaron en el grupo de alto riesgo del IPSET.

Conclusiones: El tipo de mutación en CALR se asocia a diferente riesgo de trombosis. Aunque el fenotipo es casi idéntico según el tipo de CALR, el riesgo de trombosis es más bajo en CALR2/2like. Este hallazgo confirma estudios previos y muestra la importancia de estudiar el tipo de mutación CALR en la TE.

CO-132

FACTORES DE RIESGO DE TROMBOSIS E INDICACIONES DE TRATAMIENTO CITORREDUCTOR EN PACIENTES CON POLICITEMIA VERA DE BAJO RIESGO TRATADOS CON FLEBOTOMÍAS

Vila-Trías Elisabet¹, Kerguelen Ana², Hernández-Boluda Juan Carlos³, Pérez-Encinas Manuel⁴, Ferrer-Marín Francisca⁵, Mata María Isabel⁶, Cuevas Beatriz⁷, Aragües Pilar⁸, Gómez Casares María Teresa⁹, García Gutiérrez Valentín¹⁰, Fox Laura¹¹, Boqué Concepción¹², Martínez Joaquín¹³, Besses Carlos¹⁴, Álvarez Larrán Alberto¹⁴

¹Hospital del MAR-UAB, Barcelona, ²Hospital La Paz, Madrid, ³Hospital Clínico, Valencia, ⁴Hospital Clínico, Santiago Compostela, ⁵Hospital Morales Messeguer, Murcia, ⁶Hospital Costa del Sol, Marbella, ⁷Hospital de Burgos, ⁸Hospital de Cruces, Bilbao, ⁹Hospital Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, ¹⁰Hospital Ramón y Cajal, Madrid, ¹¹Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, ¹²Hospital Duran i Reinalds, Hospitalet de Llobregat, ¹³Hospital 12 de Octubre, Madrid, ¹⁴Hospital del Mar, Barcelona

Introducción: Los pacientes con policitemia vera (PV) de edad inferior a 60-65 años sin historia de trombosis se consideran de bajo riesgo y suelen tratarse con sangrías y anti-agregantes plaquetarios.

Objetivos: Analizar la probabilidad de trombosis en pacientes diagnosticados de PV sin antecedentes de trombosis tratados únicamente con

sangrías y evaluar las características clínicas asociadas a la decisión de iniciar tratamiento citorreductor.

Métodos: De un total de 1305 pacientes incluidos en la base de datos del Registro Español de Policitemia Vera se seleccionaron 401 pacientes (190 mujeres y 211 hombres), de los cuales 299 tenían una edad <60 años (mediana 53 años) y 102 entre 60 y 64 años. Ningún paciente tenía historia de trombosis (previa o en el momento del diagnóstico de la PV). Se consideró que los pacientes entraban en el periodo de estudio en el momento del diagnóstico y que el tiempo a riesgo finalizaba cuando el paciente cumplía el objetivo principal (trombosis), iniciaba tratamiento con citorreductores o anticoagulantes o en el resto de pacientes hasta la fecha de la última visita o del fallecimiento. Se calculó la probabilidad de trombosis utilizando el método de Kaplan Meier (análisis uni-variente) con el test de log rango para las comparaciones. Las variables que se tuvieron en cuenta en el análisis univariado fueron la edad, sexo, prurito, sintomatología microvascular, esplenomegalia, factores de riesgo cardiovascular, recuento de leucocitos y plaquetas, y la carga mutacional de JAK2V617F. Se realizó un análisis multivariante mediante regresión de Cox en el que ese incluyó aquellas variables que se asociaron a una mayor probabilidad de trombosis.

Resultados: Un total de 282 (70%) pacientes iniciaron citorreducción tras una mediana 469 días (735 días en los menores de 60 años y 105 días en los de 60-64 años). Las variables presentes al diagnóstico que se asociaron a una mayor probabilidad de iniciar citorreducción en el análisis multivariado fueron la edad, el prurito, la leucocitosis, la trombocitosis y un valor de hematócrito elevado. Una elevada carga mutacional de JAK2V617F no se asoció a una mayor probabilidad de iniciar citorreducción. Las indicaciones de citorreducción fueron: edad >60 años n=117 (39%), trombocitosis n=77 (26%), síntomas microvasculares n=49 (16%), trombosis n=9 (3%), hemorragia n=8 (3%), otra n=28 (9%), no determinada n=10 (3%). Durante el periodo de tiempo en el que los pacientes se trataron con flebotomías se registraron un total de 13 trombosis, siendo la probabilidad de trombosis a 5 años del 7.3%. Ninguna de las variables exploradas se asoció de forma clara a un mayor riesgo de trombosis. Los pacientes con hipertensión arterial y aquellos con elevada carga mutacional de JAK2V617F mostraron una tendencia hacia una mayor probabilidad de trombosis.

Conclusiones: En la PV de bajo riesgo las flebotomías constituyen una opción de tratamiento eficaz si bien en la práctica clínica habitual es aplicable a largo plazo sólo a una pequeña proporción de pacientes.

CO-133

IMPACTO PRONÓSTICO DEL ESTUDIO MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA DE LAS MUTACIONES DE LOS GENES IMPLICADOS EN MIELOFIBROSIS

Martín López Ana A¹, Del Rey Mónica², Robledo Cristina², Arenas Alicia³, Benito Rocío², Rayado Inmaculada³, Ayala Rosa³, Hernández-Sánchez Jesús M², De las Heras Natalia⁴, Castellanos Marta⁵, López-Cadenas Félix¹, Martín Guillermo⁶, De Cabo Erik⁷, Labrador Jorge⁸, Corrales Alejandro⁹, Olivier Carmen¹⁰, Alonso José M¹¹, Aguilar Carlos¹², Martínez Joaquín³, González-Porras José R¹, Hernández-Rivas Jesús M¹

¹Hospital Clínico de Salamanca, ²Centro de Investigación del Cáncer, IBSAL, Universidad de Salamanca, ³Hospital 12 Octubre, Madrid, ⁴Complejo Asistencial Universitario de León, ⁵Hospital Clínico de Valladolid, ⁶Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, ⁷Hospital del Bierzo, Ponferrada, ⁸Hospital Universitario de Burgos, ⁹Hospital Virgen de la Concha, Zamora, ¹⁰Complejo Asistencial de Segovia, ¹¹Hospital General Río Carrión, Palencia, ¹²Complejo Asistencial de Soria

Introducción: La mielofibrosis (MF) es una neoplasia mieloproliferativa crónica que, desde el punto de vista molecular, se caracteriza por la presencia de la mutación JAK2 V617F en el 65% de los casos, mutación de MPL en el 10%, y recientemente de CALR en la mayoría de las MF con JAK2-/MPL-. Se han descrito alteraciones en otros genes, la mayoría de baja incidencia, pero alguna con probable valor pronóstico.

Métodos: Se han analizado retrospectivamente 155 pacientes con MF primaria (n=98, 63%) o secundaria: MF post-TE (n=29, 19%) y MF post-PV (n=28, 18%), diagnosticados entre el 2000 y 2014 (tabla 1). Se realizó la secuenciación mediante un panel específico de 99 genes por captura de secuencias génicas con 1555 sondas (Nextera Rapid Custom Enrichment) en un equipo MiSeq de Illumina.

Tabla 1.

| CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (N=155) | N (%) | Mediana (rango) |
|--|-------------|-----------------|
| Edad al diagnóstico (años) | | 71 (30-87) |
| Sexo: | | |
| - Masculino | 103 (66.5%) | |
| - Femenino | 52 (33.5%) | |
| Diagnóstico: | | |
| - MF primaria | 98 (63.2%) | |
| - MF post-TE | 29 (18.7%) | |
| - MF post-PV | 28 (18.1%) | |
| Tiempo entre el diagnóstico de TE/PV y el desarrollo de MF (años) | | 10.6 (1.2-31.2) |
| IPSS: | | |
| - Bajo/Int-1 | 60 (38.7%) | |
| - Int-2/Alto | 95 (61.3%) | |
| DIPSS-plus: | | |
| - Bajo/Int-1 | 54 (34.8%) | |
| - Int-2/Alto | 101 (65.2%) | |
| Alteraciones citogenéticas | 29 (18.7%) | |
| TPH alogénico | 10 (6.5%) | |
| Transformación a LMA | 22 (14.2%) | |
| Tiempo entre el diagnóstico de MF y la transformación a LMA (meses) | | 30 (3-154) |
| Éxitus | 79 (51%) | |
| Causas de muerte (N=77): | | |
| - Progresión MF | 22 (28.6%) | |
| - Transformación a LMA | 20 (26%) | |
| - Infección | 15 (19.5%) | |
| - Hemorragia | 4 (5.2%) | |
| - Eventos tromboembólicos | 1 (1.3%) | |
| - Otras | 15 (19.5%) | |

Tabla 2.

| MUTACIÓN | N | % |
|---|----|------|
| JAK2 | 98 | 63.2 |
| ASXL1 | 45 | 29 |
| TET2 | 27 | 17.4 |
| CALR | 25 | 16.1 |
| SRSF2 | 21 | 13.5 |
| U2AF1 | 15 | 9.7 |
| EZH2, MPL | 13 | 8.4 |
| DNMT3A | 10 | 6.5 |
| TP53 | 9 | 5.8 |
| SETBP1 | 8 | 5.2 |
| CBL, NF1, NRAS, SF3B1 | 7 | 4.5 |
| ZRSR2 | 6 | 3.9 |
| BCR, IDH1, KMT2D, PHF6, RUNX1 | 5 | 3.2 |
| CDH13, KMT2A, SF1, WT1 | 4 | 2.6 |
| EP300, ETV6, GNAS, IDH2, KRAS, PTPN11, SH2B3 | 3 | 1.9 |
| JARID2, KDM6A, NOTCH1, PTEN, SUZ12 | 2 | 1.3 |
| AEBP2, ATRX, CSF3R, CTNNA1, CUX1, EGFR, KIT, MTOR, PBRM1, PDGFRb, SALL4, SETD2, SF3A1, STAG1, TIMM50, TNFAIP3, TYK2 | 1 | 0.6 |

Resultados: Se detectaron mutaciones en 153 pacientes (98.7%). Se observaron 407 variaciones génicas en 54 genes diferentes. La mediana de nº de genes mutados por caso fue de 2 (1-10). La mutación JAK2 estaba presente en 98 enfermos (63.2%), CALR en 25 (16.1%) y MPL en 13 (8.4%), con 19 casos triple negativos (12.3%). El perfil mutacional fue similar tanto en MF primarias como secundarias (tabla 2). Se observó relación entre la transformación a LMA y mutación en CDH13 (p=0.038), EZH2 (p=0.009), IDH1 (p=0.003), SF3B1 (p=0.026) y TET2 (p=0.050),

siendo solo EZH2 (p=0.008) e IDH1 (p=0.006) los genes mutados que permanecían significativos en el análisis multivariante. La supervivencia global (SG) fue del 68.5% a los 3 años con una mediana de seguimiento de 37 meses (1.63-219.4). Los grupos de riesgo según IPSS y DIPSS-plus mostraron influencia en la SG (p=0.000). Los casos con =3 genes mutados se asociaron con peor pronóstico (mediana SG: 45.5 vs 72.9 meses) (p=0.011). La presencia de mutaciones en ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1 y/o IDH2 (n=68, 43.9%) se relacionaron con SG más cortas (mediana SG: 40.7 vs 97.3 meses) (p=0.002). Por el contrario, los pacientes con CALR mutado presentaron un pronóstico favorable (mediana SG: 147 vs 51.7 meses) (p=0.001). Además, se observaron SG inferiores en pacientes con mutaciones en U2AF1 (p=0.002), TP53 (p=0.050), SETBP1 (p=0.000), PHF6 (p=0.015) y ETV6 (p=0.000). En el análisis multivariante, IPSS int-2/alto, mutaciones en ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1 y/o IDH2, CALR mutado y mutaciones en TP53, SETBP1 y PHF6 mantenían su valor pronóstico (tabla 3).

Tabla 3.

| VARIABLE | p | HR | IC 95% |
|----------------------|-------|-------|--------------|
| IPSS int-2/alto | 0.000 | 2.963 | 1.675-5.241 |
| Mutaciones adversas | 0.002 | 2.439 | 1.369-4.347 |
| < 3 o ≥ 3 mutaciones | 0.678 | 0.879 | 0.479-1.613 |
| CALR | 0.001 | 0.202 | 0.081-0.506 |
| U2AF1 | 0.430 | 1.434 | 0.586-3.511 |
| TP53 | 0.029 | 3.500 | 1.139-10.759 |
| SETBP1 | 0.047 | 2.867 | 1.015-8.102 |
| PHF6 | 0.032 | 3.220 | 1.105-9.382 |
| ETV6 | 0.102 | 3.246 | 0.791-13.320 |

Conclusiones: Las mutaciones en ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1, IDH2, TP53, SETBP1 y PHF6 se relacionan con supervivencia más cortas en MF. Por el contrario, la presencia de CALR se asocia con un pronóstico favorable. Existe relación entre la transformación a LMA y mutaciones en EZH2 e IDH1.

CO-134

TRATAMIENTO CON AGENTES ERITROPOYÉTICOS DE LA ANEMIA ASOCIADA A LA MIELOFIBROSIS: EFICACIA Y FACTORES PRONÓSTICOS DE RESPUESTA

Hernandez Boluda Juan Carlos¹, Correa Juan Gonzalo², Fortes María³, Martínez López Joaquín⁴, Alvarez Larrán Alberto⁵, Fox María Laura⁶, García Gutiérrez Valentín⁷, Pérez Encinas Manuel⁸, Ibarra Nataly⁹, Mata Vázquez María Isabel¹⁰, Raya José María¹¹, Estrada Natalia¹², Regadera Anabel¹³, Kerguelen Ana¹⁴, Durán María Antonia¹⁵, Albors Manuel¹⁶, Cervantes Francisco²

¹Hospital Clínico Valencia, ²Hospital Clínic Barcelona, ³Hospital Virgen de la Victoria de Málaga, ⁴Hospital 12 de Octubre Madrid, ⁵Hospital del Mar Barcelona, ⁶Hospital Vall d'Hebron Barcelona, ⁷Hospital Ramón y Cajal Madrid, ⁸Hospital Clínico Santiago de Compostela, ⁹Hospital Morales Meseguer Murcia, ¹⁰Hospital Costa del Sol Marbella, ¹¹Hospital Universitario de Canarias Tenerife, ¹²Hospital Germans Trias i Pujol Badalona, ¹³Hospital La Fe Valencia, ¹⁴Hospital La Paz Madrid, ¹⁵Hospital Son Espases Mallorca, ¹⁶Complejo Hospitalario Universitario de Orense

Introducción: Los agentes eritropoyéticos son una modalidad terapéutica frecuente de la anemia asociada a la mielofibrosis (MF). Sin embargo, la información acerca de los factores pronósticos que determinan la respuesta a este tratamiento es limitada. El objetivo del presente estudio fue analizar los resultados del tratamiento con agentes eritropoyéticos en 163 pacientes con anemia asociada a la MF aplicando los criterios de respuesta del International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT).

Métodos: Entre 1998-2016, 163 pacientes con MF primaria (n=88) o MF post-trombocitemia/policitemia (post-TE/PV: n=75) recibieron agentes eritropoyéticos en monoterapia para la anemia (Hb <10g/dL). El uso concomitante de citorreductores estaba permitido. Las características clínicas basales de los pacientes se muestran en la tabla 1. El tipo de fármaco

(eritropoyetina, darbepoetina) y la dosis inicial dependieron del médico a cargo del paciente. Según criterios del IWG-MRT, se considera respuesta favorable el cese de los requerimientos transfusionales en pacientes con dependencia transfusional o el aumento de Hb >2g/dL en los que no se transfundían, mantenidos al menos 12 semanas.

Tabla 1.

Tabla 1. Características clínico-hematológicas de 163 pacientes con mielofibrosis al inicio del tratamiento de la anemia con agentes eritropoyéticos

| | |
|--|----------------|
| Edad, años* | 72 (65-77) |
| Tamaño del bazo, cm* | 5 (1-9) |
| Dependencia transfusional, n (%) | 24 (15) |
| Transfusión previa de hemáticas, n (%) | 63 (39) |
| Hemoglobina, g/dL* | 9.3 (9.0-9.8) |
| Reticulocitos, x10 ⁹ /L* | 73 (38-114) |
| Leucocitos, x10 ⁹ /L* | 8.0 (5.1-12.8) |
| Plaquetas, x10 ⁹ /L* | 242 (129-403) |
| Ferritina sérica, ng/mL* | 207 (85-347) |
| Eritropoyética sérica <125 U/L, n/total disponible (%) | 93/109 (85) |
| Grupo de riesgo del IPSS o DIPSS** | |
| Intermedio-1 | 21 |
| Intermedio-2/Alto riesgo | 142 |
| Tratamientos previos | |
| Hidroxiurea | 110 |
| Inhibidores de JAK | 32 |
| Danazol | 11 |
| Inmunomoduladores | 2 |
| Esplenectomía | 3 |
| Agente eritropoyético inicial | |
| Eritropoyetina recombinante | 55 |
| Darbepoetina | 108 |

IPSS: International Prognostic Scoring System, DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System

*Mediana (rango intercuartil)

**En pacientes con independencia transfusional de hemáticas

**Dependiendo de si el tratamiento se instauró al diagnóstico de la mielofibrosis (IPSS) o durante el seguimiento posterior (DIPSS)

Resultados: Un total de 86 pacientes (53%) obtuvo mejoría clínica de la anemia, tras una mediana de 3 meses de tratamiento. Se observó una respuesta favorable en 7 de los 24 con dependencia transfusional (29%) y en 79 de los 139 que no requerían transfusiones (57%). En el análisis univariado, los factores basales asociados a una mayor probabilidad de respuesta fueron: sexo femenino, MF post-ET/PV, leucocitos >10x10⁹/L, niveles de EPO <125 U/L, niveles séricos de ferritina <200ng/mL, fibrosis medular grado 1-2 y ausencia de alteraciones citogenéticas o de transfusiones previas. En el análisis de regresión logística binaria, los factores clínicos con significado pronóstico independiente asociados a la respuesta fueron el sexo del paciente, la cifra de leucocitos y los niveles de ferritina. La duración mediana de la respuesta fue de 19 meses (rango intercuartil [IQR]: 10.5-31.5). Tras una mediana de seguimiento desde el inicio del tratamiento de 26 meses, el 68% lo habían suspendido debido a una respuesta inadecuada (n=64), progresión de la enfermedad o muerte (n=25), nivel de Hb >12g/dL (n=11), efectos adversos o trombosis (n=5) u otras causas (n=6). Durante un período de tratamiento de 373 pacientes-año se registraron 9 complicaciones isquémicas (arteriales: 6, venosas: 3), lo que supone una tasa de 2.41 trombosis por 100 pacientes-año. Una cuarta parte de los pacientes experimentó un incremento del tamaño del bazo (>2 cm), que generalmente no pudo atribuirse al tratamiento. La mediana de supervivencia desde el inicio del tratamiento eritropoyético fue de 4.8 años (IC 95%: 3.8-5.7), siendo mayor en los pacientes con respuesta de la anemia (5.2 años frente a 4.0 años; P=0.011).

Conclusiones: El tratamiento con agentes eritropoyéticos permite obtener una mejoría clínica de la anemia en alrededor de la mitad de los pacientes con MF. Algunos factores clínicos pueden ayudar a predecir la probabilidad de respuesta al tratamiento.

Este trabajo ha sido financiado en parte por la beca RD12/0036/0010 del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad.

CO-135

IMPACTO CLÍNICO DE LOS PERFILES ONCOGÉNÉTICOS EN LAS MASTOCITOSIS SISTÉMICAS ASOCIADAS A OTRA HEMOPATÍA

Fernández Carlos¹, Teodosio Cristina², Matarráz Sergio¹, López Antonio¹, Jara-Acevedo María³, Mayado Andrea¹, Álvarez-

Twose Iván⁴, Sánchez-Muñoz Laura⁴, García-Montero Andrés⁵, Gutierrez Maria Laura¹, Escribano Luis⁴, Orfao Alberto¹

¹Servicio de Citometría de Flujo. Universidad de Salamanca, ²Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands, ³Unidad de Biología Molecular. Universidad de Salamanca, ⁴Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla La Mancha, Hospital Virgen del Valle, Toledo, Spain, ⁵Banco Nacional de ADN. Universidad de Salamanca

Introducción: En una parte importante de los pacientes con mastocitosis sistémicas (SM), la SM coexiste con otra hemopatía clonal asociada diferente de mastocito(AHNMD). La mayoría de los pacientes con SM-AHNMD presentan mutación de KIT junto con otras alteraciones genéticas; sin embargo la información acerca de la repercusión clínica debido a la presencia de dichas alteraciones genéticas en los distintos compartimentos de médula ósea (MO) es muy limitada.

Objetivos: Analizar el impacto clínico de los distintos perfiles oncogénicos de pacientes diagnosticados de SM-AHNMD.

o células mieloides y linfoides) y el tipo de AHNMD mostraron ser factores pronósticos significativos en el análisis univariante ($p < 0.01$). El análisis multivariante demostró que la mejor combinación de factores pronósticos independientes para la OS y PFS fueron el tipo de infiltración de KIT de la hematopoyesis ($p < 0.001$ and $p < 0.01$), el grupo oncogénico de SM-AHNMD ($p = 0.02$ and $p < 0.01$) y el tipo de AHNMD (HR, 27.9; $P < 0.001$).

Conclusiones: Nuestros resultados confirman los hallazgos previos de otros grupos que muestran que los factores de riesgo de mayor trascendencia clínica en los pacientes con SM-AHNMD son el tipo de AHNMD y la afectación de KIT sobre la hematopoyesis. Además nuestros resultados confirman que tanto el comportamiento de la enfermedad como la evolución de los pacientes depende del perfil oncogénico subyacente en las células tumorales (MS y AHNMD) junto con los diferentes subtipos de SM y AHNMD y el impacto de la mutación de KIT en la hematopoyesis de estos pacientes.

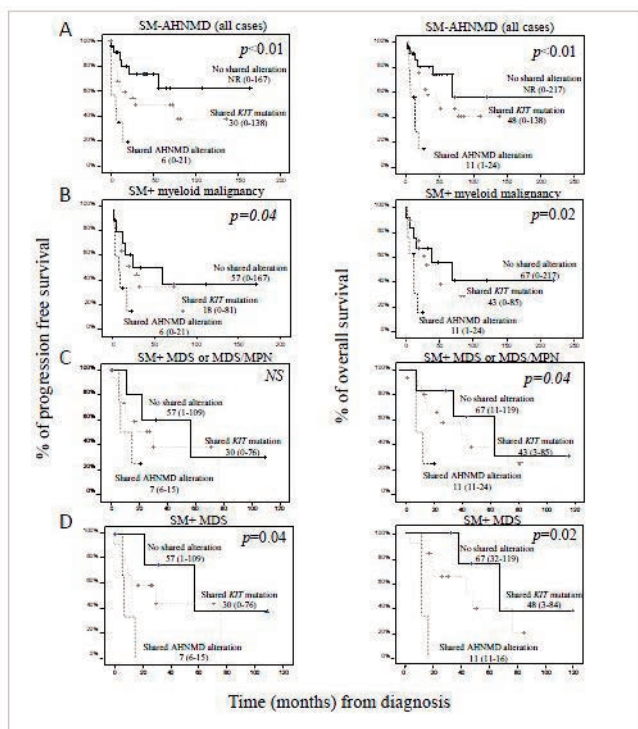


Figura 1.

Métodos: Estudiamos 65 pacientes con SM-AHNMD agrupados según la coexistencia de alteraciones genéticas en los mastocitos clonales y la hemopatía asociada (perfil oncogénico); i) SM-AHNMD sin compartir lesiones genéticas en ambos compartimentos; ii) SM-AHNMD que compartían sólo mutación de KIT y iii) SM-AHNMD que compartían alteraciones de KIT y de la AHNMD en ambos compartimentos tumorales. Separamos los diferentes compartimentos celulares mediante citometría de flujo (FACS Aria, BD). Estudios de hibridación *in situ* fluorescente (iFISH): sobre las diferentes compartimentos celulares de MO purificados y fijados, se estudiaron las siguientes alteraciones moleculares: t(9;22), t(8;21), inv(16), anomalías en 11q, -5/del(5q), -7/del(7q), del(20q), trisomía 8, nulismía Y, trisomía 12, del(17p13.1), del(13q14), t(14q32), t(18q21), t(11;14), t(3q27) y del(6q21). El análisis de la mutación de KIT (D816V) en ADN genómico, se realizó sobre los diferentes compartimentos de células de MO purificadas.

Resultados: En general, los pacientes con SM-AHNMD que compartían mutación de KIT y de AHNMD en ambos compartimentos tumorales (mastocito y AHNMD) mostraron una supervivencia global (OS) y tiempo libre de enfermedad (PFS) significativamente menor ($p < 0.01$) respecto al resto de pacientes tanto en la serie global como en pacientes que presentaban SM-AHNMD mieloides e incluso entre los pacientes con SMD y pacientes con SMD/NMP. Además, el patrón de mutación de KIT en la hematopoyesis (restringido a mastocito, a células mieloides

PÓSTER

Gammopatías Monoclonales

PC-001

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE. DATOS PRELIMINARES DEL REGISTRO EPIDEMIOLÓGICO DEL GRUPO DE ESTUDIO DE MIELOMA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA (GREMI-CV)

Cejalvo María-José¹, Ribas Paz¹, Jarque Isidro², López Aurelio³, Pérez Pedro⁴, Avaria Amparo⁵, Castillo Inmaculada⁶, Guinot María⁷, Beltrán Susana⁸, Gascón Adriana⁹, Montava Alberto¹⁰, Teruel Anabel¹¹, Arnao Mario¹², Lorente Pablo¹³, Ruíz M^aÁngeles¹⁴, Ibáñez Francisco¹⁵, Villarrubia Blanca¹⁶, Sánchez J Luis¹⁷, Ferrer Rosa¹⁸, Fernández Pedro¹⁹, Blanes Margarita²⁰, Mauricio Ana²¹, Conesa Venancio²², De la Rubia Javier¹

¹Hospital Dr. Peset, ²Hospital La Fe, ³Hospital Arnau de Vilanova, ⁴Hospital General de Valencia, ⁵Instituto Valenciano de Oncología, ⁶Hospital de Sagunto, ⁷Hospital de la Plana, ⁸Hospital Provincial, ⁹Hospital General de Castellón, ¹⁰Hospital de Vinaroz, ¹¹Hospital Clínico, ¹²Hospital de La Ribera, ¹³Hospital de Manises, ¹⁴Hospital Francesc Borja, ¹⁵Hospital de Requena, ¹⁶Hospital General de Alicante, ¹⁷Hospital de San Juan, ¹⁸Hospital de Denia, ¹⁹Hospital de Vinalopó, ²⁰Hospital de Elda, ²¹Hospital Virgen de los Lirios, ²²Hospital General de Elche

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es el prototipo de las gammopatías monoclonales malignas representa el 10% de las neoplasias hematológicas y el 1% de todos los cánceres. Con una incidencia estimada de 4-6 casos por 100.000 habitantes y año, en la población occidental. Sin embargo, no existen datos fiables de la incidencia de esta neoplasia en España. Con intención de conocer la incidencia y prevalencia del MM, en el año 2013 el Grupo de Estudio de Mieloma (GREMI) de la Comunidad Valenciana (CV) puso en marcha un registro multicéntrico, prospectivo, abierto, de pacientes con gammopatías monoclonales malignas (MM y amiloidosis primaria) con el objetivo de obtener información real sobre la epidemiología, incidencia y prevalencia de éstas enfermedades en nuestro medio.

Tabla 1.

| | N=332 |
|---------------------------------------|-----------------------|
| Mediana de edad – años | 70,76 (43,07-92,15) |
| Distribución – nº de pacientes | |
| 18-64 años | 95 (28,60) |
| ≥65 años | 237 (71,40) |
| Año del diagnóstico | |
| 2013 | 194 |
| 2014 | 138 |
| Raza | |
| Caucásicos | 327 (98,5) |
| Latinos | 4 (1,2) |
| Africanos | 1 (0,3) |
| Hombres | 155 (46,68) |
| ECOG | |
| 0 | 123 (37) |
| 1/2 | 97 (29,2) / 64 (19,3) |
| 3/4 | 32 (9,6) / 16 (4,8) |
| GMSI previa | 33 (9,9) |
| International Staging System Stage | |
| Distribución – nº de pacientes | |
| I | 88 (26,5) |
| II | 52 (15,7) |
| III | 82 (24,7) |
| Lesiones óseas líticas | 191 (57,6) |
| Hemoglobina | |
| Mediana (g/dl) | 10,60 (3,70-15,70) |
| <10 mg/dl | 122 (37,88) |
| Creatinina sérica, mg/dl | 0,96 (1-5) |
| Mediana | |
| Distribución – nº de pacientes | |
| <2 mg/dl | 297 (89,46) |
| ≥2 mg/dl | 35 (10,54) |
| Calcio sérico, mg/dl | |
| Mediana | 9,43 (6-48) |
| >11 mg/dl | 28 (8,43) |
| LDH sérica, UI/L | |
| Distribución – nº de pacientes | |
| <250 UI/L | 280 (84,3) |
| ≥250 UI/L | 52 (15,7) |
| Plasmocitomas extramedulares | 15 (4,5) |
| Tipo de mieloma | |
| IgG | 174 (52,4) |
| IgA | 84 (25,3) |
| IgD | 6 (1,8) |
| Cadenas ligeras | 55 (16,6) |
| No secretor | 13 (3,9) |
| Componente monoclonal sérico, g/dl | |
| Mediana | 4,47 |
| >3 g/dl | 296 (89,15) |
| Componente monoclonal urinario, g/día | 1,36 |
| Mediana | |

Objetivos: Descripción de los resultados preliminares de los pacientes con MM diagnosticados en la CV entre los años 2013 y 2014 e incluidos en el Registro de Gammopatías Monoclonales del GREMI. El estudio ha sido aprobado por la AEMPS y clasificado como Estudio Observacional No Post Autorización.

Métodos: Una vez confirmado el primer diagnóstico de MM de todo paciente estudiado en cualquiera de los hospitales públicos o privados de la CV se registran las características clínicas en una base de datos *on line*. En este trabajo se realiza una descripción de las principales características de los pacientes incluidos hasta el 31 de diciembre de 2014. Para el cálculo de incidencia se ha utilizado la población de la CV según datos del Instituto Nacional de Estadística del año 2014 (5034665 habitantes).

Resultados: Desde enero de 2013 hasta diciembre de 2014 un total de 332 pacientes de los 23 centros que participaban fueron incluidos. La incidencia global de pacientes con diagnóstico de MM *de novo* en la Comunidad Valenciana durante el periodo de estudio fue de 0,066/1000 habitantes (0,046 en Alicante, 0,082 en Castellón, y 0,077 en Valencia). El 98,5% de los pacientes eran caucásicos. La mediana de edad (rango) al diagnóstico fue de 70,76 años (43,07-92,15) y el 28,60% (95 pacientes) eran menores de 65 años y el 46,68% eran varones. El tipo de cadena pesada más frecuente fue la IgG (174 pacientes, 52,4%). Según el sistema de estadiaje internacional ISS, 88 pacientes (26,5%), 52 (15,7%) y 82 (24,7%) se clasificaban en I, II y III respectivamente. Los datos clínicos y de laboratorio se muestran en la tabla adjunta.

Conclusiones: Este es el primer registro epidemiológico de pacientes con MM *de novo* disponible en España. Estos datos preliminares indican que la incidencia de MM en la Comunidad Valenciana es parecida a la publicada. El número de pacientes con GMSI conocida previo al diagnóstico de MM (9,9%) está por debajo del publicado, lo que subraya la dificultad de realizar un seguimiento adecuado de estos procesos al tratarse de un grupo de pacientes extremadamente heterogéneo. Se pretende continuar con el Registro durante 2-3 años más con la recogida de datos de tratamiento y supervivencia para tener información de la vida real acerca de la evolución de estos pacientes en nuestro medio.

PC-002

HISTORIA NATURAL DE LOS MIELOMAS IGM E IGD: DESCRIPCIÓN DE 28 CASOS DE UNA SOLA INSTITUCIÓN

Guijarro Francisca, Fernandez de Larrea Carlos, Isola Ignacio, Rosiñol Laura, Cibeira M Teresa, Tovar Natalia, Jiménez Raquel, Bladé Joan
Hospital Clínico

Introducción: El mieloma múltiple (MM) de tipo inmune IgD ó IgM es muy poco frecuente. Estos isotipos de cadena pesada, en particular el IgD, se han relacionado con un pronóstico ominoso y mayor afeción renal al diagnóstico, pero las series clínicas de las que se obtuvieron estas observaciones no son recientes y son previas al uso de nuevos fármacos. El presente estudio tiene como objetivo describir el perfil y las características clínicas y pronósticas particulares de estos subtipos raros de MM.

Métodos: Se revisaron las historias clínicas de 1126 pacientes con MM del Hospital Clínico de Barcelona desde el año 1974 hasta el año 2015. Se seleccionaron aquellos pacientes con isotipos IgD e IgM, recogiendo los datos demográficos, clínicos, de laboratorio, así como el tratamiento y evolución de los pacientes. Los datos fueron analizados con el programa SPSS.

Resultados: De los 1126 pacientes con MM evaluados en nuestra institución durante un período de 41 años, se pudieron identificar 20 casos de MM IgD y 8 casos de MM IgM, lo que supone un 1,8% y un 0,7%, respectivamente. Las características de estos pacientes se resumen en la Tabla 1. La distribución entre géneros en el MM IgM es homogénea y el tipo de cadena ligera más frecuente es kappa, similar a lo que ocurre en el resto de los pacientes con MM. El subtipo IgD, por su parte, es más frecuente en hombres (65%) y en la mayoría de los casos presenta cadena ligera lambda (89%). El MM IgD se asocia a una mayor incidencia de insuficiencia renal al diagnóstico (p=0,001) coincidiendo con una mayor proteinuria y componente de Bence Jones. El aumento de la β2-microglobulina en este subgrupo podría deberse al deterioro de la función renal, ya que no se han encontrado diferencias en otros marcadores de carga tumoral, como el porcentaje de infiltración de células plasmáticas en médula ósea, el componente monoclonal en suero o la concentración de LDH. También se observan en este subtipo una mayor tendencia a la hipercalcemia y más casos con trombocitopenia en la presentación inicial que en el resto de MM. En cuanto al tratamiento y evo-

lución de la enfermedad, el MM IgD presenta una tasa de remisiones completas superior al resto de isotipos, a pesar de una menor supervivencia global asociado a una supervivencia libre de progresión más corta (Figura 1 y Tabla 1). Sólo tres de estos pacientes habían sido tratados con nuevos fármacos. En cuanto a los pacientes con MM IgM, a pesar de una supervivencia libre de progresión más alargada, la supervivencia global fue significativamente más corta (mediana 1.6 años, frente a 3.4 años).

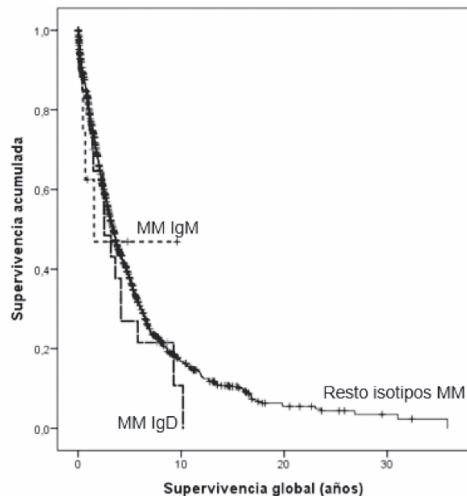


Figura 1. Supervivencia global de los pacientes con mieloma múltiple IgD e IgM frente al resto de la serie de pacientes con mieloma.

Tabla 1. Características de los pacientes con mieloma múltiple IgD e IgM frente al resto de la serie de pacientes con mieloma.

| Variabes clínicas y de laboratorio | Resto isotipos (n= 1098) | IgD (n= 20) | p* | IgM (n= 8) | p* |
|---|--------------------------|-------------|-------|------------|-------|
| Frecuencia (%) | 97.5% | 20 | | 8 | |
| Género (%; H/M) | 50,3/49,7 | 65/35 | 0,259 | 50 | 1 |
| Edad (mediana; años) | 64,7 | 64,2 | 0,695 | 65,3 | 0,473 |
| Cadena ligera (%; κ/λ) | 58,3/41,7 | 11,1/89,9 | 0,001 | 62,5/37,5 | 1 |
| Anemia (%; Hb < 100 g/L) | 42,2 | 45 | 0,822 | 12,5 | 0,149 |
| Plaquetopenia (%; Plq < 130*109/L) | 15,2 | 35 | 0,025 | 25 | 0,352 |
| Insuficiencia renal (%; Creatinina > 2 mg/dL) | 17,5 | 55 | 0,001 | 37,5 | 0,153 |
| Hipercalemia (%; Calcio > 11 mg/dL) | 16,2 | 27,8 | 0,197 | 16,7 | 1 |
| β2-microglobulina (mediana; mg/L) | 4,1 | 9 | 0,046 | 4,4 | 0,696 |
| LDH (mediana; U/l) | 306 | 307 | 0,312 | 277 | 0,62 |
| Células plasmáticas MO (mediana; %) | 41 | 45 | 0,216 | 26 | 0,217 |
| Componente monoclonal (mediana; g/L) | 34 | 11,84 | 0,001 | 8,55 | 0,234 |
| Proteinuria (media; g/24h) | 2,55 | 3,84 | 0,001 | 1,97 | 0,509 |
| Componente Bence Jones (media; g/24h) | 0,997 | 3,4 | 0,001 | 0,542 | 0,705 |
| ISS 3 (%) | 22,5 | 45 | 0,028 | 25 | 1 |
| Tratamiento y evolución | | | | | |
| Transplante autólogo tras inducción (%) | 30,4 | 40 | 0,61 | 25 | 0,907 |
| Remisión completa (%) | 6,7 | 25 | 0,01 | 25 | 0,1 |
| Respuesta parcial (%) | 44,5 | 45 | 1 | 25 | 0,313 |
| SG (mediana; años) | 3,4 | 2,5 | 0,379 | 1,6 | 0,954 |
| SLP (mediana, años) | 1,7 | 1,2 | 0,199 | 2,3 | 0,997 |

*p: Valor de significación obtenido al comparar los resultados de MM IgD ó MM IgM con el resto de isotipos, respectivamente.

MO: médula ósea; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

Conclusiones: No han podido demostrarse diferencias significativas en las características clínicas del subtipo IgM respecto al resto de pacientes con MM. Sin embargo, el subtipo IgD presenta diferencias significativas, destacando su mayor prevalencia en hombres, la elevada incidencia de insuficiencia renal a expensas de una mayor proteinuria de Bence Jones y una supervivencia más corta.

PC-003

DESARROLLO DE ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR EN MIELOMA MÚLTIPLE EN LA ERA DE LOS NUEVOS FÁRMACOS

Gómez Pérez Clara¹, Balerdi Malcorra Amaia², Posada Alcón Laura², Martín Martitegui Xabier², Landeta Callejo Elena², Vara Pampliega Miriam², Díez Zubía Helena², Amutio Díez Elena², García Ruiz Juan Carlos²

¹Hospital de Cruces (Vizcaya), ²Hospital Cruces

Introducción: El 6-8% de los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) tienen plasmocitomas extramedulares al diagnóstico¹. El desarrollo de enfermedad extramedular (eeM) en el curso de la enfermedad es poco frecuente, sin embargo, se ha observado un aumento de la misma en los últimos años.² En esta revisión retrospectiva queremos comparar la incidencia de recaídas asociadas a plasmocitoma óseo o eeM en pacientes tratados con esquemas con bortezomib frente aquellos tratados con esquemas de poli quimioterapia, candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

Tabla 1.

| PACIENTES TRATADOS CON POLIQUIMIOTERAPIA | | | |
|--|--------------|----|------|
| CARACTERÍSTICAS | Nº PACIENTES | % | |
| Género | Mujer | 16 | 51,6 |
| | Hombre | 15 | 48,4 |
| Cadena pesada | IgA | 12 | 38,7 |
| | IgD | 1 | 3,2 |
| | IgG | 11 | 35,5 |
| | Negativa | 7 | 22,6 |
| Cadena ligera | Kappa | 16 | 51,6 |
| | Lambda | 14 | 45,2 |
| | Negativa | 1 | 3,2 |
| Bence Jones | Positivo | 19 | 61,3 |
| | Negativo | 12 | 38,7 |
| ISSR | I | 6 | 19,4 |
| | II | 8 | 25,8 |
| | III | 17 | 54,8 |
| ENF ÓSEA al diagnóstico | Si | 22 | 71 |
| | No | 9 | 29 |
| PLASMOCITOMA ÓSEO al diagnóstico | Si | 9 | 29 |
| | No | 22 | 71 |
| ENF EXTRAMEDULAR al diagnóstico | Si | 0 | 0 |
| | No | 31 | 100 |

Tabla 2.

| PACIENTES TRATADOS CON BORTEZOMIB | | | |
|-----------------------------------|--------------|----|------|
| CARACTERÍSTICAS | Nº PACIENTES | % | |
| Género | Mujer | 33 | 47,1 |
| | Hombre | 37 | 52,9 |
| Cadena pesada | IgA | 19 | 27,1 |
| | IgD | 2 | 2,9 |
| | IgG | 34 | 48,6 |
| | Negativa | 15 | 21,4 |
| Cadena ligera | Kappa | 42 | 60 |
| | Lambda | 27 | 38,6 |
| | Negativa | 1 | 1,4 |
| Bence Jones | Positivo | 38 | 54,3 |
| | Negativo | 32 | 45,7 |
| ISSR | I | 15 | 21,4 |
| | II | 27 | 38,6 |
| | III | 26 | 37,1 |
| ENF ÓSEA al diagnóstico | Si | 49 | 70 |
| | No | 21 | 30 |
| PLASMOCITOMA ÓSEO al diagnóstico | Si | 23 | 32,9 |
| | No | 47 | 67,1 |
| ENF EXTRAMEDULAR al diagnóstico | Si | 6 | 8,8 |
| | No | 64 | 91,4 |

Métodos: De 2004 a 2014 (mediana de seguimiento 4,17 años) 101 pacientes con MM y una mediana de edad de 61 años (rango 37-69 años) han sido consolidados con TAPH en primera línea, tras esquemas de inducción de poli quimioterapia en 31 (30.6%) y esquemas basados en bortezomib en 70 (69.4%). La mayoría eran hombres (49 mujeres, 52 hombres) y el 20.8%, 34.7% y el 42.6% presentaban estadio 1, 2 y 3 respectivamente del ISS. La cadena pesada más frecuente fue IgG (45 IgG, 31 IgA, 3 IgD y no presente en 22) y la cadena ligera predominante fue kappa presente en el 57.4% de los pacientes. Hasta 57 pacientes eran Bence Jones positivo y 71 presentaban enfermedad esquelética ósea al diagnóstico. El 31.7% de los casos asociaba al diagnóstico plasmocitoma óseo y el 6.9% eeM.

Resultados: De los 31 pacientes tratados con poli quimioterapia el 9.7% presenta plasmocitoma *de novo* asociado en la recaída (2 plasmocitomas óseos, 1 extraoseo: orbita). Un 6.5% presenta de nuevo el mismo plasmocitoma y hasta un 77.7% de los pacientes con plasmocitoma al diagnóstico consigue remisión completa mantenida. En los pacientes tratados

según esquemas basados en bortezomib, un 14.3% presenta plasmocitoma/eeM en la recaída (4 plasmocitomas oseos, 6 extraoseo: 2 infiltración LCR, 2 infiltración peritoneal, 1 piel, 1 glúteo, 1 riñón). Un 10% presenta de nuevo el mismo plasmocitoma y solo el 33.3% de los pacientes con plasmocitoma al diagnóstico mantiene respuesta completa.

Conclusiones: En nuestra experiencia observamos una mayor incidencia de plasmocitomas oseos/eeM en recaída en el grupo tratado con esquemas de bortezomib (14.3%) que en el grupo tratado con esquemas de poliquimioterapia (9.7%). Además se observa una tasa de remisiones del plasmocitoma al diagnóstico mayor en el grupo de la poliquimioterapia, 77.7% frente a 33.3%. El análisis de los datos no ha resultado estadísticamente significativo, serían necesarios más estudios para confirmarlos. En los últimos años se ha observado un aumento de la incidencia de las recaídas extramedulares en el MM², que ha coincidido con la introducción de los nuevos fármacos. La selección de clones resistentes y la mayor supervivencia global de los pacientes con MM tratados con los agentes noveles son hipótesis que podrían justificar esta situación.

Bibliografía

1. Zamagni et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood*. 2014; 118(23):5989-5995
2. Varettoni M et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol* 2010; 21(2):325-330

PC-004

CARACTERIZACIÓN DEL MIELOMA MÚLTIPLE DE ISOTIPO IGD

García de Veas Silva Jose Luis¹, Rodríguez Ruiz Teresa¹, Menendez Valladares Paloma², Bermudo Guitarte Carmen², Kestler Krysta², Rojas Noboa Johanna Carolina², Duro Millán Rafael², Ríos Tamayo Rafael¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Granada, ²Hospital Universitario Virgen Macarena

Introducción: el Mieloma Múltiple (MM) IgD es una entidad rara que acontece el 2% de todos los MM. Se caracteriza por un curso agresivo y se presenta un peor pronóstico en comparación con el resto de isotipos. El objetivo de nuestro estudio es describir las características clínicas, analíticas y el pronóstico de los pacientes con MM IgD en nuestro área.

Métodos: Estudio formado por cinco pacientes diagnosticados de MM IgD entre 2010 y 2016. La electroforesis en suero (SPE) se realizó en el sistema Capillarys (Sebia), la inmunofijación en suero (IFE) en el sistema Hydrasys (Sebia) y las cadenas ligeras libres en suero (CLL) en un analizador SPA PLUs (The Binding Site).

Tabla 1.

| Paciente | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|------------------------------|----------------------------|----------------|----------------------------|----------------|----------------|
| Edad (años) | 83 | 50 | 63 | 54 | 77 |
| Células plasmáticas (%) | 28 | 4 | 15 | 60 | 26 |
| SPE | Pico intenso | Negativa | Negativa | Pico pequeño | Pico pequeño |
| IFE | IgD-L | IgD-K | Negativa | IgD-L | IgD-L |
| Proteinuria Bence Jones | Sin muestra orina 24 horas | Kappa | Negativa | Lambda | Lambda |
| Kappa libre (mg/L) | 11.20 | 24769 | 1.57 | 3.15 | 8.62 |
| Lambda libre (mg/L) | 1410 | 15.78 | 3290 | 4025 | 2427.5 |
| Ratio K/L | 0.008 | 1570 | 0.0005 | 0.001 | 0.0036 |
| Beta-2-Microglobulina (mg/L) | 23.06 | 21.82 | 3.0 | 6.2 | 18.7 |
| Creatinina (mg/dL) | 8.3 | 14 | 1.20 | 4.24 | 3.37 |
| Diagnostico | MM IgD-L ISS 3 | MM IgD-K ISS 3 | MM no secretor IgD-L ISS 1 | MM IgD-L ISS 3 | MM IgD-L ISS 3 |
| Supervivencia (meses) | 1½ (Exitus) | 21 (Exitus) | 48 (Exitus) | 10 (Exitus) | 17 (Vivo) |

Resultados: las características de los pacientes al diagnóstico fueron: mediana de edad de 63 años con predominancia del genero masculino

(80% de los pacientes), dolor óseo (80%), lesiones óseas líticas (100%), fallo renal (100% con mediana de creatinina de 3,37mg/dL), predominancia de cadenas ligeras lambda (80%), electroforesis negativa en suero (40%), ratio K/L alterado (100%), hipercalcemia (40%), presencia de plasmocitomas (20%), amiloidosis asociada (20%) y curso clínico agresivo (80% de pacientes en estadio ISS 3). La mediana del porcentaje de células plasmáticas en médulas ósea fue del 26%. En el paciente con MM IgD Kappa, el valor de kappa libre al diagnóstico fue de 24769mg/L con una lambda libre de 15,78mg/L y ratio K/L de 1570. En los pacientes con MM IgD Lambda, la mediana de lambda libre fue 2859mg/L con una mediana de kappa libre de 7,57mg/L y un ratio K/L de 0,002. Durante el periodo de estudio se produjeron 4 fallecimientos debido a la enfermedad con un supervivencia media de 21 meses.

Conclusiones: El MM IgD presenta características clínicas y analítica que lo definen como una entidad distinta. En nuestra población, el MM IgD se caracteriza por presentar un peor pronóstico con una supervivencia media de 21 meses. La identificación del componente monoclonal IgD suele ser a veces difícil con SPE por lo que la cuantificación de CLL es esencial para el diagnóstico y monitorización del tratamiento de estos pacientes.

PC-005

RECLASIFICACIÓN DEL RIESGO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRAS LA APLICACIÓN DEL NUEVO ISS REVISADO

González-Arias Elena, Encinas Cristina, Redondo Sara, Solán Laura, Gayoso Jorge, Kwon Mi, Serrano David, Fernandez-Escalada Neomí, Osorio Santiago, Bastos-Oreiro Mariana, Díez-Martín Jose Luis
Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Introducción: El mieloma múltiple es una enfermedad que presenta un curso clínico muy variable, por tanto, es imprescindible disponer de una herramienta capaz de estratificar pacientes en función del riesgo de su enfermedad. El ISS-Revisado trata de resolver este problema añadiendo las alteraciones genéticas de mal pronóstico y el valor de lactato deshidrogenasa (LDH) en su clasificación. El objetivo de este trabajo es analizar la reclasificación pronóstica de un grupo de pacientes de nuestro centro con este nuevo índice.

Pacientes: Para ello se analiza retrospectivamente una cohorte de 35 pacientes, con una media de edad 57 años (38-70), diagnosticados entre febrero-2008 y marzo-2015, que recibieron un tratamiento homogéneo basado en Bortezomib y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, y se les aplica la clasificación R-ISS.

Tabla 1.

| Características | Nº pacientes [n=35] |
|-----------------|--|
| Edad | ≤65 28 (80%) |
| | >65 7 (20%) |
| Sexo | Masculino 16 (45.7%) |
| | Femenino 19 (54.3%) |
| Estadio ISS | I 23 (65.6%) |
| | II 6 (17.2%) |
| | III 6 (17.2%) |
| LDH | Normal 27 (77.1%) |
| | Aumentado 8 (22.9%) |
| FISH | Negativo 19 (54.3%) |
| | Alteraciones genéticas de mal pronóstico 4 (11.5%) |
| | Otras alteraciones 12 (34.2%) |
| Estadio ISS-R | I (ISS-I + LDH normal y ausencia de alteraciones genéticas de mal pronóstico) 19 (54.3%) |
| | II (No cumple criterios de ISS-I ni de ISS-III) 10 (28.5%) |
| | III (ISS-III + alteraciones genéticas de mal pronóstico o LDH alta) 6 (17.2%) |
| Tratamiento | Inhibidores de proteosomas 30 (85.7%) |
| | Inmunomoduladores 6 (17.2%) |

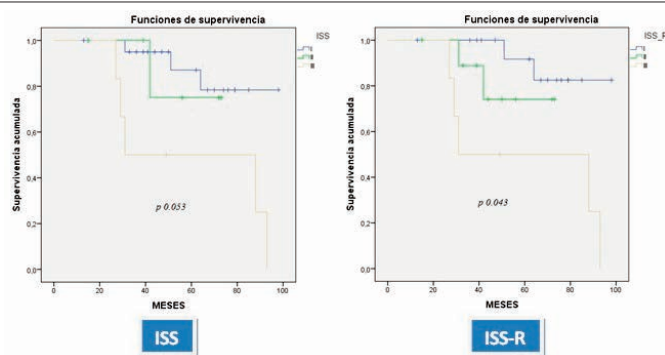
Resultados: En nuestra cohorte, 23 pacientes (65.6%) presentan un ISS-I, 6 pacientes (17.2%) presentan ISS-II y otros 6 pacientes (17.2%) tienen ISS-III. Ver características generales en tabla 1. Un total de 8 pacientes (22.9%) presentan LDH elevada al diagnóstico y 4 (11.5%) presentan alteraciones citogenéticas de mal pronóstico. La distribución por grupos de riesgo se muestra en la tabla 2. Al aplicar los nuevos criterios del R-ISS, 4

pacientes (11.4%) se encuentran “erróneamente” clasificados en el grupo de bajo riesgo, pasando a riesgo intermedio. Todos los pacientes con ISS-III, permanecen dentro del grupo de alto riesgo con el R-ISS. De ellos, 3 cumplen características de ultra-alto riesgo (ISS-III, citogenética de mal pronóstico y LDH alta). Con una media de seguimiento de 52 meses (13-98), la supervivencia global (SG) a los 5 años fue de un 87% para los pacientes con ISS-I, un 75% para los de ISS-II y un 50% para los de ISS-III ($p < 0.053$). Con esta nueva clasificación de riesgo, la SG a 5 años es de un 91% en el grupo de R-ISS I, un 7% en el R-ISS II y un 50% en el R-ISS III ($p < 0.043$). Ver curvas de supervivencia global en la tabla 3.

Tabla 2.

| | ISS (n=35) | | | ISS-R (n=35) | | |
|---------------------------------|------------|-----------|-----------|--------------|-----------|-----------|
| | I (n=23) | II (n=6) | III (n=6) | I (n=19) | II (n=10) | III (n=6) |
| Sin factores de riesgo | 19 (82.6%) | 5 (83.3%) | 0 | 19 (100%) | 5 (50%) | 0 |
| Citogenética adversa | 0 | 0 | 3 (50%) | 0 | 0 | 3 (50%) |
| LDH alta | 3 (13.1%) | 1 (16.6%) | 3 (50%) | 0 | 4 (40%) | 3 (50%) |
| Citogenética adversa y LDH alta | 1 (4.3%) | 0 | 0 | 0 | 1 (10%) | 0 |

Tabla 3.



Conclusiones: En nuestra cohorte, la aplicación del ISS Revisado permite reclasificar 4 pacientes, otorgándoles un mayor riesgo al inicialmente establecido con el ISS. Todos pacientes de alto riesgo por ISS permanecen en dicho grupo, aunque probablemente la aplicación del R-ISS a más pacientes permita reclasificar a un mayor número, consiguiendo un grupo de bajo riesgo y otro de alto riesgo claramente definidos. En nuestro estudio destaca una SG del 50% a los 5 años en pacientes de alto riesgo tratados con nuevos fármacos, siendo además 3 de ellos de ultra-alto riesgo supervivencia. A pesar de la mejora que supone el R-ISS, parece necesaria la realización de nuevos estudios que permitan conocer más variables pronósticas, para una futura orientación del tratamiento en función del riesgo de cada paciente.

PC-006

PLASMOCITOMA SOLITARIO. ESTUDIO UNICÉNTRICO RETROSPECTIVO

Velázquez Kennedy Kyra, Martínez-Geijo Román Carla, Blanchard María Jesús, López Jiménez Francisco Javier
 Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: El plasmocitoma solitario (PS) es una neoplasia poco frecuente consistente en la proliferación clonal de células plasmáticas en hueso (plasmocitoma óseo solitario, POS) o tejidos blandos (plasmocitoma extramedular, PEM), sin evidencia de mieloma múltiple (MM) (1,2). La mediana de edad al diagnóstico es de 65 años. Algunos pacientes presentan banda monoclonal (BM) al diagnóstico, y un porcentaje progresa a MM. (1,3). La baja incidencia de esta entidad ha impedido alcanzar conclusiones definitivas en cuanto a factores pronósticos y tratamiento. En este estudio hemos analizado retrospectivamente la presentación clínica, tratamiento y evolución de los pacientes con PS tratados en nuestro centro.

Métodos: Entre 1985 y 2016, 27 pacientes con PS (20 POS, 7 PEM) fueron tratados en el hospital Ramón y Cajal, con una mediana de seguimiento de 8 años. El tiempo hasta recaída, progresión a MM, o fallecimiento fue calculado en meses. La supervivencia libre de enferme-

dad (SLE) y supervivencia global (SG) fue estimada utilizando el método de Kaplan-Meier. La comparación de SLE/SG atendiendo a diferentes factores fue realizada con el test Log Rank. La comparación de medias de edad se realizó con la prueba T Student. Para valorar la asociación entre presencia de BM y desarrollo de MM, y entre subtipos de PS y progresión a MM, se realizó el test exacto de Fisher. Los análisis estadísticos fueron realizados con el software SPSS 24.0.

Tabla 1. Características de los pacientes y tratamiento recibido.

| | POS n (%) | PEM n (%) | TOTAL n (%) | Sig. |
|------------------------------|--------------|--------------|----------------|-------------------|
| Sexo | | | | |
| Hombre | 13 (65) | 6 (86) | 19 (70) | |
| Mujer | 7 (35) | 1 (14) | 8 (30) | |
| Edad | | | | |
| Media (SD) | 51 (±17) | 72 (±5) | 56 (±18) | ,006* |
| <60 años | 13 (65) | 0 | 13 (48) | |
| ≥60 años | 7 (35) | 7 (100) | 14 (52) | |
| Localización | | | | |
| <i>Axial</i> | 15 (80) | | | |
| * Vértebra | * 8 (40) | | | |
| * Costillas/esternón | * 5 (25) | | | |
| * Cráneo | * 2 (10) | | | |
| * Sacro | * 1 (5) | | | |
| <i>Apendicular</i> | 4 (20) | | | |
| * Pelvis | * 2 (10) | | | |
| * Extremidades | * 2 (10) | | | |
| <i>Vía aérea</i> | | 4 (57) | | |
| * Vía aérea superior | | * 3 (43) | | |
| * Pulmones | | * 1 (14) | | |
| <i>Tracto GI</i> | | 1 (14) | | |
| <i>Otros</i> | | 2 (29) | | |
| Síntoma inicial | | | | |
| Dolor | 9 (45) | 0 | 9 (33) | |
| Tumoración | 3 (15) | 1 (14) | 4 (15) | |
| Hallazgo casual | 2 (10) | 1 (14) | 3 (11) | |
| Compresión medular | 2 (10) | | 2 (7) | |
| Otros | | 4 (57) | 4 (15) | |
| No documentado | 4 (20) | 1 (14) | 5 (19) | |
| Banda M | | | | |
| Sí | 10 (50) | 4 (57) | 14 (52) | |
| No | 7 (35) | 3 (43) | 10 (37) | ,643 ^o |
| No documentado | 3 (15) | | 3 (11) | |
| Tratamiento | | | | |
| <i>Tratamiento único</i> | 8 (40) | 6 (86) | 14 (52) | |
| * QT | * 1 (5) | * 4 (57) | * 5 (19) | |
| * RT | * 5 (25) | * 0 | * 5 (19) | |
| * Cx | * 2 (10) | * 2 (29) | * 4 (15) | |
| <i>Tratamiento combinado</i> | 12 (60) | 1 (14) | 13 (48) | |
| Evolución | | | | |
| Recidiva | 1 (5) | 0 | 1 (4) | |
| Evolución a MM | 11 (55) | 0 | 11 (41) | ,007** |
| Total | n=20 | n=7 | n=27 | |

*Prueba T Student. $p < 0,05$. ^oPrueba exacta de Fisher. **Test exacto de Fisher. $p < 0,05$.

Resultados: La media de edad al diagnóstico fue de 56 años (±18): 51 (±17) POS, y 72 (±5) PEM ($p < 0,05$), con un ratio h:m de 2.4:1. La localización más frecuente fue la axial (80%) para el POS, y para el PEM la vía aérea (57%). En la mayoría de los casos, el síntoma inicial del POS fue dolor (45%), mientras que en el PEM fueron molestias locales. Un 52% de los pacientes con PS presentaron BM, sin diferencias significativas entre subgrupos. En cuanto al tratamiento, la terapia combinada fue la opción preferida para el POS (60%), mientras que para el PEM se emplearon más frecuentemente estrategias unimodales (86%). De los 20 pacientes con POS, 11 progresaron a MM (55%) en una mediana de tiempo de 4 años. En el grupo de PEM no se observó ninguna progresión a MM ($p < 0,05$) (Tabla). La SLE y SG a los 5 años fue de 61 y 90% respectivamente, y de 31% y 74% a los 10 años (Gráfica). Aunque se observó una tendencia hacia una mayor SLE en PEM, esta no fue estadísticamente significativa. No se encontraron diferencias en cuanto a SLE/SG entre grupos de edad (<60 ó ≥60 años), localización axial/apendicular del POS, modalidad de tratamiento recibido, o presencia de BM. Por último, no se encontró asociación entre la presencia de banda M al diagnóstico, y el desarrollo de MM.

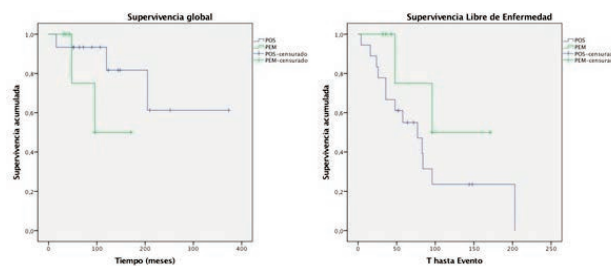


Figura 1. Supervivencia global y Supervivencia libre de enfermedad de plasmocitoma óseo solitario (POS) y plasmocitoma extramedular (PEM).

Conclusiones: La edad de presentación del POS es inferior a la del PEM. Además, la progresión a MM es significativamente mayor en este grupo de pacientes. Estas diferencias tanto en la presentación como en la evolución podrían sugerir una diferencia biológica entre ambas entidades.

PC-007

ALGORITMO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE MIELOMA EN PACIENTES QUE ACUDEN A URGENCIAS CON DOLORS ÓSEOS INTENSOS RECURRENTES

García de Veas Silva Jose Luis¹, Rodríguez Ruiz Teresa¹, Lopez Velez Maria del Señor¹, Bermudo Guitarte Carmen², Kestler Krysta², Rojas Noboa Johanna Carolina², Duro Millan Rafael², Rios Tamayo Rafael¹, García Lario Jose Vicente¹, De Haro Muñoz Tomas¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Granada, ²Hospital Universitario Virgen Macarena

Introducción: El Mieloma Múltiple (MM) es una de las neoplasias con un mayor retraso en el diagnóstico. El estudio precoz de la presencia de lesiones óseas patológicas es fundamental para alcanzar un diagnóstico correcto y aumentar el tiempo de supervivencia de los pacientes. Para ello, el "International Myeloma Working Group" ha propuesto un algoritmo rápido basado en la electroforesis de proteínas (SPE) y la cuantificación de cadenas ligeras libres en suero (CLL) que presenta una elevada sensibilidad (Dispenzieri et al., Leukemia (2009) 23, 215-224). Su aplicación en estos pacientes nos ayudaría a detectar eficazmente un posible MM en un periodo de tiempo corto. El objetivo de nuestro estudio es determinar la utilidad del protocolo "SPE+CLL" en pacientes que acuden a Urgencias con dolores óseos intensos y una edad superior a 50 años. Caracterizar los pacientes diagnosticados de MM.

Métodos: Periodo de estudio de 18 meses donde se recopilaron los datos de 82 pacientes con edad >50 años y con visitas recurrentes a Urgencias por dolores óseos intensos y donde las pruebas de imagen (RX-TAC-RMN-PET/TAC) evidencian lesiones osteolíticas, fracturas patológicas y/o aplastamientos vertebrales. Se les realizó el protocolo "SPE+CLL" para descartar un posible MM. La SPE se realizó en un analizador CAPILLARYS 2 (Sebia) y las CLL con el ensayo FREELITE (The Binding Site, UK). Datos cuantitativos expresados como mediana (rango intercuartílico) y cualitativos como porcentajes.

Tabla 1.

| Pacientes con MM | Resultados |
|---|--|
| Edad | 69 (59-77) años |
| Tiempo desde inicio dolores hasta diagnóstico | 6 (2-8) meses |
| Número de visitas a urgencias | 3 (2-4) visitas |
| Diagnóstico | MM inmunoglobulina intacta=22 pacientes (76%) MM de Bence Jones=7 pacientes (24%) |
| Estadio de la enfermedad | ISS-1=6 pacientes (21%) ISS-2=7 pacientes (24%) ISS-3=16 pacientes (55%) |
| Daño orgánico de los pacientes | Lesiones óseas=29 pacientes (100%) Anemia=16 pacientes (55%) Fallo renal=7 pacientes (24%) Hipercalcemia=2 pacientes (7%) |
| Niveles de Kappa en MM con CLL Kappa clonal (mg/L) (N=12) | 735 (24-445) mg/L |
| Niveles de Lambda en MM con CLL Lambda clonal (mg/L) (N=17) | 1557 (515-3800) mg/L |
| Ratio cadena involucrada/no involucrada | 190 (24-445) |
| Proteinuria de Bence Jones positiva | 16 pacientes (55%) |

Resultados: El diagnóstico fue: MM en 29 pacientes (36%), neoplasias sólidas con metástasis óseas en 20 pacientes (24%) y patología no tumoral en 33 pacientes (40%). El valor diagnóstico del protocolo fue: sensibilidad=100%, especificidad=98%, VPP=97% y VPN=100%. Las características clínicas de los pacientes con MM se exponen en la tabla.

Conclusiones: En aquellos pacientes diana (edad elevada, dolores óseos intensos con fracturas patológicas, aplastamientos vertebrales y/o lesiones osteolíticas) la aplicación de este protocolo es fundamental para detectar un posible MM, aplicando el tratamiento pertinente y aumentar el tiempo de supervivencia del paciente.

PC-008

LAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES DE SIGNIFICADO INCIERTO NO NECESITAN SISTEMÁTICAMENTE CONSULTA ESPECIALIZADA DE HEMATOLOGÍA

Martínez Lazaro Beatriz, Izuzquiza Fernandez Macarena, Alonso Madrigal Cristina, Alkadi Fernandez Nayua, Callen Sevilla Luis, Mayor Perez Luis, Dourdil Sahun Maria Victoria, Azaceta Reinares Gemma, Fuertes Palacio Miguel Angel, Palomera Bernal Luis

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Introducción: La detección de Gammapatías Monoclonales de Significado Incierto (GMSI) en Atención Primaria (AP) y Especializada (AE) se ha incrementado notablemente, ocasionando un aumento de consultas. Determinar qué tipo de GMSI pueden controlarse en AP es objetivo de este estudio. Con este objetivo se han valorado los pacientes estudiados por este motivo en una consulta de alta resolución no presencial (CHAR) durante cuatro años.

Métodos: De 5816 pacientes analizados, 435 fueron enviados por presencia de una banda monoclonal en el proteinograma o GMSI. Se han recogido datos y motivos clínicos de derivación así como los antecedentes médicos y la procedencia de consulta. Se han analizado los parámetros analíticos de hemograma, bioquímica, cuantificación del componente monoclonal (CM) en suero y orina, cuantificación de inmunoglobulinas y determinación de las cadenas ligeras libres en suero (CLL). Se analizan los diferentes isotipos de inmunoglobulina (IG) y su cuantía, tanto por CM como por nivel de IG, así como la variedad isotípica de IG y su cuantía con la ratio de CLL. Se estudia evolución y destino de los pacientes.

Resultados: De 435 analizados son objeto de este trabajo 322 (74%), estudiados mediante la CHAR. La edad media es 72,2 años (25-93). Un 57,5% eran varones y 42,5% mujeres. La procedencia era 70,6% de AP y 10% de Reumatología. El motivo de consulta era: 77,5% hallazgos analíticos casuales, 9,7% hallazgo en Reumatología y 6,9% se derivan ya con GMSI previa. En el análisis descriptivo general destaca que la media de proteínas totales es normal, que la media de la fracción gamma es de 15,3% y la cuantía media del CM es de 0,8g/dL y sólo en el 25% superior a 1,2g/dL. Isotipo de IG: IgG 35%, IgG 25%, IgA 15%, IgA 8,8%, IgM 9,7%, IgM 4,4% y Bence-Jones 0,9%. La ratio de CLL (193 pacientes) es normal en el 67,4%. Comparando la cuantía de IG y CM con el isotipo de la IG, en el caso de la IgG 65,2% era inferior a 1500mg/dL 61,5% inferior a 1g/dL respectivamente. En los casos de IgA, 98,5% era inferior a 1500mg/dL y 80,5% inferior a 1g/dL. En los casos de IgM, 96,7% era inferior a 1500mg/dL y 91,6% inferior a 1g/dL. Con estos resultados de isotipo, cuantía de CM y ratio de CLL, la mayoría de nuestros pacientes era de bajo riesgo de progresión. En nuestra serie, el 97,8% de los casos no ha evolucionado y el 2,2% evoluciona (6 casos a Mieloma y 1 a Amiloidosis). En cuanto al destino, 51,6% de los pacientes fueron derivados a AP para seguimiento. 28,4% permanecen en hematología y 20% derivados a otro servicio.

Conclusiones: Los pacientes derivados por GMSI, mayoritariamente desde AP, son predominantemente de edad avanzada y diagnosticados por hallazgo analítico casual. La mayoría tienen bajo riesgo de progresión y creemos que puede hacerse un buen control evolutivo en AP, sin necesidad de acudir al hospital. Por ello es obligado establecer unos protocolos de derivación entre AP y AE.

PC-009

MIELOMA MÚLTIPLE (MM) Y APLASIA PURA DE SERIE ROJA (APCR): INTERESANTE RETO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

Cerdá Seila, Ballina Belén, Martínez-Robles Violeta, Rondón Filomeno, Rodríguez-García José-Antonio, Escalante Fernando

Complejo Asistencial Universitario De León

Introducción: La aplasia pura de serie roja (APCR) es una entidad rara que cursa con anemia severa con reticulocitopenia marcada y ausencia de eritoblastos/precursores eritroides en médula ósea. La variante adquirida es la más común. La causa más frecuente en adultos es la idiopática, aunque se ha asociado a infecciones (VHC, VIH, VEB, Parvovirus B19), enfermedades autoinmunes, fármacos y neoplasias como (timoma, SLP, carcinomas)

Caso Clínico: Varón de 79 años con antecedentes de HTA, asma bronquial, neumonía adquirida en la comunidad e intervenido de herniorrafia inguinal y hemorroides. Tras consulta inicial por cuadro de dos meses

de evolución de astenia, hiporexia y pérdida de peso no cuantificada y dolores osteomusculares en EEII, ingresa para completar estudio de anemia normocítica normocrómica. La EF era anodina, con ligera palidez mucocutánea y signos leves de insuficiencia cardiaca. Al ingreso tenía una anemia con Hb=7,7 gr/dL, normocítica-normocrómica arregenerativa (reticulocitos 0.2%). La bioquímica, con perfil férrico, vitamina B12, ácido fólico y hormonas tiroideas, era normal. El estudio de autoinmunidad fue negativo. En el proteinograma/inmunofijación en suero se detectó una Banda Monoclonal (BM) IgG-kappa de 1,77g/dL. La dosificación de IgG era de 1826mg/dL (700-1600), con IgA e IgM normal. El FLC-ratio fue normal. No se detectó BM en orina ni lesiones líticas en RX-conventional. En la BMO tenía un 21% de células plasmáticas con ausencia de serie roja (2% de precursores hematopoyéticos, con stop madurativo) y normalidad del resto de series. (fig.1) Por citometría de flujo se detectaron un 3,6% de células plasmáticas (CP), con un 95% de fenotipo patológico (CPP). La FISH (en CP-purificadas) fue normal. Las serologías víricas (inc.Parvovirus-B19) fueron negativas. Con los diagnósticos de MM-IgG-Kappa, ISS-2 y APCR, tras revisión bibliográfica, se inició tratamiento corticoideo (Prednisona=50mg/d) con recuperación parcial de la anemia rápida (Hb al alta/+14d: 10g/dL). Al mes, la Hb era 12 gr/dL, iniciando pauta descendente de corticoides. A los 3 meses, el tratamiento se suspendió tras la resolución completa de la anemia. El paciente sigue revisiones periódicas (+42m) sin necesidad de inicio de tratamiento de ninguna de las dos enfermedades. (fig.2). Clásicamente, la asociación de la APCR con MM o discrasias de células plasmáticas es anecdótica. Un trabajo que incluía 50 pacientes con APCR idiopática encontró hallazgos medulares de fibrosis y plasmocitosis significativa en un 20% de pacientes (inc. 9 MM y 1 GMSI). Se postula que la BM puede jugar un papel clave en la patogenia de la APCR, inhibiendo la eritropoyesis en una fase temprana, un hallazgo que se ha comunicado previamente en otros trabajos ya clásicos con estudios in-vitro. En el caso de otras patologías asociadas a la APCR se han encontrado mecanismos mediados por linfocitos T. En la literatura disponible, con pocos casos reportados, hay gran variedad de tratamientos: desde intesivos (QT-antiMM/TASPE), Rituximab (MM-CD20+) o corticoides, con respuestas variables.

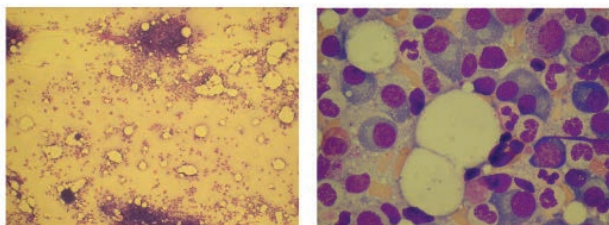


Figura 1. Imágenes Biopsia de Médula Ósea

Figura 1.

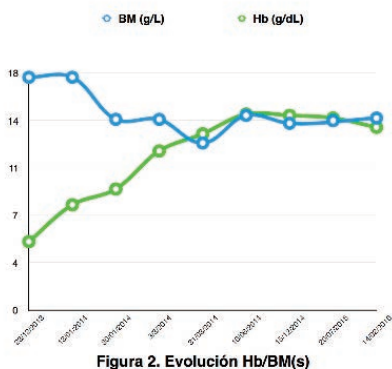


Figura 2.

Conclusiones: La anemia es un evento definitorio de inicio de tratamiento anti-MM SOLO si está causada por el MM. La asociación de MM y APCR es extremadamente rara, y podría explicarse por el efecto inhibitorio de la BM sobre la eritropoyesis temprana. El tratamiento debe ser individualizado teniendo en cuenta el origen de la anemia.

PC-010

EVOLUCIÓN DE LA MORTALIDAD PRECOZ

Ballina Belen, Martinez-Robles Violeta, Cerdá Seila, De Las Heras Natalia, Fuertes Marta, Ramos Fernando, Rodriguez-Garcia José-Antonio, Escalante Fernando
Complejo Asistencial Universitario De Leon

Introducción: En un análisis retrospectivo (SEHH-Sevilla 12) de pacientes NDMM observamos un aumento de la supervivencia, pero con una alta tasa de mortalidad precoz. La mortalidad precoz era similar independientemente de grupos de edad (<65/>75/resto) y/o fecha de diagnóstico. Las causas de muerte precoz (<6m) en los 2 periodos analizados (1998-2006 y 2006-12) eran distintas: en el 1º fallecían por progresión del MM y en el 2º por complicaciones infecciosas graves. Las infecciones en este 2º periodo eran similares a las que suelen presentar el resto de pacientes hematológicos: polimicrobianas y multiresistentes, con un probable origen nosocomial (tabla1). En este estudio los pac>75 y/o con insuficiencia renal (IR) tenían un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves. En un análisis crítico posterior de estos datos pudimos observar: a) El grupo de pac>75 recibían con menor frecuencia (aprox. la mitad que pacientes <75) tratamientos antiMM “óptimos”, que incluían Talidomida o Bortezomib (MPT/VMP); b) La incidencia de estas infecciones era mayor en los 3 primeros meses desde el diagnóstico. Tras este análisis se realizaron varias medidas para disminuir esta alta mortalidad precoz: 1) Potenciar el régimen ambulatorio tanto en el diagnóstico como para la valoración rápida de las complicaciones para evitar o acortar ingresos y disminuir estas infecciones nosocomiales; 2) Inicio precoz de un tratamiento “óptimo” antimieloma (coincidió con la autorización del Bortezomib-SC); 3) Realizar profilaxis infecciosa en pacientes mayores de 75 años y/o insuficiencia renal con Septrim®.

Tabla 1.

| RESUMEN DE COMPLICACIONES INFECCIOSAS (n: 36) | | | |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|--|
| FOCO DE INFECCION | RESPIRATORIA (neumonía) | 19 (5) | |
| | URINARIA | 10 | |
| | OTROS | 1 (meningitis por Listeria) | |
| | BACTERIEMIA | 11 | |
| | SIN FOCO | 2 | |
| PRUEBAS REALIZADAS | HEMOCULTIVO | 11 (2 candidemias) | |
| | UROCULTIVO | 10 | |
| | ESPUTO | 8 | |
| | OTROS | 1 (LCR) | |
| DOCUMENTACION MICROBIOLÓGICA (n resistentes) | <i>S. Pneumoniae</i> | 4 | |
| | <i>P. Aeruginosa</i> | 4 | |
| | <i>E. Coli</i> | 3 (1) | |
| | SCN | 9 (2) | |
| | <i>S. Aureus</i> | 7 (2) | |
| | <i>E. Faecalis</i> | 3 | |
| | OTROS ¹ | 12 (1) | |
| | HONGOS | 9 | |
| | LEVARUDIFORMES | | |
| | SIN DOCUMENTACION | 4 | |
| | OTRAS CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS | | |
| | RESISTENTES | 6 | |
| | POLIMICROBIANAS | 16 | |

¹ Otros: *Klebsiella oxytoca* (2), *Listeria monocytogenes* (1), *S. Maltophilia* (1), *Corynebacterium* (1), *H. Influenza* (1), *C. Perfringens* (1), *Moraxella catharralis* (1), *P. Mirabilis* (1), *Morganella* (1), *Enterobacter aerogenes* (1)

Resultados: 302 pac NDMM fueron tratados entre 1998 y 2015 (127 en el 1º período, 115 en el 2º, y 60 en el 3º: 2013-15). La mediana de edad al dx fue de 74 años (39-100). La de los pacientes fallecidos <6m fue de 77 años. 58 fallecieron antes de los 6 meses: 29 en el 1º período (22.8%), 26 en el 2º (22.6) y 3 en el 3º (5.0%) (muerte súbita-probable infarto; MM con IR-hemodiálisis sin respuesta al tratamiento; paciente paliativo por comorbilidades). 36 de esos 58 pts presentaron una complicación infecciosa. Ninguna en el 3º periodo. La principal causa de mortalidad en los dos primeros periodos fueron las complicaciones infecciosas, siendo mucho más frecuente en el 2º periodo(22 de 26) que en el primero (14 de 28), con una diferencia significativa entre estos 2 periodos (p.007). Las infecciones por neumococo severas son infrecuentes (11%). En el 3º periodo la mortalidad <6m se redujo un 77% (22% vs 5%) (p.001); no hubo infecciones mortales (G5) en este periodo.

Conclusiones: Las complicaciones infecciosas y la progresión del MM han sido la principal causa de la mortalidad precoz en los pacientes con MM de reciente diagnóstico. El tratamiento precoz de tratamientos antiMM “óptimos” en primera línea (Bortezomib-en formulación SC, Talidomida o Lenalidomida)ha mejorado el pronóstico de los pacientes con

NDMM no sólo por la mejoría de las tasas de respuestas/progresión sino por la disminución de la principal causa de mortalidad. Identificar potenciales variables "modificables" y actuar sobre ellas mejora el pronóstico de los pacientes con NDMM.

PC-011

ANÁLISIS DEL COMPONENTE INMUNE EN MEDULA OSEA AL DIAGNOSTICO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

García Torres Estefanía, Martínez Losada Carmen, Álvarez Rivas Miguel Ángel, Serrano López Josefina, Serrano López Juana, Gutiérrez Mariscal Francisco, Flores Mesa David, Sánchez García Joaquín

Servicio de Hematología. IMIBIC. Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba.

Introducción: Se ha descrito recientemente que el análisis del componente inmune tras el tratamiento del mieloma múltiple (MM) podría estar relacionado con las características clínicas y respuesta al tratamiento. Sin embargo, se desconoce el perfil inmune en la médula ósea al diagnóstico, así como su relación con variables clínico/biológicas.

Objetivos: Analizar el componente inmune al diagnóstico y su relación con las variables clínicas y de laboratorio.

Métodos: Estudio transversal de 31 pacientes diagnosticados de MM en nuestro centro desde Enero 2015-Abril 2016. Se determinaron las poblaciones celulares: linfocitos T (LT) (CD27-/CD27+), B (LB) (CD27-/CD27+), NK, células plasmáticas (CP) (normales y patológicas) mediante citometría de flujo multiparamétrica en FACSCanto II (Becton-Dickinson), utilizando el siguiente panel de Anticuerpos monoclonales (AcMn) conjugados a 8 colores: CD45, CD19, CD38, CD138, CD56, CD117, CD27, CD81. Se adquirieron al menos 500.000 eventos. El análisis de los datos fenotípicos se realizó mediante Software FACS-Diva e Infinicyt (Becton-Dickinson).

Resultados: La media±desviación típica de las poblaciones linfocitarias (%) que se encontraron al diagnóstico fueron: LT 7.20±3.74; LT-CD27-: 4.68±3.63, LT-CD27+: 1.98±1.97; LB: 1.51±1.66, LB-CD27-: 1.21±1.46, LB-CD27+: 0.29±0.66; NK: 22.43±1.88; CP: 11.43±11.69, CPN: 0.06±0.14, CPP: 11.36±11.72. Los pacientes sin afectación lítica presentaban mayor cantidad de células plasmáticas normales (0.01±0.02, p=0.016) mientras que los pacientes con insuficiencia renal (creatinina >1.2mg/dL) presentaron mayor cantidad de CP, principalmente patológicas (16.39±13.34, p=0.01; 16.31±13.39, p=0.01). Con respecto al contenido inmune de la MO al diagnóstico, encontramos que una mayor cantidad de LT y en especial LT-CD27- se correlacionó variables clínicas de peor pronóstico: 1) mayor grado de anemia (P=0.09), 2) mayor afectación ósea (P=0.06), 3) mayor proteinuria (P=0.09), 4) mayor frecuencia de trombopenia (P=0.08) y 5) CM mayor de 3g/dL (P=0.04). Asimismo, un mayor porcentaje de NK se asocio también con la presencia de afectación ósea (P=0.001), trombopenia (P=0.05), hipercalcemia (P=0.03) y CM mayor de 3g/dl (P=0.05) De forma notable, los pacientes que fallecieron en el primer trimestre tras el diagnóstico presentaban cifras mas elevadas de linfocitos TCD27-: 8.08±4.52 p=0.02, mientras que los pacientes sobreviven mayor cantidad de linfocitos BCD27+: 0.34±0.72, p=0.03. No encontramos asociación estadísticamente estadística entre las diferentes poblaciones analizadas y los niveles de LDH, B2 microglobulina y albúmina.

Conclusiones: El perfil inmune de la médula ósea en pacientes con diagnóstico de MM se correlaciona con las diferentes variables clínico/biológicas, encontrando que los LT-CD27- y NK pudiera asociarse correlacionarse con factores de peor pronóstico.

PC-012

EL TEST DE CADENAS LIGERAS LIBRES EN SUERO (FLCS) PUEDE SER SUPERIOR A LA ELECTROFORESIS EN ORINA (EEFO) PARA DEFINIR LA RESPUESTA EN MMBJ

Lopez-Anglada Lucia¹, Cueto-Felgueroso Cecilia¹, Mateos Maria Victoria², Rosiñol Laura³, Oriol Albert⁴, Teruel Ana Isabel⁵, Lopez de la Guia Ana⁶, Bengoechea Enrique⁷, Palomera Luis⁸, De Arriba Felipe⁹, Hernandez Jose Mariano¹⁰, Gonzalez Yolanda¹¹, Granell Miquel¹², Peñalver Francisco Javier¹³, Besalduch Juan¹⁴, Martinez Rafael Benigno¹⁵, Hernandez Miguel Teodoro¹⁶, Gutierrez Norma C¹⁷, Puerta Paloma², García-Sanz Ramon¹, Blade Joan², San Miguel Jesus³, Lahuerta Juan Jose¹, Martínez-López Joaquín¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre, ²Hospital Universitario de Salamanca,

³Hospital Clinic i Provincial de Barcelona, ⁴Hospital Germans Trias y Pujol de Badalona, ⁵Hospital Clínico de Valencia, ⁶Hospital Universitario La Paz, ⁷Hospital de Donostia, ⁸Hospital Universitario Lozano Blesa, ⁹Hospital Morales Meseguer, ¹⁰Hospital General de Segovia, ¹¹Institut d', ¹²Oncología Dr Josep Trueta de Girona,, ¹³Hospital Univaritari de la Santa Creu i Sant Pau, ¹⁴Hospital Universitario Fundación Alcorcón, ¹⁵Hospital Univaritari Son Espases, ¹⁶Hospital Universitario San Carlos, ¹⁷Hospital Universitario de Canarias

Introducción: Los criterios de respuesta y seguimiento en el mieloma múltiple (MM) están basados en la cuantificación electroforética (EEF) de la proteína monoclonal (CM) en suero y / u orina. El seguimiento por EEF del CM en orina tiene una sensibilidad muy baja ante pequeñas cantidades de proteína monoclonal. Desde el año 2001, la prueba de cadenas ligeras libres en suero (FLCs) está disponible, con utilidad clínica demostrada. Sin embargo, no se ha recomendado como alternativa para la evaluación de la enfermedad mediante la electroforesis en orina. En este trabajo evaluamos las respuestas utilizando mediciones en suero de FLCs y cuantificación del CM por EEF en suero (s) y principalmente orina (o) tras tratamiento, con el objetivo de comparar si son ambas técnicas válidas para evaluar la respuesta.

Tabla 1.

| | Porcentaje de respuesta por reducción del diferencial | | | Total |
|---------------------|---|----------|----------|------------|
| | iFLCs – uIFLCs (dFLCs) | | | |
| | ≥90% | ≥ 50% | <50% | |
| Al menos MBRP | 54 | 5 | 1 | 60 |
| Respuesta EEF/IF RP | 5 | 4 | 0 | 9 |
| EE/PD | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Total | 59 | 9 | 3 | 71* |

MBRP: Muy Buena Respuesta Parcial; RP: Respuesta Parcial; EE: Enfermedad estable; PD: Progresión
 EEF: Estudio electroforético; IF: Inmunofijación; dFLCs: diferencial de cadenas ligeras libres en suero (dFLCs = iFLCs – uIFLCs)
 *En 4 casos no fue posible realizar la estimación de respuesta por FLCs por no estar disponible el dato de FLCs del diagnóstico para poder calcular la reducción porcentual de la diferencia (iFLCs – uIFLCs)

Métodos: Incluimos 169 pacientes con MM Bence Jones (BJ) con enfermedad medible en orina reclutados en varios ensayos GEM (GEM05<65; GEM05>65, GEM2010MAS65 y GEM2012menos65). Los análisis de FLCs (Freelite®, The Binding Site, Birmingham, Reino Unido) se realizaron en un nefelómetro automatizado (BNII, Dade Behring/Siemens, Marburg, Alemania). El estudio electroforético del componente monoclonal (CM) se realizó por electroforesis capilar (V8, Helena Biosciences Europa), y la inmunofijación se realizó para las cadenas de Ig γ, α, κ y λ (SAS-3 y -4 SAS, Helena Bioscience Europa).

Resultados: De un total de 169 pacientes con MM BJ (93 BJ kappa/76 BJ Lambda), en 146 (86%) disponíamos de datos de FLCs al diagnóstico, siendo 139/146 (95%) evaluables por FLCs [cadena ligera libre afecta (isFLC) >100]. Además 68 de los 169 pacientes presentaban también CM detectable en suero. La concordancia entre la clasificación de la respuesta por electroforesis de proteínas en orina/IF y por FLCs (Índice Kappa =0,477 p<0.0001) fue moderada [Tabla1]. Se confirmó el resultado de la inmunofijación en orina en 33 pacientes, que fue negativa en respuesta completa en los 33 pacientes. La normalización de la ratio de FLCs se alcanzó en 28/75 (59,6%) de los pacientes. Pos-tratamiento observamos además que un valor absoluto de la isFLC mayor de 50mg/L se asociaba a un mayor riesgo de progresión, independientemente de la respuesta alcanzada (SLP 59 vs 32 meses; p=0,005).

Conclusiones: Existe una aceptable concordancia entre ambos métodos para la evaluación de la respuesta, además la prueba de FLCs proporciona una mayor sensibilidad que la electroforesis en orina para el seguimiento de bajos niveles de enfermedad en determinados casos con enfermedad medible al diagnóstico (isFLC >100) siendo útil para su seguimiento, y podría aportar valor pronóstico como predictor de progresión.

PC-013

IMPORTANCIA PRONÓSTICA DE LAS CADENAS LIGERAS LIBRES EN SUERO EN EL MIELOMA MÚLTIPLE DE BENCE JONES

García de Veas Silva Jose Luis¹, Bermudo Guitarte Carmen², Menendez Valladares Paloma², Kestler Krysta², Rojas Noboa Johanna Carolina², Rodríguez Ruiz Teresa¹, Rios Tamayo Rafael¹, Duro Millan Rafael²

¹Complejo Hospitalario Universitario de Granada, ²Hospital Universitario Virgen Macarena

Introducción: El Mieloma Múltiple Bence Jones (MMBJ) se caracteriza por producción de cadenas ligeras libres kappa o lambda sin presencia de inmunoglobulina intacta. Tiene un peor pronóstico comparado con el mieloma de inmunoglobulina intacta y constituye el 15% de todos los mielomas. El objetivo es evaluar el valor pronóstico de las cadenas ligeras libres en suero (CLL) en los pacientes con MMBJ.

Métodos: Estudio realizado sobre 43 pacientes diagnosticados de MMBJ durante un periodo de 5 años. Las CLL fueron cuantificadas por nefelometría (Freelite, The Binding Site). Las variables evaluadas para el pronóstico de los pacientes incluyeron CLL, albúmina, beta-2-microglobulina (B2M), creatinina, hemoglobina, calcio, LDH, componente monoclonal, infiltrado de células plasmáticas en médula ósea (%CP), presencia de plasmocitomas y presencia de lesiones óseas. El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS 23 usando la Supervivencia Acumulada (OS) como factor pronóstico. La OS fue analizada por el método de Kaplan-Meier y las curvas comparadas con el test de Log-Rank.

Resultados: La mediana de edad de los pacientes fue de 69 años (rango 59-75 años) siendo mujeres el 51% de ellos. El seguimiento fue de 32 meses (rango 17-45 meses) y durante el periodo de seguimiento se produjeron 14 muertes debido a la enfermedad. Según el International Stage System (ISS), el estadio de los pacientes fue: 28% estadio 1, 41% estadio 2 y 30% estadio 3. Al diagnóstico, el porcentaje de pacientes con fallo renal (creatinina > 2mg/dL), anemia (hemoglobina < 11mg/dL) y presencia de lesiones óseas fue de 28%, 35%, 12% y 70%, respectivamente. El %CP fue del 18% mientras que el 19% de los pacientes presentaron plasmocitomas al diagnóstico. El ratio de CLL alterado (definido por K/L < 0,26 y > 1,65) se observó en todos los pacientes al diagnóstico. En los pacientes con MMBJ Kappa (n=20), los niveles de kappa monoclonal fueron de 413mg/L (rango 128-1612mg/L) mientras que en aquellos con MMBJ Lambda (n=23), los niveles de lambda monoclonal fueron de 985mg/L (rango 270-2858mg/L). La mediana del ratio K/L para los MMBJ Kappa y Lambda fue de 43 y 0,01, respectivamente. La cohorte de pacientes se dividió en dos grupos según el cut-off < 0,01 o > 43 para el ratio K/L. A los 5 años de seguimiento, la OS fue del 12% para aquellos pacientes con ratios K/L elevados (> 43 o < 0,01) comparado con aquellos con ratios K/L bajos (entre 0,01 y 43) donde fue del 74% (p=0,017, HR=3,70, IC95% 1,15-11,87). Además, los niveles de CLL por encima de la mediana (kappa > 413mg/L y lambda > 985mg/L para MMBJ Kappa y Lambda, respectivamente) se asoció a un peor pronóstico con una OS del 70% en pacientes con niveles inferiores a la mediana y del 0% para aquellos con niveles por encima de la mediana (p=0,009, HR=4,33, IC95% 1,31-14,28). Otras variables significativas asociadas con peor pronóstico fueron B2M > 3,5mg/L (p=0,006) y albúmina < 3,5g/dL (p=0,023).

Conclusiones: El ratio K/L y los niveles de CLL al diagnóstico son importantes factores de mal pronóstico en pacientes con MMBJ.

32% de los pacientes que presentaban IP al diagnóstico adquirieron valores normales de Ig al año de la mejor respuesta. De ellos el 75% habían alcanzado una RC, frente al 25% de lo que alcanzaron RP (p:0.261). Así mismo, recuperaron la IP el 59% habían recibido TASPE vs 26% de los que no lo habían recibido (p:0.009). Al analizar la SLP, se observó que en los pacientes que no presentaban IP al diagnóstico la mediana fue de 57 meses vs 38 meses en los que si la presentaban (p: 0.893). Sin embargo, no se han encontrado, de momento, diferencias en cuanto a SLP o SG en función de la recuperación de la IP al año de la mejor respuesta.

SLP en pacientes con IP al diagnóstico. En función de la recuperación de la IP al año

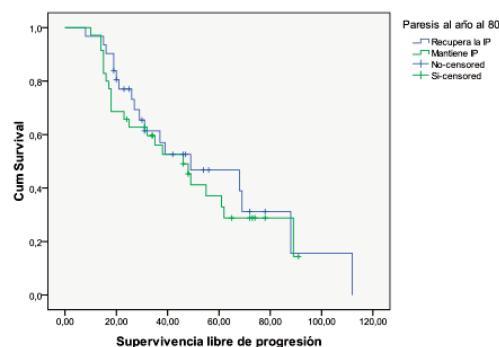


Figura 1.

SG en paciente con IP al diagnóstico. Reversión de la IP al año

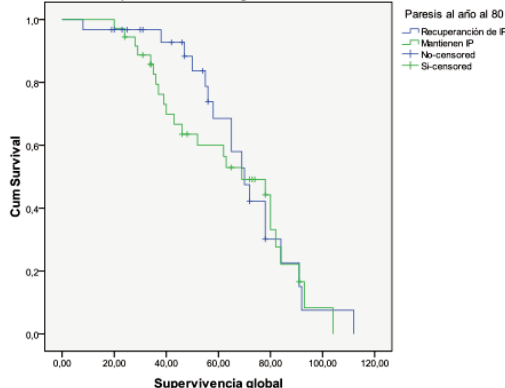


Figura 2.

Conclusiones: En nuestro estudio, los paciente con MM debutan con alta proporción de IP. Las probabilidades de mejorar la IP está en relación con la respuesta alcanzada, con el tratamiento y la realización de un TASPE. Aunque la presencia de IP si parece influir en la SLP, sin embargo, no hemos encontrado relación entre SLP o SG en función de la recuperación de la IP con el tratamiento.

PC-015

HEVYLITE IGA® EN EL DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE COMPONENTES MONOCLONALES DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO

Jiménez Jiménez Juana¹, Barbosa de Carvalho Nuno², Pais Tiago², Hernando de Larramendi Carmen¹

¹Hospital Universitario Severo Ochoa, ²The Binding Site

Introducción: Las guías de consenso recomiendan en pacientes con proteína monoclonal (PM) cuantificable evaluar la respuesta mediante la realización de electroforesis (EEF) y cuantificación nefelométrica. En pacientes con mieloma múltiple (MM) IgA se recomienda cuantificación nefelométrica de inmunoglobulina IgA total (IgAT). La detección de PM IgA puede ser a veces difícil al migrar enmascarada con otras proteínas séricas (transferrina, beta-2-microglobulina) en la región beta del EEF. La determinación de IgA total es una técnica sensible y automatizada pero no diferencia entre IgA monoclonal y policlonal. Hevylite® (HLC) permite identificar por separado los diferentes tipos de cadena ligera de cada

PC-014

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA INMUNOPARESIS EN EL MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO

Pérez Persona Ernesto¹, Arguiñano Perez Jose María², Chavez Collazos Paula¹, Sirvent Auzmendi Maialen³, Otero Rodríguez Paula⁴, Robado Juez Naiara³, Campeny Najara Andrea⁵, San Miguel Izquierdo Jesús⁴

¹Hospital Universitario de Alava, ²Complejo Hospitalario de Navarra, ³Hospital Donostia, ⁴Clínica Universitaria de Navarra, ⁵Hospital San Pedro

Introducción: La inmunoparesis (IP) o descenso en las inmunoglobulinas no clonales, ha demostrado valor pronóstico en la progresión tanto en gammapatías monoclonales (GMSI) como mielomas quiescente (MQ), y en los mieloma múltiple (MM).

Objetivos: Describir la incidencia de IP de pacientes diagnosticados de MM tratados en primera línea y su evolución durante el primer año de seguimiento. Estudio retrospectivo entre 2010 y 2015 de pacientes con MM tratados en primera línea. Se ha considerado IP cuando se presentaba un descenso de la menos el 20% en el momento del diagnóstico y al año de de la mejor respuesta.

Resultados: Se incluyeron 103 pacientes. La mediana de edad al diagnóstico fue de 64 años (36-89), con una distribución de la cadena pesada de IgG 49%; IgA: 23%, Bence-Jones: 22% y no secretor 22. En función de la respuesta obtenida, 60 pacientes alcanzaron RC (58%) y 43 RP. El 13% de los pacientes no presentaba IP al diagnóstico y el 87% presentaba IP de una o dos cadenas. El 100% de los pacientes con MM IgA presentaba IP, frente al 95% de los Bence-Jones y el 75% de los IgG. Un

isotipo de inmunoglobulina, cuantificando IgA monoclonal e IgA policlonal. Un cociente HLC patológico (IgAK/IgAλ) (rHLC) nos indicará monoclonalidad.

Objetivos: Evaluar la utilidad de Hevylite® IgA en el estudio de PM IgA, como complemento de las técnicas habituales en el diagnóstico y seguimiento.

Métodos: La cohorte de pacientes estaba formada por Grupo 1: 59 pacientes estudiados a lo largo de seis meses, en los que se observó aumento de la región beta 2 globulinas en el EEF, el 39% con diagnóstico sospechoso de PM. Grupo 2: 17 determinaciones de 6 MM IgA en seguimiento. Se realizó EEF e IFI (SEBIA), IgA (SIEMENS) y Hevylite® (The Binding Site).

Resultados: Grupo 1: El 44% (n: 26) presentaban un PM IgA, en región beta, confirmado mediante IFI, que no pudo ser cuantificado por EEF, el cociente HLC fue patológico en todos los pacientes indicando monoclonalidad: 0,55 (0,82-2,04). Existía una correlación significativa entre la mediana HLC implicada 5,32g/L vs mediana IgA Total 6,095g/L. A medida que la concentración de IgA aumentaba se observaba una tendencia hacia una mejor correlación entre los dos parámetros, no pudiendo ser confirmada debido al limitado número de casos. Grupo 2: No se observó PM en ninguna de las determinaciones mediante EEF, la IF fue negativa en 14 pacientes y de difícil diagnóstico en tres pacientes mientras que HLC IgA fue patológico en las 17 muestras indicando síntesis clonal. Todas las determinaciones de IgA total estaban por debajo del valor inferior de referencia, mediana 101,5mg/dL (VR 70-400), rHLC fue patológico en las 17 determinaciones. Mediana rHLC IgAK: 2,43g/L (2,1-4,07) y mediana rHLC IgAλ: 0,5 (0,5-0,64).

Conclusiones: La utilización de Hevylite® nos permite una mejor detección y cuantificación de la PM no identificada adecuadamente mediante EEF, IFI permitía su identificación cualitativa. Mediante Hevylite es posible identificar síntesis clonal en pacientes donde las técnicas clásicas fueron negativas. Su aplicación al seguimiento del MM IgA nos permitió identificar enfermedad residual en pacientes donde EEF e IF fueron negativas y la IgA total estaba por debajo del valor inferior de referencia permitiéndonos identificar proteína clonal.

PC-016

MÉTODOS DE DETECCIÓN DE LA INMUNOPARESIA: HEVYLITE CHAIN® VS NEFELOMETRÍA EN UNA COHORTE POBLACIONAL DE PACIENTES CON GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO

García Mateo Aránzazu¹, Navarro García de la Galana Cristina¹, Contreras Sanfeliciano Teresa², Olivier Cornacchia Carmen¹, Queizán Hernández José Antonio¹, Caro Narros María Rosario¹, Fisac Herrero Rosa¹, Mateos Manteca María Victoria², Hernández Martín José Mariano¹

¹Complejo Asistencial de Segovia, ²Hospital Universitario Clínico de Salamanca

Introducción: La inmunoparesia se considera un concepto de importancia en las Gammopatías Monoclonales, tanto por su relación con la masa tumoral, como por la importancia patogenética y clínica que la supresión inmune tiene en estos pacientes. Hasta ahora la inmunoparesia se ha medido mediante dosificación de inmunoglobulinas (Ig) por nefelometría y se ha definido como la disminución del 25% del valor de al menos una de las Ig no implicadas en la Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (GMSI). Sin embargo existe una nueva técnica para valorar la inmunosupresión, mediante el análisis de la Hevylite Chain® (HLC), que consiste en estudiar la supresión del isotipo específico de cadena pesada no involucrada en la GM (es decir, en una GMSI IgG-K, medir la IgG-L). El objetivo de nuestro estudio fue valorar si existe relación entre uno y otro método, y cuál de ellos es capaz de detectar mejor el grado de inmunosupresión.

Métodos: Estudio prospectivo de cohorte poblacional en Segovia capital, de pacientes mayores de 50 años, diagnosticados de GMSI según criterios del IMWG, en el Complejo Asistencial de Segovia (10/2008-10/2011). Se estudiaron parámetros clínico-biológicos y las HLC (Lab. Binding Site) en 84 pacientes de los que se disponía de datos para este estudio. Mediana de seguimiento de 61.5 meses. Estadística: estudio descriptivo de variables de tendencia central y dispersión. Test de Chi Cuadrado.

Resultados: Los pacientes se clasificaron según presentasen inmunoparesia o no por nefelometría (7/77), según la ratio de HLC patológica o normal (48/36) y según existiera supresión de la HLC de la cadena no in-

volucrada (19/65). No se encontraron diferencias entre la relación de la inmunoparesia definida mediante nefelometría y la ratio de HLC (p=0,347); por lo que los resultados con dichas técnicas podrían ser equivalentes (tabla 1). Sin embargo, al relacionar la nefelometría con la supresión de la HLC no involucrada sí que se encontraron diferencias (p=0,014), de manera que la HLC es capaz de detectar más pacientes con inmunosupresión que la nefelometría (sensibilidad: 71,4%) (tabla 2).

Tabla

Tabla 1: Relación entre la HLC y la inmunoparesia por nefelometría.

| Tabla de contingencia | Ratio HLC | | |
|-----------------------|-----------|--------|------------|
| | No | Normal | Patológica |
| Inmunoparesia | No | 34 | 43 |
| | Sí | 2 | 5 |
| | Total | 36 | 48 |

Tabla 2: Relación entre la supresión de la HLC no involucrada y la inmunoparesia por nefelometría.

| Tabla de contingencia | HLC no involucrada | |
|-----------------------|--------------------|-----------|
| | Normal | Suprimida |
| Inmunoparesia | No | 63 |
| | Sí | 2 |
| | Total | 65 |

Conclusiones: En pacientes con GMSI, se comprueba que el estado de inmunosupresión/ inmunoparesia se detecta de manera más sensible por la supresión de la cadena no involucrada por HLC que mediante las técnicas habituales con nefelometría. Podrían realizarse nuevos estudios para valorar si la supresión de la HLC no involucrada predice de manera más precoz el estado de inmunoparesia que mediante nefelometría, para lo que se precisan estudios de seguimiento en el futuro.

Estudio becado por la Gerencia Regional de Salud del SACYL, nº 242/A/08 y con el soporte de Lab. Binding Site.

PC-017

EVALUACIÓN PRECLÍNICA DEL PAN-INHIBIDOR DE PIM-KINASAS, PIM447, EN LA ENFERMEDAD ÓSEA ASOCIADA AL MIELOMA MÚLTIPLE

Algarín Esperanza Macarena¹, Paíno Teresa¹, García-Gomez Antonio², San-Segundo Laura¹, Martín-Sánchez Montserrat¹, Hernández-García Susana¹, López-Iglesias Ana Alicia¹, González-Méndez Lorena¹, Ocio Enrique M¹, Garayoa Mercedes¹

¹Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (Universidad de Salamanca-CSIC) y Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca, España, ²Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Introducción: Más del 80% de los pacientes con mieloma múltiple (MM) sufren lesiones osteolíticas, que se asocian a una menor supervivencia de los pacientes, y que se desarrollan por un aumento en la formación y actividad de los osteoclastos (OC) y una disminución del número y actividad de los osteoblastos (OB). De ahí la importancia de encontrar fármacos anti-mieloma que puedan tener además un efecto beneficioso sobre las lesiones óseas. PIM447 es el único inhibidor de pan-PIM kinasas en la clínica en MM, y en una comunicación anterior nuestro grupo presentó estudios preclínicos de este fármaco centrándose en su actividad anti-mieloma. Como se ha descrito la implicación de las PIM kinasas en la biología ósea, esta comunicación actualiza y completa nuestros estudios anteriores en cuanto al efecto de PIM447 en la enfermedad ósea asociada al MM.

Métodos: El efecto de PIM447 *in vitro* sobre los OC se evaluó sobre cultivos osteoclastogénicos (a partir de células mononucleadas de sangre periférica), y también sobre OB derivados de células mesenquimales estromales (CME). Se utilizaron técnicas específicas para caracterizar el mecanismo de acción en ambos tipos celulares: tinción TRAP, ensayo de resorción, integridad del anillo de actina, expresión de marcadores de diferenciación específicos por RT-PCR y Western blot, actividad fosfatasa alcalina y mineralización de la matriz. El efecto de PIM447 *in vivo* se evaluó en un modelo diseminado de mieloma, con estudios de microtomografía computerizada (microCT) en el fémur distal y cuantifi-

cación en suero de marcadores de metabolismo óseo por ELISA.

Resultados: Observamos que PIM447 inhibe la formación de OC (células TRAP+ con 3 o más núcleos), así como la formación de lagunas de resorción ósea. Esta actividad está mediada por la disrupción del anillo de actina de los OCs, y una menor expresión del factor de diferenciación NFATc1 y de moléculas implicadas en la resorción de la matriz extracelular (ATP6V1, MMP9 y catepsina K). Por otro lado, PIM447 fue capaz de aumentar la actividad osteoblastogénica de cultivos derivados de CME de pacientes con mieloma, con incremento de la actividad de la fosfatasa alcalina (pre-OB, día 11 de diferenciación), y de la mineralización de la matriz extracelular (OB, día 21). En consonancia, los resultados por microCT revelaron la pérdida ósea en ratones con mieloma, mientras que los ratones tratados con PIM447 presentaron una microarquitectura trabecular y parámetros óseos semejantes a los de los ratones sanos. También se detectó una disminución del marcador de resorción ósea (CTX) y un aumento del marcador de formación ósea (P1NP) en los ratones tratados con PIM447 respecto de los ratones con mieloma.

Conclusiones: Nuestros resultados muestran que Pim447 tiene un efecto beneficioso sobre la enfermedad ósea asociada al MM, previniendo la pérdida ósea tanto por sus efectos anti-resortivos como de estimulación de la formación de hueso.

Este trabajo ha sido financiado por el ISCIII-FIS (PI15/02156 y PI15/00067), Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León (FIC335U14) y Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León

PC-018

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA 18F-FDG-PET-TC Y RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL DIAGNÓSTICO DEL SMOLDERING MIELOMA Y DEL PLASMOCITOMA ÓSEO

Senín Alicia¹, García-Pallarols Francesc¹, Ben Lashen Randa¹, Mestre Antonio², Ares Jesús³, Suárez-Piñera Marina², Solano Jesús³, Ferraro Mariana¹, Gimeno Eva¹, Johansson Erik¹, Montesdeoca Sara¹, Martínez Laia¹, Angona Anna¹, Torres Elena¹, Abella Eugenia¹

¹Servicio de Hematología, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona, ²Servicio de Medicina Nuclear, Hospital del Mar, Barcelona, ³Servicio de Radiología, Hospital del Mar, Barcelona

Introducción: En el estudio del smoldering mieloma (SMM), el IMWG ha definido tres nuevos biomarcadores de malignidad que conllevan inicio de tratamiento, entre los que se encuentra la presencia de al menos una lesión focal mayor de 5 mm en la resonancia magnética (RM) de columna o de cuerpo entero. Además del papel de la RM, la 18F-FDG-PET-TC (FDG-PET) es útil para evaluar la afectación ósea y/o extraósea y para el estudio del plasmocitoma solitario (PS). En un estudio comparativo anterior realizado en nuestro centro se obtuvo una baja concordancia entre los hallazgos de ambas técnicas por lo que se propuso a partir de entonces la revisión conjunta de las imágenes obtenidas en la RM y en la FDG-PET por los servicios de Radiología y Medicina Nuclear. Nuestro objetivo fue revisar la concordancia de los resultados obtenidos por ambas técnicas en una serie más amplia de pacientes con SMM o PS tras la valoración conjunta por ambos servicios. Se calculó la sensibilidad de ambas técnicas y se evaluó una posible relación entre la actividad metabólica de la FDG-PET (SUV máx.) y el ISS-R.

Métodos: Se realizaron PET/TC y RM de cuerpo entero a 27 pacientes afectos de SMM, PS o MM oligosecretor. Se definió FDG-PET positivo como aumento de la captación anómala de FDG y/o evidencia de destrucción ósea lítica en la TC. Se calculó el SUV máx. de cada lesión. Todas las RM se realizaron dentro de los 45 días siguientes a la FDG-PET. Se calculó la concordancia entre ambas técnicas mediante el índice kappa. Se estimó la sensibilidad FDG-PET y la correlación entre ISS-R y la SUV máx.

Resultados: Se halló afectación ósea por FDG-PET y/o RM en 20 de los 27 pacientes evaluados (74%). De los 17 pacientes que fueron diagnosticados inicialmente como SMM, 9 de ellos (52%) fueron reclasificados a MM tras los hallazgos de FDG-PET y RM. De 7 pacientes diagnosticados inicialmente como PS, 3 de ellos (43%) fueron reclasificados a plasmocitoma múltiple (PM) o MM. Dos pacientes presentaron compromiso extraóseo únicamente detectado por FDG-PET. Sin embargo, la FDG-PET no detectó captación patológica en 4 pacientes con lesiones focales en la RM. La sensibilidad estimada de la FDG-PET fue del 88%. Se encontró una buena correlación entre la FDG-PET y RM ($k=0,667$, $p<0,05$). No obstante, se observó una discordancia en cuanto a localización y número de lesiones por ambas técnicas. No se encontró correlación entre SUV máx. y R-ISS, pero si se observó un SUV máx. más alto en pacientes con plasmocitoma o mieloma oligosecretor.

mero de lesiones por ambas técnicas. No se encontró correlación entre SUV máx. y R-ISS, pero si se observó un SUV máx. más alto en pacientes con plasmocitoma o mieloma oligosecretor.

Tabla 1.

| Características clínicas de 27 pacientes diagnosticados de SMM, MO o PS y evaluados mediante RM y 18FDG-PET-TC | | |
|--|-------------|----|
| Edad | >65 | 7 |
| | <65 | 20 |
| Sexo | Varón | 10 |
| | Mujer | 16 |
| Tipo Inmunoglobulina | IgA | 3 |
| | IgG | 19 |
| | IgD | 1 |
| | Bence Jones | 3 |
| ISS | 1 | 19 |
| | 2 | 4 |
| | 3 | 3 |
| ISS-R | 1 | 15 |
| | 2 | 4 |
| | 3 | 3 |
| Diagnóstico Inicial-> Final | SMM->SMM | 8 |
| | SMM->MM | 9 |
| | PS->PS | 4 |
| | PS->PM | 2 |
| | PS->MM | 1 |
| | OM->OM | 3 |

SMM: smoldering mieloma; MO: mieloma oligosecretor; PS: plasmocitoma solitario; RM: resonancia magnética; 18FDG-PET-TC: tomografía por emisión de positrones con 18fluorodesoxiglucosa y tomografía computarizada; ISS: Sistema de Estadaje Internacional; PM: plasmocitoma múltiple; SUV: valor de captación estandarizado.

Conclusiones: Tras la valoración conjunta entre Radiología y Medicina Nuclear la concordancia entre los resultados observados en la RM y la FDG-PET fue buena. Ambos estudios ofrecen información complementaria en el diagnóstico de SMM y PS permitiendo reclasificar un alto porcentaje de pacientes a MM o PM. La RM detectaría mejor las lesiones focales óseas y la FDG-PET proporcionaría información adicional extraósea.

PC-019

UTILIDAD DEL PET-TC RESPECTO A LA RADIOGRAFÍA CONVENCIONAL EN EL DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE (MM)

Carmona Itziar, Somolinos Nieves, Yeguas Ana, Escolano Cristian, Álvarez Miguel Ángel, Oña Francisca

H.U.Getafe

Introducción: Históricamente, la serie ósea era la prueba de imagen de referencia para detectar lesiones osteolíticas en pacientes con MM. La última actualización de los criterios diagnósticos de gammopatías monoclonales del IMWG, incluye la TC, PET-TC, y RMN para el diagnóstico del mieloma múltiple sintomático. El PET-TAC tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 90% en la detección de lesiones osteolíticas. La presencia de =3 lesiones focales al diagnóstico en el MM sintomático es un factor pronóstico independiente de peor PFS. La negativización de las lesiones detectadas por PET-TC tras la inducción, en pacientes candidatos a trasplante, confiere mayor OS y PFS independientemente del riesgo citogenético. Asimismo, la persistencia de lesiones a los 3 meses del trasplante se correlaciona con peor PFS y OS, por lo que se ha sugerido introducir el PET-TC para definir la respuesta completa. Aunque la RMN continua siendo el gold standard, el PET-TC detecta más precozmente la respuesta al tratamiento y es superior a la RMN en la detección de enfermedad extramedular. Por tanto, la evaluación mediante PET-TC de los pacientes con MM tiene valor pronóstico tanto al diagnóstico como en el seguimiento.

Métodos: Se incluyeron pacientes diagnosticados de MM entre junio/2014 y marzo/2016 y aquellos con sospecha de recaída, a los que se evaluó simultáneamente con radiografía simple (serie ósea o radiografía convencional de un área concreta en caso de sintomatología) y PET-TC. Se comparó el número de lesiones líticas en la radiografía simple con las lesiones líticas y áreas de captación patológica de 18F-FDG del PET-TC.

Resultados: Fueron incluidos 18 pacientes, a los que se realizó un total de 20 estudios: 14 al diagnóstico y 6 de reevaluación. El PET-TC detectó lesiones en 13/20 casos (65%) que la radiografía no detectó: 9/14 (64%) al diagnóstico y 4/6 (66%) en el seguimiento. El PET-TC obtuvo una media de 3.7 y 5.5 lesiones adicionales, al diagnóstico y seguimiento respectivamente, localizadas más frecuentemente en región esternal, escapular, costal e ilíaca. Encontramos mayor concordancia entre ambas pruebas para detectar lesiones en la calota y la diáfisis humeral.

Conclusiones: Nuestros resultados muestran que el PET-TC detecta un gran número de lesiones adicionales en pacientes con MM respecto a la radiografía convencional, lo que la convierte en una prueba de imagen más adecuada para evaluar la extensión de la enfermedad. Aquellos pacientes con =3 lesiones focales en el PET-CT al diagnóstico, tendrán un peor pronóstico inicial, el cual dependerá de la comparación con los resultados en las pruebas de imagen de reevaluación, por lo que continuaremos haciendo uso del PET-CT en el seguimiento para una estratificación más precisa que condicionará las decisiones clínicas. Son necesarios más estudios que comparen la radiología convencional, la RMN y el PET-TC.

PC-020
COMPARACIÓN DE PET 11C-METIONINA CON PET 18FDG PARA LA DETECCIÓN DE LESIONES DE MIELOMA MÚLTIPLE

Figueroa, Rocio

Introducción: El Mieloma Múltiple (MM) representa el 10-15% de las neoplasias hematológicas. Los criterios diagnósticos han cambiado en los últimos años gracias a la incorporación de nuevas técnicas diagnósticas más sensibles que permiten una detección más precoz. El C¹¹-Metionina (¹¹CMET) es un radiotrazador con alta afinidad por la síntesis proteica habitualmente utilizado en el diagnóstico de neoplasias cerebrales. Trabajos recientes señalan su utilidad en el MM, pudiendo ser una herramienta útil en el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad.

Objetivos: El objetivo de este estudio es comparar la utilidad diagnóstica del PET con ¹¹CMET con el PET convencional con ¹⁸FDG en pacientes con MM, analizando tanto el número de lesiones objetivadas como el índice de captación (expresado como SUVmax) con ambas técnicas.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes a los que se les realizó un PET con ¹¹CMET y ¹⁸FDG de forma simultánea entre agosto 2015-abril 2016. Se recogieron el número y SUV_{max} de las lesiones con ambas técnicas. El análisis estadístico descriptivo se realizó con el programa SSPsv20.

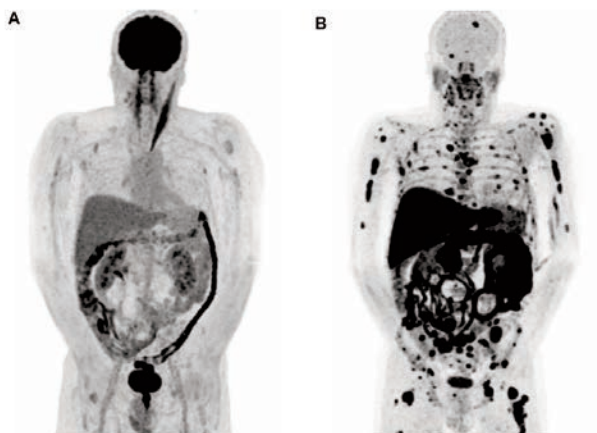


Imagen 1. Ejemplo de comparación entre PET con ¹⁸F-FDG (A) y ¹¹C-MET (B) en el mismo paciente, que muestra enfermedad diseminada ósea evidente sólo con ¹¹C-MET.

Figura 1.

Resultados: Se incluyeron un total de 21 pacientes (54% varones; rango de edad: 31-77 años) con diagnóstico de MM (n=15), plasmocitoma solitario (4) y MM quiescente (2). En 15 pacientes se detectaron lesiones con ambas técnicas (71.4%), mientras que en 4 paciente las dos técnicas fueron negativas (19%). De los restantes pacientes, en uno el PET¹¹CMET fue positivo siendo el PET ¹⁸FDG negativo, mientras que en el otro ocurrió lo contrario (PET¹¹CMET negativo/ PET ¹⁸FDG positivo). Todas las lesiones biopsiadas con captación en PET¹¹CMET mostraron naturaleza mielomatosa, por el contrario una de las lesiones con captación únicamente por ¹⁸FDG fue biopsiada con diagnóstico de callo de fractura. Utilizando PET¹¹CMET se detectaron un total de 138 lesiones en los 21 pacientes (media de 6,5 lesiones/paciente). El total de lesiones detectadas con PET¹⁸FDG fue de 108 lesiones (media 5,1/paciente). Para la comparación de los niveles de SUV_{max} se seleccio-

naron un máximo de 5 lesiones por paciente (mediana de 3). En total se analizaron 65 lesiones en los 21 pacientes. En 45 lesiones (69.2%) el SUV_{max} fue mayor con PET¹¹CMET que con ¹⁸FDG, mientras que en 18 lesiones (27.7%) el SUV_{max} fue superior con ¹⁸FDG, las dos lesiones restantes mostraron igual captación con ambos radiotrazadores (3.1%). Los niveles de SUV_{max} en el PET¹¹CMET se correlacionaban con la cuantía del componente monoclonal y el grado de infiltración medular.

Conclusiones: El PET con ¹¹CMET es capaz de detectar un mayor número de lesiones y con mayores SUV_{max} que el PET ¹⁸FDG. Además en uno de los casos discrepantes mostró mayor especificidad. Por todo ello podemos concluir que el PET con ¹¹CMET pudiera ser una herramienta diagnóstica más sensible y específica para los pacientes con MM. Es necesario confirmar estos hallazgos en una serie más amplia.

PC-021
IMPACTO DEL TRATAMIENTO EN LA RECUPERACION DE LA FUNCION RENAL EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

Villegas Da Ros Carolina, Ortiz Zuluaga Sebastian, Javier Gonzalez Karla, Costa Sofia, Perez Rodriguez Pedro, Orero Castello Mayte, Collado Rosa, Roig Pellicer Monica, Carbonell Ramon Felix, Lopez Pavia Maria, Linares Garcia Mariano

Hospital General Universitario De Valencia

Introducción: Aproximadamente entre un 20-40% de los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple (MM) se presentan con insuficiencia renal (IR) moderada o severa, de ellos un 10% requerirán diálisis. La insuficiencia renal se asocia con peor pronóstico en MM con una media de supervivencia menor a los dos años. Nosotros buscamos, retrospectivamente, valorar la eficacia de los regímenes basados en bortezomib (BTZ) en pacientes con MM e insuficiencia renal y su impacto en el pronóstico.

Tabla 1.

CxDx: ciclofosfamida-dexametasona; MP: melfalán-prednisona; Pqt: poliquimioterapia; VAD: vincristina-adriamicina-dexametasona; BENVP: bendamustina-bortezomib-prednisona; PAD:

| | SIN BORTEZOMIB | n = 30 | CON BORTEZOMIB | n = 30 | p |
|------------------------|----------------|--------|----------------|--------|------|
| Edad (mediana) | 70,5 (45 - 88) | | 70 (36 - 87) | | 0,97 |
| Sexo (h/m) | 15/15 | | 16/14 | | 1 |
| Régimen de tratamiento | | | | | |
| | CxDex | 1 | BENVP | 3 | |
| | Dex | 3 | PAD | 6 | |
| | MP | 12 | VD | 17 | |
| | Pqt | 2 | VTD | 2 | |
| | VAD | 12 | VMP | 2 | |
| TPH | 2 | | 6 | | 0,25 |
| HD | 9 | | 15 | | 0,18 |
| ISS | | | | | |
| | II | 4 | 2 | | |
| | III | 26 | 28 | | 0,67 |
| Tipo BJ | 9 | | 13 | | 0,42 |

bortezomib-adriamicina-prednisona; VD: bortezomib-dexametasona; VTD: bortezomib-talidomida-dexametasona; VMP: bortezomib-melfalán-prednisona.

Métodos: Incluimos un total de 60 pacientes con MM e insuficiencia renal estadios 4 y 5 (CKD) (inferior a 30 ml/min) estudiados en nuestro centro entre el 17 abril de 1991 al 29 de octubre de 2015. De acuerdo al tratamiento recibido, dividimos a los pacientes en dos grupos: con BTZ (n=30) y con quimioterapia convencional (QT) (n=30). (Tabla). Se valoró la recuperación de la insuficiencia renal según los criterios del IMWG y la supervivencia global en cada uno de los grupos.

Resultados: No encontramos diferencias entre los grupos en relación a edad, sexo, pacientes llevados trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), estadio de la enfermedad según ISS y mieloma tipo Bence Jones (BJ). Se observa un mayor grado de IR en el grupo de pacientes con BTZ: 10 grado 4 (filtrado glomerular entre 15 y 29 ml/min) y 20 grado 5 (filtrado menor de 15 ml/min) frente a 19 y 11 respectivamente en el grupo de QT. (p=0,037), con mayor número de pacientes con hemodiálisis (HD) en el grupo de BTZ aunque sin diferencias significativas.

La respuesta renal global (RRG) fue mayor en los pacientes tratados con BTZ (20/30) frente a los tratados con QT (9/29) (p=0,0092). En la comparación de supervivencia global entre el grupo con BTZ (mediana 14 meses; IC95%: 0-39) y el de QT (mediana 23 meses; IC95%: 8-38) no se observaron diferencias significativas. (Log Rank: p=0,35).

Conclusiones: El grado de recuperación renal en nuestra serie fue superior en los pacientes tratados con BTZ sin que esto conlleve una mejoría en la supervivencia global.

PC-022

HEMODIÁLISIS EXTENDIDA CON FILTROS DE ALTA PERMEABILIDAD COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE EN EL MIELOMA MÚLTIPLE CON FRACASO RENAL AGUDO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Gascón Buj Adriana, Fernández-Delgado Monparler Manuel, Clavel Pía Juana, García Boyero Raimundo, Lancharro Anchel Aima, Cañigral Ortiz Carolina, Blanquer Cots Amando, Linares Latorre María Dolores, Mas Esteve María, Romero Domínguez Samuel, Almela Rambla Salvador, Gimeno Brosel María Teresa, Serrano Picazo Luís, Viciano Delibano Elena, Cañigral Ferrando Guillermo, Tamarit Esther, Pérez Alejandro, Pons Ramón

Hospital General Universitario Castellón

Introducción: El fracaso renal agudo (FRA) en el mieloma múltiple (MM) se presenta entre el 12-20% de los pacientes y es un factor de mal pronóstico para la supervivencia. Entre el 1-13% de los pacientes requieren hemodiálisis (HD), siendo la supervivencia media de éstos inferior a 2 años. La causa más frecuente de FRA es la producción excesiva de cadenas ligeras libres (CLL), que ocasiona una nefropatía por cilindros. La reducción rápida de la concentración de las CLL en suero (CLLs) se asocia a una mayor probabilidad de recuperación de la función renal (FR). La combinación de quimioterapia (QT) con técnicas de HD con filtros de alta permeabilidad ha demostrado ser eficaz en la depuración rápida de las CLL y en la recuperación de la FR. El objetivo de este estudio ha sido analizar el impacto de los esquemas de QT estándar junto con la HD de larga duración con filtros de alta permeabilidad, en la recuperación de la FR de pacientes con MM y necesidad de diálisis por FRA.

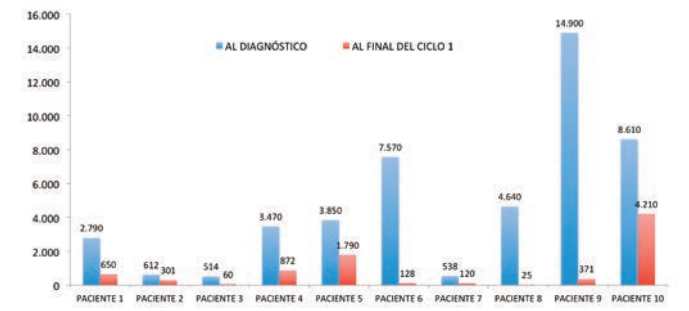


Figura 1.

Métodos: Se incluyeron 11 pacientes con MM y FRA diagnosticados en nuestro centro entre diciembre de 2012 y abril de 2016, a los que se les dializó con filtros de alta permeabilidad (Filtrizer® BK-F o Theralite®). Todos los pacientes tenían al diagnóstico una cifra de creatinina superior a 2mg/dL y una concentración de CLLs >500mg/L. Así mismo, los pacientes recibieron tratamiento quimioterápico con esquemas basados en bortezomib. Las CLLs se midieron por nefelometría, al diagnóstico, antes y después de cada sesión de HD y tras el primer ciclo de tratamiento.

Resultados: La mediana de edad de los pacientes fue de 64 años, 8 de ellos con MM bence-jones. La concentración media de CLLs afecta al diagnóstico fue de 4900mg/L (tabla 1). Diez pacientes fueron tratados con bortezomib-dexametasona y 1 con bortezomib-adriamicina liposomal-dexametasona. Los pacientes recibieron una media de 12 sesiones de HD (rango, 3-23) de 5-6 horas de duración con buena tolerancia. El 82% alcanzó independencia de diálisis (gráfica 1). El porcentaje medio de reducción de las CLLs tras el 1º ciclo de tratamiento fue del 77% (51-99%) (gráfica 2). En cuanto a la respuesta hematológica tras la 1ª línea de tratamiento, la tasa de respuestas globales fue del 91% (4 RC, 4 MBRP, 2 RP y 1 EE). Todos los pacientes que alcanzaron independencia dialítica respondieron a la 1ª línea de tratamiento, el 89% con =MBRP.

De los 2 pacientes que permanecieron en HD, uno no respondió y el otro obtuvo RP.

Tabla 1.

| | |
|---|---------------------------|
| Número de pacientes | 11 |
| Edad, mediana (intervalo) (años) | 64 (47-73) |
| Sexo, núm. (%) | |
| Hombres | 7 (64) |
| Mujeres | 4 (36) |
| Diagnóstico, núm. (%) | |
| MM bence-jones | 8 (73) |
| MM IgG | 2 (18) |
| MM IgA | 1 (9) |
| Cadena ligera, núm. (%) | |
| kappa | 5 (45) |
| lambda | 6 (55) |
| Nivel CLL inicial, media (intervalo) (mg/L) | 4.900 (514-14.900) |
| Creatinina sérica, media (intervalo) (mg/dL) | 5,4 (2,04-9,6) |
| Calcio sérico, media (intervalo) (mg/dL) | 11,1 (8,2-14,1) |
| Proteinuria, media (intervalo) (g/24h) | 7,65 (1,2-26,4) |

Conclusiones: En nuestra experiencia, la administración de QT basada en bortezomib combinada con HD con filtros de alta permeabilidad es una estrategia eficaz en el tratamiento del MM con FRA. Nuestros resultados refuerzan anteriores estudios que afirman que una rápida reducción de las CLLs se relaciona con una alta probabilidad de recuperación de la función renal. Este estudio muestra, además, que existe una correlación entre el grado de respuesta hematológica y la independencia dialítica.

PC-023

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE EN PACIENTES DE LA VIDA REAL

Ríos-Tamayo Rafael¹, Sánchez-Rodríguez Dolores², Alarcón Carolina¹, Puerta José Manuel¹, Nuñez Amanda¹, Sáinz Juan¹, Garrido Pilar¹, García Almudena¹, Rivera Ana Beatriz¹, Fernández Dolores¹, Hernández Francisca¹, Jurado Manuel¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Granada, ²FIBAO.Granada

Introducción: El tratamiento de mantenimiento (TM) en el mieloma múltiple (MM) se usa desde hace décadas. Con la introducción del interferón (IFN) y posteriormente de los nuevos agentes, el TM se ha asociado generalmente a un aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP) y eventualmente de la supervivencia global (SG). A pesar de la gran evidencia disponible (ensayos fase III y meta-análisis), su utilización sigue siendo un tema controvertido. La mayoría de los datos son derivados de ensayos clínicos y existen pocos datos en pacientes de la vida real.

Métodos: Hemos seleccionado todos los pacientes del registro de MM de base poblacional de nuestro centro sometidos a TM, analizando el tipo de fármacos empleados, de acuerdo con 4 grupos: lenalidomida-dexametasona (LD), bortezomib-D (VD), interferon (IFN) con/sin D, y LD-ixazomib (LDI). Los criterios de inclusión están basados en los clínicos: ECOG E2, respuesta parcial o mejor tras inducción (con /sin trasplante, con/sin consolidación), ausencia de comorbilidades relevantes. El TM se administra hasta progresión, muerte, toxicidad inaceptable o si se alcanza enfermedad mínima residual (EMR) negativa por citometría de flujo, con tomografía de emisión de positrones (PET/TC) también negativo. Hemos medido SG, SLP y calidad de vida (QLQ-C30).

Resultados: 52 pacientes han recibido TM, 23 hombres y 29 mujeres (55,8%), edad mediana 57 años (41-83), 16 (31,4%) ISS 3. 7 de 18 (38,9%) presentan citogenética de alto riesgo por FISH. 9 de ellos están incluidos en el ensayo GEM2014MAIN. La mediana de seguimiento del TM es 10 meses. La mayoría de pacientes iniciaron el TM a partir de 2013. El régimen de inducción ha sido VCD (30,8%), VRD (19,2%), VD (15,4%), VMP (15,4%), VAD (13,5%), otros (5,7%). 12 de los 37 pacientes candidatos recibieron una segunda línea pre-trasplante. La respuesta tras inducción fue: RC 42,3%, MBRP (25%), RP(25%), EE(5,8%), NV

(1,9%). 37 (71,2%) han sido sometidos a trasplante autólogo, y 5 de ellos a un segundo trasplante (3 autólogo, 2 alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida). 29 (55,8%) recibieron consolidación con dos ciclos de: LD (41,4%), VRD (34,5%), VD (24,1%). El TM consistió en: 28 (53,8%) LD, 13 (25%) VD, 5 (9,6%) LDI, 5 (9,6%) IFN, 1 dexametasona. El TM se ha retirado en 26 casos (50%). Los motivos de la suspensión fueron: 17 (65,4%) progresión, 7 (26,9%) EMR negativa, 1 (3,8%) neoplasia secundaria, 1 (3,8%) éxitus. La mediana de SG es 171,4 meses. La mediana de PFS para LDI, LD y VD no se ha alcanzado. No existen diferencias significativas en PFS entre los 4 grupos. Ningún paciente del grupo LDI ha progresado. Ninguno de los pacientes con EMR negativa y PET/TC negativo ha progresado.

Conclusiones: El perfil del paciente que recibe TM es muy seleccionado. La mayoría han recibido trasplante autólogo y consolidación. La progresión es la principal causa de la suspensión. A pesar del seguimiento corto, los resultados preliminares con LDI son muy prometedores. Al igual que en otras fases del tratamiento, probablemente una estrategia de TM adaptada al riesgo y basada en la evidencia será la mejor opción.

PC-024

IMPACTO DE LA INCORPORACIÓN DE BORTEZOMIB, TALIDOMIDA Y LENALIDOMIDA AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES CON MIELOMA DE MÁS DE 65 AÑOS. ESTUDIO UNICÉNTRICO

Maluquer Clara, Morgades Mireia, Motlló Cristina, Abril Laura, Linares Mònica, Triguero Ana, Sarrate Edurne, Vives Susana, Batlle Montserrat, Moreno Miriam, Grau Javier, Navarro Tomás, Juncà Jordi, Millà Fuensanta, Feliu Evarist, Ribera Josep Maria, Oriol Albert

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Introducción: Melfalan y prednisona con talidomida (MPT), bortezomib (MPV) o lenalidomida y dexametasona (Ld) son estándares de tratamiento en pacientes con mieloma múltiple (MM) de nuevo diagnóstico no candidatos a terapia con melfalan a altas dosis. El objetivo principal del estudio es evaluar el impacto sobre la supervivencia global (SG) de la incorporación de estos fármacos al tratamiento de primera línea de pacientes de más de 65 años en una cohorte de pacientes seguidos en un solo centro.

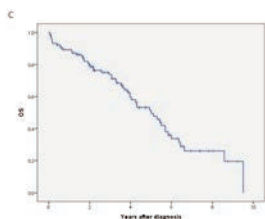


Figura 1.

Métodos: Se registraron todos los pacientes diagnosticados entre el 2005 y el 2015. Se calcularon la tasa de respuestas globales (RG) y respuestas completas (RC) al tratamiento de primera línea, la supervivencia libre de primera progresión (PFS), tiempo del primer tratamiento a segunda progresión (PFS2) y la SG. Se hizo un estudio univariante y multivariante de factores pronóstico relacionados con el paciente (edad, sexo), la enfermedad (estadio, citogenética) o la modalidad de tratamiento de primera línea (basado en bortezomib, en talidomida o en lenalidomida).

Resultados: Se diagnosticaron 119 pacientes, 61 varones (51%), de mediana de edad de 72 años [65;90]. El 39% tenían ISS 3. El 19% citogenética de mal pronóstico por FISH (traslocaciones de IgH de mal pronóstico o deleciones 17p). Se consideraron evaluables 104 pacientes (81%), 15 no recibieron tratamiento con nuevos fármacos. Recibieron esquemas basados en bortezomib, talidomida y lenalidomida 65 (55%), 18 (15%) y 21 (18%) respectivamente. Se obtuvo una tasa de RG de 92% y de RC de 30% con el tratamiento de primera línea. Tras un seguimiento mediano de 3,29 años (rango 0,08 - 9,23), la mediana de PFS fue de 2,01 años (IC95% 1,69-2,33), la de PFS2 de 3,29 años (IC95% 2,60-3,98) y la SG de 5 años (IC95% 3,92 - 6,09). La Figura muestra las curvas de PFS, PFS2 y SG. El único factor pronóstico estadísticamente significativo en el estudio univariante y multivariante fue la citogenética de mal pronós-

tico tanto para la RC (HR 10.45, IC95% 1.3-84; p=0.028), la PFS (HR 3.3 IC95% 1.8-6.1, p<0.01), la PFS2 (HR 3.1 IC95% 1.6-5.9; p=0.001) y la SG (HR 2.5 IC95% 1.3-4.9; p=0.009). Con el seguimiento actual, el tipo de tratamiento no tuvo impacto en la tasa de RC, PFS, PFS2 o SG.

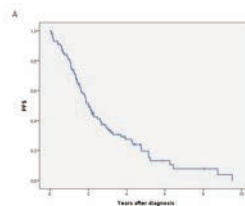


Figura 2.

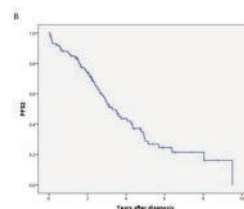


Figura 3.

Conclusiones: En pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a altas dosis de melfalan la citogenética fue el principal factor de pronóstico adverso. La edad, el ISS o un tratamiento inicial basado en bortezomib o en IMiDs no tuvo relevancia pronóstica para la PFS ni para la supervivencia posterior.

Financiado en parte con la beca PI10/01417 del Fondo de Investigaciones Sanitarias, RD12/0036/0029 de RTICC, Instituto Carlos III, 2014SGR225 (GRE).

PC-025

IMPACTO DE TRATAMIENTO CON BORTEZOMIB SOBRE EL RIESGO DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

Costa Sofia, Ortiz Sebastian, Javier Karla, Villegas Carolina, Perez Pedro, Orero M Teresa, Lopez Maria, Roig Monica, Carbonell Felix, Luna Irene, Collado Rosa, Linares Mariano

HGUV

Con la introducción de nuevos fármacos ha mejorado la supervivencia en pacientes con Mieloma Múltiple (MM), sin embargo hay pocos datos de su influencia en el riesgo de infección.

Objetivos: Valorar si el uso de Bortezomib (BTZ) en el MM modifica la incidencia y características de los procesos infecciosos, comparado con un control histórico de pacientes tratados con quimioterapia (QT) convencional no sometidos a tratamiento de intensificación.

Métodos: Estudiamos 127 pacientes con MM mayores de 65 años, 69 tratados con QT: 55 melfalán-prednisona (MP), 9 poli quimioterapia alternante, 5 vincristina (V), adriamicina (A) y dexametasona (DX) diagnosticados entre 1990 y 2007 que no recibieron tampoco BTZ en 2ª línea y 58 con esquemas incluyendo BTZ (38 MP, 14 DX, 5 A+DX, 1 talidomida+DX) diagnosticados entre 2008 y 2015. De los pacientes tratados con BT 15 recibieron lenalidomida y 2 talidomida en 2º línea frente a ninguno en grupo QT. Se valoran las infecciones con ingreso hospitalario que requieren antibioterapia intravenosa: nº de infecciones por grupo, días de ingreso por infección durante el seguimiento, focalidad y desenlace del episodio.

Resultados: Con una mediana de seguimiento de 20 meses en el grupo QT y 28 meses con BTZ, la supervivencia fue superior en el grupo de BTZ: mediana 36 versus 23 meses (Log Rank: p=0,01). Entre los pacientes con QT 40 (58%) presentaron al menos un episodio infeccioso frente a 22 (38%) con BTZ (p=0,003), con una tendencia a presentar más de una infección en el grupo de QT (23% frente a 10%; p=0,06). La mediana de episodios por paciente, días totales de ingreso por infección y porcentaje de días ingresados durante seguimiento fue significativamente superior en el grupo de paciente tratados con QT (tabla 1). Se produjeron

63 episodios infecciosos en el grupo QT y 25 en BTZ: Respiratorias 49 vs 17 (33 vs 10 neumonías), genitourinarias 9 vs 2, otra focalidad en 7 vs 6. El estudio microbiológico demostró 5 infecciones por Gram+ en QT y 5 en BTZ y por Gram- 3 en QT y 1 en BTZ. No se documentaron infecciones fúngicas.

Tabla 1.

| GRUPO | EDAD * | SEXO H/M | Nº Episodios Infecciosos | Días ingresados | % Días Ingresados | Episodios con Éxitus |
|---------|------------|----------|--------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| BTZ | 74 (65-67) | 34/24 | 0,47 (0,29-0,64)** | 4,93 (2,51-7,35)** | 0(0-100)* | 6 (24%) |
| QT | 74 (65-92) | 36/33 | 0,99 (0,71-1,26)** | 11,96 (7,49-16,42)** | 0,48 (0-40,37)* | 6 (9.5%) |
| Valor p | 0,72 | 0,48 | 0,01 | 0,007 | 0,049 | 0,091 |

*Mediana (rango)

**Media (IC95%)

Conclusiones: El tratamiento con BTZ reduce la incidencia de procesos infecciosos en pacientes con MM comparados con tratamiento QT, sin cambios en el perfil clínico y biológico ni en el desenlace.

PC-026

¿SE BENEFICIAN LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE UN TRATAMIENTO PRECOZ ANTE UNA RECAÍDA BIOLÓGICA? RESULTADOS PRELIMINARES DE UN REGISTRO NACIONAL OBSERVACIONAL PROSPECTIVO

Alegre Adrian¹, Escalante Fernando², Gironella Mercedes³, Bergua Juan M⁴, Martínez Chamorro Carmen⁵, Lopez Aurelio⁶, González Esther⁷, Báez Abelardo⁸, Somolinos Nieves⁹, Pérez-Persona Ernesto¹⁰, Suárez Cabrera Alexia¹¹, Íñigo Rodríguez Belen¹², Soler Alfons¹³, Sampol Antonia¹⁴, García Fera Ana¹⁵, Lahuerta Juan J¹⁶, González Yolanda¹⁷, Duran Marta¹⁸, Vilanova David¹⁸, Fernández De Larrea Carlos¹⁹

¹Hospital Universitario de la Princesa, ²Hospital Universitario de León, ³Hospital Universitari Vall d'Hebron, ⁴Hospital San Pedro de Alcántara, ⁵Hospital Quirón, ⁶Hospital Universitari Arnau de Vilanova, ⁷Hospital de Cabueñes, ⁸Hospital Nuestra Señora Sonsoles, ⁹Hospital Universitario de Getafe, ¹⁰Hospital Universitario de Alava, ¹¹Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, ¹²Complejo Universitario de San Carlos, ¹³Hospital Parc Taulí, Sabadell, ¹⁴Hospital Universitario Son Espases, ¹⁵Hospital de Manises, ¹⁶Hospital Universitario 12 de Octubre, ¹⁷Hospital Universitario Josep Trueta, ¹⁸Celgene S.L. Unipersonal, ¹⁹Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

Introducción: Los pacientes (pts) con Mieloma Múltiple (MM) suelen recaer o progresar con un patrón clínico heterogéneo tras el tratamiento (Tx) (Alegre A et al. Haematologica 2002). Según el International Myeloma Workshop Consensus Panel (Rajkumar et al, IMWCP Blood, 2011), el Tx de rescate para la recaída se recomienda en la Recaída Biológica (RB) con paraproteína significativa y en la Recaída Clínica (RClín). Sin embargo no todos los clínicos deciden tratar las RB en especial las no significativas, y dicho Tx podría retrasarse según los datos de la enfermedad, especialmente en pacientes con CM estable (Fernández de Larrea et al, Bone Marrow Transplant, 2014).

Objetivos: Describir los patrones de recaída en MM, comparando el impacto, en términos de tiempo hasta la progresión clínica (THP-RClín) de iniciar tratamiento precoz ante la RB [TxRB] vs retrasar el tratamiento al momento de la Rclín [TxRClín].

Métodos: Se han incluido 410 pts adultos de 41 centros de España con MM que recibieron 1 ó 2 líneas de Tx y habían logrado =respuesta parcial en el último Tx y estaban en (o previo a) RB. Se incluyen datos demográficos, características de RClín, THP, y el tiempo desde RB hasta RClín (THP-RClín).

Resultados: La cohorte analizada incluye 184 pts (97 hombres / 87 mujeres, mediana de edad: 68,7 años [SD, 10.7], isotipos IgG k(39,0%) y λ(23,6%), IgA k(14,3%) y λ(9,9%), IgM λ(1,1%) e IgD λ(0,5%). El ISS al diagnóstico: II (28,0%), I (26,9%), y III (24,7%). Un 47,8% de los pts habían recibido trasplante autólogo de células hematopoyéticas. De los 49 pts con citogenética disponible, 31 (63,3%) eran de riesgo estándar y 18 (36,7%) de alto riesgo. Tras RB, en 100 pts (55,2%) se decidió Tx (lenalidomida, 68,4%; bortezomib, 28,9%) (65% con recaída significativa del CM), mientras que el Tx se retrasó hasta RClín en 81 pts (44,8%). La mediana global desde la RB a la RClín (objetivo primario) fue de 22,8 meses (IC del 95%, 17,7 no estimable [NE]). Se encontraron diferencias esta-

dísticamente significativas entre los dos grupos siendo la mediana hasta la RClín de 14,2 meses (IC del 95%, 11,5-18,0) en el grupo de pts que no iniciaron Tx precoz en RB y no alcanzada en el grupo que iniciaron Tx precoz en RB (P<0,0001; Figura 1).

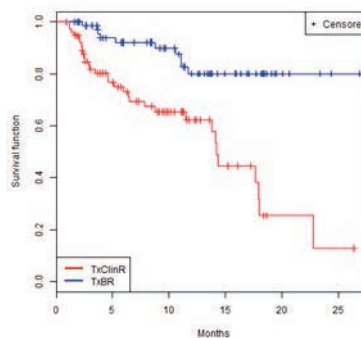


Figura 1.

Conclusiones: A pesar de que se necesita un seguimiento más prolongado, los resultados de este análisis preliminar de pts con MM en RB, muestran que el inicio del Tx en la RB retrasa el tiempo hasta la RClín, sugiriendo que los pts se pueden beneficiar de un Tx precoz.

PC-027

IMPACTO DE LAS DOSIS ACUMULADAS DE BORTEZOMIB EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Posada Alcon Laura, Balerdi Malcorra Amaia, Gomez Perez Clara, Martin Martitegui Xabier, Landeta Callejo Elena, Vara Pampliega Miriam, Diez Zubia Helena, Amutio Diez Elena, Garcia Ruiz Juan Carlos

Hospital Universitario Cruces

Introducción: Las actuales estrategias terapéuticas en Mieloma Múltiple (MM) se basan en la combinación de diferentes agentes, entre los cuales se encuentran los inhibidores del proteosoma. Recientes estudios en pacientes no candidatos a trasplante autólogo (TAPH) sugieren una mejoría en la supervivencia global (SG) según las dosis acumuladas de Bortezomib en esquemas Bortezomib-Melfalan-Prednisona(1). En nuestra revisión retrospectiva, analizamos si dichos hallazgos son aplicables en pacientes candidatos a TAPH, que han recibido esquemas con Bortezomib en primera línea.

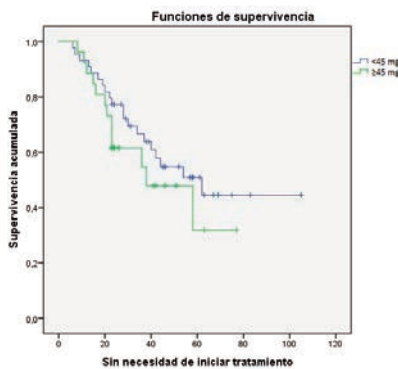


Figura 1.

Métodos: Entre los años 2004-2014 (mediana de seguimiento 4.2 años), 70 pacientes fueron tratados en nuestro centro con esquemas basados en Bortezomib y posterior TAPH. El 52.9% de los pacientes fueron varones, 47.1% mujeres y la distribución según ISS fue de 21.4%, 38.6% y 31.1% para los estadios I, II y III respectivamente. La distribución de cadenas fue: IgG 48.6%, IgA 27.1%, IgD 2.9% y negativo, 21.4%. La cadena ligera predominante fue Kappa (60%). Un 54.3% fueron Bence Jones positivo. De los 70 pacientes, 44 recibieron dosis acumuladas <45mg (grupo 1) y los 26 restantes, dosis =45mg (grupo 2). El punto de corte se obtuvo por aproximación a dosis total de 5 ciclos de Bortezomib 1.3mg/m² bisemanal. Se administraron dosis totales en un rango de 2.57 a 77.28mg con una mediana de 41.1mg. Las SG y supervivencia libre de

enfermedad (SLE) fueron estimadas por método Kaplan-Meier. Ambas se han estimado desde el inicio del tratamiento hasta fallecimiento por cualquier causa o recaída, respectivamente.

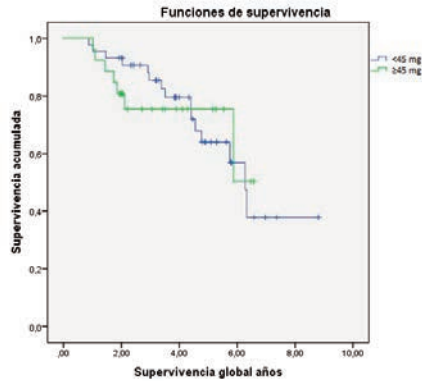


Figura 2.

Resultados: La mediana de SG de la muestra fue de 6.3 años con un ratio a los 5 años de 65.7% y mediana de SLE de 54 meses. El análisis según dosis acumulada mostró un ratio de SG a los 5 años de 63.9% en el grupo de menor dosis frente al 75.4% en el de $= 45\text{mg}$. La mediana del grupo 1 fue de 6.3 años mientras que la del grupo 2 aún no se ha alcanzado. La SLE para el grupo de menor dosis fue de 62 meses con un ratio a los 5 años de 50.9%, y de 38 meses y 31.9% en el grupo de mayor dosis. De los pacientes en recaída, el 23% del grupo 2 presenta plasmocitoma/enfermedad extramedular (eeM), frente al 9.1% de los que han recibido menor dosis total.

Tabla 1.

| Dosis acumuladas | | Pre TAPH % | 3 meses TAPH % |
|--|---------------|------------|----------------|
| GRUPO 1 ($\leq 45\text{ mg}$) | RC o RCe | 29.5 | 59.1 |
| | MBRP o RP | 65.9 | 36.4 |
| | EE o PD o R/R | 4.5 | 4.5 |
| GRUPO 2 (>math>\geq 45\text{ mg}</math>) | RC o RCe | 15.4 | 42.3 |
| | MBRP o RP | 73.1 | 46.2 |
| | EE o PD o R/R | 11.5 | 11.5 |

Conclusiones: Mayores dosis acumuladas de Bortezomib han mostrado una mejoría en la SG de nuestra población. Aquellos que recibieron $= 45\text{mg}$ de dosis acumulada obtuvieron un ratio de SG a los 5 años de 75.4%, a diferencia de aquellos que recibieron menos dosis (63.9%). Sin embargo, la SLE parece no haberse visto alterada. Además se observa mayor incidencia de plasmocitoma/eeM en los pacientes con mayor dosis total de Bortezomib (23% frente a 9.1%). Estos resultados podrían explicarse por el efecto de los tratamientos de segunda línea tras la recaída. Por otro lado, posiblemente los pacientes con dificultad para alcanzar remisión y de peor pronóstico hayan recibido mayores dosis de Bortezomib. En nuestra serie, quienes alcanzan MBRP/RP se benefician de TAPH, independientemente de las dosis acumuladas.

PC-028

INFLUENCIA DE LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN EN LA NEUROPATÍA RELACIONADA CON BORTEZOMIB

Sánchez Argüello Diana¹, De Brabandere Cassandra¹, Pampin Sanchez Rubén¹, Sarasa Valdés María¹, Carbajales Álvarez Monica¹, González García M Esther¹, González Rodríguez Ana Pilar², Sánchez Matías Sara¹, Fernández González Almudena¹, Robles Marinas Verónica¹, Guerrero Fernandez Lucia¹

¹Hospital de Cabueñes, ²HUCA

Introducción: Desde su aprobación, la vía de elección para la administración de bortezomib es la subcutánea, debido a su comodidad y a la asociación con una menor incidencia de neuropatía periférica (NP) que, junto a la trombopenia, es el principal factor limitante en el tratamiento.

Objetivos: Comparar la incidencia de neuropatía en nuestro centro, en los pacientes tratados con bortezomib intravenoso (IV) y subcutáneo (SC).

Métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y analítico revisando las historias clínicas de los pacientes que iniciaron tratamiento con bortezomib iv durante 2011 y 2012 o bortezomib sc durante los años 2014 y 2015. Se excluyeron los pacientes que ya habían recibido bortezomib previo y aquellos que participaban en ensayos clínicos. Para comprobar la homogeneidad entre grupos, se analizaron variables demográficas (sexo, edad, ECOG, diabetes asociada), características de la enfermedad (inmunoglobulina y cadena ligera, presencia de lisis), esquema de tratamiento y número de líneas previas. En cada caso se evaluó la aparición de NP y estreñimiento, en que momento se produjo y si los pacientes precisaron ajuste, retraso de dosis o suspensión de tratamiento. Los datos se analizaron mediante programa estadístico SPSS®.

Tabla 1.

| | IV | SC | |
|--------------------------|-----------------|-----------------|---------|
| Edad (mediana y rango) | 71 años (45-85) | 70 años (54-89) | |
| Sexo (Varon/Mujer) | 51% / 49% | 49% / 51% | |
| ECOG medio | 0.9 (0-2) | 1.39 (0-2) | p= 0.06 |
| Presencia de lisis (%) | 19 (51%) | 16 (51%) | p= 0.6 |
| Pacientes diabéticos (%) | 6 (16%) | 4 (11%) | p= 0.7 |

Tabla 2.

| | IV | SC | |
|-----------------------|------------|------------|----------|
| Pacientes en 1º línea | 31 (83.8%) | 27 (87.1%) | p = 0.48 |
| Nº ciclos | 5.7 (1-9) | 5.3 (1-12) | |
| VD | 20 (54.1%) | 14 (45.2%) | p= 0.04 |
| VTD | 5 (13.5%) | 0 (0%) | |
| Otros | 12 (32.4%) | 17 (54.8%) | |

VD: bortezomib-dexametasona. VTD: bortezomib-talidomida-dexametasona

Resultados: Se revisaron 68 pacientes (37 iv y 31 sc), cuyas características se resumen en la tabla 1. Los grupos resultaron homogéneos en cuanto a características demográficas y de la enfermedad, aunque debemos reseñar que el ECOG resultó superior en la rama de sc rozando la significación estadística (p=0,06). En relación al tratamiento tabla 2, la asociación con talidomida fue más frecuente en el grupo de iv (p=0.04). En cuanto a la incidencia de neuropatía de cualquier grado (62.2% en iv, 64.5% en sc), fue similar en los dos (p 0.52). Su aparición en la mayoría de casos fue antes del 4º ciclo (65.2% en iv, 90% en sc), más evidente en el grupo de sc aunque sin diferencias significativas (p=0.055). Analizando específicamente la neuropatía de grado 3-4, resultó superior en el grupo de sc (8.1% iv, 16.1%sc) aunque sin significación (p 0.45). En cuanto a la incidencia de estreñimiento (32.4% iv, 19.4%sc) tampoco se obtuvieron diferencias (p 0.42). Se analizaron también las tasas de retraso o ajuste de dosis (56.7% iv, 42%sc) así como de suspensión del tratamiento por cualquier causa (24.3% iv 41.9% sc) no obteniendo diferencias en ninguno de los dos casos (p=0.16 para retraso o ajuste, p=0.12 para suspensión). En relación a la suspensión por neuropatía fue similar en ambos grupos (24.3% iv, 22.6% sc).

Conclusiones: Aunque en nuestro estudio la incidencia de neuropatía de cualquier grado es superior a la descrita en los ensayos clínicos (probablemente debido a mayor edad y presencia de comorbilidades), no se encontraron diferencias en cuanto a NP ni estreñimiento entre la vía iv y la sc, pese a que en el grupo iv se utilizaron más fármacos neurotóxicos (talidomida). Tampoco se observaron diferencias en cuanto a modificación de dosis, retraso o suspensión del tratamiento entre ambos grupos. Nuestros resultados apuntan a que en la posología sc la neuropatía aparece de forma más temprana, aunque se precisan estudios posteriores para avalar estos resultados.

PC-029

IMPACTO DE LOS AGENTES ERITROPOYÉTICOS EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN LA ERA DEL BORTEZOMIB

Ortiz Sebastián, Javier Karla, Costa Sofía, Villegas Carolina, Pérez Pedro, Orero Maria Teresa, Roig Mónica, López María, Luna Irene, Carbonell Félix, Collado Rosa, Linares Mariano

Hospital General Universitari de Valencia

Introducción: El impacto del tratamiento con agentes eritropoyéticos

(AE) en pacientes oncológicos es controvertido. Concretamente en el caso del mieloma múltiple (MM) no hay datos concluyentes con resultados discordantes en los estudios publicados.

Objetivos: Evaluar el impacto de los AE en la supervivencia global de pacientes con MM tratados en nuestro centro, tanto de forma global como en función del tratamiento citorreductor recibido con esquemas que incluyeran Bortezomib *versus* quimioterapia convencional.

Métodos: 212 pacientes fueron diagnosticados entre 2012 y 2015 de MM. Se excluyeron 55 pacientes: 23 con mieloma smoldering y 32 sólo candidatas a medidas paliativas. Se valoran datos demográficos, características clínicas y biológicas incluyendo el International Score System (ISS), tipos de tratamiento quimioterápico y supervivencia global en función del tratamiento con el uso de AEE.

Resultados: Se incluyeron 157 pacientes, 61 que recibieron AE y 96 que no. No se observaron diferencias en la supervivencia entre pacientes tratados con AE frente a los que no: 35 vs 31 meses (Log-rank; p=0.963). 83 pacientes tratados con esquemas que incluían Bortezomib: 35 asociando melfalán y prednisona, 17 con dexametasona y 31 con dexametasona y otro fármaco. 35 recibieron AE y 48 no. Aunque se observa un incremento significativo de pacientes con ISS de alto riesgo entre los tratados con AE no se observan diferencias significativas en la supervivencia entre tratados con o sin AE (tabla 1). 74 pacientes recibieron QT (38 melfalán y prednisona, 20 poli quimioterapia y 16 vincristina adriamicina dexametasona). 26 recibieron AE y 48 no observándose diferencias en el riesgo según ISS entre tratados o no con AE, con una tendencia aunque no significativa a mayor supervivencia en los pacientes que recibieron AE (tabla 1).

Tabla 1.

| | Regímenes con Bortezomib | | | Regímenes sin Bortezomib | | |
|---|--------------------------|--------------------|------------------|--------------------------|------------------|------------------|
| | AEE | No AEE | p | AEE | No AEE | p |
| Pacientes | 35 (42,17) | 48 (57,83) | | 26 (35,13) | 48 (64,87) | |
| Edad al Diagnóstico | 72 (36-84) | 67 (46-82) | 0.134 | 75 (45-87) | 72 (33-84) | 0.183 |
| Hombre/Mujer | 18/17 | 28/20 | 0.655 | 15/11 | 21/27 | 0.184 |
| ISS I | 1 (2.9) | 12 (25) | 0.0001 | 4 (15.4) | 9 (18.8) | 0.897 |
| ISS II | 4 (11.4) | 17 (35.4) | | 11 (42.3) | 18 (37.5) | |
| ISS III | 30 (85.7) | 19 (39.6) | | 11 (42.3) | 21 (43.8) | |
| Supervivencia global mediana meses (IC 95%) | 28 (10.12 - 45.87) | 36 (23.34 - 48.66) | Log Rank = 0.149 | 35 (5,01 - 64,98) | 18 (8,47- 27,53) | Log Rank = 0,193 |

Conclusiones: El empleo de AE en pacientes con MM no muestra un efecto adverso sobre la supervivencia global independientemente del tratamiento citorreductor utilizado, incluya o no Bortezomib.

PC-030

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA ASOCIADA AL TRATAMIENTO CON BORTEZOMIB EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

Pedraza N Alexandra¹, Gonzalez Ataulfo², Vicente Ayuso Carmen¹, Martin Maria Paz¹, Garcia Roa Maria¹, Sanchez Noboa Lorena¹, Velazco Cueto Adhemar¹, Bobes Fernandez Alejandro¹, Gonzalez Salinas Ana María¹, Ibarra Morales María Mayumi¹, Trelles Martinez Roberto¹, Mateo Morales Marta¹, Martinez Martinez Rafael¹

¹Hospital Clínico San Carlos, ²Hospita Clínico San Carlos

Introducción: La microangiopatía trombótica (MAT) es una condición médica diversa que se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica microangiopatía (AHM), con esquistocitos en sangre periférica, trombopenia y trombosis microvascular. Se clasifica, desde un punto de vista etiopatogénico, en: primaria, cuando existe una anomalía bien definida como causa probable del MAT, como la PTT y el SHU, y en secundaria, cuando la MAT es un síntoma de una condiciones subyacentes como en los procesos tumores, el embarazo, la infección por VIH, el trasplante de medula ósea y la exposición a ciertos fármacos. Ha día de hoy se reconocen 22 medicamentos implicados en este proceso, entre ellos varios agentes quimioterápicos (ciclosporina, mitomicina C, gencitabina, bevacizumab, etc). Presentamos el sexto caso descrito hasta la fecha de MAT inducida por bortezomib en una paciente con MM.

Métodos: Mujer de 52 años diagnosticada de MM Ig G Lambda, estadio IIIA ISS II con anemia sin trombopenia, creatinina 0.84mg/dL y FG de 81 ml/mto, discreta elevación de LDH, CM en suero de 2.2g/dL Ig G lambda y en orina de 6390mg/24h lambda, lesiones óseas en vertebras dorsolumbares y medulograma con infiltración por células plasmáticas

monoclonales de 25-35%. Inicia tratamiento de primera línea con bortezomib, lenalidomida y dexametasona. El onceavo día del tratamiento presenta aumento brusco de creatinina con disminución del FG, oliguria y descenso progresivo de plaquetas, también hiperbilirubinemia, elevación de LDH y descenso de haptoglobina. El FSP mostró trombopenia y frecuentes esquistocitos (Fig.1). El test de coombs directo fue negativo, las pruebas de coagulación normales, serologías, toxina Shiga en heces y test de embarazo negativos, actividad de ADAMTS-13 de 33%, y anticuerpos anti ADAMS13 negativos, los niveles de complemento fueron normales. Inicio tratamiento con plasmaferesis, en total doce sesiones, consiguiendo mejoría progresiva. Tras 5 ciclos de quimioterapia adicionales con lenaidomida y dexametasona, sin bortezomib, mas TASPE, alcanzó muy buena respuesta parcial.

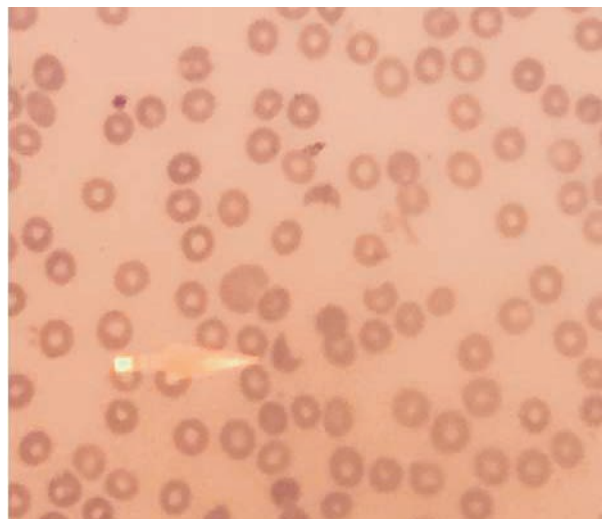


Figura 1.

Tabla 1.

Tabla 1. Casos reportados de MAT asociada a BTZ

| Estudio | Droga | Edad/Sexo | Tiempo de aparición | ADAMS 13 | ANTI ADAMS13 | TTO |
|-------------------------|-----------|-----------|---------------------|----------|--------------|------------------------------|
| Morita et al. 2008 | TASPE BTZ | 54/M | Día 8 | 36,5% | Negativo | FFP (240ml/d) + Haptoglobina |
| Moore et al. 2011 | BTZ | 57/F | Día 2 | 12% | --- | Suspensión BTZ |
| Salmenniemi et al. 2012 | TASPE BTZ | 52/F | Día 11 tras 5 ciclo | --- | --- | Plasmaferesis (12) |
| Mehta et al. 2012 | BTZ | 70/F | Día 2 tras 9 dosis | 31% | --- | Plasmaferesis (1) |
| Kah-Lok et al. 2015 | BTZ | 61/F | Día 10 tras 5 ciclo | 25% | --- | Suspensión BTZ |
| HCSC. 2015 | BTZ | 52/F | Día 11 | 33% | Negativo | Plasmaferesis (12) |

BTZ: Bortezomib, FFP: Plasma Fresco Congelado

Resultados: Se han descrito cinco casos de MAT post bortezomib hasta el momento (Tab 1). La variabilidad en el tiempo de aparición del cuadro en los cinco casos, los diferentes valores de ADAMS 13 y la ausencia de anticuerpos en uno de ellos, sugiere que no solo el mecanismo inmune está implicado en la etiopatogenia de esta entidad. Sin embargo, se conoce que fármacos como la ticlopidina al desencadenar la producción de anticuerpos anti ADAMS13, inducen MAT con niveles severamente bajos de metaloproteinas. Aunque la capacidad inmunomoduladora del bortezomib en relación con el microambiente de la medula ósea está demostrada, aun no se conoce qué relación tiene esta con el desarrollo de MAT. Por otra parte, otros medicamentos como los anticuerpos monoclonales anti VEGF (ej. bevacizumab) al alterar directamente la angiogenesis corporal se han asociado con la MAT en un contexto de toxicidad farmacológica. El bortezomib suprime la producción y secreción de el VEGF, lo que podría relacionarse con la alteración de la angiogenesis y el consecuente daño endotelial característico de la MAT.

Conclusiones: En el tratamiento del MM la MAT por bortezomib puede representar un efecto adverso grave secundario a su administración.

PC-031

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ESQUEMA CARFILZOMIB-LENALIDOMIDA-DEXAMETASONA (KRd) COMO TRATAMIENTO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE (MM) EN RECAÍDA. EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO

Moreno Belmonte Maria Jose¹, Cabañas-Perianes Valentin¹, Berenguer Piqueras Mercedes¹, Perez-Lopez Raul¹, Salido Fierrez Eduardo¹, García-Candel Faustino¹, Cerezo Manchado Juan José¹, García-Hernández Ana María¹, Moya Arnao María¹, Martínez Marín Amelia¹, Fernández Poveda Elena¹, Navarro Almenzar Begoña¹, Melero Amor Antonia¹, Ibañez Camacho Fernanda¹, Martínez García Ana Belén¹, Minguela Alfredo², Muñoz Esparza Carmen¹, Moraleda Jimenez Jose María¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen De La Arrixaca (Murcia). Imib (Instituto Marciano De Investigación Biosanitaria). Universidad De Murcia. ²Hospital Clínico Universitario Virgen De La Arrixaca (Murcia). Universidad De Murcia.

Introducción: Desde la incorporación de los inhibidores de proteasoma (bortezomib) en el tratamiento de inducción, en pacientes diagnosticados de (MM), el manejo estándar a su recaída ha sido el empleo de Lenalidomida asociado a dexametasona (LD), con una supervivencia libre de progresión (SLP) de 11 meses (Dimopoulos M *et al.* NEJM 2007). En los últimos años, con la incorporación de nuevos fármacos como carfilzomib, elotuzumab o ixazomib y su asociación a LD en pacientes en recaída, se ha conseguido implementar la tasa de respuestas y ha mejorado la SLP, con un perfil de toxicidad aceptable. El objetivo de nuestro estudio es estudiar la eficacia y seguridad del esquema KRd en pacientes diagnosticados de MM en recaída/ refractarios en nuestro centro en los dos últimos años.

Tabla 1.

| ID | EDAD (años) | TIPO MM | LÍNEA de TRATAMIENTO | CICLO | RESPUESTA | SLP | TOXICIDAD |
|----|-------------|---|----------------------|-------|---------------------|-----|------------------------------------|
| 1 | 52 | IgD λ IA ISS:1 con hipodiplodia y plasmocitomas D8-L2 y testicular | 2ª | C3 | RP tras C2 | 3m | Fiebre, Trombopenia g2 |
| 2 | 71 | IgG κ IIA ISS:1 con citogenética normal | 2ª | C3 | RP tras C2 | | Trombopenia g1 Conjuntivitis g2 |
| 3 | 77 | BJ κ IIIA ISS:1 con hiperdiploidia | 4ª | C2 | RP | | Trombopenia g1 |
| 4 | 56 | BJ λ IIIA ISS:2 con +1q e hiperdiploidia | 5ª | C5 | RP tras C4 | | Trombopenia, Disonías g2 |
| 5 | 69 | IgA λ BJ λ IIIA ISS:1 con del17p, del13q e hiperdiploidia y rotura de IgH | 3ª | C4 | RP, MBRP tras TASPE | | Trombopenia g4 |

Métodos: Se evaluaron todos los pacientes con MMRR tratados con KRd en nuestro centro durante los años 2015-2016. Las dosis administradas en ciclos de 28 días fueron: Carfilzomib días 1,2,8,9,15,16 (20mg/m2 los días 1 y 2 del 1º ciclo; 27mg/m2 el resto de dosis), Lenalidomida 25mg d+1 a d+21 y dexametasona 40mg (IV antes de carfilzomib los días 1,2,8,9,15 el 1º ciclo y a partir del 2º días intravenosa antes de carfilzomib los días 1,8,15 y oral el d+22). Como premedicación se administró dexclorfeniramina 5mg IV antes de carfilzomib y SSF 250 mL 1h antes y 1h después de carfilzomib sin realizar aumento de la ingesta hídrica en casa). Como terapia de soporte se empleó enoxaparina 40mg subcutáneos diarios y Aciclovir 800mg/24h vía oral.

Resultados: Un total de 5 pacientes con MMRR ha iniciado durante el período 2015-2016 el esquema KRd. Las características demográficas de los pacientes y el tipo de Mieloma pueden observarse en la tabla 1. La mediana de ciclos administrados a fecha de Mayo de 2016 ha sido de 3. La tasa de respuestas globales ha sido del 100% (20% MBRP y 80% RP). La mediana de tiempo hasta la respuesta ha sido de 1 mes. Con una mediana de seguimiento de meses no se ha alcanzado la mediana de SLP. Solamente un paciente progresó a los 3 meses de tratamiento y una paciente fue sometida a 1º TASPE implementando su respuesta. El único efecto adverso grado 3 registrado fue trombocitopenia g4 en una paciente (20%). No se produjo ninguna reacción relacionada con la infusión de carfilzomib de ningún grado.

Conclusiones: Nuestros datos avalan que KRd presenta buena eficacia (tasa de respuestas globales 100%) en pacientes con MMRR con un perfil de toxicidad aceptable. Las recomendaciones llevadas a cabo en nuestro centro para la administración de carfilzomib: antihistamínico previo a la infusión y la limitación de la sobrecarga hídrica de los pacientes podría tener cierto grado influencia en la ausencia de reacciones infusionales, a diferencia de lo descrito en la literatura; tampoco hemos detectado ni elevación de la tensión arterial ni eventos graves, como edema agudo de pulmón, en nuestro grupo de pacientes.

PC-032

OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE NO CANDIDATOS A TRASPLANTE EN ESPAÑA: MODELO SECUENCIAL

Delgado Óscar¹, Gros Blanca¹, Bargay Juan², Casanova Espinosa María³, Martínez Chamorro Carmen⁴, Conesa García Venancio⁵, García Sánchez Ricarda⁶, Gironella Mercedes⁷, Jarque Isidro⁸, Palomera Luis⁹, Pérez Persona Ernesto¹⁰, Ribas García Paz¹¹, Soler Campos Juan Alfons¹²

¹Janssen, ²Hospital Son Llatzer, ³Hospital Costa del Sol, ⁴Hospital Quirón Madrid, ⁵Hospital General Universitario de Elche, ⁶Hospital Universitario Virgen de la Victoria, ⁷Hospital de Vall D Hebron, ⁸Hospital Universitario de la Fé, ⁹Hospital Lozano Blesa, ¹⁰Hospital de Txagorritxu, ¹¹Hospital Doctor Peset, ¹²Hospital Parc Taulí

Introducción: Los inhibidores de proteosoma (IP) y los agentes inmunomoduladores (IMiD) constituyen la base de los tratamientos para pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (MMND) no candidatos a trasplante autólogo de sangre periférica (TASPE). Debido a la necesidad de rescatar a los pacientes en sus sucesivas recaídas, es deseable conocer la secuencia óptima con los tratamientos disponibles. El objetivo de este estudio fue el desarrollo de un modelo farmacoeconómico actualizado capaz de estimar la supervivencia global (SG) atribuible a diferentes secuencias de tratamiento de tal manera que se puedan ordenar en términos de eficiencia.

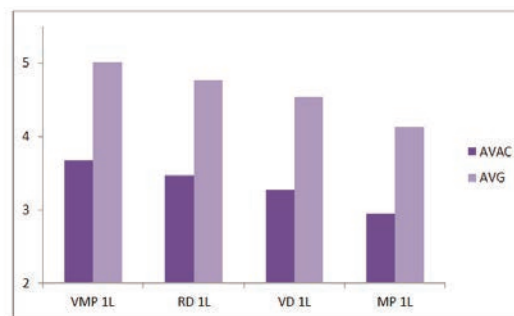


Figura 2: Resultados en salud de las diferentes secuencias según la combinación empleada en primera línea (AVAC: Años de vida ajustados por calidad, AVG: Años de vida ganados)

Figura 1.

Métodos: Se adaptó a la práctica clínica española un modelo de Markov desarrollado previamente para el sistema de salud alemán (Figura 1). Los estados de salud que conforman el modelo reflejan los tres tipos de respuesta que el paciente puede experimentar tras cada una de las tres primeras líneas de tratamiento: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) y respuesta nula (RN). El tipo de respuesta y la línea de tratamiento determinan, para cada estado de salud, la probabilidad de transición a líneas posteriores y muerte. Estas probabilidades son independientes de los tratamientos recibidos en líneas anteriores. El análisis se llevó a cabo desde la Perspectiva del SNS incluyendo costes sanitarios directos (costes farmacológicos, de administración, seguimiento de los pacientes y manejo de eventos adversos). Se aplicó un descuento anual del 3% tanto de los costes como de los resultados en salud futuros.

Resultados: Las 22 secuencias farmacológicas más empleadas en la práctica clínica española, según el panel de expertos, fueron evaluadas por nuestro modelo. El meta-análisis de eficacia, definida en función de la calidad de la respuesta, reveló la superioridad de bortezomib-melfalán-prednisona (VMP: RC=30%; RP=52%; RN=18%) en primera línea. El incremento medio en supervivencia global de las secuencias que se

inician con VMP fue de 0,25 años de vida ganados (AVG) frente a lenalidomida y dexametasona (RD) (Figura 2). En lo relativo a costes globales, los mayores valores están asociados al uso de RD en primera línea (68-268% superior a las alternativas).

Tabla 1.

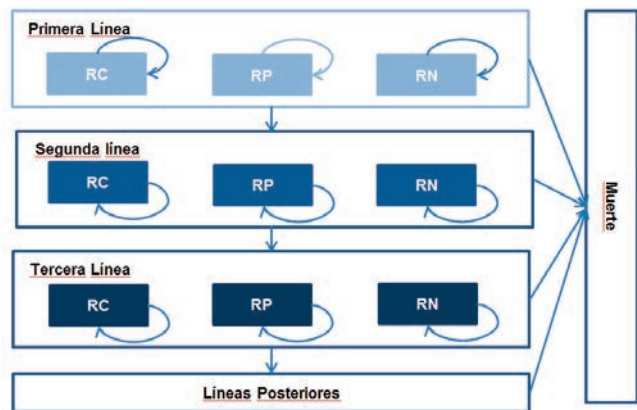


Figura 1: Modelo de Markov desarrollado para mieloma múltiple en pacientes no candidatos

Conclusiones: El modelo de Markov demuestra que la correcta secuenciación de terapias es crítica para la obtención de los mejores resultados clínicos y económicos. Las estrategias más eficientes son aquellas que son capaces de conseguir y mantener las mejores respuestas en estadios tempranos del mieloma múltiple. Considerando el peso que tienen los costes de farmacia en el presupuesto global, las terapias con intervalos libres de tratamientos prolongados tienen menor impacto económico. Cuando se combinan la inversión económica y los resultados en salud en un plano de coste-eficacia, el modelo predice que VMP->VD->RD es la secuencia óptima.

Este trabajo ha sido coordinado y financiado por Janssen

PC-033

EXPERIENCIA EN EL USO DE LENALIDOMIDA PARA EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE RECAÍDO/REFRACTARIO

Escolano Escobar Cristian, Somolinos de Marcos Nieves, Oña Compan Francis, Benito Parra Laurentino, Carmona Zabala Itziar, Chica Gullón Esther, Garcia Alonso Luis, Monteserín Monteserín Carmen, Palomo Esteban Teresa, Tenó Esteban Casimira, Yeguas Bermejo Ana, Álvarez Juárez Miguel Ángel

H. Universitario de Getafe

Introducción: El mieloma múltiple (MM) en una neoplasia hematológica incurable causada por el crecimiento descontrolado de células plasmáticas. La recaída forma parte de la historia natural de la enfermedad. Los fármacos inmunomoduladores se están estableciendo progresivamente como herramientas eficaces tanto en primera como en sucesivas líneas de tratamiento. El uso de lenalidomida como terapia de rescate en recaída o refractariedad del MM fue aprobado hace más de 5 años, con buenos resultados tal como muestran los estudios.

Objetivos: Determinar grado y duración de la respuesta al tratamiento con lenalidomida en pacientes diagnosticados de MM recaído/refractario, tanto en candidatos a trasplante como los que no. Como objetivo secundario, se valora la aparición y severidad de efectos adversos.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo con recogida de datos de 47 pacientes con MM en recaída/refractario tratados con el esquema lenalidomida-dexametasona y seguidos del 2008 hasta 2015. Las variables principales fueron diagnóstico, tipo de respuesta, número de ciclos, tiempo (meses) hasta conseguir mejor respuesta, duración de dicha respuesta y tiempo hasta progresión. Se registraron eventos adversos y se clasificaron.

Resultados: Se recogieron datos de 47 pacientes; 42 con diagnóstico de MM IgG/IgA, 1 con MM IgD, 2 con plasmocitoma solitario y 2 con leucemia de células plasmáticas (LCP). El 51% (24) habían recibido una primera línea, 40,4% (19) dos líneas previas y 8,4% (4) tres o más tratamientos fallidos. El 12,7% (6 pacientes) recibieron lenalidomida-de-

xametasona como mantenimiento. En nuestra población, el 72,3% (34) de los pacientes mostraron alguna respuesta: 14,9% (7) RC, 14,9% (7) MBRP, 23,4% (11) RP, 2,1% (1) RM, 17% (13) EE. Aquellos que obtuvieron buena respuesta (definida como obtener RC, MBRP o RP) fueron 22 (se excluyeron los pacientes que recibieron lenalidomida como mantenimiento) siendo el tiempo medio para conseguir dicha respuesta 7,3 meses, con una media de duración de dicha respuesta de 13,5 meses. Aproximadamente el 20% mantenía dicha respuesta al final del seguimiento. Relativo a la toxicidad, el 44,6% (21) de los tratados sufrieron algún evento relacionado con el fármaco, mayormente neutropenia (47,5%) o infección respiratoria de vías bajas (14,2%). Toxicodermia, eventos trombóticos o trombopenias fueron registrados, pero sólo 6 pacientes tuvieron que discontinuar lenalidomida por toxicidad. No se observaron muertes relacionadas con el tratamiento.

Conclusiones: En nuestro área, lenalidomida-dexametasona obtuvo una buena tasa de respuesta en MM recaído/refractario (similar a las reflejadas en los ensayos clínicos publicados), consiguiendo la mejor de las respuestas en pocos meses (alguno manteniéndola por tiempo superior a 3 años) con una incidencia aceptable de efectos adversos.

Agradecimientos: Datos proporcionados por el Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Getafe.

PC-034

POMALIDOMIDA/DEXAMETASONA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE RECAÍDO/REFRACTARIO: RESULTADOS EN 16 PACIENTES

Jiménez Segura Raquel¹, Granel Gorrochategui Miquel², Abella Monreal Eugenia³, García Guiñón Antoni⁴, Oriol Rocafiguera Albert⁵, Cabezudo Pérez Elena⁶, Gironella Mesa Merce⁴, Clapés Puig Victoria⁷, Alfons Soler Joan⁸, Escoda Teigell Lourdes⁹, López Joan², Fernández de Larrea Carlos¹, Cibeira López María Teresa¹, Tovar Gómiz Natalia¹, Sola Ignacio¹, Bladé Creixenti Joan¹, Rosiñol Dachs Laura¹

¹Hospital Clínic, ²Hospital Sant Pau, ³Hospital del Mar, ⁴Hospital Vall d'Hebron, ⁵Hospital Germans Trias i Pujol, ⁶Hospital Sant Joan de Déu, ⁷Instituto catalán de oncología, Bellvitge, ⁸Hospital Parc Taulí, ⁹Hospital Universitari Joan XIII

Introducción: aproximadamente el 30% de los pacientes con mieloma múltiple (MM) presentan plasmocitomas extramedulares (PEM) en la recaída. Esta complicación se asocia a mal pronóstico y no se dispone de un tratamiento eficaz. Pomalidomida en combinación con dexametasona ha sido recientemente aprobada para su uso en pacientes con MM en recaída/refractarios que ya han recibido bortezomib y lenalidomida. Se desconoce la eficacia de pomalidomida/dexametasona en el tratamiento de los PEM. El grupo de la Clínica Mayo publicó los resultados de una serie de 13 pacientes con enfermedad extramedular, con un 31% de respuestas y una supervivencia global (SG) de 16 meses (Leukemia 2011, 25; 906-908). Sin embargo, no existen otros datos sobre la eficacia de pomalidomida/dexametasona en la afección extramedular del MM.

Objetivos: analizar la eficacia de pomalidomida/dexametasona en pacientes con MM recaído/refractario que presentan enfermedad extramedular.

Métodos: se analizaron de manera retrospectiva pacientes de 5 hospitales de Cataluña con MM en recaída/refractarios y PEM. Se incluyeron tanto los plasmocitomas dependientes de hueso (paraesqueléticos) como los de partes blandas (extramedulares puros). La respuesta al mieloma se valoró según los criterios del IMWG. La respuesta de los plasmocitomas fue valorada por exploración física, TC, RMN y/o PET.

Resultados: se incluyeron 16 pacientes (6 H, 10 M, edad mediana 68 años). La mediana de líneas de tratamiento previas fue de 3 (2-6). Un 38% de los pacientes presentaban una recaída oligosecretora. El 56% de los pacientes presentaba plasmocitomas paraesqueléticos y un 44% plasmocitomas extramedulares (partes blandas) (tabla 1) La mediana de ciclos de pomalidomida-dexametasona fue de 1 (1-5). La tasa de respuestas serológicas fue: RC 1 (6%), MBRP 1 (6%), RP 2 (12%), RM 2 (12%), Enfermedad estable 3 (18%), muerte precoz 1 (6%), no evaluable 6 (37%). La tasa de respuestas de los plasmocitomas fue: RC 1 (6%), enfermedad estable 3 (18%), progresión 11 (68%), muerte precoz 1 (6%). La mediana de SLP desde el inicio del tratamiento con pomalidomida/dexametasona fue de 52 días y la mediana de SG de 4,5 meses. Cuatro pacientes presentaron toxicidad hematológica: 2 neutropenia (grado II, grado III), 2 trombocitopenia (grado III, grado IV), un paciente presentó toxicidad no hematológica (rash/edemas grado III).

Tabla 1.

Tabla 1: Localización y respuesta de los PEM

| Nº pacientes | Nº PEM | Tipo PEM | Localización | Respuesta serológica | Respuesta PEM |
|--------------|-----------|----------|------------------------------------|----------------------|---------------|
| 1 | 1 | EM* | Pleural | RP | Progresión |
| 2 | 3 | PEQ** | Arcos costales/iliaco | RP | Progresión |
| | | EM | Adenopatías cervicales | | |
| 3 | 1 | PEQ | Arco costal | RC | Progresión |
| 4 | Múltiples | PEQ | Costales, estemón, | NE | Estable |
| | | EM | Mama, deltoides, subcutáneos | | |
| 5 | 1 | EM | Renal | Estable | Progresión |
| 6 | 1 | EM | Adenopatías cervicales | Estable | Estable |
| 7 | 1 | PEQ | Húmero | RM | Progresión |
| 8 | 3 | PEQ | Fosainfrasternal, preesternal | Muerte precoz | Muerte precoz |
| | | EM | Adenopatías submandibulares | | |
| 9 | 2 | PEQ | Prevertebral, orbitario | MBRP | Estable |
| 10 | Múltiples | EM | Subcutáneos, musculares, pleura | NE | Progresión |
| 11 | 2 | EM | pectoral | NE | Progresión |
| | | PEQ | Maxilar | NE | Progresión |
| 12 | Múltiples | PEQ | Subcutáneos | | |
| | | EM | Adenopatías cervicales, subcutáneo | RM | Progresión |
| 13 | 2 | EM | Orbitario | Estable | Progresión |
| 14 | 1 | PEQ | Calota, parvertebral | NE | Progresión |
| 15 | Múltiples | PEQ | Subcutáneos | | |
| | | EM | Calota | NE | RC |
| 16 | 1 | PEQ | Calota | NE | RC |

*Extramedular, **Parasquelético

Conclusiones: Pomalidomida/dexametasona no es eficaz en el tratamiento de la afección extramedular del mieloma recaído/refractario.

PC-035

ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON AMILOIDOSIS SISTÉMICAS DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA EN EL PERÍODO 2010-2015

Cabañas-Perianes Valentin, Moreno Belmonte Maria José, Berenguer Piqueras Mercedes, Moya Arnao María, Pérez-López Raúl, Sánchez Salinas Andres, Salido Fierrez Eduardo, Cerezo Manchado Juan José, García-Candel Faustino, García-Hernández Ana María, Monserrat Coll Jorge, Blanquer Blanquer Miguel, Martinez Marin Amelia, Fernandez Poveda Elena, Ibañez Camacho Fernanda, MinguelaAlfredo, Martinez Garcia Ana Belen, Muñoz Esparza Carmen, Navarro Almanzar Begoña, Muñoz Esparza Carmen, Rubio Tejero Antonio, Funes Vera Consuelo, López-Lucas María Dolores, Galindo Valeriano Marta, Moraleda Jimenez Jose María

Hospital Clínico Universitario Virgen De La Arrixaca. Imib (Instituto Murciano De Investigación Biosanitaria). Universidad De Murcia.

Introducción: La Amiloidosis engloba un conjunto de patologías que tienen en común el depósito amiloide (rojo congo positivo en el estudio histológico y birrefringencia verde manzana con luz polarizada) en uno o más órganos. Se pueden clasificar en primaria, secundaria, senil, heredo-familiares. Son una patología infradiagnosticada por la necesidad de estudios adicionales sofisticados desconocidos o no disponibles en muchos centros. De forma específica, la Amiloidosis primaria (AL) es una discrasia de células plasmáticas en la que el depósito amiloide está conformado por fragmentos de cadenas ligeras con especial tropismo a causar patología por depósito a nivel cardíaco y renal entre otros, precisando trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) o tratamiento quimioterápico para su tratamiento. Nuestro objetivo fue describir el número de todas las Amiloidosis sistémicas primarias o heredo-familiares diagnosticadas en nuestro Servicio con el algoritmo diagnóstico empleado

implantado desde 2014. Se evaluaron todos los pacientes diagnosticados de Amiloidosis sistémica diagnosticados durante el período 2010-2015 en nuestro Servicio, incluyendo los diagnosticados desde la implantación del algoritmo diagnóstico en el año 2014 (fig 1).

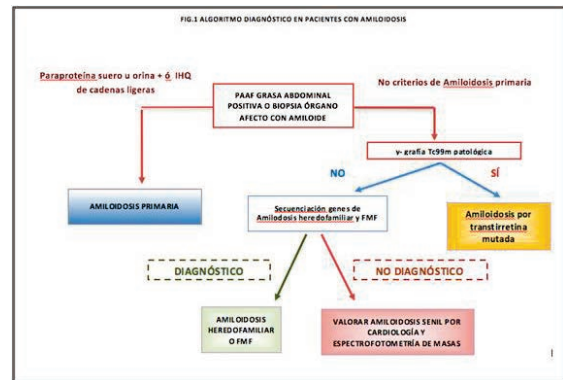


Figura 1.

Figura 2. Descripción de las AL en función de la paraproteína.

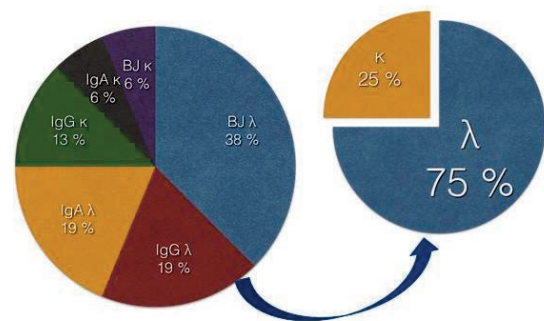


Figura 2.

Figura 3. Sensibilidad en la detección del componente Monoclonal en Amiloidosis primaria función de la técnica empleada.

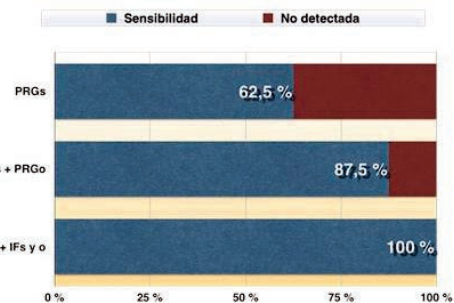


Figura 3.

Resultados: 2 pacientes fueron diagnosticados de Amiloidosis sistémica durante el período 2010-2015 (7 en período 2010-2013 y 12 en los dos últimos años). 16 de esos pacientes presentaban AL (84%) y 3 pacientes Amiloidosis heredo-familiar (1 por transtirretina mutada y 2 por mutación en la enzima lisozima). En el subgrupo de las AL, el 81% fueron varones y un 43% tenían como antecedente una Gammopatía Monoclonal de Significado. El 75% de las AL fueron a expensas de depósitos de cadenas ligeras λ y el 25% κ, con diversos tipos de paraproteína (fig 2). La sensibilidad de la detección del componente monoclonal aumentó con la inmunofijación en suero y orina (fig 3). La sensibilidad de la punción aspiración con aguja fina (PAAF) de la grasa abdominal en los pacientes con AL fue del 46%. La mediana de edad de los pacientes al diagnóstico fue de 77,5 años [47-84]. Las manifestaciones clínicas al debut fueron princi-

palmente cardíaca (62% insuficiencia cardíaca) y renal (62% síndrome nefrótico). Otras manifestaciones fueron: afectación del sistema nervioso autónomo (19%), síndrome del túnel de carpo (12%).

Conclusiones: Este estudio demuestra que se hace necesaria la implantación de algoritmos diagnósticos de amiloidosis a la vez de un enfoque multidisciplinar con planes de formación para su rápida detección. Ante la sospecha clínica de Amiloidosis no podemos destacar la etiología primaria ante proteinograma en suero y orina normales. Es debatible la rentabilidad de un posible screening con PAAF de la grasa abdominal en todos los pacientes con discrasias de células plasmáticas para un diagnóstico precoz de la entidad y un tratamiento precoz.

PC-036

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE AMILOIDOSIS PRIMARIA TRATADOS EN NUESTRO HOSPITAL DE 2010-2015 EN FUNCIÓN DE SCORE PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO RECIBIDO

Cabañas-Perianes Valentin, Moreno Belmonte Maria José, Berenguer Piqueras Mercedes, Pérez-López Raúl, Moya Arnao Maria, Salido Fiérrez Eduardo, García-Candel Faustino, Martinez Marin Amelia, Fernández Poveda Elena, Garcia-Hernández Ana María, Minguela Alfredo, Cerezo Manchado Juan José, Sánchez-Salinas Andres, Navarro Almenzar Begoña, Ibañez Camacho Fernanda, Martinez Garcia Ana Belén, Campillo Jose Antonio, López-Lucas Maria Dolores, Galindo Valeriano Marta, Muñoz Esparza Carmen, Melero Amor Antonia, Moraleda Jose María

Hospital Clínico Universitario Virgen De La Arrixaca. Imib (Instituto Murciano De Investigación Biosanitaria). Universidad De Murcia.

Introducción: La Amiloidosis primaria (AL) se caracteriza por presentar células plasmáticas clonales y un depósito amiloide constituido por cadenas ligeras en uno o más órganos. El pronóstico es malo y depende en gran medida de la afectación cardíaca en el momento del diagnóstico. El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) es el tratamiento de elección. En pacientes no candidatos el estándar es Melfalán-dexametasona (MelDex) con tiempos de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) cortos. Nuestro objetivo fue analizar la SG de los pacientes diagnosticados de AL en nuestro centro en función del score de la Clínica Mayo (SCM) (Kumar 2012, JCO) y en función del tratamiento administrado. Se evaluaron todos los pacientes diagnosticados de AL durante el período 2010-2015 en nuestro Servicio. Se registró el SCM clasificándolos en 4 subgrupos en función de que presentarán 0,1,2 o 3 de los siguientes ítems: troponina T >0,025ng/mL, NT-proBNP >1800pg/mL y diferencia de cadenas ligeras libres en suero >18mg/L. Los pacientes recibieron tratamiento con MelDex (Mel: 0,22mg/Kg y Dex: 40mg d+1,+2,+3 y +4 cada 28d) o Bortezomib-Dexametasona (BzDex) (Bor:1,3mg/m² d1,4,8,11, Dex:40mg d1-4 y 9-12 cada 21d) Para la realización de las curvas Kaplan-Meier y el long-rank test se empleó el programa SPSS v22.0.

Figura 1. Supervivencia global en función del Score de la Clínica Mayo

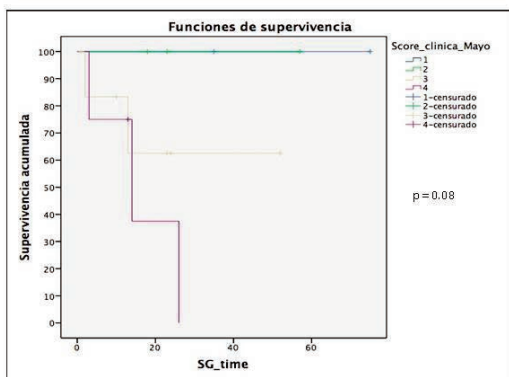


Figura 1.

Resultados: 16 pacientes fueron diagnosticados de AL durante el período 2010-2015. La mediana de edad al diagnóstico fue de 77,5 años (81% varones). El 75% fueron a expensas de CLLL. Las manifestaciones clínicas al debut fueron 62% insuficiencia cardíaca y 62% síndrome ne-

frótico. Con una mediana de seguimiento de 20,5 meses solamente se alcanzó la mediana de SLP en los pacientes con SCM de IV (14 m) sin diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos (p=0.08) (fig1). 9 pacientes recibieron MelDex, 6 con BzDex y uno fue sometido a TASPE. No se observaron diferencias en SG entre los pacientes que recibieron MelDex (Mediana SGP no alcanzada) BzDex (mediana SG: 52 meses) en el análisis realizado tras excluir al único paciente sometido a TASPE (p=0.96) (fig2).

Fig2. Supervivencia global: MelDex Vs BzDex

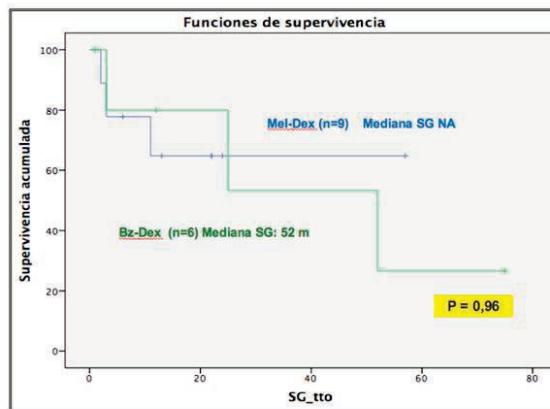


Figura 2.

Conclusiones: Nuestro estudio contribuye a resaltar la necesidad de una mayor cantidad de ensayos clínicos en el tratamiento de la Amiloidosis puesto que actualmente no se dispone de gold estándar para la misma. BzDex no demostró superioridad frente a MelDex en nuestros pacientes, lo que viene en consonancia a los datos del ensayo clínico publicado en Clinical Lymphoma-Myeloma-Leukemia de 2015 (Kastritis E) en los que no se observaron diferencias significativas en términos de SLP ni de SG entre los pacientes que recibieron MelDex o BorMelDex con una mediana de seguimiento similar a la nuestra. El SCM discrimina muy bien los diferentes grupos pronósticos en nuestros pacientes.

PC-037

TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO AUTÓLOGO EN AMILOIDOSIS AL. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Debén Méndez Beatriz¹, Debén Ariznavarreta Guillermo², Andón Saavedra Concepción², Varela Gómez Rosario², Torres Carrete Juan Pío², González Rodríguez María Reyes², Galego Garcia Andrea², Noriega Concepción Víctor², López Fernández Maria Fernanda², Bello López Losé Luis¹

¹Universidad Santiago de Compostela, ²Hospital Universitario A Coruña

Introducción: La quimioterapia con dosis altas de melfalán con el apoyo de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH) en una de las opciones viables de tratamiento en la amiloidosis AL (AL), con el fin de eliminar la clona patológica sintetizadora de las cadenas anormales.

Métodos: Se revisa la experiencia en trasplante autólogo en nuestro servicio desde 2002 hasta 2016. Se realiza un estudio descriptivo de las características de los pacientes incluidos y las complicaciones durante el proceso y el seguimiento, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.

Resultados: Trece pacientes fueron evaluados para trasplante. Dos fallecieron en la fase de movilización. Tres recibieron dos trasplantes de manera secuencial. El grupo de estudio está constituido 14 trasplantes en 11 pacientes. Hubo 5 (38,5%) varones y 8 (61,5%) mujeres. La media de edad fueron 49 años (3-66) y el tiempo entre el diagnóstico y el trasplante 224 días (72-483). Al diagnóstico, cinco pacientes (38,5%) tenían afectación de un órgano, uno (7,7%) tracto digestivo alto y bajo, tres (23%) afectación renal y dos (15,4%) solo cardíaca. Seis (46,2%) tenían afectación en dos órganos, cinco (38,5%) renal y cardíaca y uno (7,7%) renal y hepática. Uno (7,7%) tres órganos: digestivo, riñón y sistema

nervioso. El 84,6% de los pacientes tenía afectación renal y el 53,9% cardíaca. La NYHA era clase II en tres y 0 en diez pacientes. Ocho precisaron una única movilización; y tres dos aféresis. Dos fallecieron en el proceso de movilización. La mediana de CD34 $2,81 \times 10^6/\text{Kg}$ (1,74-4,71) Nueve pacientes se trataron antes del trasplante. Todos presentaron respuesta; tres remisión completa; ninguno estricta; el resto remisión parcial o muy buena respuesta parcial. El acondicionamiento se realizó con mel-falán $140\text{mg}/\text{m}^2$ en seis trasplantes y $200\text{mg}/\text{m}^2$ en ocho. Los injertos leucocitario y plaquetar, 10^5 (8-13) y 11 días (7-16), respectivamente. Complicaciones: toxicidad digestiva (grados I-II); mucositis II (78,6%) y III (14,3%); fiebre (57,1%)U; una hemorragia digestiva I; dos toxicidad renal II reversible. Uno insuficiencia cardíaca congestiva y una paciente colecistitis aguda. Mediana de soporte hemoterápico concentrado de hematíes 4(0-9) y plaquetas 2 unidades (1-5). En seis procesos, nutrición parenteral, 12 días (6-24). Estancia hospitalaria fue de 22,5 días (10-60). No hubo éxitos en los 100 primeros días. Una paciente falleció a los 30 meses. El resto viven, con una supervivencia libre de progresión de 665 (186-4791) y una supervivencia global de 956 días (270-4791).

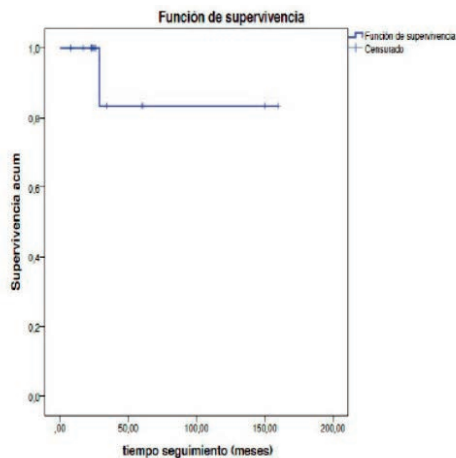


Figura 1.

Conclusiones: Nuestra experiencia corrobora que trasplante hematopoyético es una modalidad efectiva y factible de tratamiento para la amiloidosis AL. Las complicaciones son similares al trasplante por mieloma. Los resultados mejoran con la mejor selección de pacientes; para ello se han publicado guías. En ocasiones puede ser puente para el trasplante de un órgano afecto y ocasionalmente ha de trasplantarse un órgano, en general corazón, antes del trasplante hematopoyético. Se recomienda la hospitalización para la recolección de progenitores. BDM. Estudiante de 6º de Medicina, Resumen de TFG

Trastornos hematológicos de origen inmune

PC-038

RITUXIMAB: TRATAMIENTO DE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE POR ANTICUERPOS CALIENTES ASOCIADA A TRASTORNOS INMUNES

Cañas de Dios Leticia, Hernández García Guiomar, Gil Juan José, López Rubio Montserrat, Magro Elena, Villafuerte Paola, Callejas Marta, Martín Yolanda, Pascual Teresa, Calero Maria Ángeles, Gutiérrez Isabel, Luts Iryna, Cardós Virginia, García Suárez Julio H.U.P.A.

Introducción: El tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune (AHAI) por anticuerpos calientes secundaria a patología inmune; es similar al de etiología primaria. Actualmente los pacientes refractarios a corticoesteroides o esplenectomía siguen siendo un reto, debiéndose considerar en primera instancia el tratamiento del trastorno inmune subyacente; sobretodo en aquellos que mantienen enfermedad activa. En los últimos años, el tratamiento con rituximab, ha demostrado en ciertos casos de esta población, una eficacia prometedora, sin embargo existe una creciente preocupación por el incremento de riesgo de desarrollar como efecto adverso leucoencefalopatía multifocal. Exponemos los resultados de nuestra experiencia con rituximab en pacientes con AHAI por anticuerpos calientes y patología inmune subyacente. Hasta el momento, este estudio cuenta con el mayor tamaño muestral que evidencia dicha asociación, a pesar de ello, sólo contamos con 5 pacientes de cumplan dichas características.

Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes de nuestro estudio.

| Paciente | Trastorno inmune asociado | Tratamiento pre-rituximab | Pre-rituximab Hb (g/dL) | Post-rituximab Hb (g/dL) | Respuesta | Tiempo máximo de respuesta (semanas) |
|----------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------------------|
| 1 | Colitis ulcerosa | Esteroides, esplenectomía | 8.3 | 15.8 | Respuesta completa | 1 |
| 2 | Tiroiditis autoinmune | Esteroides ciclofosfamida | 10.6 | 11.10 | Sin respuesta | - |
| 3 | Enfermedad atópica severa | Esteroides ciclofosfamida | 10.3 | 9.5 | Sin respuesta | - |
| 4 | Tiroiditis autoinmune | Esteroides | 7.4 | 12.1 | Respuesta completa | 2 |
| 5 | Tiroiditis autoinmune | Esteroides | 6.7 | 11.7 | Respuesta completa | 6 |

Objetivos: El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con rituximab en pacientes refractarios con AHAI por anticuerpos calientes asociada a trastornos inmunes.

Métodos: Realizamos un estudio retrospectivo que incluye a 5 pacientes (edad media 72 ± 12 años) con AHAI por anticuerpos calientes asociada a trastornos inmunes. Todos los pacientes fueron refractarios a tratamientos previos con corticoesteroides e inmunoglobulinas a altas dosis, dos de ellos recibieron tratamiento inmunomodulador con ciclofosfamida y un único paciente fue esplenectomizado previamente. La tabla 1 muestra las características de los 5 pacientes incluidos en el estudio. Todos los pacientes recibieron cuatro ciclos de rituximab ($375\text{mg}/\text{m}^2$ semanales durante 4 semanas) con criterios de tratamiento compasivo. Los criterios de respuesta completa (RC) fueron la resolución de anemia ($\text{Hb} > 12\text{g}/\text{dL}$) y de todos los signos de hemólisis al finalizar las 4 semanas tras tratamiento con rituximab. Respuesta parcial (RP) fue definida como un incremento de cifras de hemoglobina hasta $2\text{g}/\text{dL}$ y ausencia o descenso de requerimientos transfusionales con mejoría de los signos de hemólisis.

Resultados: Se realizó una mediana de seguimiento de 24 meses (intervalo entre 3-89 meses) desde el inicio de tratamiento con rituximab en pacientes con AHAI por anticuerpos calientes hasta la actualidad. Todos los pacientes se encuentran vivos, tres de ellos (60%) en remisión completa (RC) 79 y 85 meses post-tratamiento. La mediana de tiempo entre el tratamiento con rituximab y criterios de respuesta fueron 2 semanas (intervalo de 1 a 6 semanas). Existe persistencia de hemólisis moderada en dos de los pacientes (40%). Excelente tolerancia por todos los pacientes sin efectos adversos graves durante el tratamiento. Durante el seguimiento no se objetivó ninguna incidencia en nuestro grupo de pacientes.

Conclusiones: En conclusión, nuestra experiencia, sugiere que el tratamiento alternativo con rituximab es un tratamiento prolongado, seguro y efectivo en aquellos pacientes con AHAI por anticuerpos calientes con patología inmune subyacente. Es necesario mayor número de estudios retrospectivos para dilucidar la eficacia de dicho fármaco en compara-

ción con procedimientos invasivos tales como la esplenectomía u otros tratamientos que produzcan mayor inmunosupresión.

PC-039

ESPLENECTOMÍA VS ELTROMBOPAG EN EL TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE CRÓNICA

Jiménez Bárcenas Reyes, Domínguez Muñoz M^a Ángeles, Ruiz Mercado Marta, Rodríguez Martorell Fco Javier, Núñez Vázquez Ramiro, Pérez Garrido Rosario, Pérez Simón José Antonio

HHUU Virgen del Rocío

Introducción: La esplenectomía es el tratamiento de segunda línea que más remisiones a largo plazo consigue en la trombocitopenia inmune primaria (PTI) y el recomendado en la actualidad como primera opción en los pacientes que no responden a corticosteroides o recaen tras la suspensión de los mismos. La llegada de los análogos de la trombopoietina (TRAs) ha supuesto una nueva opción en los pacientes con contraindicación para la esplenectomía.

Métodos: Se evalúan 27 pacientes sometidos a esplenectomía. Distribución por sexos: 20 mujeres y 7 varones. Mediana de edad: 45 años (19-80). En 22 pacientes el diagnóstico es TI primaria; 5 pacientes presentan otra patología autoinmune asociada (TI secundaria). Antes de la realización de la esplenectomía los 27 pacientes reciben tratamiento de primera línea con corticosteroides, alcanzando respuestas de corta duración o presentando corticodependencia. 2 pacientes reciben eltrombopag, sin respuesta. Todos los pacientes realizan vacunación frente a gérmenes encapsulados previa a la esplenectomía.

Eltrombopag es usado en 18 pacientes (5 de ellos previamente esplenectomizados). Distribución por sexos: 11 mujeres y 7 varones. Mediana de edad: 55 años (28-88). En 15 pacientes el diagnóstico es PTI y en 3 TI secundaria. Todos realizan tratamiento de primera línea con corticosteroides.

Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes tratados con opciones de segunda línea

| | Esplenectomía (n=27) | Eltrombopag (n=18) | valor p |
|--|---|---------------------------------------|---------|
| Sexo (n, %) | Mujeres 20 (71%) Varones 7 (29%) | Mujeres 11 (61%) Varones 7 (39%) | 0.35 |
| Edad (m, rango) | 45 (19-80) | 55 (28-88) | 0.013 |
| Tipo de trombocitopenia (n, %) | PTI 22 (78.5%) TI secundaria 5 (21.5%) | PTI 15 (83%) TI secundaria 3 (17%) | 0.8 |
| Recuento plaquetario (m, rango) x10e9/L | 6 (0-29) | 5 (0-37) | 0.15 |
| Respuesta (n, %) | 17 (63%) | 13 (72%) | 0.6 |
| Tipo de respuesta (n,%) | RC 7 (41%) RP 10 (59%) | RC 11 (85%) RP 2 (15%) | 0.016 |
| Duración de la respuesta (m, rango) meses | 48 (12-216) | 20 (12-55) | 0.024 |

Resultados: Diecisiete pacientes responden a la esplenectomía (63%): 7 respuestas completas (RC) y 10 respuestas parciales (RP). La respuesta se mantiene durante una mediana de 4 años (1-18). Cuatro pacientes recaen y se rescatan con prednisona, obteniéndose una respuesta mantenida; otros 3 precisaron otras opciones de segunda línea. Complicaciones: neumonía que requiere ingreso hospitalario (n=1); complicación local durante la cirugía (n=1). Trece pacientes responden a eltrombopag (72%). De ellos, 2 necesitaron la dosis máxima (75mg/día) para alcanzar la respuesta; en 5 la dosis fue 50mg/día, en 1 caso, 25mg/día y en 5 las dosis empleadas fueron inferiores a 25mg/día. Del total de respondedores, en 3 (23%) fue posible suspender el fármaco. La mediana de duración de respuesta libre de tratamiento es actualmente 20 meses (12-55). 11 pacientes (85%) alcanzaron RC, todos ellos con dosis inferiores a 75mg/día. Se produjo 1 evento isquémico (síndrome coronario agudo). Otros efectos adversos atribuidos al fármaco fueron cefalea (n=1) y parestesias en manos (n=1).

Conclusiones: En nuestra serie, tanto la esplenectomía como eltrombopag han demostrado ser alternativas terapéuticas eficaces en pacientes

con TI refractarios a la primera línea de tratamiento, con una elevada tasa de remisiones de larga duración y con pocas complicaciones. El trombopag ha mostrado una mayor tasa de remisiones completas que la esplenectomía (p=0.016), siendo eficaz y seguro en los pacientes mayores. Las dosis requeridas han sido inferiores a las descritas e incluso ha sido posible la suspensión del fármaco con mantenimiento de respuestas a largo plazo en un 23% de pacientes.

PC-040

AGENTES TROMBOPOYÉTICOS: OPCION TERAPEUTICA SEGURA PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADULTOS

Kestler Gonzalez Krysta¹, Portero Frias Maria Angeles², Alvarado Fernandez Maria Dolores³, Duro Millán Rafael¹, Dominguez Velazco Nazaret⁴, Herruzo Delgado Beatriz¹, Rodriguez Fernandez Alicia¹

¹Hospital Universitario Virgen Macarena, UGC Hematología, ²Hospital Universitario Virgen Macarena, UGC Hematología, ³Hospital Universitario Virgen Macarena, UGC Farmacia, ⁴Hospital Universitario Virgen Macarena, Hematología

Objetivos: Analizar pacientes tratados con agentes trombopoyéticos (AT). Los AT, romiplostin (RMP) y eltrombopag (ETP) son fármacos que han optimizado el tratamiento de plaquetopenias (PQP) resistentes a tratamiento convencional. RMP, vía subcutánea, es un péptido mimético con alta afinidad por el receptor de trombopoietina. ETP, vía oral, es un mimético no peptídico de la trombopoietina, muy específico y no competitivo con el sitio de unión de la trombopoietina endógena, creando un efecto aditivo.

Métodos: Estudio retrospectivo descriptivo de tratamientos con AT autorizados entre Enero 2011 y Diciembre 2015 en nuestro centro, utilizando datos de Farmacia e historias clínicas y valorando independientemente la población pediátrica (PD) y adulta (AD), diagnóstico por el que se trata, media de tiempo de tratamiento para alcanzar 50.000 plaquetas (MTT50), cambio de tratamiento y posibles complicaciones.

Tabla 1.

| | Pediátrico | Adulto |
|---|------------------------|--|
| Total Pacientes | 6 (40%) | 9 (60%) |
| Edad media | 10.5 años (5-15) | 53.7 años (28-79) |
| Diagnóstico | PTI (100%) | PTI (8: 89%) y SMD (1: 11%) |
| Esplenectomía | No (100%) | Si (33%) y No (77%) |
| Romiplostin inicial | 100% | 22% |
| Eltrombopag inicial | 0% | 88% |
| Media de días de tratamiento para alcanzar 50.000 plaquetas | Romiplostin: 24.2 días | Romiplostin: 7.6 días Eltrombopag: 9.8 días |
| Cambio de AT (switch) | 0 | 2 casos, de Eltrombopag a Romiplostin |
| Mantenimiento | 4 casos | 5 casos |
| Complicaciones hemorrágicas, trombóticas, fibrosis medular (indirecta) | 0 | 0 |

Resultados: Han sido tratados 17 pacientes, analizándose 15 por falta de datos en 2 de ellos. Un 40% es población PD y 60% AD. Todos los PD fueron diagnosticados de purpura trombopénica idiopática (PTI) iniciando tratamiento con una media de edad de 10.5 años, utilizando todos RMP, con una MTT50 de 24.2 días; a ninguno se realizó esplenectomía. El 66.6% realiza mantenimiento con RMP. En la población AD, la mayoría fueron tratados por PTI, excepto un caso de uso compasivo en un Síndrome Mielodisplásico (AREB-II con PQP severa, eventos hemorrágicos y refractariedad plaquetaria). La edad media de inicio de tratamiento fue 53.7 años. Como AT inicial se usó RMP en 22% de los casos y ETP en el 88%. En 2 casos se cambió de AT, de ETP a RMP: 1 caso por pérdida de respuesta, otro por no alcanzar objetivo terapéutico (OT). La MTT50 con RMP fue de 7.6 días y ETP de 9.8 días. Se ha excluido de esta media un paciente con RMP que realizaba mantenimiento para evitar sangrado sin alcanzar OT hasta el día +130 y un paciente con ETP que lo suspende por progresión de enfermedad (AREB-II). El 55.5% de los pacientes realizan mantenimiento con un AT. La PTI es causa frecuente de consulta en Hematología, presentándose como PQP de posible causa inmune y curso y respuesta a tratamiento variable. El OT es mantener plaquetas por encima de 30.000 y/o disminuir el riesgo de sangrado, con tratamiento de primera línea corticoides y/o inmunoglobulinas. Para casos resistentes ahora se cuenta con fármacos que potencian la producción de plaquetas. En caso de no responder a un AT, puede que responda a otro. Se observa una respuesta más rápida en la población AD que en la PD. En nuestro centro no se han observado complicaciones secundarias a tratamiento con AT, incluyendo tratamientos prolongados.

PC-041

CITOPENIAS INMUNES SEVERAS EN LA INFANCIA E INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

Yus Cebrían María Flor, Murillo Sanjuan Laura, Martínez Faci Cristina, Montañes Gracia M^a Angeles, Rodriguez-Vigil Iturrate Carmen, Martínez Sapiña Ana, Recasens Flores Valle

Hospital Universitario Miguel Servet

Introducción: Citomegalovirus (CMV) es un miembro de la familia *Herpesviridae*, un virus muy ubicuo que normalmente infecta a personas de todas las edades, razas y grupos étnicos. Aunque la mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos o desarrollan una infección leve. CMV puede producir infecciones severas en recién nacidos y pacientes inmunodeprimidos. Es poco frecuente que la infección produzca citopenias severas en la infancia y la adolescencia.

Métodos: Describir la asociación en la edad pediátrica entre la infección por CMV y la presencia de citopenias severas: trombopenia (plaquetas <125x10⁹/L), o anemia (hemoglobina <12g/dL). El estudio incluyó pacientes (pts) que habían sido diagnosticados de citopenias en relación a infección aguda por CMV entre 2013 y 2015, con una edad <14 años, que requirieron ingreso hospitalario y seguimiento en nuestro centro. Se analizaron datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio, la microbiología, el medulograma, las pruebas de imagen y el tratamiento.

Tabla 1.

| | PACIENTE 1 | PACIENTE 2 | PACIENTE 3 | PACIENTE 4 | PACIENTE 5 |
|---------------------------------|--|--|--|---|--|
| SEXO | F | F | F | F | F |
| EDAD | 6 años | 4 meses | 17 meses | 2 meses | 2 años |
| DATOS CLÍNICOS | -Sangrado oral leve. -Petequias en cabeza, cuello y piernas. -Hematomas gn piernas. -Afebril. | -Rash petequeal. -Sangrado oral leve. -Afebril. | -Ictericia conjuntival. -Fiebrícula. | -Fiebre. -Vómitos. -Petequias. -Rectorragia. | -Afebril. -Hematoma facial. |
| ANALÍTICA DE SANGRE | -Trombocitopenia (día +2 de la hospitalización fue el nadir con plaquetas 9 x 10 ⁹ /L) -Elevación LDH. -Coombs negativo | -Trombocitopenia (día +26 de la hospitalización fue el nadir con plaquetas 7 x 10 ⁹ /L). Normalización de los valores el día +38). -Elevación LDH. -Coombs negativo | -Anemia (día +2 fue el nadir con hemoglobina (Hb) con 4.4 g/dl. Normalización de los valores el día +23). -Elevación LDH. -Coombs negativo | -Bicitopenia: anemia + trombopenia. Día +3 fue el nadir con Hb 7.1 g/dl y plaquetas 18 x 10 ⁹ /L. -Elevación LDH. | -Trombopenia (día +1 presentó 79 x 10 ⁹ /L. Normalización de los valores el día siguiente). |
| ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS | -CMV IgM+ -Virus Epstein Barr Ig M+ | -Carga viral CMV: 454 copias/ml -Carga viral de CMV indetectable (día +38) | -Carga viral CMV: 304 copias/ml. | -Carga viral CMV: 720 copias/ml -Carga viral de CMV indetectable (día +129) | -CMV Ig M+ |
| DIAGNÓSTICO | Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) | PTI | Anemia parainfecciosa por CMV. | Bicitopenia + hepatoesplenomegalia. | PTI |
| TRATAMIENTO | Corticoides endovenosos (6g) y gamma globulinas 6x | Corticoides y gamma globulinas 6x | Corticoides ev. Transfusión de concentrados de hematíes. | Transfusión de concentrados de hematíes. Antimicrobianos. | Gamma globulina ev. |
| OTROS ESTUDIOS | El paciente precisó tres ingresos hospitalarios. | - Estudios morfológicos, citogenéticos y citometría de flujo de médula ósea sin hallazgos patológicos. | - Estudios morfológicos, citogenéticos y citometría de flujo de médula ósea sin hallazgos patológicos. | - Estudios morfológicos, citogenéticos y citometría de flujo de médula ósea sin hallazgos patológicos. | |
| | -Ecografía de abdomen: Normal | -Ecografía de abdomen: Normal | -Ecografía de abdomen: hepatoesplenomegalia. | | |
| | | -Sin objetivar hallazgos patológicos en los estudios de la membrana eritrocitaria. | | | |

Tabla 1. Pacientes que presentaron citopenias e infección por CMV.

Resultados: Se diagnosticaron 5 pacientes con citopenias graves e infección aguda por CMV (presencia de IgM y/o PCR positiva): tres ♀ (60%) y dos ♂ (40%). El diagnóstico fue con una media de edad de 17 meses (2 meses-6 años). Tres pts presentaron trombopenia inmune primaria (PTI), un paciente tuvo anemia hemolítica por CMV y otro una bicitopenia con hepatoesplenomegalia, como puede verse en la tabla 1. Cuatro pacientes mostraron niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) (>250u/L). El test de Coombs directo fue realizado únicamente en 3 pts y era normal. También se llevaron a cabo ecografías de abdomen en 3 pts, uno tenía hepatoesplenomegalia y 2 eran normales. El paciente que tenía hepatoesplenomegalia resolvió sus citopenias y las anomalías radiológicas cuando la carga viral de CMV fue indetectable. Como tratamiento, 3 niños requirieron corticoides, y 3 gamma globulinas endovenosas también. Dos niños requirieron transfusión de concentrados de hematíes. No fueron tratados con antivirales, y las citopenias desaparecieron cuando la infección por CMV se resolvió. Todos ellos están vivos y asintomáticos.

Conclusiones: Es fundamental el estudio de la etiología de citopenias secundarias. Aunque la infección por CMV es poco frecuente, en nuestra

experiencia, debería descartarse la infección aguda por CMV en los pacientes pediátricos con citopenias. En las infecciones congénitas la terapia antiviral con ganciclovir se emplea de forma rutinaria, sin embargo no suele emplearse en niños inmunocompetentes, ya que en estos pts la infección tiende a la resolución sin tratamiento. Todos nuestros pts presentaron una recuperación hematológica completa cuando la infección por CMV finalmente se resolvió.

PC-042

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA INMUNE RECIDIVANTE COMO MANIFESTACIÓN DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA

Lerma Verdejo Ana, Llorente González Laura, Morales de la Plaza Ana, Naya Errea Daniel, Pérez de Camino Gaisse Begoña, De Miguel Jiménez Carlos, Forés Cachón Rafael, Bautista Carrascosa Guiomar, Bueno Cabrera José Luis, De Laiglesia Lorenzo Almudena, Cabrera Marín Rafael

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

En el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (TPH) pueden desarrollarse cuadros de microangiopatía postransplante. Habitualmente se trata de una complicación precoz grave y de etiología multifactorial principalmente mediada por alteraciones en el complemento. El desarrollo de cuadros de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) tardíos con deficiencia de ADAMTS13 es excepcional. Presentamos un caso de PTT inmune recidivante en el contexto de una enfermedad injerto -contra-huésped crónica (EICHc). Varón de 49 años sometido a TPH de hermana HLA- idéntica por leucemia mieloide crónica Ph+ en 1ª fase crónica en julio de 1989. Como complicaciones post-trasplante presentó neumonía intersticial idiopática (+2 meses post-TPH) y EICH crónico ocular. En noviembre de 2002 (+13 años post-TPH) acudió por episodio de parestesia en hemicuerpo izquierdo con anemia, trombopenia, reticulocitosis, presencia de esquistocitos(3%) en frotis y aumento de creatinina y bilirrubina. Con el diagnóstico de PTT se inició tratamiento con plasmaféresis sin respuesta, resolviéndose el cuadro tras la administración de rituximab. En abril de 2008 acudió a urgencias con un nuevo episodio de PTT con mareo, trombopenia, esquistocitos (2%) y aumento de creatinina y bilirrubina. La determinación de ADAMTS 13 resultó menor del 5% con presencia de anticuerpos anti-ADAMTS 13. Iniciamos plasmaféresis y esteroides sin respuesta. Respondiendo finalmente tras 4 dosis de rituximab. En Enero de 2012 presentó un tercer brote de PTT tras una infección respiratoria refractario a plasmaféresis y con respuesta a rituximab. En el último y cuarto episodio de PTT (06/2015) presentó petequias, trombopenia de 16.000/μL con esquistocitosis y disfunción renal. Se inicia plasmaféresis (seis sesiones) y posteriormente Rituximab (5 dosis) tras refractariedad a las mismas. Las determinaciones seriadas de ADAMTS 13 en este último episodio fueron: Pre-plasmaféresis: 0.0%; post-plasmaféresis: 0.97%, día +19: 21%, día +28 (tras 4ª dosis de rituximab): 28.3%, día +30: 56.5%, día +46 (tras 5ª dosis de rituximab): 71,5%; y a los dos meses de inicio del cuadro: 86.7%.

Conclusiones: En el presente caso mostramos un cuadro de PTT en el contexto de un TPH originado por los anticuerpos del donante frente al ADAMTS13 del receptor; que se ha comportado de manera recidivante y con refractariedad a los recambios plasmáticos; este hecho habría que interpretarlo en el contexto de las manifestaciones aloinmunes del EICHc. Destacamos así mismo la buena respuesta al tratamiento con rituximab. No hemos encontrado casos similares descritos en la literatura.

PC-043

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA SECUNDARIA A NEOPLASIA LINFOIDE; NUESTRA EXPERIENCIA

Martinez-Robles Violeta¹, Ballina Belén², Cerdá Seila², Calleja Sara, Escalante Fernando², Ahmadi Abdolah², Rodríguez-García Jose Antonio¹

¹Complejo Asistencial Universitario de León, ²Complejo Asistencial Universitario de León

Objetivos: La linfocitosis hemofagocítica (LHH) es un desorden del sistema inmune. Queremos examinar las características de los LHH secundarios a neoplasias linfoides (NL) diagnosticados en nuestro centro.

Métodos: Se revisaron un total de 49 historias de pacientes con sospecha clínica de LHH entre enero 1994 y febrero 2016. Sólo 17 de los pacientes (35%) cumplían criterios de LHH. Un 52.9% de los LHH fueron

secundarios a NL (4 linfomas-T, 3 LBDCG, 1 SLP no filiado y 1 síndrome de Richter).

Resultados: La mediana de edad al diagnóstico fue de 54 años (similar a la del global de los LHH diagnosticados en nuestro centro), rango 46-80 años. En todos ellos menos en uno (pancitopenia de meses de evolución) el desarrollo de la clínica fue rápido. Las causas de consulta más frecuentes fueron el deterioro general y las citopenias. Excepto en 2 de ellos en los que se documentó en la recaída, la NL fue concomitante con el diagnóstico del LHH. Todos los pacientes cumplían 5 o más criterios diagnósticos. Sólo 2 se curaron del LHH, uno de ellos todavía se encuentra en remisión completa, el otro presenta enfermedad activa sin indicios en el momento actual de LHH. El tratamiento fue quimioterápico (corespondiente a su patología de base) en la mayoría. Fueron detectadas fluctuaciones entre los parámetros de actividad de la LHH en relación a la respuesta de la NL.

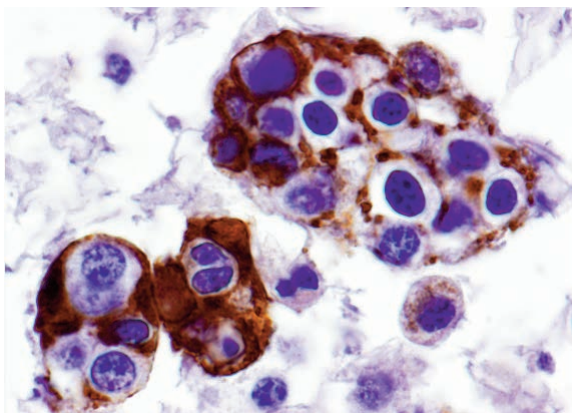


Figura 1.

Tabla 1.

| Pc | Edad (años) | Sexo | HGDs (N/Hb/Plq) | LDH (U/ml) | Trg (mg/dL) | Fibrin (mg/dL) | Ferritina (mg/dL) | PS | Fiebre | Adenopatías | Esplenomegalia | Causa | Tto | Evolución |
|----|-------------|------|-----------------|------------|-------------|----------------|-------------------|----|--------|-------------|----------------|--|---|--|
| 1 | 46 | H | 1500/8,8/25 | ND | 344 | 124 | 1695 | 2 | Si | Si | No | SLP | HLH 2004 | Mejoría HLH. TCEJéctus por hemorragia cerebral |
| 2 | 77 | M | 5100/7,1/35 | 1389 | 177 | 395 | nd | nd | No | Si | Si | LNH-T alto grado | Urbason 60 mg, soporte hemodinámico | Fallo multiorgánico. Éxitus |
| 3 | 54 | M | 700/9,6/2 | ND | 234 | nd | nd | nd | Si | No | Si | Linfoma T periférico | Urbason 40 mg, soporte transfusional, CHOP x8 | Gran mejoría tras el corticoide, remisión completa tras QT |
| 4 | 76 | H | 5000/11,1/42 | 1073 | 282 | 550 | nd | nd | Si | Si | Si | LBDCG | Soporte | Shock séptico, éxitus |
| 5 | 80 | M | 6800/7,4/13 | 293 | 739 | 388 | 1650 | 3 | Si | Si | Si | Sdm de Richter, PS3+ | Ig's+Dexa. R-RICHOPx6 | Remisión completa HLH, recaída Richter y éxitus posterior |
| 6 | 52 | H | 700/6,6/21 | 503 | 333 | 114 | 3742 | 3 | Si | Si | Si | Linfoma T en recaída | HLH 2004 | RIC HLH, falleció después por evolución del linfoma. |
| 7 | 49 | M | 4300/10,6/47 | 466 | 642 | 55 | 1282 | 3 | Si | No | Si | Infección respiratoria, linfoma T, LES, Sdm proliferativo asociado a VEB | Dexa+Ig's+CSA | Diseña progresiva, fallo hepático, éxitus |
| 8 | 47 | H | 3300/81/35 | 200 | 245 | 490 | 1300 | 1 | Si | Si | Si | Recaída LBDCG | R-ESHAP | Mejoría progresiva del cuadro, RP linfoma. |
| 9 | 78 | M | 1700/8/61 | 750 | 600 | nd | 16400 | 2 | Si | No | Si | Recaída LBDCG | HLH 2004 | Mejoría inicial, empeoramiento por infecciones frecuentes en el contexto de la neutropenia |

Conclusiones: La LHH secundaria a NL es diagnosticada en pacientes de edad más avanzada que aquellos casos secundarios a otras causas (46-80 versus 4-84), la diferencia está claramente influida por la no presencia de pacientes pediátricos ni adultos jóvenes en los secundarios a NL. Cabe destacar que pese a ser frecuentemente una patología secundaria a NL se encuentran muy pocas series en la literatura por lo que nos ha parecido interesante publicar nuestra experiencia. Nos gustaría recalcar la necesidad del diagnóstico precoz. Pese a ser una patología grave, sigue siendo infradiagnosticada, obteniéndose el diagnóstico, en la mayor parte de los casos tras visualizar fenómenos de hemofagocitosis en médula ósea. De acuerdo con la literatura, los motivos principales de consulta y hospitalización son similares a los de nuestra serie. La correlación entre actividad neoplásica y activación inmune, así como los parámetros evaluables y los factores que pueden predecir una evolución más tórpida merecerían más estudio. Nos gustaría reseñar la necesidad de barajar

siempre la posibilidad ante el paciente con fiebre que no cede pese a tratamiento antibiótico correcto y pancitopenia no aclarada, así como la importancia de solicitar pruebas de poco coste y muy rentables tales como la ferritina y los triglicéridos en todo cuadro sugestivo.

PC-044

LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ALPS-FAS O ALPS-U Y EL USO DEL SIROLIMUS: EXPERIENCIA DE UN ÚNICO CENTRO

Morais Ferraz Patrícia¹, Silva Ana Isabel², Nascimento Telma¹, Pereira Janet¹, Almeida Santos Susana³, Fortuna Manuela³, Paiva Artur³, Lemos Sónia², Azevedo Joana¹, Ribeiro M Letícia¹

¹Serviço Hematologia Clínica, Centro Hospitalar Universitário Coimbra - Portugal, ²Consulta de Imunodeficiências Primárias, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar Universitário Coimbra-Portugal, ³UGOC-Seviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar Universitário Coimbra-Portugal

Introducción: El ALPS (síndrome linfoproliferativo autoinmune) consiste en una alteración en la homeostasis de los linfocitos, debida a un fallo en la apoptosis, que da lugar a linfadenopatía, hepatoesplenomegalía, citopenias autoinmunes y un mayor riesgo de linfoma. En los pacientes con este síndrome el sirolimus, un potente inmunosupresor, inhibidor del mTOR, que frena la proliferación de linfocitos T y citoquinas, ha demostrado ser eficaz, incluso en pacientes refractarios a los esteroides y con componente linfoproliferativo. Nuestro objetivo es describir los pacientes pediátricos con ALPS-FAS (con mutación FAS) o ALPS-U (no se encontraron mutaciones genéticas), estudiados en nuestro centro.

Métodos: Revisión de los datos de los pacientes pediátricos (<18 años) con diagnóstico de ALPS o probable ALPS (ALPS/ALPS-U), teniendo en cuenta los criterios publicados. Linfocitos T doble negativos (DNT) caracterizados por citometría de flujo como CD3⁺ TCRαβ⁺ CD4⁻ CD8⁻. Análisis del gen FAS mediante secuenciación Sanger.

Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes y la respuesta al sirolimus

| | ALPS-U | | ALPS-FAS | |
|----------------------------|---|---|---|---|
| | Paciente 1 | Paciente 2 | Paciente 3 | Paciente 4 |
| Sexo / Edad al diagnóstico | ♀ 14 años | ♀ 8 años | ♂ 1 mes | ♂ 22 meses |
| ELP | esplenomegalia, LDH +++ | esplenomegalia | Adenopatías cervicales e inguinales; hepatoesplenomegalia | Adenopatías cervicales e inguinales; esplenomegalia |
| AI/ID | Citopenias autoinmunes Bronquectasias | Citopenias autoinmunes | Citopenias autoinmunes | Citopenias autoinmunes |
| % DNT | incrementado | incrementado | 29% | 7% |
| Otros biomarcadores | B12: 384 pg/mL IL-10: -20,5(0-20) sFAS-L: 279 (0-200) | B12: 830 pg/mL IL-10: 29,5 (0-20) sFAS-L: 195 (0-200) | B12: >2000 pg/mL | - |
| Mutación FAS | No encontrada | No encontrada | exon 7 | exon 8 |
| Antecedentes Familiares | - | + | - | + |
| Tratamiento | soporte | 1. corticoide 2. MMF 3. Sirolimus | 1. corticoide 2. Sirolimus | 1. corticoide 2. Sirolimus |

ELP – enfermedad linfoproliferativa; AI/ID – manifestaciones autoinmunes o inmunodeficiencias; MMF – micofenolato mofetil

Resultados: Identificamos 4 pacientes (3 niños, 1 niña) con ALPS o ALPS-U. La edad media al diagnóstico fue de 71.75 meses (aproximadamente 6 años). Las características de los pacientes se resumen en la tabla 1. Destacamos un bebé pequeño (paciente 3) con presentación a los 45 días de vida, con esplenomegalia masiva, anemia severa y trombocitopenia ligera, tras un episodio de bronquiolitis; posteriormente surgió linfadenopatía. Fue realizada una extensa investigación y se documentó una expansión de DNT y una mutación, no previamente descrita, presente en heterocigotía en el gen FAS en la línea germinal, *de novo*. Debido a la refractariedad a los esteroides, decidimos iniciar sirolimus, lo que llevó a una rápida resolución de las citopenias y a una reducción significativa del componente linfoproliferativo. Los pacientes con ALPS probable/ALPS-U están siendo considerados y tratados como ALPS, mientras se persigue un diagnóstico definitivo. Los otros pacientes habían fracasado otros medicamentos inmunosupresores, incluyendo MMF, por lo que iniciaron sirolimus: Paciente 4, tuvo una respuesta completa y el paciente 3 ha tenido una mejoría de las citopenias y de la linfadenopatía.

Conclusiones: ALPS es una enfermedad rara que requiere un alto grado de sospecha, incluso en pacientes que se presentan en edad muy temprana y sin antecedentes familiares. Nuestra experiencia apoya los resultados de otros grupos ya publicados que documentan el papel de sirolimus en el tratamiento de citopenias autoinmunes y la mejoría de las manifestaciones linfoproliferativas, incluso en pacientes que no logran alcanzar una respuesta sostenida al tratamiento de 1ª línea con esteroides o otra terapia inmunosupresora.

Insuficiencia medular

PC-045

AGRANULOCITOSIS, EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS DE MADRID

Pedraza N Alexandra¹, García Roa María², Sánchez Noboa Lorena¹, González Ataulfo¹, Vicente Ayuso Carmen¹, Bobes Fernández Alejandro¹, Velasco Cueto Adhemar¹, Trelles Martínez Roberto¹, González Salinas Ana María¹, Ibarra Morales Mayumi¹, Martínez Martínez Rafael¹

¹Hospital Clínico San Carlos, ²Hospita Clínico San Carlos

Introducción: La agranulocitosis es una condición hematológica infrecuente (1-5x cada millón de habitantes / año) con una morbimortalidad considerable. La eficacia del G-CSF en estas situaciones no está comprobada en estudios prospectivos controlados pero se justifica por el acortamiento del periodo de neutropenia, la reducción en los días de hospitalización y la disminución en la incidencia de infecciones graves asociadas.

Métodos: Se estudiaron retrospectivamente los casos con diagnóstico de agranulocitosis en el HCSC de Madrid entre los años 2000 al 2015, recogiendo de cada uno de ellos: los antecedentes farmacológicos, la duración de la neutropenia, la presencia de complicaciones infecciosas, el uso de G-CSF, la necesidad de ingreso hospitalario y la letalidad del cuadro clínico.

Resultados: En los últimos 15 años se diagnosticaron 35 pacientes con agranulocitosis, 20 mujeres y 15 hombres, entre un rango de edad muy amplio, la mayoría mayores de 65 años (66%). En 27 casos (77%) se relacionó el diagnóstico con la toma previa de fármacos, siendo el más frecuente el metazolol (16) y el segundo más frecuente el tirodril (3), también se identificaron 8 casos (22%) de etiología no farmacológica. Un 63% (22) presentaron complicaciones infecciosas graves durante el periodo de la neutropenia, la mayoría fueron pacientes mayores que requirieron ingreso hospitalario y tratamiento antibiótico durante más de 10 días. La mayor parte de los que no sufrieron ninguna complicación infecciosa fueron pacientes entre los 17 y los 35 años. En 22 casos se usó G-CSF como medida terapéutica alcanzando una cifra normal de neutrófilos entre 3 a 5 días, los 13 casos restantes no recibieron factores estimulantes de colonias y superaron la neutropenia entre el 4 y 6 día. En nuestra serie ningún paciente falleció por complicaciones derivadas de la insuficiencia medular.

Conclusiones: La mayor parte de los enfermos con agranulocitosis en nuestro hospital fueron pacientes mayores, población en la que es más frecuente la toma de analgésicos (metazolol) y anti-tiroideos. Dado que la agranulocitosis es un cuadro clínico grave que puede llegar a ser mortal es importante controlar la toma de medicamentos en este tipo de pacientes. Los pacientes tratados con G-CSF presentan una recuperación hematológica discretamente más rápida sin embargo esto no evita el ingreso hospitalario ni el tratamiento antibiótico prolongado. El uso de G-CSF no se traduce en una menor mortalidad en los pacientes con agranulocitosis en nuestra serie.

PC-046

CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DE LA INFILTRACIÓN METASTÁSICA DE MÉDULA ÓSEA POR TUMORES NO HEMATOLÓGICOS. ETIOLOGÍA MÁS FRECUENTE. PAPEL DE LACITOLOGÍA

Sánchez Pina José María, Carreño Gómez-Tarragona Gonzalo, Martín-Clavero Estela, Martínez-López Joaquín

Hospital 12 de Octubre

Introducción: La presencia de citopenias es un hallazgo común en pacientes con patología oncológica. La etiología de éstas es muy variada: inducidas por el tratamiento quimioterápico, por infiltración medular, o por una mielodisplasia secundaria al tratamiento, entre otras. El estudio de médula ósea es fundamental para un correcto diagnóstico en estos pacientes. Identificar aquellos parámetros que se relacionan con infiltración medular metastásica, en pacientes oncológicos que presentan citopenias. Como objetivo secundario estudiar el valor del aspirado e impronta de médula ósea en estos pacientes.

Métodos: Se revisaron todos los estudios de médula ósea realizados en nuestro centro en los últimos 10 años en pacientes con tumores sólidos en estadios avanzados con sospecha de infiltración medular que presentaban citopenias. Se analizaron los siguientes parámetros: leucocitos, pla-

quetas, hemoglobina, LDH, presencia de cuadro leucoeritroblástico, aspirado seco, resultado positivo por citología y por anatomía patológica, origen de la neoplasia y existencia de CID. Y se compararon los resultados en pacientes con y sin infiltración medular.

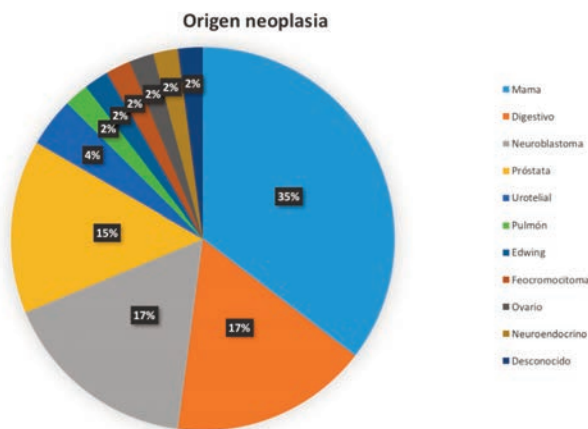


Figura 1.

Tabla 1.

| Infiltración* | Si | No | Sig |
|---------------------|-----------------|-----------------|---------|
| Nº Pacientes | 47 | 36 | |
| Neutrófilos | 7,06 ± 3,09 | 5,38 ± 3,83 | 0,028 |
| Hb | 9,26 ± 3,04 | 11,53 ± 1,96 | < 0,001 |
| Plaquetas | 145,28 ± 132,65 | 167,25 ± 129,33 | 0,45 |
| LDH elevada | 72,73% | 33,3% | 0,001 |
| Leucoeritroblástico | 53,2% | 0% | < 0,001 |
| Aspirado Seco | 38,3% | 2,8% | < 0,001 |
| CID | 10,64% | 0% | 0,044 |

*Infiltración por anatomía patológica.

Tabla 2.

| Nº con Anatomía Patológica positiva | Aspirado seco | Infiltración en aspirado | Infiltración en impronta |
|-------------------------------------|---------------|--------------------------|--------------------------|
| 47 (100%) | 38,3% | 44,7% | 76,6% |

Resultados: 83 pacientes fueron analizados: 47 (57%) presentaban infiltración medular, 36 (43%) pacientes no la presentaban. Se observaron diferencias significativas en todos los parámetros analizados: elevación de LDH (72.73% vs 33.3%), hemoglobina (9,26±3,04 vs 11,53±1,96), neutrófilos (7,06±3,09 vs 5,38±3,83), coagulopatía en forma de CID (10.64% vs 0%) presencia de cuadro leucoeritroblástico (53.2% vs 0%) y de aspirado seco (38.3% vs 2.8%) excepto la cifra de plaquetas. Las metástasis medulares más frecuentes fueron el adenocarcinoma de mama (35%), próstata (15%) y neoplasias de origen digestivo (17%). En población infantil es el neuroblastoma. De los pacientes con infiltración medular, el 38% presentaron aspirado seco. La infiltración se observó en casi un 77% en la impronta de cilindro óseo, y en un 45% en el aspirado de médula ósea.

Conclusiones: En pacientes oncológicos con citopenias, la cifra de neutrófilos y hemoglobina, la elevación de LDH, la presencia de cuadro leucoeritroblástico, coagulopatía en forma de CID y aspirado seco, se asocian a infiltración medular metastásica. El aspirado y sobretudo la impronta de médula ósea son importantes en estos pacientes, detectando hasta en un 76% la infiltración medular.

PC-047

ANÁLISIS DE MIELOGRAMAS EN PACIENTES CON NEOPLASIAS SÓLIDAS - CASUÍSTICA DE UN HOSPITAL ONCOLÓGICO

Pinto Ricardo¹, Rothwell David², Silva Cristina², Rosales Maria¹, Sousa Teresa², Mendes Carlos²

¹Serviço de Imuno-Hemoterapia, Instituto Português de Oncologia do Porto, ²Serviço de Hematologia Laboratorial, Instituto Português de Oncologia do Porto

Introducción: La anemia puede surgir en el transcurso de la patología neoplásica, con una frecuencia estimada superior al 40%, y en pacientes en quimioterapia hasta en el 90%. Su etiología es multifactorial, pu-

diendo desarrollarse por una multitud de mecanismos, simultáneos, en el mismo paciente. La anemia constituye un factor de mal pronóstico, contribuyendo de forma significativa a la morbilidad de los pacientes, afectando negativamente la calidad de vida de los mismos y limitando las opciones terapéuticas. En este contexto, el análisis de la médula ósea por mielograma tiene una evidente trascendencia, dada su importante contribución en la evaluación y diagnóstico de las discrasias del foro hematológico, con impacto significativo en la población oncológica. El objetivo del presente trabajo fue la caracterización de los pacientes adultos con neoplasias sólidas sometidos a mielograma para investigación de alteraciones hematológicas detectadas durante su seguimiento en el IPO-Porto de septiembre del 2012 a julio del 2015.

Métodos: Estudio retrospectivo y descriptivo de los pacientes sometidos a mielograma, mediante la consulta de los procesos clínicos. La obtención, compilación y análisis de los datos se realizó durante los meses de febrero y marzo del 2016 con los programas Excel y SPSS.

Resultados: Se analizaron un total de 136 pacientes sometidos a mielograma, con una mediana de edades de 64 años (mín.21; máx.91), 55% de sexo femenino. Las patologías más representativas fueron el Carcinoma (Ca) de Mama 39%, Ca Urológico 17%, Ca Digestivo 14% y Ca Ginecológico 7%, encontrándose mayoritariamente en estadios avanzados (74% estadio III y IV), con ausencia de metastización en el 67%. Analizando las solicitudes, en el 47% de los casos fue por la sospecha de invasión medular/pancitopenias y en el 41% para estudio de anemia o conjugación de citopenias. Caracterizando el tipo de anemia, mediante los valores hematológicos evaluados (media de Hemoglobina (Hb) 9,5g/dL; Leucocitos 5,79x10⁹ células/L; Plaquetas 145x10⁹ µ/dl), 87 pacientes presentaron anemia normocítica/normocromica y 30 una anemia macrocítica. El período de tiempo que medió desde el diagnóstico oncológico hasta el establecimiento de la anemia fue en 44% de los casos inferior a un año. Los resultados referentes a los mielogramas realizados permitieron constatar la presencia de una médula normocelular en 52% de los casos e hipocelularidad en 42%, con invasión metastática en 27%. Mediante análisis estadístico de la relación entre el estadio de la enfermedad y el grado de anemia, se objetivó una media de Hb superior en los pacientes en estadio I/II comparativamente al estadio III/IV, y un riesgo 33 veces superior de ocurrir una invasión medular en los pacientes con evidencia previa de metastización documentada (p<0,001).

Conclusiones: Los mielogramas realizados en el período de tiempo estudiado permitieron una evaluación más detallada de la etiología de las alteraciones hematológicas que presentaban los pacientes, mediante la descripción de la celularidad medular y de la objetivación de la invasión metastática. En este sentido, el mielograma asume un papel fundamental, aunque es pertinente la elaboración de más estudios y con mayor número de pacientes para obtener conclusiones consistentes.

PC-048

NECROSIS DE MÉDULA ÓSEA REPORTE DE CINCO CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Velasco Cueto PA, Pedraza Navarrete AC, Garcia Roa M, Trelles Martínez R, Vicente Ayuso Maria del Carmen, González Salinas AM, Bobes Fernández AM

Hospital Universitario Clínico San Carlos De Madrid, España

Introducción: La necrosis de la médula ósea (NMO) es una entidad única caracterizada por necrosis del estroma medular y del tejido mieloido, en grandes áreas de la médula ósea, dejando un amorfo fondo eosinofílico, células necróticas mal definidas y un hueso cortical conservado. La malignidad, especialmente las neoplasias hematopoyéticas, son la causa común.

Métodos: Todos los aspirados de médula ósea (AMO) realizados en el Departamento de Citología del Hospital Clínico San Carlos entre Enero del 2010 a Junio del 2016 fueron revisados de forma retrospectiva. Se revisaron las historias clínicas de estos pacientes por la edad, sexo, diagnóstico, sintomatología, supervivencia.

Resultados: Un total de 3.410 AMO fueron revisados retrospectivamente, siendo un total de 5 pacientes diagnosticados de NMO. La malignidad fue la causa de todos nuestros casos, de los cuales dos fueron por adenocarcinoma gástrico, uno por adenocarcinoma de recto, una leucemia aguda mieloblástica (LAM) y un LNH-LBDCG. El síntoma más común fue dolor óseo y síndrome constitucional que se observó en un 60% respectivamente, la fiebre en 20%; la anemia y trombocitopenia en 100% y 60% respectivamente. El recuento de leucocitos fue elevado en un 40%, llegando a una leucocitos de hasta 54.300 en el caso de LAM de reciente diagnóstico. Se observó cuadro leucoeritroblástico en el 80% y aumento de LDH en todos los casos. El paciente que se diagnóstico de

LNH-LBDCG a partir de una muestra de su encía mandibular, recibió 8 ciclos de CHOP-R con una excelente respuesta y una recuperación completa de la médula ósea, actualmente en remisión completa. El paciente con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico recibió tratamiento oncológico con docetaxel que se suspendió por falta de tolerancia falleciendo a las 11 semanas. El segundo adenocarcinoma gástrico, el adenocarcinoma rectal y la LAM no recibieron tratamiento alguno teniendo una supervivencia de 17, 2 y 2,5 semanas respectivamente. El pronóstico de la NMO es generalmente pobre, y los pacientes por lo general mueren en cuestión de semanas o meses.

Conclusiones: Las condiciones asociadas con NMO son variadas siendo la presentación clínica también variada, predominando en nuestra revisión la anemia y la elevación de LDH. La NMO se considera un indicador de mal pronóstico; la repoblación de la médula ósea con tejido hematopoyético normal es lo que se esperase cuando se trata la causa desencadenante, tal como se presentó en nuestro caso de LNH-LBDCG. Las enfermedades malignas son la causa más común de la NMO siendo necesario descartar una neoplasia como primera posibilidad, sin poder descartar también causas no malignas.

PC-049

LINFHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCITICA, SECUNDARIA A INFECCION POR CHIKUNGUNYA VIRUS. REPORTE DE UN CASO

Alvarez Luis Carlos, Nuñez Renza Jesús, Mondragón Cardona Alvaro, Alarcón Clara

Hospital Universitario Hernando Moncaleano

Introducción: La infección por virus de Chikungunya, es una enfermedad viral reemergente, epidémica en algunas zonas del mundo y de reciente introducción en las Américas. Actualmente es un importante problema de salud pública, por las diferentes complicaciones tanto en la salud de las comunidades como en el individuo. La Linfocitosis hemofagocítica es una complicación poco frecuente de ésta entidad. Se caracteriza por una respuesta no controlada de los linfocitos T y células natural killers que produce una “tormenta de citocinas” que conduce a la activación descontrolada de los macrófagos. Dicha respuesta puede ser primaria en sus formas familiares o secundaria a causas inmunológicas, oncológicas o infecciosas.

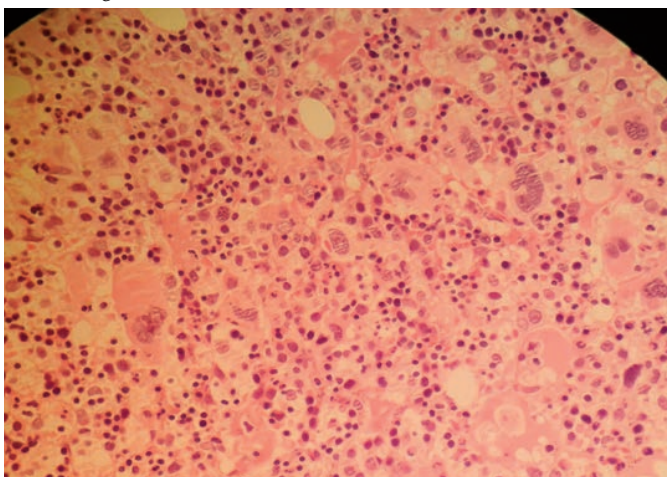


Figura 1.

Métodos: Paciente varón de 42 años de edad, que consulta por cuadro clínico de 45 días de fiebre, poliartalgias simétricas y rash evanescente de predominio en tronco y miembros superiores. Recibió manejo sintomático con persistencia de los síntomas. Al ingreso a nuestra institución el paciente se encuentra séptico. Al examen físico se evidencia soplo holosistólico aórtico, estertores en bases pulmonares, abdomen distendido con edema de miembros inferiores. Analíticamente destaca trombocitopenia y anemia, sin leucopenia, complemento levemente consumido, hiperbilirrubinemia a expensas de la fracción directa, hipalbuminemia, dímero D positivo, VSG elevada, ANAS moderadamente positivo y ferritina elevada. Se inicia antibioticoterapia empírica de amplio espectro. Sin evidencia en los estudios imagenológicos de consolidaciones, masas y/o adenopatías. Ante síndrome febril prolongado, anemia, trombocitopenia, hiperferritinemia e hipertrigliceridemia, sin documentación microbiológica se realizó aspirado de médula ósea evidenciando linfocitosis y hemofagocitosis. Con posterior diagnóstico serológico para virus de Chikungunya.

Resultados: El síndrome de activación de macrófagos, puede ser familiar o adquirido, constituye una causa poco frecuente de fiebre de origen desconocido. Determinar su etiología es indispensable para definir el abordaje terapéutico y pronóstico. Ante la creciente epidemia de infección por arbovirus, se hace necesario considerar la linfocitosis hemofagocítica en el despistaje diagnóstico y terapéutico de éstos pacientes. **Conclusiones:** Se ha descrito la afección multisistémica secundaria a la infección por virus de Chikungunya, y específicamente su asociación con el síndrome de activación de macrófagos, responsable de la linfocitosis hemofagocítica, siendo una causa no frecuente pero relevante a tener en cuenta en el contexto de la creciente epidemia de arbovirosis en el mundo.

PC-050

SINDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO A TUBERCULOSIS

Feijó Valencia Eva María, Oubiña Hermida Paula, Santos Díaz Patricia, Loyola Holgado Inés, Martín de Segovia Jose María, Dios Loureiro Ana María, Amador Barciela Lourdes

CHOP

Mujer de 28 años. Antecedentes: colitis isquémica corticodependiente tratada con azatioprina e infliximab. Tuberculosis latente a tratamiento profiláctico con Isonicina. Ingresó por fiebre sin foco claro. Analíticamente: Hb 12gr/dl, Leucocitos 4.600/mm³, plaquetas 180.000. TAG 268. Ferritina 252. FSP sin alteraciones. Esplenomegalia con LOES múltiples. Adenopatías en hilio hepático de 1,2cm y en ligamento gastrohepático y adenopatías hiliares derechas. Cúltivos microbiológicos negativos. Estudio medular: objetivándose la presencia de hemofagocitosis. Presenta empeoramiento analítico; Hb 8,7gr/dl, Ferritina: 1321 e hipertrigliceridemia. Cumpliendo los siguientes criterios para Síndrome Hemofagocítico (SHF). Fiebre >38,5°C, Esplenomegalia, Hipertrigliceridemia: 326mg/dl, Ferritina >500, Hemofagocitosis demostrada en AMO. Se realiza esplenectomía y biopsia hepática. Tras lo cual la paciente empeora precisando soporte hemodinámico e intubación. Empeoramiento radiológico con derrame pleural. Líquido pleural: Células nucleadas 650 (mononucleares 50%), proteínas 3,7, glucosa 114, ADA 128,2, LDH 1376. Ante la mala evolución clínica se inicia tratamiento según protocolo HLH94. Por otra parte ante la presencia de un líquido pleural tuberculoso se inicia tratamiento con RIMSTAR. Se descartó infiltración de SNS. Posteriormente se confirma la presencia de hemofagocitosis en bazo e hígado con crecimiento de bacilos Mycobacterium tuberculosis complex. En los días posteriores la paciente evoluciona favorablemente. Completa el tratamiento quimioterápico sin apenas complicaciones. Buena tolerancia al tratamiento antituberculoso con mejoría y práctica resolución radiológica. Estudio medular post-tratamiento normal.

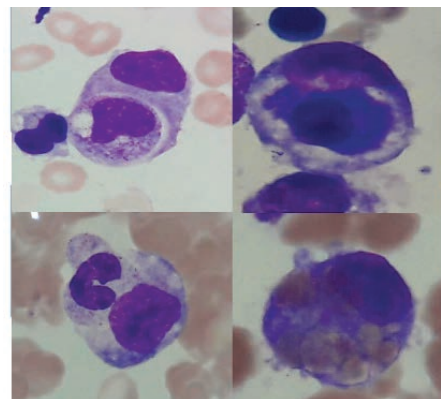


Figura 1.

Discusión: Se trata de un caso de SHF secundario a tuberculosis pulmonar/extrapulmonar, cuya asociación es rara y con elevada mortalidad. El SHF es un desorden raro, ocasionado por un estado de hiperactividad del sistema inmune y aumento de la actividad linfocítica citotóxica y macrófaga. Presenta ausencia de regulación de las vías de control cri-

ticas de respuesta inmune, provocando un aumento de citoquinas y un estado de inflamación extrema. Puede ser primario/familiar o secundario. El SHF primario es frecuente en la infancia, por mutaciones de genes responsables de la función citotóxica, el más importante es el gen de la perforina, ubicado en el cromosoma 10 (10q21-22). El SHF secundario se asocia sobre todo a infecciones víricas (VEB) y menos a infecciones bacterianas, fúngicas y parasitarias. Los secundarios a neoplasias destaca el Linfoma T. Y menos frecuentes asociados a enfermedades autoinmunes o fármacos.



Figura 2.

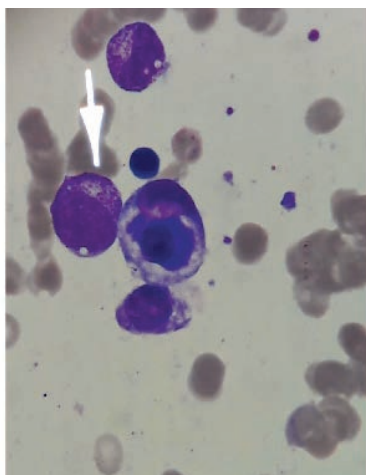


Figura 3.

Criterios Diagnósticos: Alteración molecular: mutación patológica de PRF1, UNC13D, Munc 18-2, Rab27a, STX11, SH2D1A, BIRC4, Ó, Cinco de los siguientes criterios: 1. Fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$; 2. Esplenomegalia; 3. Citopenias (al menos 2 de 3 líneas celulares): Hemoglobina $< 9 \text{ gr/dl}$; Plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$; Neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$; 4. Hipertrigliceridemia (TG ayunas $> 265 \text{ mg/dL}$) y/o hipofibrinogenemia ($< 150 \text{ mg/dL}$); 5. Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, ganglios linfáticos o hígado; 6. Actividad celular NK ausente o disminuida; 7. Ferritina $> 500 \text{ UI/L}$; 8. CD 25 soluble elevado. La progresión del SH es rápida y de evolución fatal, con una mortalidad del 22-60%. El tratamiento se basa en tratar la causa desencadenante. Y en caso de inestabilidad clínico-analítica, es necesario suprimir el estado de activación macrofágica, empleando del protocolo HLH94.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

PC-051

SPECTRA OPTIA VERSUS COBE SPECTRA: EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Sánchez Fontarigo Noelia, Condori Arenas Myrna Hilda, Benzo Callejo Gonzalo, Amores Contreras Maria Gabriela, Berberana Fernandez de Murias Margarita, Requena Rodríguez María José, Abalo Pérez Lorena, Sánchez Godoy Pedro

Hospital Severo Ochoa

Introducción: Los procedimientos de aféresis de células madre de sangre periférica destinadas a posterior Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (TPHA) han tenido un impacto importante como recurso terapéutico en diversas entidades clínicas. El desarrollo de máquinas automatizadas especializadas ha sido clave para conseguir un mejor rendimiento en la separación de las células madre. En nuestro centro, desde 2013 utilizamos el sistema Spectra Optia (dispositivo electrónico automatizado) que ha sustituido al dispositivo Spectra Cobe (sistema semiautomático). Inicialmente con Spectra Optia se realizaban aféresis por un sistema de Cámaras y posteriormente un sistema de recogida Continua que es el que actualmente usamos.

Objetivos: Evaluar y comparar la calidad del proceso de aféresis de pacientes candidatos a trasplante autólogo, entre los diferentes sistemas de recogida. Para ello calculamos la eficiencia de recolección (CE2).

Métodos: Analizamos de forma retrospectiva un total de 104 procedimientos consecutivos de recogida de progenitores hematopoyéticos de pacientes candidatos a TPH autólogo desde enero del 2009 hasta diciembre del 2015 (57 de ellos con Cobe, 32 con Optia por Cámaras y 15 con Optia Continua). Se recogieron datos epidemiológicos: sexo, edad, peso, talla, volemia y diagnóstico y datos del procedimiento: volumen total procesado (VTP), volumen del producto (VP), $\text{CD}34+/\mu\text{L}$ en sangre periférica del paciente, $\text{CD}34+/\mu\text{L}$ del producto, $\text{CD}34 \times 10^6/\text{kg}$ de peso, $\text{CMN} \times 10^6/\text{kg}$ de peso y células totales $\times 10^9$. La variable CE2 fue calculada mediante la siguiente fórmula: $\text{CD}34+/\mu\text{L}$ de producto $\times \text{VP} / \text{CD}34+/\mu\text{L}$ en SP $\times \text{VTP}$.

Resultados: Para las variables edad, peso y talla se utilizó la media y la desviación estándar. Para las demás la mediana con el rango IC. Para el análisis estadístico se utilizó el programa Stata. En un primer análisis univariante se utilizó la t-student para comparar Cobe con los dos sistemas Optia conjuntamente. La CE2 fue significativamente mayor con Optia (Optia 43.85%, Cobe 33.42%) ($p < 0.0000$). El volumen extraído fue significativamente mayor con Cobe (Optia 200 ml, Cobe 229 ml) ($p < 0.0083$). En un segundo análisis univariante se utilizó el análisis de la variancia para comparar los tres sistemas independientemente (Cobe, Optia por Cámaras y Optia Continua). La CE2 fue significativamente mayor en Optia por Cámaras comparada con Cobe (Optia Continua 37.95%, Optia por Cámaras 46.62%, Cobe 33.42%) ($p < 0.000$). El VP fue significativamente menor en Optia por Cámaras que en Cobe (Optia Continua 226.4 mL, Optia por cámaras 187.8 mL, Cobe 229.1 mL) ($p < 0.002$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables ni en el primero ni en el segundo análisis.

Conclusiones: Tres sistemas de aféresis diferentes han sido analizados de forma retrospectiva en un total de 104 procedimientos. La CE2 fue significativamente mayor en los sistemas Optia y especialmente en Optia por Cámaras y el VP significativamente menor en ambas Optias y especialmente en Optia por Cámaras. Una mayor CE2 y un menor volumen del producto son características favorables de los dos sistemas Optia Spectra.

PC-052

PREDICCIÓN DE RESULTADOS DE COLECTA DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN DONANTES SANOS TRAS ESTIMULACIÓN CON G-CSF. EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO (2008-2016)

Bailén Almorox Rebeca, Pérez Corral Ana María, Pradillo Fernández Virginia, Pascual Izquierdo Cristina, Bastos Oreiro Mariana, Gayoso Jorge, Kwon Mi, Muñoz Cristina, Balsalobre Pascual, Serrano David, Anguita Velasco Javier, Díez-Martín José Luis

H.G.U. Gregorio Marañón

Introducción: La mala movilización de progenitores hematopoyéticos

tras el empleo de factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) es infrecuente en donantes sanos (2-5%). Aunque se han descrito algunos factores que intervienen en la calidad de la movilización, en estudios con mayor tamaño muestral se ha visto que la variabilidad explicada por dichos factores no supera el 20%. El objetivo de este estudio es analizar los factores implicados en la movilización en los donantes sanos.

Métodos: Examinamos retrospectivamente las características basales y los resultados de la movilización de progenitores con G-CSF en 159 adultos sanos en nuestro centro, entre los años 2008 y 2016. Los donantes recibieron 10mcg/kg de G-CSF subcutáneo diariamente durante cuatro días. La leucoaféresis, utilizando un separador continuo (CobeSpectra y Optia®TerumoBCT), se inició en el 5º día del tratamiento con G-CSF. Los donantes se clasificaron en dos grupos: pobres movilizadores (si su recuento de progenitores fue inferior a 20.000 células CD34+/mL en el 5º día de tratamiento o si necesitaron 3 o más leucoaféresis para la colecta) y buenos movilizadores (aquellos que no cumplían ninguna de estas condiciones). Comparamos las características de ambos grupos para identificar factores relacionados con pobre movilización. El análisis estadístico se realizó con Stata/IC 13.1.

Tabla 1.

Tabla 1. Características basales y de colecta de los donantes. Variables cuantitativas, en número (%). Variables cualitativas, en mediana (rango intercuartílico, RIC).

| | Pobres movilizadores (n=16) | Buenos movilizadores (n=143) | p |
|--|-----------------------------|------------------------------|--------|
| Edad (años, mediana (RIC)) | 50.6 (44.3-62.5) | 41.7 (33.4-54.2) | 0.002 |
| Sexo (varones, %) | 6 (37%) | 81 (57%) | 0.19 |
| Comorbilidad (%) | 4 (25%) | 33 (23%) | 0.75 |
| Tratamiento crónico (%) | 5 (31%) | 37 (26%) | 0.77 |
| Valores previos a movilización: | | | |
| • Hemoglobina (g/dL, mediana (RIC)) | 13.9 (13.4-15.5) | 14.4 (13.5-15.6) | 0.39 |
| • Plaquetas (x10 ⁹ /L, mediana (RIC)) | 199.5 (171.0-221.0) | 219.0 (181.0-263.0) | 0.03 |
| • Leucocitos (x10 ⁹ /L, mediana (RIC)) | 6.5 (6.1-7.2) | 6.5 (5.7-8) | 0.5 |
| Peso (kg, mediana (RIC)) | 64 (59-74) | 75 (64-87) | 0.008 |
| G-CSF recibido (millones UI, mediana (RIC)) | 78(60-78) | 76(76-96) | 0.07 |
| Valores tras la movilización: | | | |
| • Hemoglobina (g/dL, mediana (RIC)) | 13.7 (13.1-14.8) | 14 (13-14.8) | 0.79 |
| • Plaquetas (x10 ⁹ /L, mediana (RIC)) | 192.5 (141.5-205.5) | 206.0 (171.0-249.0) | 0.019 |
| • Leucocitos (x10 ⁹ /L, mediana (RIC)) | 42.6 (32.6-50) | 49.2 (40.2-58.0) | 0.12 |
| • Células CD34+ (x10 ⁹ /L, mediana (RIC)) | 18.3 (15.8-21.8) | 81.5 (38.2-93.5) | <0.001 |
| • Células CD34+ (absolutas, mediana (RIC)) | 109.5 (93-143.5) | 331.5 (215-487) | <0.001 |
| Días de aféresis (días, mediana (RIC)) | 2.5 (2-3) | 1 (1-2) | <0.001 |
| Total CD34 colectadas (células/kg, mediana (RIC)) | 3.6 (2.9-4.3) | 5.3 (4.4-6.5) | <0.001 |
| Prendimiento: | | | |
| • Neutrófilos >500 x10 ⁹ /L (días, mediana (RIC)) | 16 (14.5-18) | 16 (15-18) | 0.98 |
| • Plaquetas >20 x10 ⁹ /L (días, mediana (RIC)) | 13 (13-23) | 15.5 (12-29) | 0.18 |

Tabla 2.

Tabla 2. Características del modelo final de regresión logística multivariable. AUC, área bajo la curva.

| | |
|--|---------|
| Número total de sujetos estudiados (N) | 154 |
| Pobres movilizadores (n) | 16 |
| Buenos movilizadores (n) | 138 |
| Significación global del modelo (p) | <0.0001 |
| Variabilidad explicada por el modelo (%) | 29.3% |
| Variables que entraron al modelo | |
| Variable | p |
| Edad | 0.049 |
| Plaquetas basales | 0.008 |
| Peso | 0.011 |
| Sexo | 0.9 |
| Valor AUC de la curva ROC | 0.864 |

Resultados: Se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos en la edad, el peso y el recuento plaquetario antes y durante la movilización (Tabla 1). Los buenos movilizadores (n=143) eran más jóvenes (41.7 vs 50.6 años, p=0.002), tenían un recuento plaquetario mayor antes (219 vs 199.5x10⁹/L, p=0.03) y después (206 vs 192.5x10⁹/L, p=0.019) de la movilización y un peso superior (75 vs 64kg, p=0.008). Para explorar un posible modelo predictivo se realizó un análisis multivariable de regresión logística. De las variables estudiadas, finalmente entraron al modelo la edad, el sexo, el peso y las plaquetas basales. Tras ajustar las posibles interacciones y variables de confusión, la edad, el peso y las plaquetas basales demostraron estar significativamente asociadas con ser buen o pobre movilizador (Tabla 2). El modelo consiguió explicar el 29.3% de la variabilidad, en concordancia con los datos previamente reportados. Estableciendo en el modelo un punto de corte que otorgase un mínimo de sensibilidad al mismo de un 80%, no se consiguió una especificidad superior al 70%. A pesar de que la celularidad colectada

(células CD34+x106/Kg) fue menor en el grupo de pobres movilizadores, no se encontraron diferencias en el prendimiento de neutrófilos y plaquetas entre ambos grupos.

Conclusiones: En este estudio sobre donantes sanos en nuestro centro, la edad, el peso y el recuento plaquetario basal se relacionaron con los resultados de movilización, en concordancia con los datos previamente reportados. Es difícil establecer un modelo predictivo de movilización en donantes sanos ya que con las variables clínicas y analíticas disponibles no es posible alcanzar una sensibilidad y especificidad suficiente y solo se puede predecir un 29% de la variabilidad. Es necesario investigar otras variables menos conocidas que puedan ser útiles a este respecto. Teipel R *et al.* Prediction of hematopoietic stem cell yield after mobilization with granulocyte-colony-stimulating factor in healthy unrelated donors. Transfusion 2015;55:2855-63.

PC-053

CATÉTER DE INSERCIÓN PERIFÉRICA (PICC): EXPERIENCIA Y MANEJO EN PACIENTES QUE RECIBEN TRASPLANTE AUTÓLOGO EN UN ÚNICO CENTRO

Martínez Roca Alexandra, Talam Forcadell Carme, Cervera Calvo Marta, Escoda Teigell Lourdes, Do Nascimento Janilson, Vallansot Rolando, Esteban Figuerola Ada, Aguinaco Culebras Reyes, Giménez Pérez Teresa, Araguás Arasanz Carmen, Sarrà Escarre Josep

Hematología, ICO-Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASP) es un procedimiento terapéutico eficaz que se emplea cada vez con mayor frecuencia en el tratamiento de las enfermedades hematológicas malignas. El manejo de estos pacientes requiere una vía central (CVC) para la administración de altas dosis de quimioterapia, nutrición parenteral, transfusiones y antibióticos. Sin embargo, el uso de los CVC conlleva riesgos. La utilización de los catéteres de inserción periférica (PICCs) se ha incrementado en años recientes, a pesar de lo cual hay muy pocos estudios en pacientes trasplantados.

Objetivos: Evaluar la seguridad, facilidad de uso y ventajas del catéter de inserción periférica en los trasplantes autólogos en nuestro centro.

Métodos: Estudio retrospectivo de los pacientes trasplantados en nuestro centro desde junio del 2013 a abril del 2016 (n=58). En 43 de ellos se colocó una PICC por un equipo especializado de enfermeras del servicio de hematología. TABLA 1.

Tabla 1.

| TABLA 1 | |
|---------------------------|-------------------------------|
| N | 58 |
| Pacientes con PICC | N=43 |
| Pacientes con CVC | N=15 |
| Sexo (mujeres/hombres) | 31/27 |
| Edad al trasplante (años) | 55 (22-69) |
| Enfermedad | Linfomas 24 MM 31 LAM 3 |
| Tiempo de las PICC (días) | Mediana 74,2 Rango 9-258 |

Resultados: No se observaron complicaciones mayores en el momento de la inserción del catéter. En los pacientes diagnosticados de MM la mayoría de las PICCs fueron colocadas justo antes del TASP, mientras que en los pacientes diagnosticados de enfermedades linfoproliferativas las PICCs ya se colocaron para administrar la quimioterapia de rescate antes del trasplante. Como complicación durante la inserción del catéter se observó un hematoma local debido a punción arterial accidental en un paciente (2,3%), y dos PICCs fueron reposicionadas por mala colocación primaria (4,6%). Como complicaciones tardías se observó: trombosis sintomática pericatóter en 3 pacientes (6,9%) e infección en relación con el catéter en cinco casos (11,6%). Se realizó aislamiento bacteriano en 4 pacientes (9,3%), St. Aureus (2 pacientes), St. Epidermidis (2 pacientes). Se observó celulitis en el punto de inserción en un paciente (2,3%). La razón principal para la retirada del catéter fue la conclusión del tratamiento en 32 pacientes (72%), infección relacionada al catéter en cuatro pacientes (9,3%), y una extracción accidental (2,3%). Ninguna PICC fue retirada por trombosis.

Conclusiones: Nuestros datos demuestran que los catéteres de inserción periférica son seguros, rápidos y eficaces para el manejo de pacientes que reciben TASP y por tanto son una buena alternativa al catéter venoso central.

Referencias

1. Bellesi S, Chiusolo P, De Pascale G, Pittiruti M, Scoppettuolo G, Metafuni E, et al. Peripherally inserted central catheters (PICCs) in the management of oncohematological patients submitted to autologous stem cell transplantation. Support Care Cancer. 2013 Feb;21(2):531-5.
2. Harter C, Ostendorf T, Bach A, Egerer G, Goldschmidt H, Ho AD. Peripherally inserted central venous catheters for autologous blood progenitor cell transplantation in patients with haematological malignancies. Support Care Cancer. 2003 Dec;11(12):790-4.

PC-054

VALOR PRONÓSTICO DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET) PRETRASPLANTE AUTÓLOGO (AUTOTPH) Y ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS (ALOTPH) EN LINFOMA DE HODGKIN (LH)

Ortiz-Maldonado Valentín, Guijarro Francisca, Rivas Alfredo, Dlouhy Iván, Gutiérrez Gonzalo, Suárez-Lledó María, Fernández-Avilés Francesc, Rovira Montserrat, Setoain Xavier, Martínez Carmen

Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: Varios estudios han mostrado que la PET+ previa al autoTPH por LH se asocia a peor supervivencia libre de progresión (SLP). Sin embargo, la información disponible en el contexto del aloTPH es muy escasa.

Métodos: Analizamos retrospectivamente el valor pronóstico de la PET pre-trasplante en una serie de 100 pacientes con LH trasplantados en una única institución en el período 2005-2015.

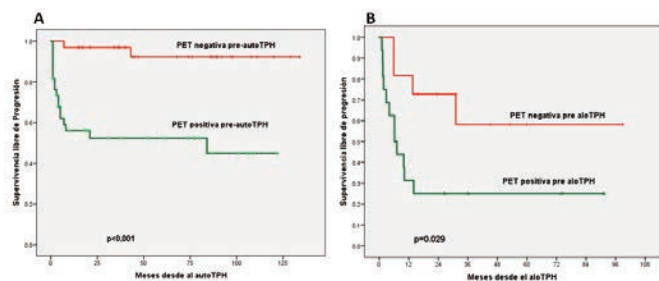


Figura 1. SLP según la PET pre-trasplante autólogo (A) o alogénico (B).

Resultados: Setenta y tres pacientes recibieron un autoTPH usando BEAM como acondicionamiento en el 97% de los casos. Al diagnóstico, el 40% presentaban un estadio Ann Arbor III-IV, 23% síntomas B, 44% enfermedad voluminosa y 64% >3 áreas ganglionares afectas. La mediana de líneas de tratamiento pre-autoTPH fue de 2 (2-5). El estatus del LH al autoTPH fue remisión completa (RC) 47%, respuesta parcial (RP) 26% y progresión 26%, con un 15% de pacientes con LH primariamente quimiorrefractario. Ningún paciente falleció a consecuencia de complicaciones del autoTPH. La PET+ pre-autoTPH se asoció significativamente a peor supervivencia global (SG) (78% vs 92%, $p < 0,001$) y SLP (52% vs 92%, $p = 0,036$) a 5 años (Figura 1A); siendo éste el único factor desfavorable que conservó significación estadística en el estudio multivariado. Veintisiete pacientes recibieron un aloTPH (96% tras autoTPH). El aloTPH se realizó a partir de donante HLA idéntico en 16 pacientes, donante con una disparidad HLA en 7, y haploidéntico en 4. Todos excepto uno recibieron acondicionamientos de intensidad reducida. La profilaxis de EICR consistió en inhibidores de calcineurina + MMF; 4 pacientes recibieron además ciclofosfamida posttrasplante y 5 ATG. El 41% de los pacientes estaban en RC, 11% en RP y el 48% en actividad de la enfermedad. Tres pacientes fallecieron por toxicidad relacionada con el trasplante (síndrome de obstrucción sinusoidal, shock séptico, y EICR + aspergilosis pulmonar). Catorce pacientes desarrollaron EICR aguda y 16 EICR crónica. Tras una mediana de seguimiento de 36 meses (1,4-103), 11 pacientes están vivos y en remisión completa. De los factores pronósticos analizados sólo la PET+ pre-aloTPH se asoció con peor

SG (33% vs 75%, $p = 0,065$) y SLP (25% vs 58%, $p = 0,029$) a los 3 años (Figura 1B).

Conclusiones: En los pacientes afectados de LH, la PET+ pre-trasplante tanto autólogo como alogénico se asocia a un mal pronóstico con una SG y SLP significativamente inferiores a aquellos que consiguen una respuesta metabólica completa previa al procedimiento.

PC-055

VALOR PRONÓSTICO DE LA 18F-FDG PET-TC EN PACIENTES CON LINFOMA SOMETIDOS A TRANSPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. RESULTADOS PRELIMINARES

Díaz Luis Gonzaga¹, López Lucía², Pérez Berta¹, Montes Carlos³, Ruano Ricardo¹, Martín Alejandro², Caballero Dolores², Tamayo Pilar⁴

¹Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario de Salamanca., ²Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Salamanca. IBSAL.,

³Servicio de Protección Radiológica. Hospital Universitario de Salamanca. IBSAL., ⁴Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario de Salamanca. IBSAL.

Introducción: El Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) se ha convertido en una opción terapéutica potencialmente curativa en pacientes con Linfoma y Mieloma. En trasplantes autólogos (Auto-TPH), la PET 18F-FDG pre-trasplante tiene alto valor predictivo, en el sentido de que un resultado positivo de la PET se asocia con altas tasas de fracasos del trasplante. En el trasplante alogénico (Alo-TPH), la PET pre-TPH parece no tener valor predictivo, debido al efecto terapéutico del injerto contra el linfoma. Sin embargo, hay evidencia de que la PET post-TPH es capaz de detectar recidivas mucho antes que la TC, lo que permitiría un manejo precoz de la inmunosupresión y la infusión precoz de linfocitos del donante en pacientes con recaída. Sobre esta base formulamos una hipótesis, según la cual la negativización de la PET post-TPH constituye un predictor de erradicación de la enfermedad, lo cual supondría una importante reducción del número de aspirados de médula ósea necesarios, así como una menor radiación recibida por el paciente, al suprimir los TC rutinarios trimestrales de seguimiento. Con este planteamiento, nuestro objetivo ha sido estudiar el papel pronóstico de la 18F-FDG PET-TC en la valoración de respuesta a tratamiento en pacientes con Linfoma Hodgkin (LH) y Linfoma no Hodgkin (LNH) sometidos a TPH, diferenciando entre Auto-TPH y Alogénico Alo-TPH.

Métodos: Estudio prospectivo de 22 pacientes (12 pacientes con 7 Auto-TPH y 5 Alo-TPH; 10 LNH con 8 Auto-TPH y 2 Alo-TPH). A cada paciente se le realizaron 3 PET-TC: Inmediatamente antes del TPH para evaluar la situación del paciente (PET0), a los 100 días para evaluar la respuesta precoz al TPH (PET1) y al año para valorar la respuesta tardía post-TPH (PET2).

Resultados: De 15 pacientes con Auto-TPH (7 LH y 8 LNH), 5 de ellos fueron PET0 positivo, manteniéndose positivos PET1 y PET2 (valor predictivo de fracaso: 100%). De 10 pacientes con PET0 negativo, se mantuvieron en respuesta metabólica completa el 100% a los 100 días. Sin embargo, el 50% de ellos mostraron PET2 positivo (50% de LH y 50% de LNH). De 7 pacientes con Alo-TPH (5 LH, 2 LNH), el 80% de LH y el 100% de LNH se mantuvieron negativos en la PET2.

Conclusiones: Según nuestros resultados preliminares, la PET-TC pre-trasplante positiva en pacientes sometidos a Auto-TPH indica mala respuesta al trasplante, tanto en pacientes con LH como con LNH. Por el contrario, una PET positiva en pacientes sometidos a Alo-TPH no es indicador de respuesta al TPH.

PC-056

MOVILIZACIÓN DE RESCATE CON CITARABINA A DOSIS INTERMEDIAS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE POBRES MOVILIZADORES

Reinoso Segura Marta¹, Pedrote Amador Begoña¹, Calderón-Cabrera Cristina¹, Martín-Sánchez Jesús¹, Pérez-Simón José Antonio², Carmona González Magdalena¹

¹HUV del Rocío. Sevilla., ²Instituto de Investigación Biomédica de Sevilla (IBIS). Universidad de Sevilla.

Introducción: Los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) pobres movilizados son en la actualidad un reto al que nos enfrentamos con relativa frecuencia. La edad avanzada, el tratamiento con lenalinomida y haber recibido un trasplante previo son algunos factores predictivos de movi-

lización dificultosa. La adición de plerixafor a los regímenes convencionales ha reducido de forma significativa los fallos de movilización en estos pacientes, pero no todos los pacientes con movilización inadecuada son candidatos a recibirlo o responden bien al mismo. Presentamos nuestra experiencia con un protocolo de movilización con citarabina a dosis intermedias que hemos puesto en marcha en nuestro servicio en el último año para este subgrupo de pacientes.

Métodos: Del total de 33 pacientes diagnosticados de MM candidatos a trasplante autólogo (TASPE) en nuestro centro durante el periodo comprendido entre enero-2015 y abril-2016, 4 pacientes (12%) presentaron uno o dos fallos de movilización previos y recibieron citarabina 400mg/m²x2-3 días + G-SCF a dosis de 10-12mcg/kg/día desde el día + 7 post quimioterapia. Se analizaron características clínicas basales, situación de la enfermedad en el momento de la movilización, líneas de tratamiento recibidas, número de movilizaciones previas, CD34+ circulantes el primer día de aféresis así como celularidad obtenida en el producto a infundir.

Tabla 1.

| E | S | Diagnóstico | Situación enfermedad | Líneas previas | Movilizaciones previas | Movilización exitosa | CD34+ circulantes primer día de aféresis | CD34+ obtenidas | Nº Aféresis |
|----|---|---------------------------|----------------------|-------------------|--|---------------------------------------|--|----------------------------|-------------|
| 60 | V | MM IgA Lambda IIA ISS 3 | RP | 2 | 1º, Filgrastim (no se administra plerixafor por CD34+ circulantes < 1x10 ⁶ /L) | Citarabina + Filgrastim | 8 x 10 ⁶ /L | 3,61 x 10 ⁶ /Kg | 3 |
| 65 | M | MM IgA kappa IIA ISS 3 | RP | 7, incluido TASPE | 1º, Ciclofosfamida + Lenograstim + Plerixafor | Citarabina + Lenograstim | 39 x 10 ⁶ /L | 3,1 x 10 ⁶ /Kg | 2 |
| 67 | V | MM cadenas ligeras lambda | RC estricta | 1 | 1º, Lenograstim 2º, Ciclofosfamida + Lenograstim (no se administra plerixafor por CD34+ circulantes < 1x10 ⁶ /L) | Citarabina + Lenograstim + Plerixafor | 18 x 10 ⁶ /L | 4,8 x 10 ⁶ /Kg | 2 |
| 62 | V | MM IgA Kappa IIA ISS2 | RP | 2 | 1º, Filgrastim. 2º, Ciclofosfamida + Filgrastim + Plerixafor (se realizan 2 aféresis con recolección insuficiente). | Citarabina + Lenograstim | 40 x 10 ⁶ /L | 4,6 x 10 ⁶ /Kg | 1 |

Resultados: De los 4 pacientes, con edad media de 63 años (60-67), tres habían recibido tratamiento con lenalidomida dentro del esquema terapéutico para su enfermedad de base (menos de 4 ciclos). En uno de ellos el único factor de riesgo para una mala movilización fue la edad avanzada. Los cuatro presentaron buena movilización con citarabina, siendo la media de CD34+ circulantes el primer día de aféresis de 26.26 x10⁶/L (8-40), aunque uno de ellos requirió tratamiento anticipado con plerixaforx1 día. El número medio de aféresis requeridas para la recolección de progenitores hematopoyéticos fue 2 (1-3), con una cifra media de CD34+ obtenidos de 4.02x10⁶/Kg (3.1-4.8).

Conclusiones: La movilización con citarabina a dosis intermedias ha permitido rescatar un subgrupo de pacientes con Mieloma Múltiple pobres movilizadores, demostrando ser un régimen seguro y eficaz.

PC-057

TRATAMIENTO ANTICIPADO CON PLERIXAFOR EN POBRES MOVILIZADORES. EXPERIENCIA DEL GRUPO GALLEGO DE HEMOPATÍAS

Albo Lopez Carmen¹, Andon Saavedra Concepcion², Gonzalez Perez Marta Sonia³, Lavilla Rubira Esperanza⁴, Del Rio Garma Julio⁵, Galego Garcia Andrea⁶, Vilariño Lopez Dolores³, Cobas Freire Angeles⁴, Sastre Moral Jose Luis⁵, Ares Gomez Carmen¹, Dios Loureiro Ana Maria⁷

¹Complejo Hospitalario Universitario De Vigo, ²Complejo Hospitalario Universitario De A Coruña, ³Complejo Hospitalario Universitario De Santiago, ⁴Hospital Universitario Lucus Augusti, ⁵Complejo Hospitalario De Ourense, ⁶Complejo Hospitalario Universitario De A Coruña, ⁷Complejo Hospitalario De Pontevedra

Introducción: Una proporción significativa de pacientes, entre un 5-25%, con linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de Hodgkin (LH) o Mieloma Múltiple (MM) no movilizan o tienen una movilización subóptima con regímenes convencionales de movilización. Presentamos nuestra experiencia con el uso de plerixafor en terapia anticipada si se demostraban pobres movilizadores.

Métodos: Recogimos retrospectivamente datos de 61 pacientes, de enero de 2013 a diciembre de 2015, en 5 hospitales. Resultaron válidos para el análisis 52. Los diagnósticos fueron LNH en 26 casos, LH en 3, MM en 18 y otros 3 casos. Se asoció plerixafor a la movilización cuando tras G-CSF las células CD34+ en SP eran: 1)<10/μL en sangre el día programado para iniciar aféresis o 2)<1x10⁶/kg tras la primera aféresis.

Resultados: Edad mediana 54 años (15-65). La razón para asociar plerixafor fue: bajo recuento de CD34+ en sangre en 46 pacientes (75%) y

pobre colección en el primer día de aféresis en 16. La mediana de inyecciones fue 2 (1-3). La mediana de células CD34+ el día de previsto para aféresis fue 5,07/μL (0-15,74). El 46% de los pacientes retrasaron el inicio de aféresis a la primera administración de plerixafor, cuando el recuento de células CD34+ había aumentado a 17,96/μL (0,77-80,7). Se recogieron una mediana de 3,16x10⁶ células CD34+/kg (0-10,57) con una mediana de 2 aféresis (1-4). Tras la 1ª dosis de plerixafor la mediana de recolección fue de 1.75 células CD34+/kg y >2x10⁶ células CD34+/kg se alcanzaron en 41 pacientes (67%). Todos los pacientes con CD34 en SP entre 5-10/μL tras la administración de plerixafor recogieron células suficientes para trasplante. Se produjeron 5 fallos de movilización (9%) todos ellos con CD34 en SP<5/μL tras plerixafor. Ningún paciente requirió ajuste de dosis. No se observaron efectos adversos secundarios a plerixafor. El 77% de los pacientes han conseguido celularidad suficiente para trasplante y un 30% celularidad suficiente para 2 trasplantes en 1-2 fésesis.

Conclusiones: Los resultados demuestran que plerixafor es seguro y activo en movilización y su uso en tratamiento anticipado puede no eliminar por completo la necesidad de una segunda movilización pero esta estrategia parece más eficiente y se debe considerar en pacientes comprobados pobres movilizadores para optimizar los resultados, evitar demoras en la realización del trasplante y reducir el consumo de otros recursos hospitalarios.

PC-058

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA: EXPERIENCIA EN CENTRO DE SEGUNDO NIVEL

Vázquez-Pastor Jiménez Isabel, Palma Vallellano Jose Antonio, Zapata Bautista Rocío, Ruiz Cobo María Antonia, Skiredj Yasmina, Ramírez García Susana, Gil Espárraga Encarnación, Gómez Correcha Karoll, Rodríguez Juan Nicolás

Hospital Juan Ramón Jiménez

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) nos permite sustituir la hematopoyesis de los pacientes tras administrar un tratamiento quimio y/o radioterápico lo suficientemente intenso como para destruir la médula ósea. Exponemos la experiencia en nuestro hospital de los TASPE realizados en los dos últimos durante los cuales se ha llevado a cabo casi la mitad de la actividad trasplantadora desde que se iniciara la misma en 2006.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de los TASPE realizados desde enero de 2014 a diciembre de 2015. Se efectuaron un total de 39 procedimientos, de los cuales correspondían a linfoma no Hodgkin (LNH) 17 (43.6%), a linfoma Hodgkin (LH) 5 (12.8%) y a mieloma múltiple (MM) 17 (43.6%). La relación hombre/mujer fue 25/14 con una mediana de edad de 51 años (23-67). Al trasplante, de los casos de MM: enfermedad estable 1 (5.9%), enfermedad en progresión 3 (17.6%), respuesta parcial (RP) 9 (52.9%), muy buena respuesta parcial (MBRP) 2 (11.8%) y respuesta completa (RC) 2 (11.8%); de los casos de LNH: RP 12 (70.6%) y RC 5 (29.4%); de los casos de LH: RP 2 (40%) y RC 3 (60%). El 92.3% presentaban un índice Karnofsky superior al 80%. Para la movilización de progenitores hematopoyéticos se empleó: factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) en el 28.2%, QT más G-CSF en el 59% y G-CSF más plerixafor en el 12.8%. En el acondicionamiento se emplearon los siguientes protocolos: MEL 200 o MEL 140 (3 casos con insuficiencia renal) en MM y BEAM en LNH y LH. En el 92.3% fueron suficientes una o dos sesiones de aféresis, la mediana de CD34+ recolectados fue 7.04x10⁶/Kg (2.31-13.90) y de infundidos 4.7x10⁶/Kg (2.31-13.90); 24 pacientes (61.5%) presentaron algún tipo de reacción asociada a la infusión, principalmente sensación de calor y molestias faríngeas. La mediana de la estancia hospitalaria fue de 22 días (14-42), presentando como complicaciones: mucositis en el 76.9% (el 53.2% grado I-II de la OMS), náuseas o vómitos en el 48.7%, neutropenia febril sin aislamiento microbiológico en el 43.6%, diarrea en el 17.9% e infección de catéter venoso central en el 12.8%. La medianas de recuperación hemoperiférica: >500 NT/mm³ 11 días (9-14), >1000 NT/mm³ 12 días (10-19), >20000 plaquetas/mm³ 12 días (7-31), >50000 plaquetas/mm³ 14 días (7-38). No hubo éxitos en relación al procedimiento aunque 4 pacientes fallecieron por causas relacionadas con la progresión de la enfermedad tras TASPE. La mediana de seguimiento fue 11 meses, con una supervivencia libre de progresión media de 17.01 meses (13.95-20.07) y mediana de 18.00 (11.78-20.07) con IC 95%.

Conclusiones: Se trata de un procedimiento bien tolerado con escasa morbimortalidad y nuestros resultados sobre supervivencia son similares

a los publicados en la literatura, sin embargo comparando con ésta no tenemos experiencia trasplantadora en leucemia mieloides agudas, por lo que en un futuro habría que revisar que pacientes con este diagnóstico se beneficiarían de un TASPE.

PC-059

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN HEMODIÁLISIS CON ACONDICIONAMIENTO MELFALAN 140MG/M². EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Moya Arnao María, Cabañas Perianes Valentín, Sánchez Salinas Andrés, Blanquer Blanquer Miguel, Martínez Marín Amelia, Fernández Poveda Elena, Ramón Mitat Alina, Berenguer Piqueras Mercedes, Moreno Belmonte María José, Monserrat Col Jorge, García Hernández Ana María, Pérez López Raúl, Salido Fiérez Eduardo, García Candel Faustino, Melero Amor Antonia, Gómez Espuch Joaquín, Labbadia Francesca, Cerezo Machado Juan José, Martínez García Ana Belén, Moraleda Jiménez José María

Hospital Clínico Universitario Virgen De La Arrixaca-Imib, Universidad De Murcia.

Introducción: El trasplante autólogo (TASPE) con Melfalán 200mg/m² es el estándar de elección en pacientes con Mieloma Múltiple (MM) de nuevo diagnóstico candidatos a trasplante tras esquema de inducción con VTD y mantenimiento post-trasplante, con una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 56.1 meses. En pacientes con comorbilidades el acondicionamiento con Melfalán 140mg/m² es un régimen aceptado que aporta menor toxicidad con una tasa de respuestas similar, pero con una disminución de la SLP según algunas publicaciones. El objetivo de este estudio es describir la respuesta y toxicidad relacionada con el empleo de Melfalán 140mg/m² como acondicionamiento en el trasplante autólogo de los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple en régimen de hemodiálisis.

Tabla 1.

| | Edad (años) | Tipo MM | ISS | DS | FISH | Inducción | Respuesta Pre-TASPE | > 20000 Plaquetas (días) | > 500 Neutrófilos (días) |
|---|-------------|----------------|-----|-------|---------------------------|-----------|---------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 | 62 | IgD Lambda | II | III B | Sin alteraciones | VTD x 6 | RC | 12 | 10 |
| 2 | 49 | IgG Kappa | III | III B | Hiperdiploidía | VAD x 6 | RP | 13 | 13 |
| 3 | 54 | IgA Lambda | III | III B | Delección p53 (17p13) 11% | PAD x 5 | RC | 10 | 11 |
| 4 | 47 | CL Lambda, BI+ | II | II B | Sin alteraciones | VD x 10 | RP | 12 | 11 |
| 5 | 45 | IgG Kappa | III | II B | Rptura (14q32) 21.1% | VTD x 6 | RP | 9 | 11 |

Tabla 2.

| | Respuesta Post-TASPE | Seguimiento Post-TASPE (meses) | Progresión | SLP post-TASPE (meses) | SLP (meses) | Mortalidad | SG Post-TASPE (meses) | SG (meses) |
|---|----------------------|--------------------------------|------------|------------------------|-------------|-----------------|-----------------------|------------|
| 1 | RC | 88 | SI | 28 | 40 | SI (Sepsis) | 47 | 58 |
| 2 | RP | 119 | SI | 26 | 39 | SI (Progresión) | 60 | 74 |
| 3 | RC | 83 | NO | 83 | 86 | NO | 83 | 88 |
| 4 | RP | 58 | SI | 54 | 67 | NO | 58 | 85 |
| 5 | RC | 6 | NO | 6 | 11 | NO | 6 | 12 |

Métodos: Se recogieron todos los pacientes con MM de nuevo diagnóstico en régimen de hemodiálisis tras finalizar la inducción sometidos a TASPE desde el 2005 hasta el 2016. El esquema de acondicionamiento empleado fue Melfalán 140mg/m², en dosis única, el día -2. Las sesiones de hemodiálisis se realizaron los días -3 y -1, continuando posteriormente con régimen de tres sesiones semanales (M-J-S), con sesiones adicionales en función del requerimiento del paciente. Todos los casos recibieron profilaxis antiinfecciosa con aciclovir y fluconazol.

Resultados: Se realizaron 5 TASPE a 5 pacientes, cuyos datos demográficos así como las características biológicas de la enfermedad se presentan en la tabla 1. La respuesta global pre-TASPE fue de 100% (25% RC y 75% RP). La mediana de células CD34+ infundidas fue de 4,2x10⁶/kg (2,64-4,31). Todos los pacientes recibieron factor de crecimiento, con una mediana de injerto de neutrófilos de 11 días y de plaquetas de 12 días. Los efectos adversos más frecuentes fueron la mucositis grado 3-4, la fiebre neutropénica sin foco y la infección por virus respiratorios. La tasa de respuestas post-trasplante fue de 100% (60% RC, 40% RP). La tasa de mortalidad en el día +100 fue de 0%. La mediana de SLP fue de 53.5 meses y la SG no se ha alcanzado hasta la fecha. Con una mediana de seguimiento de 83 meses, la SLP post-TASPE fue de 28 meses, no habiéndose alcanzado la SG post-TASPE (Tabla 2).

Tabla 3.



Conclusión: En este grupo de pacientes con insuficiencia renal terminal candidatos a intensificación y TASPE, disminuir la intensidad del acondicionamiento del TASPE ha permitido evitar la mortalidad precoz relacionada con el trasplante y mantener un perfil de toxicidad tolerable. Por otro lado esta disminución no ha afectado a los resultados del trasplante en términos de consolidación de la respuesta global ni de la mediana de SLP de nuestra serie, similar a la del estándar de elección con Mel 200mg/m², aunque se precisaría una serie más grande para confirmar estos datos.

PC-060

QUIMIOTERAPIA DE ACONDICIONAMIENTO CON BORTEZOMIB Y MELFALAN 200 EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A AUTO-TPH. EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO

De Miguel Llorente Dunia¹, Morales Sanz Dolores¹, Fernandez Maqueda Cristina¹, Golbano Lopez Nuria¹, Diaz Morfa Miguel², Subira Perez Dolores², Vazquez Ramo Alejandro¹, Herrero Martin Sonia¹, Pinedo Albiz Blanca¹, Arbeteta Juanis Jaime³

¹Hospital Universitario De Guadalajara, ²Hospital Universitario De Guadalajara, ³Hug

Introducción: La combinación de bortezomib y melfalan a altas dosis (AD) es una estrategia atractiva para mejorar la eficacia de los regímenes de acondicionamiento en el auto-TPH en pacientes con mieloma múltiple (MM). Seguimos el esquema del grupo francés de MM (IFM) (Blood 7 Jan 2010, 115 (1); 32-36).

Métodos: Entre Febrero de 2010 y Mayo de 2016, 30 pacientes [19 Hombres, mediana edad 59 años (34-73)] diagnosticados de MM fueron sometidos a un auto-TPH recibiendo como quimioterapia de acondicionamiento el esquema Bor-MEL200. El Bortezomib fue administrado S.C. a dosis de 1mg/m² los días -6, -3, 1, y 4. El Melfalan se administró IV a dosis de 200mg/m² en el día -2. Todos los pacientes, habían recibido como QT de inducción (V-CFM-Dexa) entre 6-8 ciclos/21 días. En el momento del TPH, el 80% de los pacientes habían alcanzado una RP, 8% MBRP, 12% RC. La mediana de CPSP infundidas fue de 2.83x10⁶ CD34+/kg (1.97-4.39).

Resultados: No hubo fallo en el injerto. La mediana de tiempo hasta la recuperación de neutrófilos (=0.5x10⁹/L) fue de 11 días (11-13) y de plaquetas (=20x10⁹/L) 13 días (11-18). El tiempo medio de ingreso fue de 27.5 días (21-25). Hubo 2 muertes precoces: una en el día +11 por can-

didiasis (*C. glabrata*) y otra en el día +15 causada por una sepsis por *Enterobacter* sp. Otras complicaciones registradas fueron: 1) Infecciones (51% pacientes): bacteriemias documentadas: 4 *Staphylococcus epidermidis*, 1 *Enterococcus faecalis*, 1 *Pseudomonas aeruginosa*. 1 Diarrea por *Salmonella* y 1 neumonía; 2) Mucositis: Grado 4 (10% que requirieron NPT.; Grado 1-2 (diarrea, mucositis oral) 55%. La neuropatía periférica presente en el momento del TPH en un paciente, no empeoró tras el BORMEL. En el momento de presentar los datos, la mediana de tiempo de seguimiento fue de 30 meses (6-76). La SG es del 75%. 2 pacientes progresaron a los 3 y 9 meses del TPH, y fallecieron por progresión del MM. La evaluación de la respuesta a los 100 días del TPH, mejoró sobre el basal en 35% de los pacientes.

Conclusiones: En nuestra experiencia, el empleo de Bortezomid combinado al Melfalan AD es un régimen seguro. No empeora la NP existente, ni se registraron nuevos casos. No retrasa la recuperación de la cifra de plaquetas, ni incrementa el soporte trasfusional.

PC-061

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS CON LINFOMA NO HODGKIN. EXPERIENCIA EN UN SOLO CENTRO

García Boyero Raimundo, Lancharro Anchel Aima, Clavel Piá Juana, Gascón Buj Adriana, Mas Esteve María, Linares Latorre Dolores, Blanquer Cots Amando, Cañigral Ortiz Carolina, Donato Martín Eva, Almela Rambla Salvador, Gimeno Brosel María Teresa, Serrano Picazo Luis, Fernández-Delgado Momparler Manuel, Viciano Delibano Elena, Cañigral Ferrando Guillermo

Hospital General de Castellón

Introducción: La administración de altas dosis de quimioterapia seguidas de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) tiene un papel importante en las recaídas de los Linfomas No Hodgkin (LNH). Muchos pacientes no son candidatos a estos tratamientos debido a su edad avanzada. Nuestro objetivo es analizar la eficacia y seguridad del TAPH en nuestros pacientes con LNH con edad avanzada (>60 años).

Métodos: De mayo de 1998 a mayo de 2016 se realizaron en nuestro centro 188 TAPH, de los cuales 55 casos fueron LNH y 16 de ellos fueron mayores de 60 años. Dentro de este subgrupo, 2 fueron LNH-T y 14 LNH-B. Las características de los pacientes se recogen en la *tabla 1*. En todos ellos la fuente fue sangre periférica y la media de células CD34+ infundidas fue 3,61 x10⁶ células CD34+/Kg (2,41-7,86). El esquema de acondicionamiento fue BEAM en 100% de los casos y se realizó soporte con G-CSF desde el día +5. Se realizó un análisis descriptivo recogiendo datos demográficos, clínico-analíticos, y de respuesta. Se evaluó la toxicidad temprana del procedimiento según los criterios de la OMS, la incidencia de neutropenia febril y su etiología, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). El análisis de los resultados se realizó con el paquete estadístico SPSS v.20. Utilizamos el test de Log Rank para estimar las diferencias con el grupo de pacientes menores de 60 años y el análisis de la SG y SLP se realizó por método de Kaplan Meier.

Tabla 1.

| Tabla 1. Características demográficas | |
|---------------------------------------|--------------|
| Pacientes (n) | 16 |
| Edad mediana | 63.5 (60-67) |
| Sexo | n (%) |
| Hombres | 13 (81) |
| Mujeres | 3 (19) |
| Histología | n (%) |
| LDCGB | 8 (50) |
| LCM | 5 (31) |
| LF | 1 (6.3) |
| Status de la enfermedad | n (%) |
| RC | 8 (50) |
| RP/Quimiosensibilidad | 8 (50) |
| ECOG ≤ 1 | 16 (100) |
| Profilaxis | n (%) |
| Antibacteriana (Quinolona) | 14 (84%) |
| Antifúngica (Fluconazol) | 15 (51%) |
| Palifermin | 10 (62%) |

LDCGB: Linfoma difuso célula grande B; LCM: Linfoma células del manto; LF: Linfoma Folicular; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial

Resultados: No hubo muertes relacionadas con el procedimiento. La toxicidad más frecuente fue mucositis 87% (grado =2: 44%); toxicidad digestiva 80% (grado =2: 31%); hepática 25% (grado =2: 19%), con 1 caso de enfermedad venooclusiva hepática de grado leve. El 100% presentaron neutropenia febril. De ellos, 31% (5) tuvieron documentación microbiológica: 4 bacteriemias (1 Bacilo gram negativo y 3 gram positivos) y una infección intestinal por *Campylobacter jejuni*. El tiempo medio de recuperación de neutrófilos (>500) y plaquetas (>20.000) fue 11 y 14 días respectivamente. La mediana de días de ingreso post-infusión fue 21 (14-44). La mediana de SG fue 35 meses, con 48% de supervivientes a los 3 años y 32% a los 8. La SLP fue 27 meses (35% y 17.5% a más de 4 y 8 años respectivamente). No hubieron diferencias estadísticamente significativas en SG comparando con los menores de 60 años ($p=0,76$).

Conclusiones: El TAPH ha demostrado tener aceptable toxicidad y seguridad para los pacientes mayores de 60 años con LNH en nuestra cohorte. No hemos encontrado diferencias en cuanto a SG con respecto a los pacientes más jóvenes (<60 años). Es importante realizar una adecuada selección de aquellos casos, sin comorbilidades relevantes, que puedan beneficiarse de este procedimiento, mejorando así el pronóstico de estos pacientes.

PC-062

EVALUACIÓN DEL IMPACTO DEL PERFIL HLA DEL DONANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (CPH) EN SOPORTE TRANSFUSIONAL

Juncal Clara¹, Leal Pereira Carla¹, Mendes Laura¹, Palricas Costa Ana¹, Garção Ana¹, Rodrigues Anabela¹, Alves Daniela², Lourenço Fernanda², Moreno Raul², Martins Carlos², Forjaz Lacerda João², Alves Do Carmo José²

¹Serviço de Imuno-Hemoterapia, Centro Hospitalar Lisboa Norte/Hospital de Santa Maria -Lisboa, Portugal, ²Unidade de Transplante de Medula Óssea, Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte/Hospital de Santa Maria -Lisboa, Portugal

La Unidad de Trasplante (tx) de CPH, es uno de los mayores consumidores de concentrados de eritrocitos (CE) y de plaquetas (CP). La disminución de la natalidad cambió el perfil del donante en AloTx, habiendo sido el Tx de donante familiar (DR) ultrapasado por el de donante no relacionado (DNR). El *gold-standard* es un par donante/receptor completamente compatible, siendo obligatorio definir las estrategias para la selección del mejor donante cuando esto no es posible. Analizamos el soporte transfusional en los últimos 5 años, entre los días 0 y +30, en el sentido de: (1) calcular los consumos de CE y CP en los trasplantes DR c/ compatibilidad completa; (2) comparar esos consumos con los de los Tx DNR invocando otras variables analizables; (3) evaluar eventuales diferencias, en el grupo de los DNR, entre los Match (M) y Missmatch (MM). Evaluamos los dos grupos principales, excluyendo p/ efectos de consumo, el Tx c/ células de cordón en DNR y los haploTx en DR. En los Tx DNR (96), mayoritariamente con leucemia, LNH y mieloma, la fuente celular fue: 59% c/PBSC, 38% c/MO y 2,1% c/cordón; solo 33% eran compatibles en sistema ABO; 55.2% trasplantados en RC, 32.3% con EP. En el sistema HLA, 44,8% eran M y 55,2% MM. En el grupo de MM, 81,1% tenían compatibilidad 9/10; 13,2% 8/10: 3,8% 7/10: 1,9% 6/10. en el grupo de Tx DR compatible (78), existió prevalencia semejante en los diagnósticos mayoritarios y solo un caso c/MO; 64,1% ABO compatibles; 43,6% trasplantados en RC, 48,7% c/EP, 2,6% con RP y 5,1% no definidos; 46% recibieron acondicionamiento c/ RIC y 30,8% c/ régimen mieloablativo. En los Tx de DNR e DR se verificaron diferencias en los valores medianos de consumo de CP (11 vs 5 respectivamente), c/ mediana de CE igual (4). En los Tx de DNR fue posible establecer una diferencia valorable en los locus DQB1, en la asociación A+DQR1 relativamente a los CP, y en la asociación A+B en los dos componentes (CE, CP). Está establecida una relación inequívoca entre el outcome c/ el estatus pre-Tx, la edad del receptor y el grado de incompatibilidad HLA. Existe asociación directa entre locus específicos y el riesgo de mortalidad, difiriendo las conclusiones relativamente a los alelos, mismo en las grandes series. Concluimos que relativamente al consumo transfusional en los grupos principales, los Tx de DRN fueron asociados a un mayor consumo de CO; En los Tx de DNR, los resultados reflejan una asociación posible c/ el grado de incompatibilidad HLA. Esta asociación solo podrá ser confirmada por estudios multicéntricos.

PC-063

BÚSQUEDA DE DONANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS NO EMPARENTADO EN PACIENTES CON HEMOPATÍAS SIN DONANTE FAMILIAR COMPATIBLE. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Segado Poveda Alejandra, Blanco Bandera Sara, Goterris Vicedo Rosa, Pérez Martínez Ariadna, Hernández Boluda Juan Carlos, Solano Vercet Carlos, Arbona Castaño Cristina

Hospital Clínico Valencia

Objetivos: Más de la mitad de los pacientes con enfermedades hematológicas que requieren un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos carecen de donante familiar HLA idéntico. En esta situación, hasta la actualidad, la búsqueda de un donante no emparentado (DNE) (adulto o sangre de cordón) suele ser la opción indicada. A continuación describimos la experiencia con la búsqueda de donante no familiar en nuestro centro.

Métodos: Entre septiembre/95 y marzo/16 se activó la búsqueda de un DNE para 263 pacientes. La mediana de edad de los pacientes fue de 46 años (rango: 0,4-69), un 10% eran menores de 18 años y un 60% varones. Los diagnósticos fueron: leucemia aguda mieloblástica (n=67), leucemia aguda linfoblástica (n=43), linfoma no Hodgkin (n=60), leucemia linfática crónica/prolinfocítica (n=23), linfoma Hodgkin (n=13), mieloma múltiple (n=14), leucemia mieloide crónica (n=15), síndrome mieloproliferativo Filadelfia negativo (n=9), síndrome mielodisplásico (n=8), aplasia medular/hemoglobinuria paroxística nocturna (n=6), otros (n=5). La situación de enfermedad en neoplasias hematológicas fue: 1ª RC (n=77), >2ª RC (n=49), RP (n=46) y refractariedad (n=82). El tipo de donante solicitado al inicio de la búsqueda fue adulto (n=110), sangre de cordón umbilical (n=7) y ambas opciones (n=146).

Resultados: Se localizó un donante compatible en 197 pacientes (76% de la serie) tras una mediana de 44 días (rango: 1-847) desde la activación de la búsqueda. El grado de compatibilidad de los donantes adultos (no disponible en 7 casos) fue: identidad HLA completa (8/8: n=49, 10/10: n=37); una diferencia HLA (7/8: n=12, 9/10: n=31); menor grado de compatibilidad (n=13). El grado de compatibilidad de las unidades de sangre de cordón fue: identidad >=4/6 (n=48). Se trasplantaron un total de 151 pacientes (57%), 103 de donante adulto y 48 de sangre de cordón umbilical. La mediana de tiempo entre la activación de la búsqueda y el trasplante fue de 4 meses (rango: 0,7-29) y entre la localización del donante y el trasplante de 70 días (rango: 5-412), siendo de 45 días para la sangre de cordón y 76 días para un donante adulto. Hubo 108 cancelaciones de la búsqueda del DNE (41% del total) por los siguientes motivos: mal estado clínico del paciente (n=63), realización de un trasplante haploidéntico (n=20), el centro de trasplante no considera apto el donante (n=9), normativa del registro (n=8) y pérdida de indicación de trasplante (n=8). La mediana de tiempo desde el inicio de la búsqueda hasta su cancelación fue de 4,5 meses (rango: 0,3-53). En el momento del análisis, la mediana de seguimiento de los 263 pacientes es de 17 meses. La supervivencia de la serie a los 5 años es del 37% y del 43% para aquellos pacientes que se trasplantan del DNE.

Conclusiones: El 76% de las búsquedas iniciadas en nuestro centro permitió la localización de un DNE con un grado de compatibilidad HLA adecuado. Con todo, solo un 57% de los pacientes para los que se inició la búsqueda fueron finalmente trasplantados, siendo el deterioro clínico del paciente la causa más frecuente de cancelación del procedimiento.

PC-064

TRASPLANTE ALOGÉNICO CON ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA EN NEOPLASIAS LINFOIDES MADURAS CON ENFERMEDAD ACTIVA: IMPORTANCIA DE LA RESPUESTA AL TRASPLANTE Y PAPEL DEL EFECTO INJERTO CONTRA LINFOMA

Cabrero Monica, Pérez-López Estefanía, Martín Alejandro, López-Corral Lucía, Alonso Sara, Martín Ana África, Vázquez Lourdes, López-Godino Oriana, Arratibel Nerea, Baile Mónica, Gutiérrez Norma, González Marcos, García-Sanz Ramón, Caballero Dolores

Hospital Universitario Salamanca

Introducción: El trasplante alogénico (AloTPH) es una estrategia curativa en neoplasias linfoides maduras (NLM) de mal pronóstico, como refractarios a quimioterapia (QT) o en recaída tras trasplante autólogo (TASPE). En muchos casos no es posible alcanzar la remisión completa (RC) y debe plantearse en AloTPH en situación de respuesta subóptima. Nuestro objetivo es evaluar la eficacia del AloTPH en estos pacientes y

analizar la mejor estrategia en cada subgrupo histológico en función de la eficacia del efecto injerto contra linfoma (EICL).

Imagen 1: SG en la serie global de pacientes con neoplasias linfoides maduras que reciben un AloTPH en situación de enfermedad activa (a), y SG en función del diagnóstico (b).

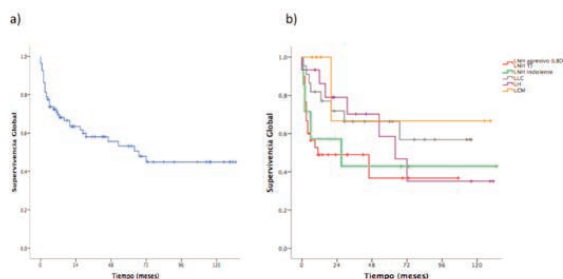


Imagen 2: Factores con influencia en SG en la serie global (a: Respuesta pretrasplante, b: EICH aguda, c: RC al día +100 tras landmark análisis) y en los SLP indolentes (d: desarrollo de EICH c)

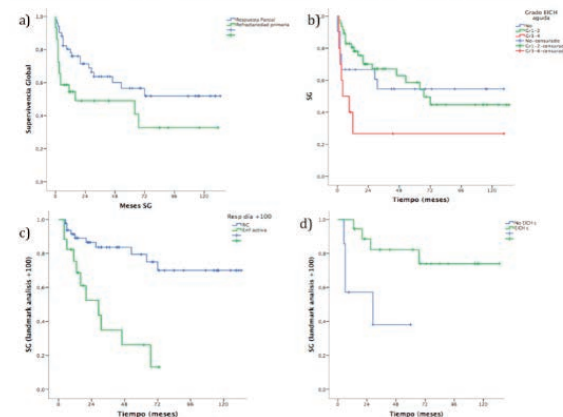


Figura 1.

Tabla 1.

Tabla 1: Características de los pacientes

| CARACTERÍSTICA | N (%) / Mediana (Rango) |
|------------------------------------|-------------------------|
| Edad: mediana (rango) | 52 (16-67) |
| Diagnóstico | |
| LLC | 22 (27%) |
| LBDCG | 17 (21%) |
| LNH indolente (LF, LNH MALT) | 7 (9%) |
| L. indolente transformado a LBDCG | 2 (3%) |
| L. Hodgkin (LH) | 15 (19%) |
| LNH T | 11 (14%) |
| LNH células del manto (LCM) | 6 (7%) |
| Tiempo Dco-AloTPH: mediana (rango) | 22 meses (4-252) |
| Líneas previas tto | |
| 1-2 | 24 (30%) |
| 3 o más | 56 (70%) |
| TASPE previo | 28 (35%) |
| Situación al AloTPH | |
| RP | 51 (64%) |
| <RP (quimiorrefractarios) | 29 (36%) |
| ECOG preAloTPH | |
| >1 | 18 (23%) |
| Sorror | 18 (23%) |
| Donante emparentado | 61 (76%) |
| Fuente progenitores SP | 74 (93%) |
| Acondicionamiento | |
| FluMeI | 69 (86%) |
| Profilaxis EICH | |
| CSPA/Tacro + MTX | 39 (49%) |
| Tacro + Sirolimus | 27 (34%) |

Métodos: Estudio retrospectivo realizado en pacientes con enfermedad activa definida como respuesta parcial (RP) o menor (<RP) del total de 142 AloTPH realizados en NLM en nuestro centro, analizando resultados de supervivencia global (SG) y factores pronósticos.

Resultados: Seleccionamos 80 pacientes (51 (64%) RP, 29 (36%) <RP), con una mediana de seguimiento de 40 meses y cuyas principales características se detallan en la tabla 1. Tras el AloTPH, todos los pacientes injertaron. La incidencia global de EICHa fue 71% (EICHa 3-4:12%) y el 66% (n=43) de pac vivos al día +100 desarrollaron EICHc (21% EICHc grave), apareciendo tras la progresión en 23 casos. La tasa de RC al +100 fue 61%. En 32 pacientes (40%) se constató progresión, alcanzando 11 de ellos RC posterior. La mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) global de la serie fue 16% (n=13), y la 1ª causa de éxitus

fue la progresión (n=20, 57%). La SG a 60m fue del 53% (LNH agresivos (LBDCG+LNHT) 37%, LNH indolentes 43%, LLC 66%, LH 59%; LCM 67%), imagen 1. Los factores con influencia significativa en la SG fueron la respuesta preAloTPH (SG 60m 57% vs 49% en RP vs <RP; p=0.038) y el desarrollo de EICHa (SG 60m 54% vs 58% vs 27% para no, gr1-2 y gr3-4; p=0.039). En un landmark análisis de pac vivos al +100 observamos que alcanzar RC al +100 (79% vs 26%; p=0.000) tiene influencia significativa en la SG a 60m, mientras que el desarrollo de EICHC también se asocia a mejor SG (70% vs 58%; p=0.17) (Imagen 2). En un análisis por subtipos histológicos observamos que la RC al +100 es el principal factor pronóstico en LNH agresivos, sin observar influencia del desarrollo de EICHC, mientras que en LNH indolentes y LLC el desarrollo de EICHC influye positivamente en la SG (SG 60m 82% vs 38%; p=0.015).

Conclusiones: El AloTPH ofrece una opción curativa en pacientes con NLM que no alcanzan RC con QT. En LNH agresivos la RC al +100 es crucial, por lo que debería optimizarse el acondicionamiento. Sin embargo en los LNH indolentes, el EICL es el factor más importante a la hora de conseguir largas SG.

PC-065

ANÁLISIS RETROSPECTIVO DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO EN LINFOMAS NO HODGKIN EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO

Novelli Silvana¹, Caballero Ana Carolina¹, Picleanu Anna², Esquirol Albert¹, Garcia Irene¹, Monter Anna¹, Martino Rodrigo¹, Sierra Jorge¹, Briones Javier¹

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, ²Hospital Filantropia, Craiova-Rumania

Introducción: El trasplante alogénico (aloTPH) en el linfoma no-Hodgkin (LNH) es actualmente una alternativa terapéutica en pacientes en recidiva con factores de mal pronóstico o recidiva posterior a un autotrasplante. La mortalidad asociada con el procedimiento y sus complicaciones suponen una limitación para la mayoría de los pacientes refractarios. El objetivo de este trabajo es analizar de forma retrospectiva los resultados del aloTPH en un hospital universitario desde enero 1995 a diciembre 2014.

Tabla 1.

| Variable | Número | Porcentaje |
|--|-----------------------------|-----------------------------------|
| Tabla 1: Características de los pacientes | | |
| n=77 | | |
| Género | | |
| Hombre | 55 | 71.4% |
| Mujer | 22 | 28.2% |
| Edad al aloTPH (mediana) | 50 (rango 19-68) | |
| Diagnóstico | n=77 | |
| Linfoma folicular | 31 | 40.3% |
| Linfoma marginal | 2 | 2.6% |
| Linfoma del manto | 15 | 19.3% |
| Difuso de célula grande | 17 | 22.1% |
| Linfoma T | 12 | 15.6% |
| Líneas previas (mediana) | 3 (extremos 1-6) | |
| Exposición a Rituximab (en Linfomas B) | n=65 | |
| No | 18 | 23.4% |
| Sí | 47 | 61% |
| Trasplante autólogo | n=77 | |
| No | 48 | 62.3% |
| Sí | 29 | 37.7% |
| Respuesta Pre AloTPH | n=77 | |
| Respuesta completa (RC) | 46 (6 en 1 ^o RC) | 59.7% (7.8% en 1 ^o RC) |
| Respuesta parcial (RP) | 23 | 29.9% |
| Enfermedad progresiva (EP) | 8 | 10.4% |
| Tiempo hasta el aloTPH (mediana) | 42.8 meses (rango 4-240) | |
| Acondicionamiento | n=77 | |
| Mieloblativo | 13 | 16.9% |
| Intensidad reducida | 64 | 83.1% |
| Compatibilidad HLA | n=77 | |
| Disparidad | 7 | 9% |
| Identidad | 70 | 91% |
| Tipo de donante | n=77 | |
| Emparentado | 58 | 75.3% |
| No emparentado | 19 | 24.7% |
| Fuente | n=77 | |
| Sangre periférica | 72 | 93.3% |
| Medula ósea | 3 | 3.9% |
| Cordón umbilical | 2 | 2.6% |
| Score EBMT | n=77 | |
| 1 | 1 | 1.3% |
| 2 | 5 | 6.5% |
| 3 | 7 | 9.1% |
| 4 | 14 | 18.2% |
| 5 | 31 | 40.3% |
| 6 | 19 | 24.7% |

Métodos: Se analizó de forma retrospectiva a los pacientes con LNH que recibieron un aloTPH desde enero 1995 a diciembre 2014. Se recogieron variables demográficas, comorbilidades, estado de la enfermedad previo al aloTPH, características del aloTPH (acondicionamiento, perfilaxis de la enfermedad del injerto contra huésped, fuente de progenitores, donante, EBMT score) y variables de seguimiento. Se calculó la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) con el método Kaplan-Meier. Para aquellas variables que alcanzaron la significancia estadística (p<0.05) se desarrolló un modelo pronóstico para la SG utilizando el método de regresión de Cox.

Tabla 2.

| Factores pronósticos para la supervivencia | | | |
|---|---------------------|-----------------------------------|-------------------|
| | Hazard Ratio | Intervalo de confianza 95% | de Valor P |
| Respuesta pre aloTPH | | Df 2 | 0.003 |
| Respuesta parcial | 0.198 | (0.078-0.499) | 0.001 |
| Enfermedad progresiva | 0.290 | (0.109-0.773) | 0.013 |
| Tipo LNH | | Df 1 | |
| Agresivo | 2.228 | (0.229-0.878) | 0.019 |
| Edad (continúa) | | Df 1 | |
| | 1.018 | (0.988-1.048) | 0.239 |

Acronimos: Df=degrees of freedom; aloTPH=trasplante alogénico

Resultados: Las características de la población (n=77) se resumen en la tabla 1. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 23 meses (rango 0-232). La SG y la SLP de toda la muestra fue del 53.5% y del 53.8%, respectivamente. Las principales causas de muerte (n=48) fueron la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) (37.5%) y las infecciones (22.9%). La SG (5 años) dependió de la edad: en los pacientes >60 años que fue del 24.2% frente al 50.8% para los =60 años (p<0.05); en los pacientes con LNH agresivo fue del 39.2% frente al 58.4% en los LNH indolentes (p<0.05); y para los pacientes en remisión completa pre aloTPH del 54.7% frente al 44.7% en remisión parcial y del 0% en enfermedad progresiva (p<0.05). La SLP (5 años) mostró diferencias entre los pacientes con LNH de tipo B expuestos a Rituximab (89.4%) frente a los no expuestos (65.4%) (p<0.05). Un EBMT score =4 se asoció a una SLP menor (71.7%) frente a >4 (85.6%). (p<0.05) En el análisis multivariable sólo la respuesta pre aloTPH (RC) y el tipo de LNH (indolente) mostraron una ventaja pronóstica en la supervivencia. (tabla 2).

Conclusiones: El aloTPH es una alternativa adecuada en los pacientes con LNH refractario. En los pacientes jóvenes con LNH indolente con factores de mal pronóstico y con enfermedad controlada pre aloTPH se observa una ventaja en la SG. En nuestra serie, el EBMT score no fue una herramienta útil para valorar el riesgo en pacientes con LNH.

PC-066

ANÁLISIS DE CALIDAD DE VIDA EN LARGOS SUPERVIVIENTES DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

López Pereira Brenda, Garcia Avila Sara, Celis Mara, Bermudez Arrancha, Yáñez Lucrecia, Jiménez-Paiz Mercedes, Lobeira Rocío, Insunza Andrés, Sánchez-Escamilla Miriam, Colorado Mercedes, López-Duarte Monica, Richard Carlos, Conde Eulogio

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

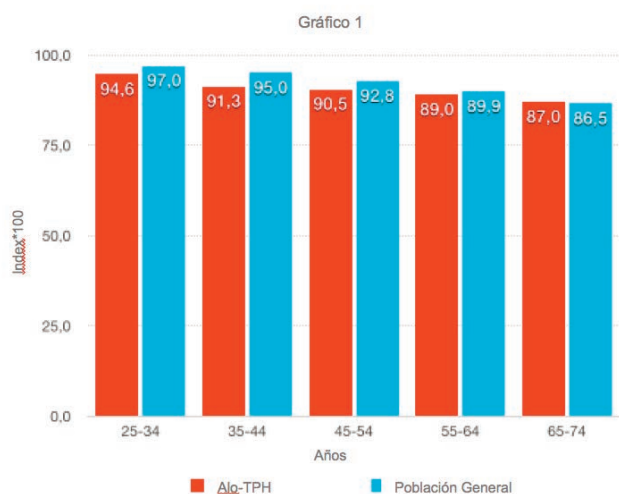
Introducción: El trasplante alogénico (Alo-TPH) es un tratamiento curativo en múltiples patologías hematológicas. Está asociado a complicaciones tardías que disminuyen la calidad de vida (CV) de los pacientes (pts). Debido al uso de acondicionamientos de intensidad reducida y las mejoras en las medidas de soporte han aumentado los candidatos y el número de largos supervivientes (LS). **Objetivos:** Analizar CV e identificar factores relacionados en pacientes LS (más de 5 años post Alo-TPH).

Métodos: En nuestro hospital se realizaron 307 trasplantes alogénicos entre los años 2000-2010. El 51,5% de los pts (n=158) estaban vivos al inicio del estudio. Se incluyeron 102 pts en un estudio de corte. Criterios de inclusión: >18 años al inicio del estudio, Remisión completa de la enfermedad de base y >5 años de supervivencia post Alo-TPH. Fueron excluidos 56 pacientes (52 por pérdida de seguimiento y 4 por recaída tardía). La recogida de datos se llevó a cabo mediante encuesta telefónica usando 2 cuestionarios validados de CV: EQOL-5D-5L (CV general) y FACT-BMT (CV Alo-TPH). Rango puntuación FACT-BMT: Total (0-148), Físico (0-28), Social (0-28), Emocional (0-24), Funcional (0-28) and

Escala específica de trasplante (0-40). Se añadió información sobre consumo de fármacos y actividad laboral.

Resultados: Análisis EQoL-5D-5L: La mediana de puntuación (P) de la escala visual fue 80 (30-100). No se encontraron diferencias en el INDEIX*100 (en ningún grupo de edad) entre trasplantados y población general (Gráfico 1). Análisis FACT-BMT: P total 121 (44-147). Mediana de P por áreas: Física 23 (2-28), Social 24 (11-28), Emocional 20 (2-24), Funcional 22 (3-28) y Escala de trasplante 32 (16-40). Los pts de menor edad al TPH (18-44 vs 44-70) presentaban mejor CV física (26 vs 24 puntos p=0,002) y funcional (25 vs 22 p=0,046). Las mujeres presentaban mejor CV funcional (25 vs 22 p=0,044). El EICH crónico se relacionó con peor CV en el área funcional (24 vs 26 p=0,004). El consumo de fármacos se asoció a menor P en todas las áreas del FACT-BMT (Puntuación total 135 vs 125 p=0,002). El 52%(53) de pts estaban activos, un 23,5%(24) jubilados y un 22,5%(23) incapacitados.

Tabla 1.



Conclusiones: En nuestro estudio los trasplantados presentaban una CV similar a la población general (EQoL-5D-5L). La alta P global y por áreas obtenida en el FACT-BMT, demostró una buena CV en los trasplantados. Mayor edad al TPH, el sexo masculino y el EICH crónico disminuía la CV en las distintas esferas. El consumo de fármacos y la actividad laboral pueden ser indicadores indirectos de calidad de vida.

PC-067

CONVERSIÓN DE TACROLIMUS ENDOVENOSO A ORAL EN EL ALOTRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

Robado Naiara, Bizjak Angelo, Urretavizcaya Mikel, Zubicaray Josune, López Irene, Pérez Esther, Caminos Nerea, Argoitia Nagore, Uresandi Nerea, Araiz Maria, Vallejo Carlos

H.U.Donostia

Introducción: El trasplante hematopoyético alogénico (alo-TH) es el único procedimiento potencialmente curativo para un buen número de enfermedades hematológicas. El empleo de un inhibidor de la calcineurina (ICN) es habitual para la profilaxis de la enfermedad injerto contra receptor y para el favorecimiento del prendimiento. Los ICN tienen, característicamente, un estrecho margen terapéutico (por debajo de ciertas concentraciones séricas son ineficaces y por encima son tóxicos). En los últimos años, el empleo de tacrolimus como ICN ha aumentado mucho en el alo-TH, en detrimento de ciclosporina A, debido a una serie de ventajas del primero sobre la segunda. La dosis de inicio del tacrolimus endovenoso en perfusión continua es de 0,03 a 0,05mg/Kg/día, ajustándose posteriormente a niveles séricos. Una vez que el paciente recupera la capacidad de ingesta adecuada, se procede al paso del fármaco a la vía oral, de cara al alta hospitalaria. Para el cálculo de la dosis oral de tacrolimus, y debido a su supuesta baja biodisponibilidad, algunos documentos recomiendan multiplicar por cuatro la dosis endovenosa. Sin embargo, la práctica demuestra que este factor de conversión resulta excesivo y ocasiona, si se aplica, importantes toxicidades.

Métodos: Se estudiaron retrospectivamente 46 pacientes sometidos a alo-TH de forma consecutiva en nuestro centro entre agosto de 2014 y febrero de 2016 y cuyo seguimiento mínimo obligatorio alcanzara los 100 días post-trasplante. Las características de la serie se recogen en la tabla 1. La muestra para los niveles de tacrolimus se obtuvo de vía periférica en todos los casos. En el caso de los pacientes con el fármaco oral, se obtuvo inmediatamente antes de la toma de la dosis de la mañana (niveles valle). La técnica empleada para su determinación fue ELISA.

Resultados: Según nuestra práctica estándar se inició tacrolimus endovenoso pre-trasplante a una dosis mediana de 0,03mg/Kg/día (rango: 0,01-0,03mg/Kg/día). Los pacientes permanecieron con tacrolimus endovenoso durante una mediana de 20 días (rango: 10-38). Durante ese periodo, la dosis mediana fue la misma del inicio (0,03mg/Kg/día; rango: 0,01-0,07mg/Kg/día). Los pacientes pasaron a tacrolimus oral y fueron dados de alta con una dosis 33% más alta (mediana: 0,04mg/Kg/día; rango: 0,01-0,19), dosis que continuaba similar (mediana: 0,04mg/Kg/día; rango: 0,01-0,10), en torno al día +90 en los pacientes sin tratamiento con azoles de espectro extendido (AEE) (n=37). Sin embargo, en el grupo de paciente con AEE (n=9), la dosis necesaria fue del 50% (0,02mg/Kg/día; rango: 0,01-0,05).

Tabla 1.

| | |
|------------------------------|---|
| N= 47 | |
| Sexo | Hombres: 26 (56,5%) Mujeres: 20 (43,5%) |
| Edad (años) (mediana; rango) | 51 (16-69) |
| Enfermedad de base | LAM/LAL: 18 (39,13%) SMD/SMPc: 15 (32,66%) LH/LNH/SLPc: 10 (21,74%) MM: 2 (4,30%) Anemia fanconi: 1 (2,17%) |
| Fuente de progenitores | SP: 45 (95,7%) MO: 2 (4,3%) |
| Tipo de donante | No emparentado: 33 (71,7%) Emparentado haplo-id: 13 (28,3%) |
| Acondicionamiento | Basado en busulfán: 34 (73,96%) Basado en melfalán: 5 (10,87%) Basado en ICT: 5 (10,87%) Otros: 2 (4,30%) |

Conclusiones: La dosis de 0,03mg/Kg/día resulta adecuada para el inicio de tacrolimus endovenoso en la mayoría de los pacientes en el contexto del alo-TH. El empleo de un factor de conversión próximo a 1,33 (incremento de un 33%) para el cálculo de la dosis oral inicial total en 24 horas a partir de la dosis endovenosa parece adecuado para la mayoría de los pacientes. Los pacientes en tratamiento concomitante con azoles de espectro extendido necesitarían en torno al 50% menos de dosis de tacrolimus que los pacientes sin dichos fármacos.

PC-068

ESTUDIO DE EVOLUCIÓN QUIMÉRICA POST-ALOTPH EN 109 PACIENTES CON SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS: VALOR PRONÓSTICO Y ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO PARA LA SUPERVIVENCIA

Feliu Jesús¹, De Lavallade Hugues², Grimaldi Francesco³, Best Steven², Folarin Najeem², Hunt Alesia², Devereux Stephen², Marcus Robert², Clay Jennifer⁴, Ortí Guillermo⁵, Potter Victoria², Raj Kavita², Mc Lornan Donal², García-Muñoz Ricardo¹, Mufti Ghulam J², Pagliuca Antonio²

¹Hospital San Pedro, Logroño (La Rioja), España, ²King's College Hospital, London, United Kingdom, ³Università Federico II, Napoli, Italia, ⁴St James' University Hospital, Leeds, United Kingdom, ⁵Hospital Universitari Vall d'Hebró, Barcelona, España

Introducción: El uso de acondicionamientos de intensidad reducida (AIR) y deplección T ha aumentado la incidencia de quimerismo mixto (QM) post-aloTPH. Sin embargo, su potencial impacto clínico es desconocido; **Objetivos:** describir la evolución del quimerismo post-trasplante en pacientes con síndromes linfoproliferativos (SLP) y analizar sus implicaciones pronósticas.

Métodos: Análisis retrospectivo de 109 pacientes (72 varones / 37 mujeres) con SLP que recibieron un aloTPH en el King's College Hospital entre junio 2002 y febrero 2013; Quimerismo completo (QC): CD3+ do-

nante SP =95%; Diagnósticos: 37 LF; 21 LLC/LLCP, 14 LCM, 4 LDCGB, 8 LH, 8 LNH-T y 17 LLA; Donante: 51 Familiar (47%) / 58 No emparentado (53%); Acondicionamiento: 93 AIR (85%) / 16 Mieloablatoivo (15%).95 Deplección-T (87%) / 14 No deplección-T (13%); Fuente progenitores: 96 SP (88%) / 11 MO (10%) / 2 Cordon (2%).

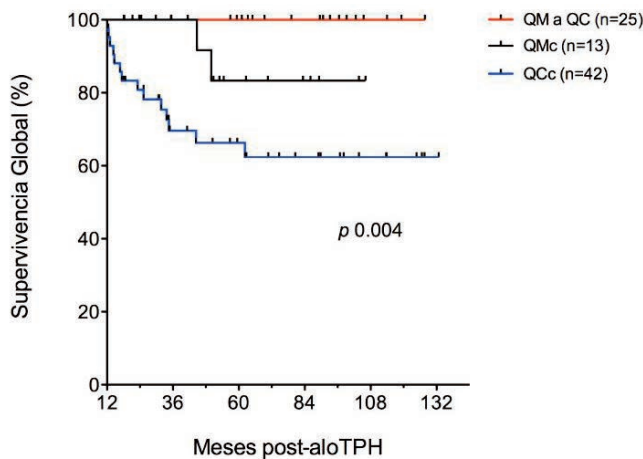


Figura 1.

Tabla 1.

| QUIM | 3 meses (n=104)* | | 6 meses (n=104) | | 12 meses (n=91) | | 24 meses (n=72) | |
|------|------------------|----------|-----------------|----------|-----------------|----------|-----------------|----|
| | QC | QM | QC | QM | QC | QM | QC | QM |
| QC | 53 (51%) | 51 (49%) | 2 (2%) | 41 (45%) | 7 (8%) | 34 (47%) | 2 (3%) | |
| QM | 51 (49%) | 9 (9%) | 42 (40%) | 18 (20%) | 25 (18%) | 21 (29%) | 15 (20%) | |

Tabla 2.

| QUIM | 24 meses (n=77) | | 48 meses (n=48) | | 72 meses (n=25) | | 96 meses (n=16) | |
|------|-----------------|----------|-----------------|----------|-----------------|---------|-----------------|----|
| | QC | QM | QC | QM | QC | QM | QC | QM |
| QC | 56 (73%) | 28 (58%) | 3 (6%) | 14 (56%) | 1 (4%) | 9 (56%) | 0 (0%) | |
| QM | 21 (27%) | 4 (8%) | 13 (27%) | 3 (12%) | 7 (28%) | 3 (19%) | 4 (25%) | |

Resultados: Pacientes con QM a los 3, 6, 12, 24, 48, 72 y 96 meses post-alotPH: 47%, 42%, 31%, 19%, 16%, 9% y 6%; Evolución del quimerismo en los primeros 24 meses post-alotPH (Tabla 1). Periodo 3-24 meses post-alotPH: el riesgo de recaída es independiente de la obtención de QC a los 3 meses post-alotPH ($p=0.187$). La pérdida del QC en los pacientes en QC a los 3 meses post-alotPH no aumenta el riesgo de recaída ($p=0.283$). La conversión a QC en aquellos con QM a los 3 meses post-alotPH no reduce el riesgo de recaída ($p=0.749$). La administración pre-emptiva de Infusión de Linfocitos de Donante (pILD) en el grupo de QM a los 3 meses post-alotPH no reduce el riesgo de recaída ($p=0.293$). Patrón quimérico: observamos 4 patrones: QC continuo (50%); QM a los 3 meses pero posteriormente alcanzan QC (30%); QM continuo (15%); QC a los 3 meses aunque luego vuelven a QM (5%). No se observan diferencias significativas en Supervivencia Libre de Evento (SLE) entre los 4 grupos ($p=0.226$); sin embargo, el grupo que pasa de QM a QC presenta una mejor Supervivencia Global (SG) ($p=0.004$) (Gráfica 1). Evolución del quimerismo entre los meses 24 y 96 post-alotPH (Tabla 2); Periodo 24-96 meses post-alotPH: el riesgo de recaída tardía es independiente del quimerismo a los 24 meses post-alotPH ($p=0.270$). La pérdida de QC a partir de los 24 meses post-alotPH no aumenta el riesgo de recaída ($p=0.415$). La conversión tardía de QM a QC no reduce el riesgo de recaída ($p=0.128$); Análisis multivariante (regresión de COX): la única variable con un impacto negativo en SLE y SG es EICH crónico severo (SLE: HR 0.270, CI 95% 0.132-0.552 / SG: HR 0.418, CI 95% 0.268-0.652); edad >50 años (HR 0.356, CI 95% 0.168-0.754) y diagnóstico LNH-T (HR 0.320, CI 95% 0.108-0.945) mostraron un impacto negativo sobre SG pero no sobre SLE; Un 79% de pacientes que recibió pILD alcanzó QC, aunque esta estrategia terapéutica no tuvo impacto sobre la SLE ($p=0.912$) ni SG ($p=0.233$).

Conclusiones: El QM es frecuente post-alotPH por SLP, aunque no tiene implicaciones pronósticas; El patrón de quimerismo “QM a QC” se aso-

cia a una mejor SG; La administración de pILD ayuda a convertir QM a QC, aunque no aporta ventajas en la supervivencia.

PC-069

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE HERMANO HLA IDÉNTICO EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Martínez Marín Amelia, Blanquer Blanquer Miguel, Cabañas Perianes Valentín, Sánchez Salinas Andrés, Monserrat Coll Jorge Luis, Iniesta Martínez Francisca, De Borja García Pérez Francisco, Moya Arnao María, Fernández Poveda Elena, Pérez López Raúl, Cerezo Manchado Juan José, Ramón Mitat Alina, Melero Amor Antonia, García Candel Faustino, Salido Fiérez Eduardo, Berenguer Piqueras Mercedes, Moreno Belmonte María José, Martínez García Ana Belén, García Hernández Ana, Rosique Cortina Pedro, Gómez Espuch Joaquín, Rubio Tejero Antonio Ignacio, Azurmendi Funes Maria Luisa, Labbadia Francesca, Moraleda Jiménez Jose María

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca-IMIB, Universidad de Murcia

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH) ofrece una opción potencialmente curativa en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda, mediada tanto por el acondicionamiento aplicado previo al trasplante como por el efecto injerto contra tumor (EICT).

Objetivos: Determinar la eficacia del Alo-TPH en pacientes con LMA en términos de supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y tasa de recaída. Valorar la incidencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica. Estudiar la SLE y SG en función de la edad del paciente, del factor pronóstico citogenético y del tipo de acondicionamiento.

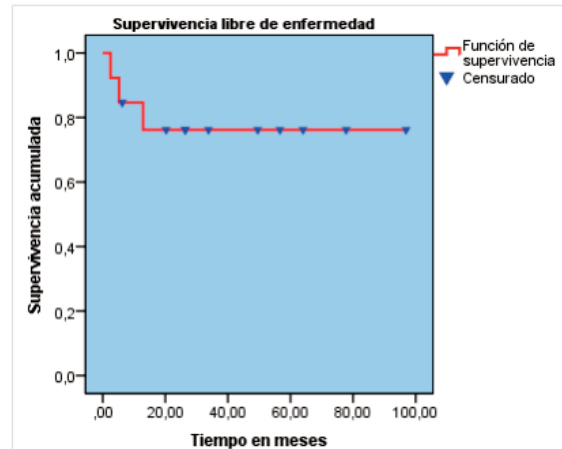


Figura 1.

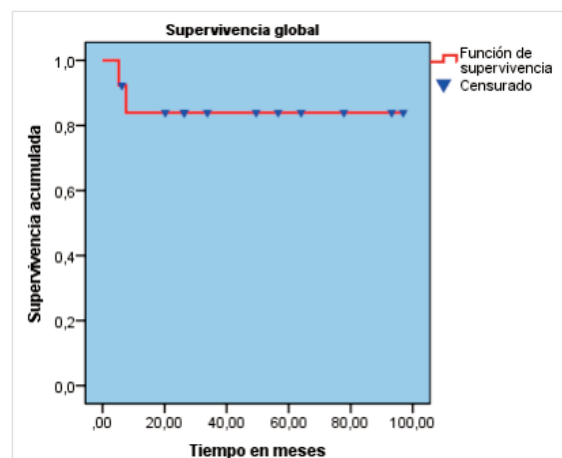


Figura 2.

Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo y comparativo con cohortes históricas realizado en pacientes con LMA sometidos a Alo-TPH de hermano HLA-idéntico (Alo-TPH DE) en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) entre los años 2008 y 2015. Se utilizaron los protocolos de la unidad de TPH, del grupo español de trasplante hematopoyético (GETH) y del grupo europeo de trasplante de médula ósea (EBMT).

Resultados: En el periodo de estudio realizamos 13 Alo-TPH DE en LMA (3 pacientes pediátricos y 10 pacientes adultos). La edad media fue de 35,8 años [0,4-69,7 años]. De nuestros 13 trasplantes, 9 fueron en hombres (69%) y 4 en mujeres (31%). Nueve casos se correspondían con LMA *de novo* (69%) y 4 eran secundarias a SMD previo (31%). El pronóstico fue de elevado riesgo citogenético en 11 de los 13 casos (85%) y de riesgo intermedio en 2 (15%). Diez pacientes (77%) se encontraban en 1ª remisión completa (RC); 1 (8%) paciente en 2ª RC; 1 (8%) paciente en 3ª RC y 1 (8%) paciente en estado de fallo de inducción primaria. Los acondicionamientos realizados fueron mieloablativos, dominando el esquema FLU-BU. La profilaxis de EICH se realizó con Ciclosporina-Metotrexate en 6 pacientes (46%), con Tacrolimus en 1 (8%); y con Metotrexate-Tacrolimus en 6 (46%). Presentaron EICH aguda 9 pacientes (69%); EICH grado I en un paciente (11%); grado II en 4 (45%); grado III en 3 (33%), y grado IV en 1 (11%). Siete pacientes presentaron EICH crónica (54%). La Supervivencia global (SG) fue de 84,6%. La Supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue del 76,9%. Nuestra tasa de recaída fue del 15,4%. La SG y SLE fue mayor en el grupo de pacientes de Riesgo intermedio que en el de Riesgo alto. SG fue ligeramente mayor en el grupo de pacientes <40 años; en cambio, la SLE fue mayor en el grupo >40 años. Los pacientes sometidos a irradiación corporal total presentaron mayor SG y SLE (100%) con respecto a los que se sometieron a un acondicionamiento de Intensidad reducida (85,7% +/- 13,2%) o quimioterapia sola (66,7% +/- 27,2%).

Conclusiones: Nuestros datos indican excelentes resultados, aunque existe evidencia científica de tasas de supervivencia menores en grupos de pronóstico desfavorable, explicable por el reducido tamaño muestral. La incidencia de EICH continúa siendo elevada pese a la histocompatibilidad y profilaxis. La edad es un factor asociado a menor supervivencia global.

PC-070

RELACIÓN ENTRE LA RECUPERACIÓN PLAQUETAR Y LA SUPERVIVENCIA TRASPLANTE ALOGÉNICO (ALO-TPH) DE PROGENITORES DE SANGRE PERIFÉRICA (PHSP) EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA (LA)

Ferra Coll Christelle¹, Jiménez Lorenzo María-José¹, Morgades de la Fe Mireia¹, Alonso Nogues Eva², Xicoy Cirici Blanca¹, Batlle Massana Montserrat¹, Vives Polo Susana¹, Sancho Cia Juan-Manuel¹, Moreno Velázquez Miriam¹, Junca Piera Jordi³, Grifols Ronda Joan-Ramón², Feliu Frasnado Evarist³, Ribera Santasusana Josep-María¹

¹Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia, Institut de Recerca contra la Leucemia Josep Carreras, Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, ²Banc de Sang i Teixits. Badalona, ³Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia, Institut de Recerca contra la Leucemia Josep Carreras, Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

Introducción: El fallo de injerto o el retraso del mismo tiene un conocido impacto negativo en los resultados del alo-TPH. El objetivo de este estudio fue analizar en pacientes (pts) con LA receptores de alo-TPH si el tiempo hasta la recuperación plaquetar se asocia a una inferior SG y SLE y a una mayor tasa de recaídas.

Métodos: Entre enero 2000 y diciembre 2015, 106 pts recibieron un primer alo-TPH de PHSP en un centro. Se consideró como fecha de injerto plaquetar el primero de los 3 días en los que los pts mantenían >20x10⁹ plaquetas/L sin soporte plaquetar en los 7 días previos. Se analizó el estado de la quimera a los días +30 y +90, la SG, SLE, mortalidad relacionada con el TPH, EICR aguda y tasa de recaída en función de si los pts habían recuperado plaquetas precozmente o no. Se excluyeron los pts que presentaron fallo de injerto.

Resultados: Eran varones 58/106 pts (55%), con una mediana de edad de 47 [18; 69] años. La enfermedad de base fue LAM en 80 pts (75%; 10 secundarias y 1 bifenotípica) y LAL en 26 pts (25%). Los donantes fueron 74 emparentados idénticos (70%) y 32 no emparentados con compatibilidad 9-10/10 o 7-8/8 (30%). Habían recibido acondicionamiento mieloablativo 71 pts (67%) y estaban en 1ª RC 81 pts (76%). Existía barrera mayor de grupo en 17 pts (16%) y menor en 19 (18%). Presentaron recu-

peración plaquetar entre los días 0-14 83 pts (78%), y 23 pts (22%) entre los días 15-28. Presentaron algún grado de EICR aguda 49 pts (46%) (26 pts grado III-IV). Tenían quimera completa del donante (>95% donante) 62/83 (75%) el día +30 y 53/72 (74%) el día +90. No hubo diferencias significativas entre los pts que recuperaron plaquetas entre los días 0-14 o 15-28 en cuanto a edad, sexo, hemopatía, tipo de acondicionamiento, estado de la enfermedad de base al TPH, presencia de barrera de grupo, presencia de EICR aguda y quimera completa al día +30 o +90. Las probabilidades (IC95%) a 10 a. para SG, SLE y recaída fueron 28% (18%;38%), 23% (14%;32%) y 30% (21%;40%) respectivamente con una mediana de seguimiento para los pts vivos de 5,07 a. [0,32; 14,09]. Los pts con recuperación plaquetar entre los días 0-14 y 15-28 presentaron una probabilidad (IC95%) de SG a 3a de 45% (34%-56%; n=83) y 22% (4%-40%; n=23) (p=0.033) (Figura 1), una probabilidad de SLE a 3a de 44% (33%-55%) y 22% (4%-40%) (p=0.089) y una probabilidad de recaída de 22% (14%-32%) y 23% (9%-41%) respectivamente (p=NS).

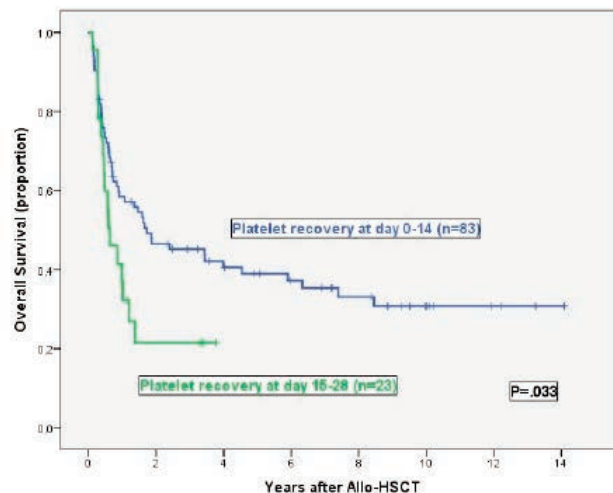


Figura 1.

Conclusiones: Los pacientes con LA, receptores de alo-TPH de PHSP con recuperación plaquetar entre días 0-14 presentaron una mejor SG y SLE que los que presentaron una recuperación plaquetar más tardía. Sin embargo, en este último grupo de pts no se observó una mayor probabilidad de recaída

PC-071

COMPLICACIONES HEPÁTICAS EN LA FASE PRECOZ DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO, ¿SE PUEDEN PREDECIR MEDIANTE LA APLICACIÓN DE UN NUEVO SCORE HEPÁTICO?

Sanchez Escamilla Miriam, Yañez San Segundo Lucrecia, Bermudez Rodriguez Arancha, Casado Diez Amaia, Garcia Avila Sara, Celis Alvarez Mara, Insunza Garminde Andres, Conde Garcia Eulogio
Hospital Universitario Marques Valdecilla

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es el único tratamiento curativo de muchas enfermedades hematológicas. Las alteraciones de las pruebas de función hepática son frecuentes en el post-trasplante debido a múltiples causas.

Objetivos: Analizar la evolución de las pruebas de función hepática desde el periodo pre-trasplante al post-trasplante precoz y valorar su impacto en el desarrollo de complicaciones hepáticas agudas mediante la aplicación de un nuevo Score hepático.

Métodos: Análisis retrospectivo de 141 pacientes con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos realizados entre 2010-2012. Características de los pacientes (tabla 1). Se recogieron los datos: bilirrubina (Bb), albúmina (Ab), GOT y GPT; en el periodo pre-trasplante (día -15), día +7, +21 y +30. Analizamos la aparición de síndrome obstrucción sinusoidal (SOS), EICH hepática, hígado de sepsis y toxicidad farmacológica, antes del día +30. Se consideraron graves: SOS, EICH hepático grado 2 o mayor, sepsis y toxicidad grado 2 o mayor. Los datos se han analizado mediante un nuevo Score Hepático (Child-Pugh aplicado a trasplante hematopoyético) en los diferentes momentos del es-

tudio. Nuevo Score Hepático (tabla 2). Para el análisis se dividieron los pacientes en 3 grupos según Score: A (<3 puntos), B (3-6 puntos) y C (>7 puntos).

Tabla 1.

| | |
|-----------------------------------|--|
| Hombres | 70 (49.6%) |
| Diagnóstico (%) | LMA/SMD 72 (51.0%) Linfomas (LNH y LH) 27 (19.1%) LLA 12 (8.5%) Mieloma 10 (7.1%) Otros 20 (14.1%) |
| Status al trasplante (%) | 1ª RC 47 (33.3%) 2ª RC 18 (12.8%) >2ª RC 7 (5%) RP 20 (14.2%) Refractariedad 38 (27.0%) |
| Fuente CPH (%) | MO 94 (66.7%) SP 44 (31.2%) SCU 3 (2.1%) |
| Profilaxis de EICR (%) | CSA+MMF 55 (38%) CSA+MTX 34 (24.1%) TACRO+MTX 23 (16.3%) TACRO+MMF 18 (12.8%) |
| Uso de ATG (%) | 35 (24.8%) |
| Acondicionamiento (%) | MAC 74 (52.5%) *MAC = BUZY, CT+ICT, FLUBU4 |
| Profilaxis con Ursochol (%) | RIC 67 (47.5%) 20 (14.2%) |
| Media de edad al trasplante (IQL) | 48 años (38-59) |
| Media de seguimiento (meses) | 29 meses |

Tabla 2.

| | 0 puntos | 1 punto | 2 puntos |
|---------------------|----------|---------|----------|
| Bilirrubina (mg/dL) | < 1,5 | 1,6-2,9 | >3 |
| Albumina (g/dL) | >3,5 | 2,9-3,4 | <2,8 |
| GPT (U/L) | <40 | 41-119 | >120 |
| GOT (U/L) | <37 | 38-110 | >111 |

Tabla 3.

| Número pacientes (%) | Periodo pre-trasplante | Periodo post-trasplante | | |
|----------------------|------------------------|-------------------------|-------------|-------------|
| | Día -15 | Día +7 | Día +21 | Día +30 |
| SCORE A | 135 (95.7%) | 112 (79.4%) | 104 (73.8%) | 102 (72.3%) |
| SCORE B | 6 (4.3%) | 29 (20.6%) | 33 (23.4%) | 31 (22.0%) |
| SCORE C | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (1.4%) | 4 (2.8%) |

Resultados: Resultado del análisis según el nuevo Score (tabla 3). Considerando el Score pre-trasplante se observó que los pacientes con Score-A se asociaron con la aparición posterior de un 25,5% (34/135) de complicaciones hepáticas precoces (41,2% por toxicidad farmacológica). Los pacientes con Score-B no presentaron complicaciones. En el post-trasplante precoz, un 19,6% (22/112) de los pacientes con Score-A en el día +7, presentaron posteriormente complicaciones hepáticas precoces (45,5% por toxicidad farmacológica, graves en 3 pacientes). Además se observó que un 41,3% (12/29) de los pacientes con Score-B al día +7, desarrollaron posteriormente complicaciones. En el día +21 sólo un 14,4% (15/104) de los pacientes con Score-A, presentaron complicaciones hepáticas agudas, siendo graves sólo un 40% de las mismas (6 pacientes). Similar resultado obtuvieron los del día +30, un 14,7% (15/102). Aquellos pacientes que presentaron Score-B o C en los días +21 y +30, presentaron posteriormente un 48,6% de complicaciones hepáticas precoces. La mayoría de ellas fueron moderadas o graves (SOS un 17,6%, EICH hepático un 23,5% e hígado de sepsis un 11,7%).

Conclusiones: En nuestra serie, el nuevo Score hepático en el periodo pre-trasplante, no parece influir en la aparición de complicaciones hepáticas agudas dado que la mayoría de pacientes se incluye en el grupo Score-A. Scores más bajos (A) en los días +21 y +30 se asociaron con menor de aparición de complicaciones hepáticas agudas (14,4% y 14,7%, respectivamente), en comparación con los Scores más altos (B y C) que en los mismos días, presentaron mayor tasa de complicaciones (48,6% y 48,6%, respectivamente), siendo graves en más del 50% de los casos. Son necesarios estudios con mayor número de pacientes para la validación de nuestro Score hepático y para estudiar su impacto en la evolución del trasplante.

PC-072

EFFECTIVIDAD DEL SCREENING DEL ANTÍGENO DE GALACTOMANANO EN PACIENTES DE ALTO Y BAJO RIESGO DE INFECCIÓN FÚNGICA EN EL POST-ALO-TPH

Ruiz Gómez Fabio Augusto, García Gutiérrez Valentín, Herrera Puente Pilar, Pinto Solano Gustavo Alberto, Page Herráez Isabel, Sanz Rupérez Alejandro, López Jiménez Javier

Hospital Ramón Y Cajal

Objetivos: El antígeno galactomamano (AGA) se emplea como técnica habitual de screening para el diagnóstico precoz de infección por Aspergillus en pacientes de alto riesgo de infección fúngica invasora (IFI). Si bien existe evidencia para recomendar esta estrategia en pacientes en ciclos de inducción con leucemias agudas o durante peri-trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, no existe evidencia sobre la necesidad de monitorización con AGA durante el periodo post-trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) El objetivo de este trabajo es determinar la utilidad clínica de la seriación antigénica periódica de galactomamano en el periodo de post-alo-TPH.

Tabla 1.

| | N (%) |
|---|------------------------------|
| Edad (años) | Media 46.18 Mediana 48.01 |
| Sexo (varón vs mujer) | 91 vs 48 (65 vs 35%) |
| Patología de base | |
| Leucemia mieloide aguda | 79 (56.8%) |
| Leucemia linfoblástica aguda | 18 (12.9%) |
| Mieloma Múltiple | 9 (6.5%) |
| Leucemia Mieloide Crónica | 3 (2.2%) |
| Linfoma No Hodgkin | 13 (9.4%) |
| Enfermedad de Hodgkin | 9 (6.5%) |
| Otras | 8 (5.6%) |
| IFI previa al trasplante | 17 (12.2%) |
| Intensidad de acondicionamiento | |
| Mieloblástico | 95 (68.3%) |
| Intensidad reducida | 44 (31.7%) |
| Fuente de progenitores | |
| Sangre periférica | 132 (95.0%) |
| Médula ósea | 7 (5.0%) |
| Tipo de donante | |
| Emparentado | 82 (59.0%) |
| No emparentado | 57 (41.0%) |
| Tiempo hasta injerto (días) | |
| Neutrófilos (>500 en dos determinaciones consecutivas) | 15.52 |
| Plaquetas (>30.000 dos determinaciones consecutivas) | 17.75 |
| Viremia CMV post-trasplante (nº pacientes con >600 copias/mL en el post-trasplante) | 48 (34.5%) |

Métodos: Estudiamos retrospectivamente un total de 139 pacientes consecutivos sometidos a alo-TPH (59% de donante emparentado y 41% de donante no emparentado) en nuestro Centro durante los años 2010 a febrero de 2015 con una media de edad de 46 años. Las características basales de la población se muestran en la tabla 1. Desde el alta hasta la suspensión de la inmunosupresión se realizó monitorización semanal con AGA y profilaxis antifúngica con fluconazol. Para el objetivo de este estudio, valoramos aquellos pacientes de bajo riesgo para IFI frente a los de alto riesgo (aquellos pacientes con IFI previa probable o probada o que habían desarrollado EICH y que por tanto recibían profilaxis secundaria con antifúngicos). Aquellos pacientes que en el seguimiento posterior sufrieron Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) fueron tenidos en cuenta hasta el momento del diagnóstico de la EICH.

Todos los pacientes fueron seguidos prospectivamente hasta la fecha de última consulta o éxitus.

Resultados: La supervivencia global de la serie fue del 55.39% y la probabilidad global de EICH grado III/IV que precisara ingreso del 49.5%. Durante el seguimiento de todos los pacientes, se observó positividad de AGA en 31/139 (22%). La tasa global de falsos positivos y falsos negativos fue de 31% y 6% respectivamente. 110 de 139 (79%) pacientes cumplieron criterios de inclusión en el grupo de bajo riesgo. En dicho grupo, se objetivó positividad de AGA en 2/110 pacientes (1.81%), que se comprobaron cómo falsos positivos, al tratarse de IFI probada por *Candida* spp. en muestras respiratorias. En el grupo de alto riesgo, la positividad de AGA se observó en 14/29 (48%). De éstos 14, 3 pacientes (21.4%) fueron falsos positivos y en el resto, 11 pacientes (78.6%), el AGA precedió a la IFI. El riesgo relativo de positividad de AGA en pacientes de alto riesgo frente a no alto riesgo fue de 7.

Conclusiones: no existe suficiente evidencia para la realización seriada de AGAS en pacientes de bajo riesgo para IFI en periodo post alo-TPH.

PC-073

INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA ENTASPLANTE ALOGÉNICO DEL ÁREA SANITARIA DE A CORUÑA: ESTUDIO RETROSPECTIVO DESDE 2005 A 2014

Vazquez Vazquez Maria Goreti, Lorenzo Perez Marcos, Salido Toimil Fatima, Varela Gomez M^a Rosario

Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo

Introducción: La infección fúngica invasora (IFI) representa una causa importante de morbilidad y mortalidad en el paciente oncohematológico, constituyendo la primera causa de mortalidad infecciosa en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (AloTPH). Aunque la incidencia probablemente esté infraestimada, ésta se sitúa en torno a un 5-18% (IFI probada o probable). El objetivo del estudio es describir las características de los pacientes que recibieron un trasplante alogénico y desarrollaron IFI, qué factores predisponen a ello y comparar la incidencia en nuestra Área Sanitaria de A Coruña con los resultados obtenidos en estudios realizados a nivel nacional e internacional.

Métodos: Estudio retrospectivo de 107 pacientes sometidos a AloTPH entre Enero de 2005 y Diciembre de 2014 en el Área Sanitaria de A Coruña. Las IFIs se clasificaron como probadas o probables de acuerdo a los criterios establecidos por el grupo consenso EORTC/MSG. Se estudió la incidencia y los factores de riesgo para desarrollo de IFI en AloTPH mediante análisis estadístico univariante.

Resultados: 7 pacientes con una edad media de 46 años (18-68 años) desarrollaron IFI tras el AloTPH. El 71.4% (5/7) fueron mujeres. La incidencia fue del 6.5% y el tiempo medio desde el AloTPH al diagnóstico de IFI de 169 días (15-480 días). De las 7 IFIs, 3 fueron probadas (42.8%) y 4 probables (57.2%). Ningún hongo fue predominante. En cuanto a los factores de riesgo para el desarrollo de IFI durante el periodo de AloTPH, el tipo de neoplasia más frecuente fue la Leucemia Aguda Linfoblástica (42.8%), el tipo de AloTPH el de donante emparentado HLA idéntico (71.4%), el acondicionamiento mieloablativo (71.4%) frente al de intensidad reducida (28.6%) y la profilaxis de enfermedad injerto contra huésped (EICH) en el 85.7% de los casos fue con Ciclosporina y Metotrexato. El 51.7% de los pacientes que desarrollaron IFI alcanzaron una respuesta completa previa al AloTPH. La profilaxis antifúngica recibida en la mayoría de los casos de AloTPH (80.4%) fue el Fluconazol aunque ésta fue la profilaxis utilizada en el 100% de los pacientes que desarrollaron IFI. El 42.9% de los pacientes alcanzaron una neutropenia profunda en el periodo de AloTPH y todos excepto un paciente sufrieron algún grado de mucositis (85.7% grado 2). Un 57.1% de los pacientes que desarrollaron IFI también estaban infectados por Citomegalovirus y un 71.4% sufrieron EICH grado 2 o superior. La media de inmunosupresores recibidos fue de 3 (en el que se incluyeron corticoides a altas dosis). De los pacientes que desarrollaron IFI, el 71.4% fueron éxitus.

Conclusiones: La incidencia de IFI obtenida en nuestra Área Sanitaria fue similar a la descrita en otras series, sin embargo no hemos podido demostrar ninguna correlación significativa entre los factores de riesgo para el desarrollo de IFI e IFI en AloTPH debido al escaso número de pacientes y a la baja incidencia de la enfermedad. Serían necesarios estudios con una mayor muestra poblacional con la intención de definir mejor la epidemiología y sus características y así mejorar las estrategias terapéuticas debido a la alta mortalidad que presenta esta enfermedad.

PC-074

INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES POR CITOMEGALOVIRUS EN EL TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO: COMPARATIVA DE TRES GRUPOS DE RIESGO

Casado Diez Amaia, Bermudez Rodriguez Arancha, Yañez San Segundo Lucrecia, Sanchez Escamilla Miriam, Garcia Avila Sara, Celis Alvarez Mara, Nuñez Cespedes Javier, Richard Espiga Carlos, Conde Garcia Eulogio

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Introducción: El trasplante haploide (haploTPH) utiliza la depleción linfocítica con ciclofosfamida post infusión de células progenitoras para prevenir la aparición de Enfermedad Injerto Contra Huésped. Sin embargo, esta linfodepleción podría condicionar un incremento en el riesgo de desarrollar infecciones en relación a la ausencia de linfocitos T reactivos. Nuestro objetivo es analizar y comparar las características de las infecciones por CMV en 3 trasplantes de riesgo: HaploTPH, Donante no emparentado HLA-dispar que no recibe Antitimo globulina como profilaxis de la EICH (=No-ATG) y Donante HLA-dispar con ATG (=ATG).

Métodos: Analizamos de forma retrospectiva 97 pacientes a los que se realizó TPH de 3 fuentes de progenitores hematopoyéticos entre 2010 y 2016. Las características de la muestra se recogen en la tabla 1.

Resultados: El estatus serológico para CMV desfavorable (Donante -/Receptor +) fue significativamente menos frecuente entre los pacientes de haploTPH (4%) que en los grupos No-ATG (7%) y ATG (16%) [p=0.02%]. Sin embargo, los receptores de trasplante haploide presentaron más reactivaciones de CMV (62% vs 40% y 48%), más episodios de repetición (62% vs 17% y 21%) y más enfermedad citomegálica (47% vs 25% y 20%) que el resto de grupos analizados. Los episodios infecciosos se presentaron de manera más precoz en los pacientes ATG, seguidos de los HaploTPH y los No-ATG (día 36, 44 y 68 respectivamente).

Tabla 1.

| N=97 | HaploTPH (24:25%) | No-ATG (31%) | ATG (44%) |
|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Género (hombre) | 58% (14) | 43% (13%) | 58% (25) |
| Edad al TPH | 47 (25-69) | 48 (7-70) | 43(5-70) |
| Patología: | | | |
| LA (M/L) | 42% (10) / 4% (1) | 30% (9) / 13% (4) | 30% (13) / 9% (4) |
| SMD 1 | | | |
| Linfoma (LNH/EH) | 4% (1) | 20% (6) | 12% (5) |
| NMPc | 14% (3) / 24% (6) | 10% (3) / 7% (2) | 9% (4) / 5% (2) |
| MM | 4% (1) | 10% (3) | 5% (2) |
| Aplasia Medular | 4% (1) | 3% (1) | 9% (4) |
| Otras (HPN, LLC, proL) | 4% (1) | 0% (0) | 19% (8) |
| | 0% (0) | 7% (2) | 2% (1) |
| Fuente CPH (MO %) | 92% (22) | 93% (28) | 21% (9) |
| Estatus CMV D/R: | | | |
| +/+ | 75% (18) | 36% (11) | 44% (19) |
| +/- | 8% (2) | 47% (14) | 26% (11) |
| -/+ | 4% (1) | 7% (2) | 16% (7) |
| -/- | 13% (3) | 10% (3) | 14% (6) |

Conclusiones: Nuestro estudio sugiere que el trasplante haploide confiere un mayor riesgo, respecto a los grupos comparados, de reactivación de CMV, especialmente episodios de repetición, y desarrollo de enfermedad citomegálica. Serán necesarios sucesivos estudios con mayor tamaño muestral y posiblemente multicéntricos para generar conclusiones de mayor consistencia.

PC-075

ESTUDIO FASE II, MULTICÉNTRICO, PROSPECTIVO DE TRATAMIENTO ANTICIPADO DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS GUIADO POR LA MONITORIZACIÓN VIROLÓGICA Y LA CUANTIFICACIÓN DE LINFOCITOS T ESPECÍFICOS EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Navarro David¹, Amat Martínez Paula², De La Camara Rafael³, Lopez Javier⁴, Vazquez Lourdes⁵, Serrano David⁶, Nieto José⁷, Rovira Montserrat⁸, Piñana Jose Luis, Gimenez Estela⁹, Solano Vercet Carlos¹⁰

¹Servicio De Microbiología Hospital Clínico Universitario De Valencia, Departamento De Microbiología De La Universidad De Valencia, ²Servicio De Hematología Hospital Clínico Universitario De Valencia, ³Servicio Hematología Hospital De La Princesa Madrid, ⁴Servicio Hematología Hospital Ramon Y Cajal Madrid, ⁵Servicio Hematología Hospital Clínico Universitario Salamanca, ⁶Servicio Hematología Hospital Universitario Gregorio Marañón Madrid, ⁷Ser-

vicio Heamtología Hospital Morales Meseguer Murcia, ⁸Hospital Clínica Barcelona, ⁹Servicio Microbiología Hospital Clínico Universitario Valencia, ¹⁰Servicio Hematología Hospital Clínico Universitario De Valencia, Departamento De Medicina Universidad De Valencia

Introducción: El tratamiento pre-emptivo para la prevención de la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en los pacientes receptores de un trasplante alogénico da lugar a situaciones de sobretratamiento y a tasas elevadas de viremias recurrentes. La monitorización de la inmunidad por linfocitos T específicos frente a CMV podría ayudar a individualizar el tratamiento y minimizar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CMV.

Métodos: Llevamos a cabo un estudio multicéntrico fase II, comparado con un grupo control a fin de evaluar la eficacia y seguridad de una nueva estrategia para el manejo de la infección por CMV. La estrategia consiste en la suspensión del tratamiento anti-CMV dentro de los primeros 30 días de inicio del tratamiento, con la negativización de la DNAemia CMV junto con la detección conjunta de >1 cél/µl de linfocitos T CD8⁺ pp65/IE-1-específicos productores de IFN-γ cells, medidos por citometría de flujo mediante marcaje intracelular. La monitorización inmunológica se realizó los días +7, +14, +21 y +28 del inicio del tratamiento y los días +30 y +60 tras la suspensión del mismo.

Resultados: De los 73 pacientes monitorizados, 61 pacientes fueron incluidos en el grupo a estudio. Un total de 56 pacientes fueron incluidos en el grupo de controles. 11 pacientes (18%) cumplieron los criterios para una interrupción temprana del tratamiento (subgrupo que siguió la estrategia). La incidencia acumulada de recurrencias CMV DNAemia durante los dos meses siguientes a la suspensión del tratamiento fue significativamente menor ($P=0.02$) en los pacientes que siguieron la estrategia a estudio respecto a los pacientes de los grupos comparativos. La duración del tratamiento antiviral en el subgrupo de pacientes que siguieron la estrategia fue significativamente menor que en el grupo control ($P=0.003$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a toxicidad hematológica.

Conclusiones: Nuestro trabajo comprobó la potencial utilidad clínica de la combinación de la monitorización inmunológica y virológica en el manejo de la infección por CMV en un subgrupo de pacientes que recibieron un AloTPH.

PC-076

IMPACTO PRONÓSTICO DE LA SEROLOGÍA DE CMV EN DONANTE Y RECEPTOR EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA DESPUÉS DE UN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Maluquer Clara, Batlle Montserrat, Morgades Mireia, Abril Laura, Linares Mònica, Triguero Ana, Sarrate Edurne, Vives Susana, Moreno Miriam, Ferrà Christelle, Motlló Cristina, Sancho Juan Manuel, Xicoy Blanca, Albert Oriol, Jiménez Maria José, Juncà Jordi, Millá Fuensanta, Feliu Evarist, Ribera Josep Maria

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Introducción: El estado de la seropositividad para CMV del donante y/o del receptor se ha relacionado con un peor pronóstico en cuanto a supervivencia global (SG) en los pacientes que han recibido un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH). Por otra parte, en comparación con donantes seronegativos, la serología CMV positiva del donante se ha relacionado con una disminución de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y con aumento de la mortalidad no relacionada con la recaída (NRM). Se analizó el impacto pronóstico del estado de la serología de CMV (donante/receptor) en los pacientes con leucemia aguda (LA) que recibieron un aloTPH.

Tabla 1.

| Serología | SG* | SLE* | Recaída LA* | NRM* | EICRaguda** | EICRcrónica* |
|----------------------|------------|------------|-------------|------------|-------------|--------------|
| D-CMV-/R-CMV- (n=28) | 12%(0,32) | 13%(0,33) | 28%(11,48) | 60%(34,78) | 35%(18,54) | 6%(0,24) |
| D-CMV+/R-CMV- (n=10) | 24%(10,38) | 25%(11,39) | 28%(15,43) | 47%(30,82) | 35%(21,50) | 10%(7,23) |
| D-CMV-/R-CMV+ (n=16) | 28%(3,53) | 31%(6,56) | 20%(4,44) | 49%(20,72) | 19%(4,41) | 32%(3,60) |
| D-CMV+/R-CMV+ (n=84) | 31%(20,42) | 27%(17,37) | 27%(18,38) | 45%(34,56) | 37%(27,47) | 10%(4,20) |

*Probabilidades a 8 años (IC 95%). **Probabilidades a 100 días (IC 95%).

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico de pacientes diagnosticados de LA entre 2001 y 2015 que recibieron un aloTPH. 163 pacientes (86 varones, 77 mujeres), mediana de edad de 44 años [15- 69]. Tipo LA:

LAL 42 (26%), LAM 121 (74%). Tipo de trasplante: donante emparentado 88 (54%), donante no emparentado 42 (26%) y 33 (20%) de sangre de cordón umbilical. La mayoría 111 (68%), recibieron un acondicionamiento mieloablativo. Fuente de progenitores: sangre periférica 124 (76%), sangre de cordón umbilical 33 (20%) y médula ósea 6 (4%). Estado de la serología de CMV: receptor positiva 124 (76%), negativa 39 casos (24%); donante positiva 100 (61%), negativa 63 (39%). Combinaciones estado serología (D/R): +/+ 84 (52%), -/+ 40 (24%), -/- 23 (14%), +/- 16 (10%). Desarrollaron enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) aguda 56 pacientes (34%) y crónica 14 (9%).

Resultados: En la Tabla 1 se refiere el impacto del estado de la serología de CMV donante/receptor sobre la SG, SLE, recaída LA, NRM y la incidencia de enfermedad de EICR aguda y crónica para la serie global. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas.

Conclusiones: En este estudio no se pudo objetivar ninguna influencia del estado de la serología CMV donante/receptor sobre las variables analizadas SG, SLE, recaída LA, NRM, EICR aguda y EICR crónica. Sin embargo, el tamaño de la muestra limita la validez de los resultados.

Financiado en parte con la beca PI10/01417 del Fondo de Investigaciones Sanitarias, RD12/0036/0029 de RTICC, Instituto Carlos III, 2014SGR225 (GRE), Generalitat de Catalunya y una ayuda de la Fundación "La Caixa".

PC-077

REACTIVACIÓN DE CITOMEGALOVIRUS (CMV): ESTUDIO RETROSPECTIVO Y COMPARATIVO EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLOIDÉNTICO VS DONANTE NO-HAPLOIDÉNTICO

Arratibel Nerea¹, Pérez-López Estefania¹, Cabrero Monica¹, López-Godino Oriana¹, Rojas Montserrat¹, Franco Sally², Martín Ana África¹, López-Corral Lucia¹, Alonso Sara¹, Veiga Álvaro¹, Baile Mónica¹, González de la Calle Verónica¹, López-Cadenas Félix¹, García Luis¹, Ferré Óscar¹, Caballero Dolores¹, Vázquez Lourdes¹

¹Hospital Universitario de Salamanca, ²Clínica Universitario de Navarra

Introducción: El trasplante alogénico haploidéntico (Haplo) es una opción terapéutica en pacientes sin donante HLA idéntico. Sin embargo, las complicaciones infecciosas en este trasplante no han sido suficientemente investigadas, especialmente la reactivación de CMV, con alta incidencia según algunos estudios, pero sin comparación con el trasplante alogénico no haploidéntico.

Tabla 1.

| Tabla 1. Características generales | Global | Haplo | No Haplo | P |
|------------------------------------|------------------|----------------|----------------|-------|
| Edad (mediana, rango) | 52 (16-70) | 58 (16-70) | 51 (16-70) | 0,26 |
| Sexo Masc/Fem (n,%) | 130(56)/ 101(44) | 19 (53)/17(47) | 111(57)/84(43) | 0,3 |
| Diagnóstico (n, %) | | | | |
| 1. LMA | 83 (36) | 17 (47) | 66 (34) | 0,001 |
| 2. LLA | 26 (11) | 1 (3) | 25 (13) | |
| 3. SMD | 42 (18) | 7 (19) | 35 (18) | |
| 4. EH | 12 (5) | 7 (19) | 5 (3) | |
| 5. LNH | 27 (12) | 2 (6) | 25 (13) | |
| Estatus al TPH (n, %) | | | | |
| 1. RC | 136 (59) | 21 (58,3) | 115 (59) | 0,78 |
| 2. RP | 69 (30) | 12 (33,3) | 57 (29) | |
| 3. Enfermad activa | 26 (11) | 3 (8,3) | 23 (12) | |
| Acondicionamiento (n,%) | | | | |
| AMA | 79 (34) | 7 (19) | 72 (37) | 0,03 |
| AIR | 152 (66) | 29 (81) | 123 (63) | |
| CMV R/D (n, %) | | | | |
| -/- | 21 (9) | 3 (8) | 18 (9) | 0,62 |
| -/+ | 24 (10) | 2 (6) | 22 (11) | |
| +/- | 71 (31) | 10 (28) | 61 (31) | |
| +/+ | 115 (50) | 21 (58) | 94 (48) | |
| Donante Emp (n, %) | 92 (40) | 36 (100) | 56 (29) | 0,09 |
| EICHa agudo | | | | |
| No EICH | 62 (27) | 13 (37) | 49 (25) | 0,029 |
| I-II | 125 (55) | 21 (60) | 104 (54) | |
| III-IV | 41 (18) | 1 (3) | 40 (21) | |
| EICHa corticOR | 30 (18) | 0 (0) | 30 (21) | 0,008 |

Material: Estudio retrospectivo de 231 trasplantes alogénicos en nuestro centro, de 2012 a 2016, para analizar reactivación de CMV (mediante PCR) y respuesta al tratamiento pre-emptivo en el postrasplante inmediato (6 meses), en pacientes sometidos a haplo (n=36, 15,6%), así como su comparación con el grupo control de trasplante alogénico no haploidéntico (n=195; 95 emparentado y 100 no emparentado).

Resultados: Las características de los pacientes se recogen en la *tabla 1*. El acondicionamiento en Haplo fue Fludarabina (30mg/m² o 50mg/kgx4 días en AIR o AMA) y Busulfan (3.2mg/Kgx2 en AIR o 3 días en AMA), usando Ciclofosfamida postrasplante como profilaxis de EICH. El 69% de los pacientes sometidos a Haplo reactivaron CMV vs 29% en el grupo control ($p=0.000$), con una mediana de aparición de 34 días en Haplo (4-62) y 40 (0-186) en el grupo control ($p=0.026$). El promedio de UI de CMV máximo por PCR fue 13680 en Haplo vs 5004 en el grupo control ($p=0.376$). El 1º tratamiento *pre-emptive* empleado fue Valganciclovir en el 65% (76% en Haplo, 60% en el grupo control), siendo efectivo en un 88% en los Haplo y en el 66% en el grupo control ($p=0.03$), sin diferencias en el tiempo hasta la negativización. Los Haplo presentaron menor riesgo de resistencia a 1ª línea de tratamiento (OR 0.25 (0.06-0.97); $p=0.046$) El principal motivo de cambio de tratamiento fue el fracaso terapéutico, siendo Foscarnet la segunda línea más frecuente. Hubo 15 enfermedades por CMV (2 Haplo y 13 grupo control), presentando todos ellos reactivación previa de CMV. Los factores de riesgo de reactivación de CMV se recogen en la *Tabla 2*. Recibir aloTPH haploideéntico, serología de CMV previa de paciente positivo/donante negativo y el desarrollo de EICH agudo grave fueron las variables que se asociaron con mayor reactivación de CMV en el análisis univariante. Todos ellos mantuvieron significación en el modelo multivariante.

Tabla 2.

| Tabla 2. Factores de riesgo relacionados con reactivación de CMV. | | | |
|---|------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Reactivación CMV | p (Chi ²) | OR (IC 95%); p (AMV) |
| Haplo | 69% | | 5,64 (2,6-12,2) 0,000 |
| Grupo control | 29,1% | 0,000 | |
| EICH agudo | | | |
| No EICH | 20% | | |
| I-II | 34,4% | 0,000 | 2,14 (1,03-4,4) 0,041 |
| III-IV | 63,4% | | 7,08 (2,8-17,3) 0,000 |
| CorticoR EICHa | | | |
| Si | 69% | | |
| No | 37% | 0,003 | 0,59 (1,4-7,7) 0,004 |
| CMV R/D | | | |
| -/- | 4,8% | | |
| -/+ | 21% | 0,000 | 5,2 (0,56-49) 0,14 |
| +/- | 52% | | 21,76 (2,7-171) 0,003 |
| +/+ | 33% | | 9,8 (1,27-76) 0,028 |

Conclusión: El Haplo se asocia a mayor reactivación de CMV comparado con el trasplante no haploideéntico, a pesar de presentar menor incidencia de otros factores de riesgo, como EICH agudo grave (III-IV) o EICH corticorefractario. La respuesta al tratamiento *pre-emptive* parece ser mejor en los Haplo y no se observó mayor incidencia de enfermedad por CMV.

PC-078

MONITORIZACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE VIRUS BK Y JC POR PCR CUANTITATIVA COMO FORMA DE ANTICIPARSE A LA CISTITIS HEMORRÁGICA

Zanabli Al-Sibai Joud, Palomo Moraleda María del Pilar, González Huerta Ana Julia, González Muñoz Soledad, Melón Santiago, González Rodríguez Ana Pilar

Hospital Universitario Central de Asturias

Introducción: Los virus BK (VBK) y JC (VJC) se identifican frecuentemente en la orina de pacientes (pts) sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH) que padecen cistitis hemorrágica (CH) aunque también se excretan en pts asintomáticos, lo que dificulta establecer una correlación entre la excreción de poliomavirus y la CH.

Métodos: Se realizó una monitorización prospectiva de la excreción de VBK y VJC por PCR cuantitativa (qPCR) en 968 muestras de orina de 128 pacientes que se sometieron a 135 alo-TPH entre enero de 2010 y diciembre de 2014. Las muestras de orina fueron recogidas semanalmente desde el ingreso hasta el alta. El 57% eran hombres (n=77). La mediana de edad fue de 49 años (rango: 1-68). La enfermedad de base más frecuente fue la leucemia aguda (n=53). El 53.3% recibieron Alo-TPH de donante no emparentado (n=72), 43% de hermano HLA idéntico (n=58) y el resto haploideéntico. Las fuentes de PH fueron: médula ósea (n=59), sangre periférica (n=27) y cordón umbilical (n=9).

Tabla 1.

| Mediana | CH (+) | CH (-) | Valor de p |
|---|--------|--------|-----------------------|
| Tiempo hasta 1º VBK (días) | 3.5 | 8.5 | No significativo (NS) |
| Duración de la excreción de VBK (días) | 77 | 16.5 | 0.001 |
| Carga 1º VBK (log copias/mL) | 3.07 | 2.69 | NS |
| Excreción máx. de VBK (log copias/mL) | 8.3 | 5.13 | 0.004 |
| Aumento de carga de VBK (log copias/ml) | 1.96 | 0.62 | 0.012 |
| Tiempo hasta 1º VJC (días) | 55 | -6.5 | NS |
| Duración de la excreción de VJCK (días) | 46.5 | 27.5 | NS |
| Carga 1º VJC (log copias/mL) | 3.05 | 4.64 | NS |
| Excreción máx. de VJC (log copias/mL) | 9 | 5.4 | NS |
| Aumento de carga de VJC (log copias/ml) | 2.5 | 0 | NS |

Resultados: La excreción de VBK se demostró en 85 pts (63%), VJC en 56 pts (41,5%) y ambos virus en 36 pts (19,2%). El VBK se excretó como mediana en el día +5,5 (rango: de -12 a +167) durante 20 días (rango: 1-554). Hubo una relación directa entre la intensidad de la hematuria y la carga viral en la 1ª detección ($R=0,242$; $p=0,026$) así como con la excreción máxima ($R=0,408$; $p<0,001$). Además, la carga máxima presentó una relación directa con el número de linfocitos ($R=0,248$; $p=0,022$) y una relación inversa con la cantidad de inmunoglobulinas (Ig) ($R=-0,28$; $p=0,01$). El VJC fue excretado en el día -6 (rango: de -12 a 347) durante 27,5 días (rango: 1-535). Se observó una relación inversa entre la excreción máxima y la cifra de Ig y la de plaquetas ($R=-0,378$, $p=0.005$ y $R=-0,289$, $p=0,033$); y una relación directa con la intensidad de la hematuria ($R=0,387$; $p=0,004$). Quince pacientes (11,1%) desarrollaron CH, 13 de ellos excretó VBK (86,7%), 8 VJC (53,3%) y 6 ambos (40%). En la tabla se muestran las diferencias entre los pacientes que desarrollaron la enfermedad y los que no.

Conclusiones: La excreción de VBK y VJC fue frecuente en nuestra serie. Una mayor carga viral se relaciona con mayor intensidad de hematuria. Una mayor excreción máxima de VBK, un mayor aumento de la carga de VBK y una excreción más duradera se asoció con el desarrollo de CH.

PC-079

INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE CISTITIS HEMORRÁGICA EN LOS TRASPLANTES HAPLOIDEÉNTICOS REALIZADOS EN LAS ISLAS CANARIAS

Viedma Juan, Perera María, Jiménez Santiago, López Jezabel, Suárez Alexia, Rodríguez Carlos, Molero Teresa

Hospital Universitario Gran Canaria Doctor Negrín

Introducción: La cistitis hemorrágica (CH) es una complicación común y potencialmente grave en los pacientes que se someten a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH). Se relaciona con la intensidad del régimen de acondicionamiento, la terapia con ciclofosfamida y la infección por virus BK. Por otra parte es más frecuente su aparición en el TPH haploideéntico. Los factores de riesgo que se han relacionado con esta complicación son el trasplante previo y la reactivación de CMV

Objetivos: Analizar la incidencia de cistitis hemorrágica y los factores de riesgo de desarrollo de la misma en todos los trasplantes haploideénticos realizados en la comunidad canaria.

Métodos: Se han realizado un total de 20 TPH haploideénticos con altas dosis de ciclofosfamida postTPH entre el 2013 y 2016. 10 varones (uno de ellos fue trasplantado en 3 ocasiones) y 8 mujeres. Una edad media de 40 años y con los siguientes diagnósticos: LMA (10), LLA (1), EH (5), LNH (3), AM (1). El 45% de los pacientes entra en situación de remisión (9/20) y el 50% (10/20) con enfermedad refractaria. El 5% (1/20) no había recibido tratamiento previo. La profilaxis de CH empleada fue hidratación intensa los días de administración de la ciclofosfamida y 24 horas después. En un caso se utilizó lavados vesicales. Además se empleó MESNA en perfusión al 100% de la dosis de ciclofosfamida en 16 pacientes, así como el 20% de la última dosis a las 0, 4 y 8 horas en todos.

Resultados: Del total de pacientes, 5 (25%) desarrollaron cistitis hemorrágica. 1 (5%) caso leve grado II, 3 (15%) grado III y 1 (5%) grado IV. Uno de ellos (grado I) no recibió la perfusión de MESNA como la mayoría. No hubo mortalidad relacionada con la CH, y la resolución sin secuelas se produjo en el 100% de los casos. Se relacionó el desarrollo de CH con ciclofosfamida solamente en un paciente, el cual padeció esta complicación tanto en el 2º como 3er TPH haploideéntico al que se sometió. En el resto de los casos (a partir del día +30) se atribuyó la CH a la infección por virus BK, reflejo del estado de inmunosupresión del pa-

ciente, observándose además, que todos estos pacientes replicaron carga viral de CMV en suero.

Conclusiones: La incidencia de CH asociada a altas dosis de ciclofosfamida postrasplante descrita en la bibliografía se sitúa entre un 30-70%. En nuestra serie la incidencia fue sólo de un 15%. Existen diversas pautas de administración del MESNA. La baja incidencia observada en nuestra serie de trasplantes podría estar condicionada por la forma en que se administró el MESNA. El haber sido sometido a trasplante previo, la replicación del CMV en suero, como marcador de inmunosupresión, y el BK en orina se muestra claramente asociada a la aparición de cistitis hemorrágica más allá del día +30

PC-080

EXCRECIÓN DE VIRUS BK Y JC EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: COMPARACIÓN ENTRE LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA Y LA ADULTA

Zanabli Al-Sibai Joud, Palomo Moraleda María del Pilar, González Huerta Ana Julia, González Muñoz Soledad, Melón Santiago, González Rodríguez Ana Pilar

Hospital Universitario Central de Asturias

Introducción: La infección por poliovirus es prevalente en los humanos, los más conocidos son el virus BK (BKV) y JC (JCV). Tras la primoinfección en la infancia, queda latente en el uroepitelio. En receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) se ha descrito la asociación entre la excreción de poliovirus y la cistitis hemorrágica (CH) aunque no se ha establecido el posible impacto de la edad.

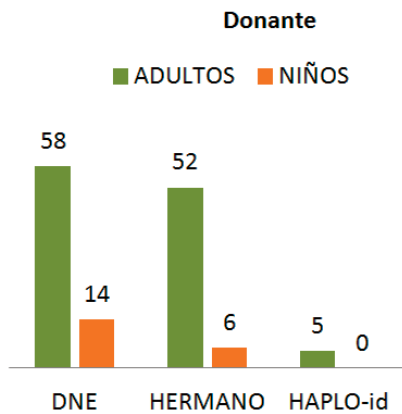


Figura 1.

Métodos: Se realizó una monitorización prospectiva de la excreción de VBK y VJC por PCR cuantitativa (qPCR) en 968 muestras de orina de 128 pacientes que se sometieron a 135 alo-TPH entre enero de 2010 y diciembre de 2014. Las muestras de orina fueron recogidas semanalmente desde el ingreso hasta el alta. Se lleva a cabo un análisis comparativo de la excreción de poliovirus entre una cohorte pediátrica (n=20; mediana de edad 8 años; 15 varones) y una adulta (n=115; mediana de edad 52 años; 62 varones).

Resultados: La excreción de VBK se demostró en 15 niños (75%) y 70 adultos (60.9%). No se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto al tiempo medio hasta la primera detección (día +6, rango: -1 a +13 en niños frente día + 5.5, rango: de -12 a +167 en adultos). La duración media de la excreción BKV fue de 66 días (rango: 4-128) en niños y 20 días en adultos (rango: 1-554). No se observaron diferencias en la carga de VBK en la primera detección (4.3 vs 4.4 log copias/mL) ni en el momento de máxima excreción (7.1 vs 6.9 log copias/mL) entre niños y adultos respectivamente. La viruria de VJC se observó en sólo el 10% de los pacientes pediátricos (n=2) frente al 47% adultos (n=54) (p=0,002). La mediana de tiempo hasta la primera detección fue de 99,5 días en niños (rango: 17-182) frente a -6.5 días en adultos (rango de -12 a 347) (p=0,032). No hubo diferencias en la duración media de excreción de VJC (55,5 días en niños (rango: 1-111) vs 27,5 días en adultos (rango: 1-535)). Tampoco hubo diferencias en la carga de VJC en la primera detección (3 vs 4.6 log copias/mL) ni en el momento de máxima excreción (5.6

log copias/mL en ambos grupos). El 15% de los niños (n=3) y el 10.4% de adultos desarrollaron CH, aunque la diferencia resultó no significativa.

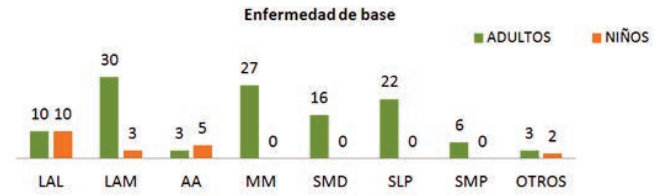


Figura 1.

Conclusiones: La excreción de VBK era frecuente en nuestra serie de receptores alo-TPH; no así la viruria de VJC, rara en la población pediátrica; La excreción de poliovirus parece ser más duradera en los niños; No hubo diferencias entre grupos en cuanto a la carga viral; El desarrollo de CH fue más frecuente en niños, aunque sin alcanzar a la significación estadística; Son necesarios más estudios que aclaren las causas de estas diferencias y su impacto en el desarrollo de la CH.

PC-081

CISTITIS HEMORRÁGICA EN TRASPLANTE ALOGÉNICO: FACTORES DE RIESGO E IMPACTO EN SUPERVIVENCIA

Salido Toimil Fátima, Lorenzo Pérez Marcos, Vázquez Vázquez María Goretti, Torres Carrete Pío, Debén Ariznavarreta Guillermo, Noriega Concepción Víctor, López Fernández María Fernanda, Gómez Varela María Rosario

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Introducción: La cistitis hemorrágica (CH) es una complicación potencialmente grave del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, cuyos factores de riesgo y efecto en supervivencia no están claramente establecidos.

Objetivos: Conocer la prevalencia de cistitis hemorrágica en pacientes sometidos a TPH alogénico en nuestro centro y analizar los factores de riesgo implicados en su desarrollo y su efecto en la supervivencia.

Métodos: Análisis retrospectivo de 130 trasplantes alogénicos realizados en nuestro centro entre los años 2004 y 2015.

Tabla 1.

| Características de los pacientes con cistitis hemorrágica | n=41 |
|---|-------------|
| Mediana de edad [rango] | 46 [15-65] |
| Sexo (%varones) | 25 (61%) |
| Día de aparición | +30 [-3-98] |
| Duración en días | 10 [2-98] |
| Grados severidad | |
| I (hematuria microscópica) | 10 (24%9) |
| II (hematuria macroscópica sin coágulos) | 11 (27%) |
| III (hematuria macroscópica con coágulos) | 14 (24%) |
| IV (retención urinaria, fallo renal) | 6 (15%) |
| Virus BK | 17 (41,5%) |

Resultados: 41/130 pacientes desarrollaron cistitis hemorrágica durante el trasplante (prevalencia 31,5%). Se resumen sus características en tabla adjunta. En nuestra serie, existe una relación estadísticamente significativa entre el desarrollo de CH y las siguientes variables: 1) acondicionamiento mieloablativo vs intensidad reducida (68,3% vs 46,1%, p=0,018), 2) acondicionamiento ciclofosfamida dosis altas (68,3% vs 47,2%, p=0,025), 3) reactivación de CMV (58,5% vs 32,6%, p=0,005) y 4) presencia EICH aguda (68,3% vs 48,3%, p=0,034). Los pacientes con CH tienen cuadros de EICH de mayor grado de severidad, y con mayor número de órganos afectados (piel, hígado, tracto GI), como se muestra en gráfico 1. Se ha encontrado relación entre el desarrollo de CH y: uso de ATG (42,5% vs 31%) y trasplante de donante no emparentado (41,5% vs 34%), pero estas diferencias no han sido estadísticamente significativas. No hemos encontrado relación entre CH y edad, sexo, enfermedad de base, estado de la enfermedad pretrasplante ni fuente de PH. Sólo un paciente falleció como consecuencia directa de la CH (2,4% mortalidad).

Se ha observado una menor SG en pacientes CH vs no CH, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (a los 100 días 63,4% vs 78,7%; 1 año 36,3% vs 52,6%, p=0,0406) Gráfico 2. Los pacientes con cistitis tienen mayor estancia hospitalaria (63 días en pacientes CH vs 44, p=0,001), y necesitan mayor soporte con concentrados de hematíes (15 vs 6, p=0,002) y de plaquetas (10 vs 4, p=0,006).

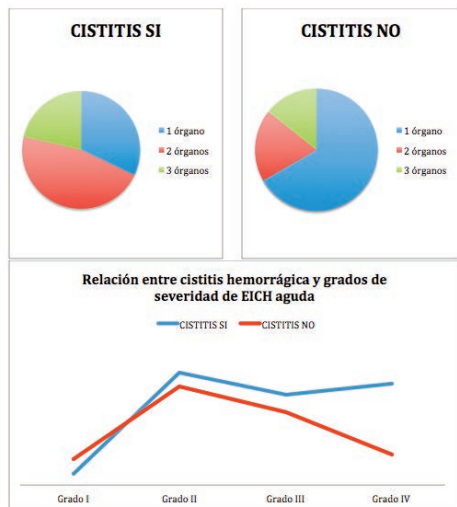


Figura 1.

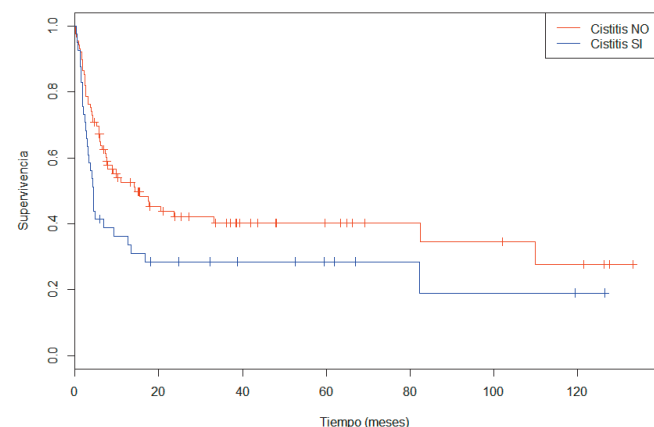


Figura 2.

Conclusiones: La prevalencia de cistitis hemorrágica en nuestra serie es similar a la descrita en otras publicadas. En nuestro caso, el desarrollo de cistitis está relacionado con la administración de acondicionamiento mieloablativo, regímenes que contengan ciclofosfamida, reactivación CMV y presencia de EICH aguda, presentando los pacientes con CH mayores grados de severidad de EICH. Aunque la mortalidad en nuestras serie es baja, sí observamos mayor morbilidad en los pacientes con cistitis, en forma de mayor estancia hospitalaria y mayor necesidad de soporte transfusional, así como una menor SG.

PC-082

ENCEFALITIS LIMBICA BILATERAL POR VIRUS HERPES TIPO 6 ASOCIADA A ALOTRANSPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. A PROPÓSITO DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Nieto Vazquez Agustin, Cidre Lopez Raquel, Rodríguez Nuñez Rosa Maria, Iglesias Dominguez Laura, Rodríguez Ruiz Matilde, Fernandez Maria de los Angeles, Albo Lopez Maria del Carmen

Hospital Alvaro Cunqueiro

Introducción: La infección por virus Herpes 6 (VHH6) en el paciente receptor de trasplante hematopoyético ocurre por reactivación del virus tras una primoinfección, generalmente en la infancia, siendo la encefalitis la forma más grave.

Métodos: Presentación de un caso de nuestro hospital y revisión de la literatura.

Resultados: Varón de 64 años diagnosticado de citopenia refractaria con displasia multilinea y sideroblastos en anillo R-IPSS de muy bajo riesgo. Recibió EPO y G-CSF con mejoría de los requerimientos transfusionales. Por pérdida de respuesta inició 5-AZA. Tras 10 ciclos se observó progresión a SMD de alto riesgo por lo que se decidió Alo-TPH familiar (HLAid). Se realizó acondicionamiento de toxicidad reducida (Busulfan, Fludarabina, Tiotepa), profilaxis de EICR (tacrolimus y MTX) y profilaxis antiinfecciosa habitual. A día +14 presentó síndrome del implante; precisó suspensión de G-CSF y tratamiento corticoideo. Se observó prendimiento plaquetar a día +15 y granulocitario a día +18. A día +36 mostró deterioro grave del nivel de conciencia, desorientación temporo-espacial y amnesia anterógrada, diagnosticándose de síndrome confusional agudo. El TAC encefalocraneal no evidenció patología. La RMN cerebral demostró encefalitis temporal bilateral. Se realizaron cultivos microbiológicos en sangre y LCR iniciándose antibioterapia de amplio espectro antibacteriana, antifúngica y Foscarnet por la alta sospecha de infección por VHH6. Tras 8 días del inicio del cuadro (día +44) precisó ingreso en UCI por deterioro neurológico severo. El VHH6 resultó positivo en LCR. NO se objetivó mejoría y finalmente fue exitus tras 16 días de tratamiento. De los casos publicados de encefalitis por VHH6 en pacientes hematológicos, la mayoría ocurren en receptores de alotrasplante. La evolución del cuadro varía ampliamente; algunos pacientes recuperan la normalidad neurológica, otros padecen déficits residuales y otros fallecen. Se han descrito varios factores de riesgo, entre ellos el aloTPH de DNE o con diferencias HLA, de SCU, EICH grado =2, síndrome del implante, tratamiento esteroideo o con anticuerpos monoclonales, regímenes mieloablativos, sexo varón, edad joven y bajos títulos de IgG anti-VHH6 pretrasplante, siendo los tres primeros los más significativos. En nuestro caso a diferencia de lo publicado, el donante era familiar, HLA idéntico, recibió acondicionamiento de intensidad reducida y una correcta profilaxis antivírica. Únicamente había precisado corticoterapia a altas dosis por síndrome de prendimiento.

Conclusiones: La infección por VHH6 es una rara complicación en el paciente trasplantado, con un pronóstico desfavorable en la mayoría de los casos. Entre el 30-50% de los pacientes sometidos a TPH presentan reactivación del virus, pero sólo un mínimo porcentaje desarrollan clínica manifiesta, siendo la encefalitis la más frecuente y los receptores de Alostasplante los pacientes con mayor riesgo. La alteración aguda del estado mental, la somnolencia y la pérdida de memoria a corto plazo son las características clínicas más comunes. La clínica e imagen típica en RMN cerebral orientan al diagnóstico, que será definitivo demostrando el virus en LCR. Aunque se han desarrollado nuevas técnicas diagnósticas y el tratamiento antiviral ha mejorado, el pronóstico sigue siendo pobre. El reconocimiento temprano de estas complicaciones y el inicio inmediato del tratamiento antivírico mejoraría la supervivencia.

PC-083

INCIDENCIA Y EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIRUS RESPIRATORIOS EN PACIENTES SOMETIDOS A ALOTRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

López Oreja I, Zubizaray J, López Olaizola M, Salicio Y, Bizjak A, Robado N, Uresandi N, Argoitia N, Caminos N, Pérez Santaolalla E, Araiz M, Vallejo C

Hospital Universitario de Donostia, Guipuzkoa

Introducción: El trasplante hematopoyético alogénico (alo-TH) es el único tratamiento potencialmente curativo para un buen número de enfermedades hematológicas. Hoy en día se sabe que el diagnóstico y el manejo precoces de las infecciones por virus respiratorios (IVR) tienen impacto en la supervivencia al procedimiento por las consecuencias directas sobre el paciente afecto, así como importancia epidemiológica por la posibilidad de contagio a otros individuos inmunocomprometidos.

Objetivos: Conocer la incidencia y la evolución de la IVR en pacientes alo-trasplantados en nuestro centro.

Métodos: Según nuestra práctica estándar, todo paciente que desarrolla clínica respiratoria a partir del día 0 del alo-TH se somete a frotis faríngeo (FF). Hemos incluido 176 muestras respiratorias de 74 pacientes sometidos a alo-TH (tabla 1) entre el 31/10/2014 y 31/03/2016. En el análisis se han incluido los FF recogidos hasta el 15/04/16. Las muestras han sido analizadas por PCR y/o inmunofluorescencia para: virus influenza A y B (VIA, VIB), virus respiratorio sincitial (VRS), virus parainfluenza (VPI), adenovirus (ADN), metapneumovirus (MPV), rinovirus (RV), coronavirus (COV) y bocavirus (BOC). En dos pacientes la muestra ha sido obtenida por fibrobroncoscopia además de FF.

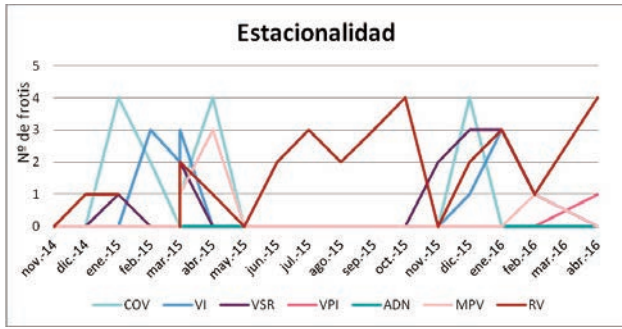


Figura 1.

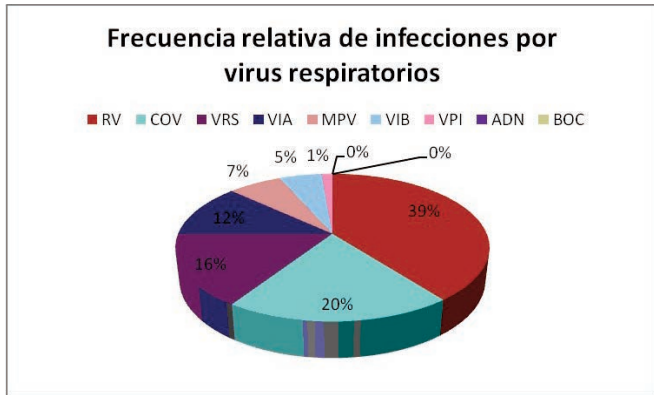


Figura 2.

Tabla 1.

| | | |
|--------------------------------------|-----------------------|----|
| N (muestras): 176; N (pacientes): 74 | | |
| Enfermedad de base | - LAM/LAL | 38 |
| | - LH/LNH/SLP | 11 |
| | - SMD | 8 |
| | - SMPc/LMC | 5 |
| | - Insuf. medular | 5 |
| | - MM | 4 |
| | - Otros | 3 |
| Donante | - No emparentado | 39 |
| | - Emparentado | 35 |
| Fuente de progenitores | - Sangre periférica | 68 |
| | - Médula ósea | 6 |
| Acondicionamientos | - Basados en busulfán | 46 |
| | - Basados en ICT | 13 |
| | - Basados en melfalán | 8 |
| | - Otros | 7 |

Resultados: Se han obtenido muestras respiratorias en 64 de los 74 pacientes (86%), procesándose un total de 176 muestras. Se han contabilizado 48 episodios de IVR, con una incidencia del 27.3%. La mediana de número de FF/paciente ha sido de 2 (rango: 0-12). 68 FF (38%) han sido positivos, con la siguiente distribución de virus: 30 RV, 15 COV, 12 VRS, 9 VIA, 5 MPV, 4 VIB, 1 VPI, 0 ADN, y 0 BOC (fig. 1). Se observa un predominio del rinovirus (44% de los casos), que se presenta durante todo el año. Otros virus analizados han tenido una distribución estacional: el VRS se ha aislado de noviembre a marzo, el VIA y VIB de diciembre a marzo, el COV de diciembre a abril y el MPV en febrero y marzo (grafica 1). Ningún paciente falleció a causa de la IVR.

Conclusiones: La incidencia de IVR en pacientes alotrasplantados es importante (27.3%); En el caso del rinovirus, el más frecuente, la infección se ha presentado durante todo el año, sin observarse estacionalidad; El resto de virus respiratorios mostraron un claro patrón estacional, presentándose entre diciembre y abril; La mortalidad de la IVR en nuestra serie fue del 0%, inferior a la previamente reportada en los pacientes alotrasplantados; Un alto índice de sospecha, así como un diagnóstico y manejo terapéutico y epidemiológico precoces son fundamentales para evitar la mortalidad y la extensión nosocomial de la IVR en los pacientes alotrasplantados

PC-084

VALOR PRONÓSTICO DE LA RECONSTITUCIÓN INMUNOLÓGICA TEMPRANA EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS TRASPLANTADOS CON SANGRE CORDÓN UMBILICAL

Cordón Lourdes, Sempere Amparo, Herrero Elena, Sanz Jaime, Lorenzo José Ignacio, Sanz Guillermo, Sanz Miguel Ángel

Hospital Universitario y Politécnico La Fe

Introducción: El trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU) de donante no emparentado (DNE) presenta una elevada mortalidad, consecuencia en parte de la lenta reconstitución inmunológica que presenta. El objetivo de este estudio fue evaluar la dinámica de reconstitución inmunológica de las poblaciones linfocitarias (PL) mediante citometría de flujo multiparamétrica (CFM) y estudiar su potencial relevancia pronóstica.

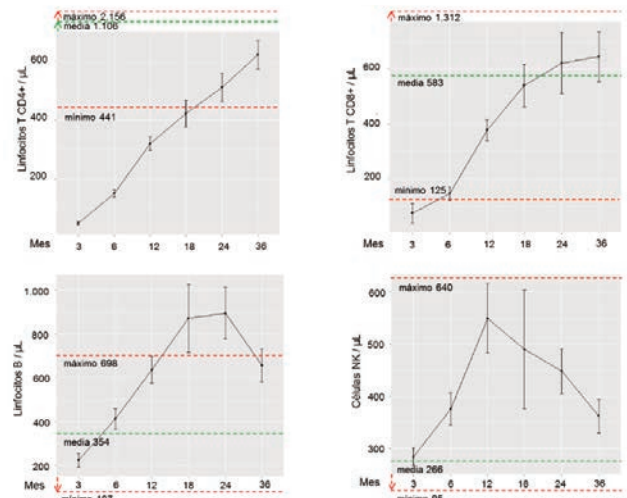


Figura 1. Recuento absoluto de las poblaciones de linfocitos T CD4+, T CD8+, B y células NK a los 3, 6, 12, 18, 24 y 36 meses post-TSCU. La línea (---) representa el valor medio del intervalo normal de referencia y las líneas (---) representan los valores máximo y mínimo.

Figura 1.

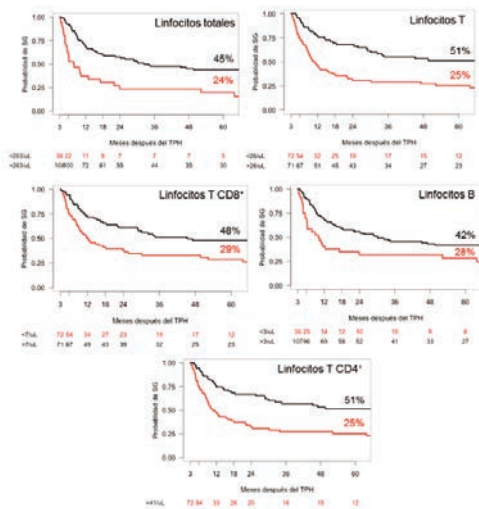


Figura 2. Curvas de supervivencia global según el recuento absoluto de las poblaciones linfocitarias a los 3 meses post-TSCU.

Figura 2.

Métodos: Se incluyeron 221 pacientes adultos con neoplasias hematológicas (76% leucemias agudas) que recibieron un TSCU entre 1997 y

2014. Las PL (células NK, linfocitos B y T) se evaluaron en sangre periférica mediante CFM empleando los reactivos Multitest™ (Becton Dickinson, San Jose, CA) que consisten en una combinación de 6 anticuerpos monoclonales. Se analizó la reconstitución inmunológica medida como el recuento absoluto de las PL a los 3, 6 y 12 meses post-TSCU y se evaluó su impacto sobre la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) y supervivencia global (SG).

Resultados: La edad mediana de los pacientes fue de 35 años (15-55), el 60% fueron hombres. Con una mediana de seguimiento de 63 meses (10-161) la incidencia acumulada de MRT y la SG a los 60 meses fueron del 37% y 35% respectivamente. La Figura 1 muestra la dinámica de recuperación de las distintas PL, con rápida recuperación de las células NK, lenta recuperación de los linfocitos B y un importante retraso en la normalización de las subpoblaciones de linfocitos T, especialmente evidente en los linfocitos T CD4+. El recuento absoluto de linfocitos totales, linfocitos T (incluyendo CD4+ y CD8+) y linfocitos B a los 3, 6 y 12 meses post-TSCU influyó significativamente en la incidencia acumulada de MRT ($P < 0,001$ a los 3 meses, $P < 0,01$ a los 6 meses, $P < 0,02$ a los 12 meses) y probabilidad de SG ($P < 0,008$ a los 3 meses, $P < 0,006$ a los 6 meses, $P < 0,003$ a los 12 meses) (Figura 2).

Conclusiones: La recuperación del número absoluto de linfocitos T y B en distintos momentos postrasplante se asocia directamente a la SG (más rápida recuperación mejor supervivencia) e inversamente a la MRT. Un mejor conocimiento de la dinámica de la recuperación inmunológica podría ayudar a trazar estrategias que promuevan una reconstitución inmunológica más eficiente y mejoren los resultados del TSCU.

ALC30, en contador hematológico Coulter®, y de linfocitos T CD3+ absolutos/ μL en el día 30 (CD3-30), por citometría de flujo multiparamétrica en citómetro FC500 y Navios de Coulter®. Para el análisis estadístico se utilizaron curvas ROC, de kaplan-meier, test log rank y test de Fisher. Los datos descriptivos se expresan en medianas, con rangos intercuartílicos. Se consideró significativa $p < 0,05$.

PC-085

RECONSTITUCION INMUNE EN EL TRASPLANTE HAPLOIDENTICO Y SU REPERCUSION SOBRE SUPERVIVENCIA GLOBAL

Dorado Herrero Nieves, Pérez-Corral Ana María, Pradillo Virginia, Gayoso Jorge, Anguita Javier, Pascual Cristina, Kwon Mi, Serrano David, Balsalobre Pascual, Díez-Martín Jose Luis

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Introducción: La reconstitución inmune (RI) precoz es clínicamente relevante en el trasplante alogénico. En el trasplante haploidentico (HaploTPH) algunos grupos han identificado el valor pronóstico independiente del ALC30 (recuento linfocitario absoluto por microlitro en el día 30) en términos de supervivencia global (SG), libre de enfermedad (SLE) y mortalidad infecciosa (MI). Nuestro estudio tiene como objetivo evaluar el impacto de la RI precoz en la SG, SLE y MI en el Haplo-TPH no manipulado, de sangre periférica (sp), con ciclofosfamida postrasplante (CyPT) en nuestro centro.

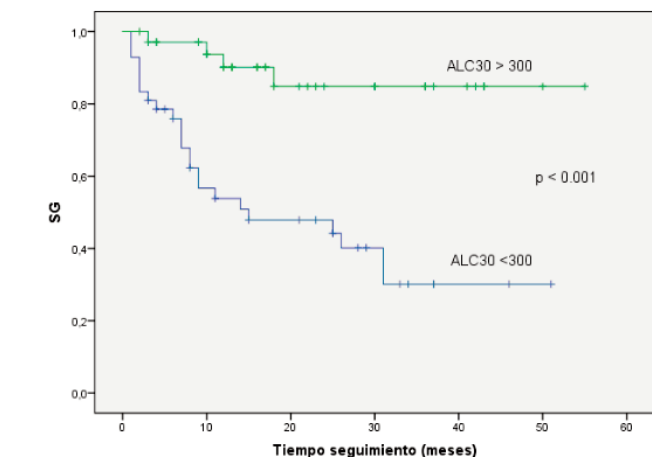


Figura 1.

Métodos: Se incluyeron los pacientes (pts) sometidos a un HaploTPH en nuestro centro, entre Julio/2011 y Febrero/2016. Se incluyeron pacientes que recibieron acondicionamiento mieloablativo y no mieloablativo, que incluyó fludarabina, ciclofosfamida y busulfan. La profilaxis de enfermedad de injerto contra huésped se hizo con CyPT, ciclosporina A y micofenolato de mofetilo. La RI precoz se midió en términos de

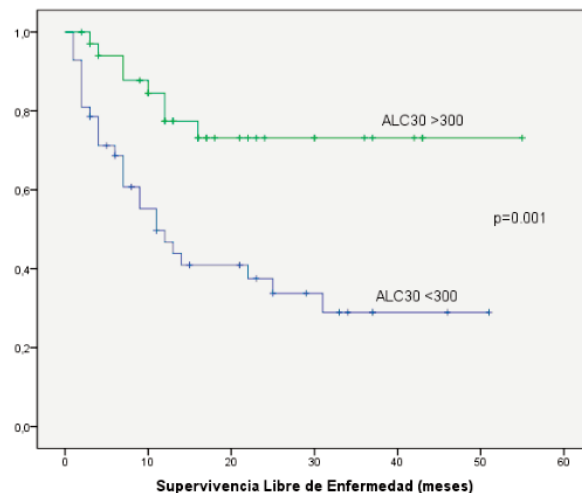


Figura 2.

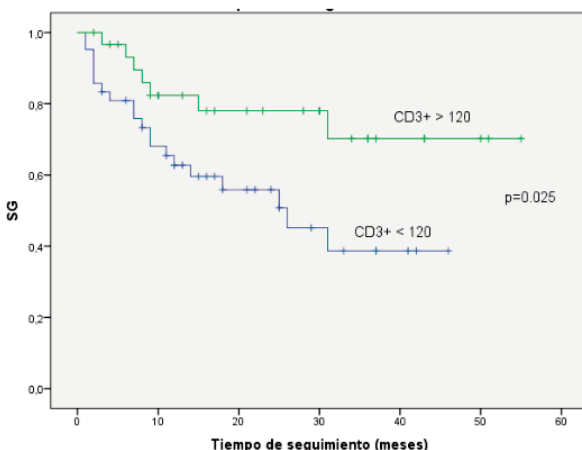


Figura 3.

Resultados: Se analizaron 73 pts. Mediana de seguimiento de 18 meses (6-29). Características de los pts: edad 44 años (31-58), 77% varones y 23% mujeres; diagnósticos: LMA 34%, LAL 7%, LMC 6%, LH 21%, LNH 17%, SMD 8%, otros 3%; situación de la enfermedad pre-TPH: RC 55%, RP 23% y enfermedad visible 22%; Intensidad acondicionamiento: reducida 61%. 75% reactivaron CMV; 34% desarrollaron Cistitis hemorrágica; se documentó IFI probada en un 10%; se observó un 26% de mortalidad infecciosa. La mediana de SG y SLE fueron de 18 (7-30) y 16 meses (6-24), respectivamente. En las curvas ROC el AUC fue >0.6 y los puntos más discriminativos para la SG y SLE fueron 300/ μL para el ALC30 y 120/ μL CD3-30. Aquellos pts con ALC 30 =300/ μL tuvieron mejor SG y SLE ($p=0.001$). Las medianas de SG y SLE fueron 15 meses vs NA y 11 meses vs NA respectivamente. Los pts con =120 CD3-30/ μL tuvieron mejor SG ($p=0.02$) y similar SLE que los que tenían <120. Para la mortalidad infecciosa (MI), el ALC30 presentó también un AUC>0.6 en curvas ROC. El punto de corte más discriminativo fue de 300. En tablas cruzadas se objetivaron diferencias estadísticamente significativas para la MI entre los pacientes con ALC30 >/<de 300 ($p < 0.0001$).

Conclusiones: Nuestro estudio confirma las observaciones previas de otros grupos sobre la importancia pronóstica de la RI precoz y del ALC30 en el Haplo-TPH no manipulado. Los pts con ALC30>300/ μL tienen mejor SG, SLE y menos MI. Esta determinación rápida y sencilla puede ser de gran utilidad ya que puede obtenerse con un contador hematológico convencional.

PC-086

ESTRATEGIA DE PROFILAXIS DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON TRASPLANTEHEMATOPOYETICO

Argüello Junquera Maria, Solano Tovar Jackeline, Fonseca Mourelle Ariana, Arias Fernández Tamara, Palomo Moraleda Maria del Pilar, Gonzalez Huerta Ana Julia, Gonzalez Muñoz Soledad, Gonzalez Rodriguez Ana Pilar

HUCA

Introducción: La incidencia de tuberculosis en nuestro medio es superior a la media de España, alcanzando una TB de 15,2 casos por 100000 habitantes. El test de la tuberculina (TT) tradicionalmente ha utilizado para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente (ILT) es de escaso valor en pacientes inmunodeprimidos. Por ello, se han desarrollado nuevos test, basados en la liberación de interferón gamma. Los resultados de estos test y las posibles variables predisponentes para el desarrollo de la enfermedad han sido escasamente descritas en la literatura. Presentamos los resultados obtenidos en nuestro centro en pacientes con trasplante hematopoyético (TPH).

Ilustración 1: Relación entre la cifra de linfocitos absolutos pretrasplante y los milímetros de induración en el TT

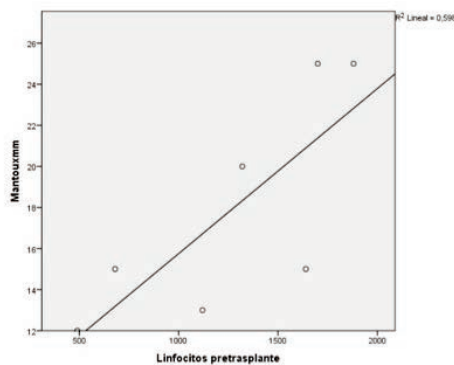


Figura 1.

Ilustración 2: Relación entre la cifra de linfocitos absolutos e inmunoglobulinas pretrasplante y los resultados en TT y QF

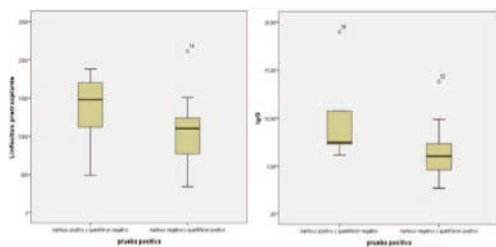


Figura 2.

Tabla 1.

Tabla 1: Correlación entre positividad y negatividad del TT y QF (p=0,81)

| | Nº pacientes con QF positivo | Nº pacientes con QF negativo |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Nº pacientes con TT positivo | 2 | 6 |
| Nº pacientes con TT negativo | 10 | 69 |

Métodos: Se recogieron de manera retrospectiva datos de pacientes sometidos a TPH autólogo y/o alogénico entre Junio de 2014 y Febrero de 2016. Las variables recogidas fueron edad, género, antecedente de TBC, enfermedad de base, acondicionamiento, fuente de progenitores, dosificación de inmunoglobulinas linfocitos totales pretrasplante, resultados en el TT, quantiFERON (QF), TBC-spot (TS) y radiografía de tórax pre-

trasplante. Además, la profilaxis con isoniacida, y efectos secundarios de la misma, junto con el desarrollo de enfermedad tuberculosa activa. Los resultados fueron analizados con el programa estadístico SPSS 20.0.

Resultados: Se obtuvieron un total de 92 pacientes, 60 varones (65,2%) y 32 mujeres (34,8%) con una mediana de edad de 58 años (rango 13-75) correspondiéndose con un 95,7% de TPH autólogo y 4,3% alogénico. La enfermedad más frecuente fue el mieloma múltiple (51,1%) seguida por el Linfoma no Hodgkin (28,3%), linfoma de Hodgkin (7,6%), leucemia aguda mieloblástica (3,3%), amiloidosis (3,3%) y otros (6,6%). El TT fue positivo en el 8,7% de los casos, el QF en el 14,1% y el TS en el 5,4%. No se demostró correlación entre el TT y QF (P=0,81) existiendo 6 pacientes con TT positivo y QF negativo y 10 a la inversa (tabla1). El TS solo fue positivo en cinco casos, y en uno de ellos el QF y TT fueron negativos. Se demostró correlación entre la cifra de linfocitos y los milímetros de induración en el TT. Aunque la cifra de linfocitos e inmunoglobulinas fue menor en los pacientes con ILT demostrada por QF positivo con TT negativo que en aquellos en los que el TT fue positivo, los resultados no fueron significativos (p=0,2 y p=0,1), posiblemente en relación con un escaso número de casos (ilustraciones 1 y 2). De todos los pacientes analizados, un 18,5% precisó profilaxis primaria de ILT con isoniacida, de los cuales únicamente un caso (5%) precisó retirada anticipada del fármaco por efectos secundarios. No hubo ningún caso de desarrollo de tuberculosis activa.

Conclusiones: Las diferentes pruebas diagnósticas son complementarias entre sí en la detección de ILT. Posiblemente el estado inmunitario basal influya más en el TT que en el resto de test. La profilaxis para prevenir la ILT con isoniacida durante 9 meses en pacientes con trasplante hematopoyético es una terapia eficaz y bien tolerada.

PC-087

EFICACIA DE LA PROFILAXIS CON MICALFUNGINA EN LOS TPH HAPLOIDÉNTICOS REALIZADOS EN CANARIAS

Viedma Juan, Perera María, Jiménez Santiago, López Jezabel, Suárez Alexia, Rodríguez Carlos, Molero Teresa

Hospital Universitario Gran Canaria Doctor Negrín

Introducción: El Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) ofrece una oportunidad de cura para pacientes con enfermedades hematológicas mieloides y linfoides, pero no todos disponen de un donante familiar HLA idéntico. El TPH haploidentico acerca este procedimiento a pacientes que no disponen de donante compatible idéntico con buenos resultados en términos de respuesta, supervivencia y con poca EICH gracias al uso de altas dosis de ciclofosfamida posTPH. Pero este éxito tiene un coste, el elevado riesgo de padecer una infección fúngica invasiva (IFI) secundaria a la neutropenia profunda y prolongada, y al uso de los inmunosupresores utilizados en la prevención de la EICH. A pesar del correcto tratamiento antifúngico la mortalidad asociada a la IFI en el paciente hematológico sigue siendo elevada (30-50%)

Objetivos: Evaluación de la eficacia del tratamiento profiláctico con micafungina en los TPH haploidenticos realizados en Canarias desde la instauración de este procedimiento en el año 2013. La eficacia se midió en términos de desarrollo de IFI posible, probable o probada según criterios de EORTC

Métodos: Se han realizado un total de 20 TPH haploidenticos con altas dosis de ciclofosfamida posTPH entre el 2013 y 2016. 10 varones (uno de ellos trasplantado en 3 ocasiones) y 8 mujeres (con una edad media de 40 años, con los siguientes diagnósticos: LMA (10), LLA (1), EH (5), LNH (3), AM (1). El 45% de los pacientes estaba en remisión completa (9/20) y el 50% (10/20) con enfermedad refractaria. El 5% (1/20) no había recibido tratamiento previo. De los 20 trasplantados, 14 (70%) recibieron micafungina (50mg/24h) como profilaxis, iniciándose 5 días antes del día de la infusión de progenitores. Y se mantuvo hasta la recuperación de las cifras hemoperiféricas o hasta la introducción de tratamiento empírico o dirigido

Resultados: De los 14 pacientes que recibieron profilaxis con micafungina, 5 (36%) cambiaron tratamiento antifúngico: 3 (21%) por IFI posible, 1(7%) por tratamiento empírico, 1 (7%) por insuficiencia respiratoria sin filiar. En ningún caso se abandonó el fármaco por toxicidad. No se registró ningún caso de IFI probable ni probada. En 5 pacientes (36%) se positivizó el antígeno galactomanano en suero, en 4 de ellos de forma aislada. Dos pacientes (14%) presentaron imágenes radiológicas en el TACAR compatibles con IFI sin serología positiva

Conclusiones: El uso de la micafungina en la profilaxis del TPH ofrece ventajas debido a su bajo perfil de toxicidad hepática y a las escasas interacciones con los inmunosupresores imprescindibles en el manejo de estos pacientes. En nuestra pequeña serie de pacientes, ha demostrado ser una opción eficaz y con buena tolerancia en la prevención de IFI en los pacientes de alto riesgo como puede ser el TPH haploidéntico. No obstante más estudios comparativos y prospectivos son necesarios para concretar el rol de este fármaco en el seno del trasplante de alto riesgo

PC-088

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE LAS BACTERIEMIAS POR BACILOS GRAMNEGATIVOS EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS

Verdesoto Cozzarelli Silvia del Rocio¹, León Carretero Susana², Aguilar Guisado Manuela³, Martín-Peña Almudena³, Bellido Fernández Reyes², Rodríguez Fernández Francisco Manuel⁴, Márquez Malaver Francisco José⁵, Falantes Jose⁵, Montero Cuadrado Isabel⁵, González Campo Jose⁵, Martino María Luz⁵, Pérez-Simón Jose Antonio⁵, Espigado Tocino Idelfonso⁵

¹UGC Hematología-Hemoterapia, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen del Macarena-Sevilla., ²Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, ³Servicio de Enfermedades infecciosas, Hospital Universitario Virgen del Rocío-Sevilla., ⁴Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, ⁵UGC Hematología-Hemoterapia, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen del Macarena-Sevilla.

Objetivos: Describir la epidemiología y perfil de resistencias antimicrobianas de las bacteriemias por bacilos gramnegativos (BGN) en pacientes hematológicos e identificar factores de riesgo de resistencia.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de 2013 a 2015. Se incluyeron todos los pacientes adultos ingresados en el Servicio de Hematología. Las variables se recogieron mediante la revisión de historias clínicas. Se realizó un análisis bivalente y multivalente mediante el programa estadístico SPSS. El cálculo de incidencia de bacteriemia se hizo teniendo en cuenta el número de bacteriemias/total de pacientes ingresados en hematología durante el periodo de estudio.

Tabla 1.

| ETIOLOGÍA BACTERIAS GRAMNEGATIVAS | | |
|-------------------------------------|----------------|--------------|
| | FRECUENCIA (n) | PORCENTAJE |
| <i>Escherichia coli</i> | 61 | 49,2 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 24 | 19,4 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 19 | 15,3 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 3 | 2,4 |
| <i>Stenoprophomonas maltophilia</i> | 3 | 2,4 |
| <i>Enterobacter sp.</i> | 3 | 2,4 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 2 | 1,6 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 1 | 0,8 |
| <i>Moraxella sp</i> | 2 | 1,6 |
| <i>Rhizobium radiobacter</i> | 1 | 0,8 |
| <i>Campylobacter jejuni</i> | 1 | 0,8 |
| <i>Aeromonas hydrophila</i> | 1 | 0,8 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 1 | 0,8 |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 1 | 0,8 |
| <i>Nesisseria flavescens</i> | 1 | 0,8 |
| TOTAL | 124 | 100,0 |

Resultados: La incidencia de bacteriemia fue de 12,1% (n=247). Hubo 119 debidas a bacterias grampositivas (48,2%) y 124 (50,2%) por gramnegativas, con una media de edad de 50,7 años ($\pm 16,24$), siendo hombres 135 (54,7%) y mujeres 112 (45,3%). Los microorganismos más frecuentes fueron *E. coli* (n=61, 49,2%), *K. pneumoniae* (n=24, 19,4%) y *P. aeruginosa* (n=19, 15,3%). Se aislaron otros microorganismos en menor porcentaje que se describen en la tabla 1. El 21,7% (n=26) de las bacteriemias por BGN se debieron a BGN resistentes a cefalosporinas de tercera generación, carbapenemas o piperacilina-tazobactam (35,1% en 2013, 15,2% en 2014 y 16% en 2015). El 19,2% de los pacientes se pre-

sentaron como sepsis grave/shock séptico. La mortalidad cruda de los pacientes con bacteriemia por BGN fue de 14,2% a los 7 días, del 27,5% a los 30 días y del 59,2% al año. Fueron factores de riesgo independientes de bacteriemia por BGN resistentes, el tratamiento antibiótico en el mes previo con betalactámicos e inhibidores de las betalactamasas (IBL) ($p < 0,01$, RR: 6,205, IC 95% 2,29-16,76) y la colonización previa por BGN resistentes ($p = 0,014$, RR: 6,16, IC 95% 1,45-16,23).

Conclusiones: 1. Durante el período de estudio se produjo una reducción de incidencia de bacteriemias por BGN resistentes. 2. La mortalidad cruda precoz de las bacteriemias por BGN es baja e inferior a la descrita en la literatura (Díaz-Mediavilla J). 3. Los factores de riesgo independientes para bacteriemia por BGN resistente fueron el tratamiento antibiótico en el mes previo con betalactámicos e IBL y la colonización previa por BGN resistentes. 4. Estos resultados han proporcionado criterios para seleccionar el tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro en función de la gravedad del paciente y de sus factores de riesgo, contribuyendo a la optimización del tratamiento antimicrobiano y disminuyendo la presión antibiótica.

PC-089

ANÁLISIS COMPARATIVO DE COMPLICACIONES PRECOCES DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE DONANTES ALTERNATIVOS: TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO VS DONANTE NO EMPARENTADO

Serna Muñoz Maria José, Santos Marisabell, Muñoz Ballester Julia, Sola María, Ríos Silvina, García Menchón Antonio, Iniesta Pastora, Nieto José Bartolomé, Castilla-Llorente Cristina, De Arriba Felipe, López-Godino Oriana, Heras Inmaculada, Vicente Vicente

Servicio de Hematología y Oncología médica. Hospital universitario Morales Meseguer y centro regional de hemodonación. IMIB. Universidad de Murcia. Murcia.

Introducción: En los últimos años se ha extendido el uso de donantes alternativos tanto a partir de donante no emparentado (DNE) como haploidéntico (HAPLO) para pacientes sin donante emparentado HLA idéntico disponible. La mayoría de los estudios comparativos están encaminados a encontrar diferencias en términos de supervivencia y enfermedad injerto contra receptor (EICR), pero pocos comparan las complicaciones precoces del trasplante. Nuestro objetivo es realizar un estudio comparativo de las complicaciones precoces entre ambos (previas al +100) y como objetivo secundario análisis de SG, MRT y SLE en la serie global.

Métodos: Análisis retrospectivo de los trasplantes en nuestro centro a partir de DNE/HAPLO de 2011-2015 excluyendo TPH de cordón umbilical. El análisis estadístico se ha realizado con SPSS v20.0.

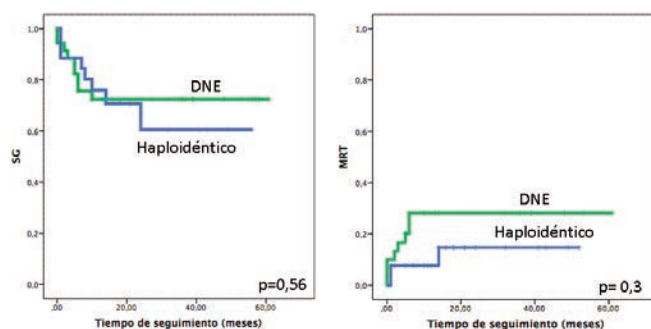


Figura 1.

Resultados: De un total de 129 trasplantes alogénicos realizados, 32 (25%) fueron a partir de DNE con depleción T *in vivo* (ATG) y 28 (22%) HAPLO con ciclofosfamida post-trasplante. Las características basales, evolución, supervivencia, y complicaciones se resumen en las tablas 1 y 2. Las principales diferencias entre ambos grupos de manera estadísticamente significativa ($p < 0,05$) fueron: injerto plaquetar tardío, mayor número máximo de copias de CMV y más recaídas para el grupo del HAPLO; y mayor grado de mucositis para el DNE. Existe asociación entre el grado de mucositis y acondicionamientos mieloablativos ($p = 0,02$), que justifica la incidencia mayor en el grupo de DNE. No existieron diferencias en otras complicaciones incluyendo: EICR al +100,

grado máximo de EICRa y respuesta al tratamiento, tiempo en alcanzar QC, reactivación de CMV, infecciones por virus respiratorios o MRT+100; aunque sí una tendencia a la significación en la incidencia de cistitis hemorrágica en HAPLO ($p=0,053$). Con una mediana de seguimiento de 32 meses no hubo diferencias en SG, MRT ni SLE ($p>0,05$) por Kaplan-Meier (imagen 1). La SG estimada a +1 año para ambos grupos fue 76% ($p=0,56$) con una MRT al +100 del 11% en DNE vs 8% en HAPLO ($p=0,3$). Pese al mayor número de recaídas para el grupo de HAPLO (43% vs 12% en el DNE, $p=0,008$), la SLE estimada a +1 año para ambos grupos fue 78% para DNE vs 58% en HAPLO sin encontrarse diferencias significativas ($p=0,18$).

Tabla 1.

| Tabla 1 Características basales | DNE (n=32) % (n) | Haploidéntico (n=28) % (n) | p |
|------------------------------------|------------------------|----------------------------------|--------------|
| Sexo varón | 59% (19) | 68% (19) | 0.59 |
| Mediana edad | 50 (23-67) | 35 (15-66) | 0.006 |
| Diagnóstico: | | | |
| • LMA | 34% (11) | 32% (9) | 0.029 |
| • LLA | 0% (0) | 18% (5) | |
| • SMD | 28% (9) | 14% (4) | |
| • Aplasia Medular | 6% (2) | 0% (0) | |
| • LNH/LH/SLPc | 22% (7) | 36% (10) | |
| • SMPc | 9% (3) | 0% (0) | |
| TPH previo | 13% (4) | 50% (14) | 0.004 |
| Mediana líneas pre-TPH | 1 (0-4) | 3 (1-8) | 0.000 |
| Tiempo desde el diagnóstico | 15 meses (3-151) | 16 meses (5-82) | 0,38 |
| Situación de la enfermedad: | | | |
| • RC | 60% (18) | 62% (17) | 0.28 |
| • RP | 17% (5) | 10% (3) | |
| • Enfermedad estable | 23% (7) | 14% (4) | |
| • Progresión | 0% (0) | 14% (4) | |
| Mismatch | 38% (12) | ----- | |
| Mismatch sexo | 13% (4) | 29% (8) | 0.2 |
| Serología CMV D/R: | | | |
| • +/- | 9% (3) | 7% (2) | 0.07 |
| • -/+ | 38% (12) | 11% (3) | |
| • +/- | 9% (3) | 25% (7) | |
| • +/+ | 44% (14) | 57% (16) | |
| Mieloablatoivo | 37% (12) | 11% (3) | 0.02 |
| Fuente | | | |
| • SP | 91% (29) | 32% (9) | 0.000 |
| • MO | 9% (3) | 68% (19) | |
| Mediana CD34 x10 ⁶ /kg | 5.2 (1.72 - 7.52) | 3.95 (1.06 - 7.51) | 0.01 |
| Profilaxis EICH | | | |
| • CSA/MTX | 100% (32) | --- | |
| • CSA/MMF/CyPT | ---- | 100 (28) | |
| ATG | 100% (32) | ----- | |

Tabla 2.

| Tabla 2 Resultados del TPH | DNE (n=35) % (n) | Haploidéntico (n=28) % (n) | p |
|--|------------------------|----------------------------------|--------------|
| Mediana días de ingreso TPH | 38 (4-76) | 39 (26-103) | 0.25 |
| Mediana día neutrófilos >0,5x10 ⁹ /mcl | 20 (13-40) | 17.5 (13-43) | 0.17 |
| Mediana día plaquetas >20 x10 ⁹ /mcl | 14 (7-73) | 23 (11-53) | 0.008 |
| Mediana día EICRa | 41 (6-90) | 35 (17-97) | 0.7 |
| EICRa II-IV | 45% (14) | 46% (13) | 0.9 |
| Grados EICRa (% sobre el total de la serie): | | | |
| • I | 22% (4) | 18% (5) | 0.64 |
| • IIa | 44% (8) | 18% (5) | |
| • IIb | 22% (4) | 21% (6) | |
| • III | 6% (1) | 7% (2) | |
| • IV | 6% (1) | 0 (0) | |
| RC EICRa sólo con tto tópico | 63% (10) | 54% (7) | 0.72 |
| EICRa Córtecorrefractorios | 3% (1) | 7% (2) | 0.6 |
| Reactivación CMV | 72% (23) | 64% (18) | 0.7 |
| Día CMV | 32 (11-99) | 35 (11-56) | 0.99 |
| Mediana n° máximo copias CMV | 2225 (527-21036) | 6726 (500-1459000) | 0.026 |
| Mediana n° de líneas de tto CMV | 1 (1-2) | 1 (1-2) | 0,37 |
| Reactivación VEB | 12% (4) | 0 (0) | 0.12 |
| Cistitis Hemorrágica (CH) | 10% (3) | 29% (8) | 0.053 |
| • Grado I | 3% (1) | 25% (7) | 0.09 |
| • Grado II | 3% (1) | 0 | |
| • Grado III | 3% (1) | 4% (1) | |
| • Grado IV | 0 (0) | 4% (1) | |
| Mediana día cistitis hemorrágica | 12 (1-12) | 21 (8-39) | 0.06 |
| Virus respiratorios | 16% (5) | 7% (2) | 0.44 |
| Mucositis | 75% (24) | 59% (16) | 0.2 |
| • I | 29% (7) | 17% (5) | 0.03 |
| • II | 8% (2) | 24% (7) | |
| • III | 8% (2) | --- | |
| • IV | 54% (13) | 14% (4) | |
| Síndrome obstrucción sinusoidal | 0% (0) | 7% (2) | 0,19 |
| Mediana de tiempo hasta alcanzar quimera completa en: -MO (días) | 32 (26-103) | 30 (24-103) | 0.8 |
| • Quimerismo de línea (sólo en intensidad reducida) | | | |
| • En CD3 | 57 (25-215) | 44 (24-156) | 0.41 |
| • En CD15 | 33 (25-166) | 33 (24-106) | 0.69 |

Conclusiones: En nuestra experiencia el uso de HAPLO vs DNE supone un riesgo de complicaciones precoces similar tanto en relación con el in-

jerto, infecciones, o EICRa (incidencia, grado y respuesta al tratamiento), por lo que supone una alternativa razonable para aquellos pacientes sin DNE disponible o que requieren un trasplante en un corto periodo de tiempo. No obstante el carácter retrospectivo y las diferencias en las características basales entre ambos grupos (mayor número de líneas de tratamiento incluyendo trasplante previo, más MO como fuente y más acondicionamiento de intensidad reducida para HAPLO) hacen que estos resultados deban confirmarse en estudios posteriores.

PC-090

EFFECTO DEL GENOTIPO KIR DEL DONANTE EN EL TRASPLANTE DE PROGENITORESHEMATOPOYÉTICOS DE DONANTE HAPLOIDÉNTICO

Torío Ruiz Alberto, Pascual Cascón M^a Jesús, Recio Romero Rafael, Méndez López Isabel María, Vidales Mancha Isabel, Ortiz Pareja Macarena, Cuesta Casas Marian, Contento Gonzalo Alejandro, Caballero González Abelardo, Heiniger Mazo Ana Isabel

Hospital Regional de Málaga

Introducción: En el trasplante de progenitores hematopoyéticos (PH) de donante haploidéntico (haplo-TPH), la alorreactividad mediada por células natural killer del donante con ligandos KIR (*killer immunoglobulin-like receptor*) del receptor puede contribuir al efecto injerto contra tumor. Sin embargo, la selección del “donante haploidéntico ideal” no se realiza de forma estandarizada según el genotipo KIR expresado por los posibles donantes.

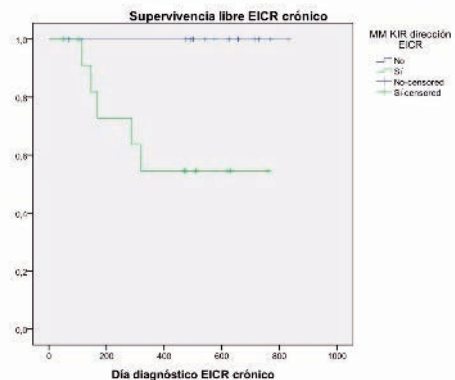


Figura 1. Efecto de los Mismatches en ligandos KIR en dirección EICRa en el diagnóstico de EICRa crónico ($p=0,004$).

Figura 1.

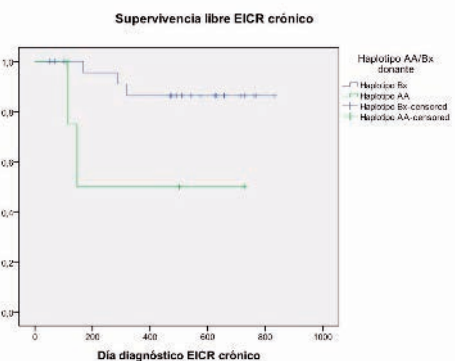


Figura 2. Efecto de la presencia de haplotipos KIR A/Bx del donante en el diagnóstico de EICRa crónico ($p=0,033$).

Figura 2.

Métodos: Se han analizado retrospectivamente 30 pacientes y sus donantes, sometidos a haplo-TPH en nuestro Centro entre 2013 y 2014. Todos los pacientes fueron acondicionados según esquema TBF (tiotepa, fludarabina, busulfán), con altas dosis de ciclofosfamida post-infusión (CyPT) de PH y tacrólimus como profilaxis de la enfermedad injerto contra receptor (EICR). El genotipo KIR se determinó en donantes y recep-

tores por PCR-SSO (KIR SSO Genotyping Test, One Lambda) con ADN genómico purificado de muestras de sangre periférica (QIAamp DNA Blood mini kit, Qiagen). Las variables genotípicas a estudio fueron: Haplotipo AA/Bx del donante, contenido B del donante (clasificado como *neutral, better, best*; según Cooley y cols., 2010), mismatches en KIR inhibidores, presencia de KIR2DS1 y KIR3DS1 en donante, mismatches en ligandos KIR en dirección EICR, mismatches en ligandos KIR en dirección rechazo. Se analizó el impacto de estas variables del genotipo KIR en relación a la supervivencia global (SG), supervivencia libre de EICR, y supervivencia libre de enfermedad (SLE).

Tabla 1. Demográficos y genotipos KIR de los donantes.

| | |
|-------------------------------------|--|
| Total Pacientes | 30 |
| Edad media paciente (rango) | 45 (5-69) |
| Sexo masculino receptor, n (%) | 15 (50%) |
| Relación donante-paciente, n (%) | Hijo/a, 13 (43%) Hermano/a, 9 (30%) Madre, 5 (17%) Padre, 3 (10%) |
| Diagnóstico, n (%) | LMA, 9 (30) SMD, 8 (27) LLA, 6 (20) LLC, 2 (6) MM, 2 (6) LA Bilineal, 1 (3) LMC, 1 (3) LNH, 1 (3) |
| Intensidad acondicionamiento, n (%) | Reducida, 21 (70) Mieloablativo 9 (30) |
| Fuente de PH | MO, 14 (47) SP, 16 (53) |
| Respuesta pre-trasplante, n (%) | RC, 10 (33) No RC, 20 (67) |
| Identidades HLA, n (%) | 5/10, 22 (73) 6/10, 7 (23) 7/10, 1 (3) |
| Haplotipo KIR donante, n (%) | AA, 5 (17) Bx, 25 (83) |
| Contenido B KIR donante, n (%) | Neutral, 17 (57) Better, 11 (37) Best, 2 (7) |

Resultados: En la tabla 1 se muestran los datos demográficos de los pacientes y los haplotipos KIR de los donantes. A pesar del pequeño tamaño muestral, se encuentra significación estadística al analizar el efecto de la presencia de mismatches en ligandos KIR en dirección EICR en relación al diagnóstico de EICR crónico (54% vs 100%; $p=0,004$) (Figura 1). También se encuentra significación al comparar el efecto de la presencia del haplotipo AA o del haplotipo Bx del donante con el diagnóstico del EICR crónico (50% vs 86%; $p=0,033$) (Figura 2). No hemos encontrado significación estadística, a pesar de los datos previos en la literatura que relacionan la existencia de mismatches en KIR inhibidores o la presencia de ciertos genotipos KIR (2DS1+, 3DS1+) con la evolución post-trasplante respecto a la SG o SLE.

Conclusiones: Nuestros resultados muestran que el genotipaje KIR puede aportar información de utilidad a la hora de elegir el donante para el trasplante haploideéntico sin deplección T con altas dosis de CyPT. Aquellos donantes que poseen haplotipo Bx que no presenten incompatibilidades de ligandos KIR en dirección EICR garantizarían un menor riesgo de EICR en sus receptores.

PC-091

EXPERIENCIA EN TRASPLANTES HAPLOIDENTICOS: COMPARACIÓN ENTRE REGÍMENES MIELOABLATIVOS Y DE INTENSIDAD REDUCIDA EN NUESTRO CENTRO

Méndez Navarro Gala Aglaia, Herrera Puente Pilar, López González Sandra, Marquet Palomanes Juan, Ruiz Gómez Fabio Augusto, Page Herraiz Isabel, Calbacho Robles María, García Gutiérrez Valentín, China Rodríguez Anabelle, López Jiménez Javier

Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: En los últimos años ha habido un incremento significativo en el trasplante con uso de donantes alternativos, particularmente, haploideénticos. Sin embargo, no hay estudios comparativos directos entre

diferentes estrategias del mismo y el papel de los regímenes de intensidad reducida permanece sin definir en cuanto a su influencia en recaída, EICR y supervivencia global. Así, parece que los mieloablativos tienen menor recurrencia y mayor supervivencia y los RIC menor mortalidad relacionada y mayor fallo del injerto, presentando tasas de EICR similares con ambas intensidades.

Objetivos: Describir la experiencia de los trasplante haploideénticos, utilizando regímenes mieloablativos (MA) y de intensidad reducida (RIC) en términos de fallo del injerto, enfermedad injerto contra receptor (EICR), recaída de la enfermedad de base y supervivencia global (SG).

Métodos: Estudiamos de forma retrospectiva los trasplantes haploideénticos realizados en nuestro centro entre Julio 2014 y Marzo 2016.

Resultados: En total se realizaron 26 trasplantes. La media de edad fue de 47.07 años (rango: 23-68), 16 varones y 10 mujeres. La distribución por diagnósticos fue LMA (n=17), EH (n=4), LNH (n=3) y LLA (n=2). En relación al estado de la enfermedad, 17 pacientes se encontraban en RC (12 en RC1) y 9 en RP. Seis pacientes habían recibido un TPH previo (5 TPH autólogo). 17 recibieron regímenes RIC y 9 MA. En todos los casos se obtuvieron los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica movilizada, infundiéndose un promedio de 5.00 CD34/Kg (rango: 2.8-7.7). La profilaxis de EICR se realizó en todos los casos con altas dosis de ciclofosfamida post trasplante y, posteriormente, CsA y MME. El seguimiento de la enfermedad se realizó conforme a protocolo del centro (aspirado de médula, TAC, quimerismo...) El tiempo medio de seguimiento fue 12.79 meses. La mortalidad relacionada con el procedimiento a 100 días fue del 15% [(3 RIC (n=3) y MA n=1)]. La SG en nuestra serie es del 68.2% (70% en RIC y 50% en MA), con una supervivencia a un año del 76.4%. En los pacientes con esquemas RIC se observó un 11.7% de fallo de injerto primario (0% en MA). Hemos encontrado mayor incidencia de EICR en los RIC (70.6%), con 23% de EICR grados III-IV vs mieloablativos (33%, con 0% de grado III-IV). Con respecto a la recaída, ésta fue mayor en los MA (44%) que en los RIC (11.7%).

Conclusiones: En nuestra serie hemos encontrado mayor tasa de fallo del injerto y de EICR en los regímenes RIC y en cambio, la recaída ha sido superior en los pacientes con regímenes MA. Estos datos son preliminares y probablemente estén relacionados con las características de la población y con una alta proporción de pérdidas de seguimiento en el grupo MA. En conjunto, el trasplante es un procedimiento bien tolerado con TRM asumible, que no ha resultado mayor para los regímenes MA. La SG al año ha sido muy buena, permitiendo rescatar pacientes que, de otra manera, no hubieran podido someterse a un trasplante alogénico.

PC-092

ENFERMEDAD DE HODGKIN: MANEJO DE LAS RECAÍDAS POSTRASPLANTE HAPLOIDENTICO CON BRENTUXIMAB-VEDOTIN E INFUSIÓN DE LINFOCITOS DEL DONANTE

Sánchez Bazán Irene, Contento Gonzalo Alejandro Luis, Pascual Cascón María Jesús, Cuesta Casas M^a Angeles, Martín Cerezo Alejandra, Heiniguer Mazo Ana Isabel

HRU Málaga

Introducción: El linfoma de Hodgkin, es una entidad heterogénea potencialmente curable con quimioterapia y/o radioterapia. En ciertos casos, una intensificación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos puede conseguir la RC. El trasplante alogénico se reserva para pacientes en recaída tras autoTPH o aquellos con enfermedad avanzada inicialmente refractaria. Desde 2012 nuestro Centro ha optado por el donante familiar haploideéntico como fuente para aloTPH en la enfermedad de Hodgkin. A pesar de los prometedores resultados, entre 25 y 35% de los pacientes recaen.

Objetivos: Analizar los resultados de los tratamientos elegidos en las recaídas pos haploTPH.

Métodos: Estudiamos retrospectivamente 18 pacientes diagnosticados de Linfoma de Hodgkin en nuestro centro entre Agosto 2004 y Julio 2013. Todos ellos fueron sometidos a haploTPH con una mediana de seguimiento de 495 días (455-1054).

Resultados: La mediana de edad fue 32 años (21-60). Un 44% (8 pacientes) presentaron recaída. De estos, un 60% (5 pacientes) eran subtipo histológico esclerosis nodular y un 40% (3) predominio linfocítico. Al diagnóstico, un 25% (2) presentaron estadio IV y un 75% (6) estadio II. Solo un 12% (1) presentó síntomas B al diagnóstico. La mediana de líneas de tratamiento recibidas antes del trasplante fue de 5,5 (4-7); frente a 7 en el grupo de los que no recayeron (4-11). Un 60% (5) de los pa-

cientes que recayeron habían llegado al haploTPH en remisión completa y el 40% restante en remisión parcial, no observamos diferencias en relación al status pre TPH. Se utilizó sangre periférica en un 75% (6) de los pacientes que recayeron y en un 70% (7) en el grupo de los no recaídos. En el 38% del total de pacientes existía aloreactividad KIR donante/receptor sin diferencias entre los dos grupos en estudio. El 88% (7) de las recaídas se produjeron antes de los 6 meses del TPH. La media de tiempo hasta la recaída fue de 316 días (rango 181-446). De los 3 pacientes que recayeron, uno fue tratado en otro centro con Vimblastina/Dexametasona, falleciendo por causa infecciosa, otro recibió un ciclo de Brentuximab con mala tolerancia por lo que recibió GPD + ILD estando actualmente en RC tras 5 ILD. Se administró Brentuximab en un 63% (5), uno falleció tras el primer ciclo por una sepsis de origen abdominal, otro recibió un único ciclo, teniendo que ser discontinuado por toxicidad hepática continuando con radioterapia local, y los otros 4 recibieron entre 3 y 7 ciclos con buena tolerancia. En cuanto a la reevaluación (PET-TC) post 3er Brentuximab, 4 experimentaron una respuesta metabólica parcial y uno se encuentra pendiente de reevaluación. Asociamos ILD en 4 pacientes. Un paciente ha alcanzado RC tras 3 ciclos de ILD. Los otros 3 pacientes, están pendientes de PET-TC. No observamos EICR relacionado con las ILD.

Conclusiones: En aquellos pacientes que sufren recaída post haploTPH es posible realizar tratamiento de rescate con Brentuximab + ILD con muy buena tolerancia al mismo y sin observar manifestaciones de EICR. No existe un tratamiento estandarizado para estos pacientes, la utilización de brentuximab + ILD debe ser estudiada de forma multicéntrica y prospectiva.

PC-093

IDENTIFICACIÓN Y VALOR PRONÓSTICO DE FACTORES DE RIESGO PRESENTES EN RECAÍDA DESPUÉS DE TAPH EN PACIENTES CON LH SEGÚN LA OPINIÓN DE LOS EXPERTOS ESPAÑOLES

Grande Marta, López María José, Sanabra Cristina, Ruiz-Zorrilla Ana, Montoto Carmen

Takeda Farmacéutica Española

Objetivos: Se han identificado diversos factores de riesgo en pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) que podrían estar asociados a la recaída/progresión de la enfermedad después de recibir un trasplante autólogo (TAPH)¹⁻¹². No obstante, en la bibliografía y evidencia clínica, no hay consenso sobre cuáles son estos factores de riesgo¹⁻¹². Con el objetivo de conocer la percepción de los expertos sobre los factores de riesgo de recaída/progresión y su valor pronóstico, se realizó en hospitales españoles una encuesta denominada “HRRL” (High Risk of Relapse, LH R/R). La encuesta permitiría conocer y entender qué factores de riesgo son considerados de mayor importancia y su relevancia en la práctica clínica en España, según la opinión de los expertos en el manejo de la patología.

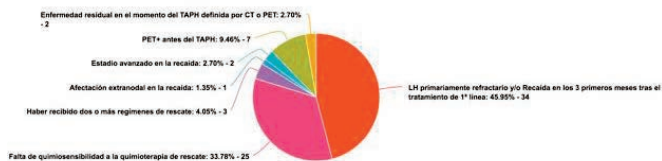


Figura 1.

Métodos: Se diseñó una encuesta, cuyas preguntas clave estaban dirigidas a conocer la opinión de los hematólogos sobre los distintos factores de riesgo y su clasificación en cuanto a mayor importancia, importancia intermedia y menor importancia en la práctica clínica. Se recogió su opinión en cuanto a manejo de la patología en función de presencia de factores de riesgo, estrategias terapéuticas a seguir en función de la presencia de factores de riesgo y opciones terapéuticas en pacientes que presentan dichos factores de riesgo. El trabajo de campo se realizó entre julio de 2015 y hasta marzo de 2016 y consistió en entrevistas presenciales a clínicos españoles especialistas en el manejo de la patología linfóide.

Resultados: Se realizaron un total de 72 entrevistas en 66 hospitales españoles. El 46% de los encuestados estimaron que el factor de riesgo más importante era LH primariamente refractario y/o en recaída en los

tres primeros meses tras el tratamiento de 1ª línea, el 34% opinaron que la falta de quimiosensibilidad a la quimioterapia de rescate y el 10% opinaron que PET positivo antes de recibir TAPH. En cuanto a su clasificación según importancia, se establece que el grupo de factores de riesgo de mayor importancia son LH primariamente refractario y/o en recaída en los tres primeros meses tras el tratamiento de 1ª línea, falta de quimiosensibilidad a la quimioterapia de rescate y PET positivo antes de recibir TAPH. El grupo de menor importancia sería presencia de síntomas B en la recaída, enfermedad voluminosa (bulky) y estado ECOG >1.

Conclusiones: Tras el análisis de los resultados de las encuestas se concluye que, aunque no hay consenso, existen ciertos factores de riesgo que son considerados de importancia por su influencia en la recaída de los pacientes con LH después de TAPH. Por este motivo, serían necesarios proyectos de investigación que mejoren el conocimiento de estos factores para individualizar las intervenciones en los pacientes en base a los mismos.

PC-094

RESULTADOS DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH) EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN (LH): EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Abril Laura, Moreno Miriam, Morgades Mireia, Sancho Juan-Manuel, Vives Susana, Batlle Montserrat, Xicoy Blanca, Oriol Albert, Motlló Cristina, Linares Mònica, Maluquer Clara, Sarrate Edume, Triguero Ana, Portal Inmaculada, Lopez-Andrés Natividad, Plensa Esther, Jiménez María-José, Ferrà Christelle, Ribera Josep Maria

Servicio de Hematología Clínica, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Institut de Recerca Josep Carreras. Universitat Autònoma. Barcelona

Introducción: Un 20-30% de los pacientes con LH presentan resistencia al tratamiento (tto) o recaída. La quimioterapia de segunda línea seguida de TPH autogénico consigue respuestas prolongadas en el 50% de pacientes. El TPH alogénico queda reservado para pacientes con recaídas de mal pronóstico o recaídas tras TPH autogénico. El objetivo de este estudio fue analizar las características clinicobiológicas y los resultados del TPH en pacientes con LH en un centro.

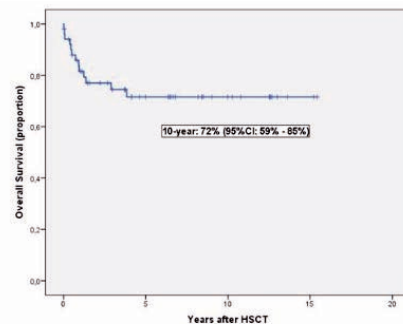


Figura 1.

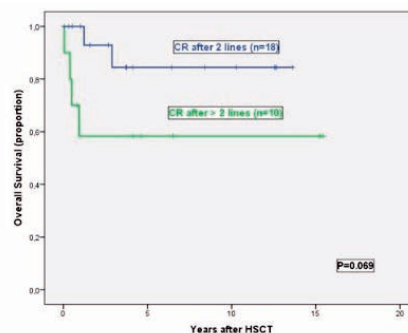


Figura 2.

Métodos: Análisis retrospectivo de 56 pacientes diagnosticados de LH incluidos en programa de TPH entre 2000 y 2015. Se recogieron las características clínico-biológicas y la respuesta al tratamiento. La SG se analizó mediante el método de Kaplan-Meier y se comparó mediante la

prueba de *log-rank*. La incidencia acumulada de recaída (CIR) se evaluó mediante análisis de riesgos competitivos.

Resultados: Treinta y cuatro pacientes (61%) eran varones. Edad mediana 35 años (14-70). Cuarenta y un pacientes (73%) recibieron 2 líneas de tto previas al TPH y 15 (27%) más de 2 líneas. En 51 pacientes (91%) el primer TPH fue autogénico y en 5 (9%) alogénico. En 8 pacientes (14%) se realizó un segundo TPH (alogénico). Treinta y dos pacientes (57.5%) presentaban una RC en el momento del TPH, 21 (37%) respuesta parcial y 3 (5.5%) enfermedad quimiorresistente. En los receptores de TPH autogénico la SG a 10 años fue del 72% (IC95%, 59%-85%, figura1), con tendencia a la significación estadística a favor de los que habían recibido 2 líneas de tto frente a los que recibieron >2 líneas (p=0,069, figura2). Las causas de mortalidad fueron: 7 por progresión, 6 por sepsis, 1 por cardiopatía y 1 por LAM secundaria. A los 10 años, la CIR fue del 46% (IC95%, 31%-60%) y la incidencia acumulada de mortalidad no debida a recaída del 10% (IC95%, 4%-21%), sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas en función del estado de la enfermedad en el momento del TPH. Respecto al TPH alogénico, en 11 pacientes (85%) la fuente fue un donante emparentado y en 2 (15%) un donante no emparentado. Siete pacientes (54%) presentaron EICR aguda, 2 (15%) EICR crónica y 2 (15%) síndrome de obstrucción sinusoidal hepática. Seis pacientes (46%) recayeron y 12 (92%) fallecieron (6 por progresión, 4 por sepsis y 2 por EICR aguda).

Conclusiones: El TPH autogénico es un tto eficaz en pacientes con LH, especialmente tras la primera recaída. El TPH alogénico es efocaz, pero se asocia a una elevada mortalidad por complicaciones.

Financiado en parte con la beca PI10/01417 del Fondo de Investigaciones Sanitarias, RD12/0036/0029 de RTICC, Instituto Carlos III, 2014SGR225 (GRE), Generalitat de Catalunya, y una ayuda de la Fundación "La Caixa".

PC-095

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR HÍPERAGUDA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, FACTORES DE RIESGO, MORTALIDAD, E IMPACTO DE LA PROFILAXIS CON TACRÓLIMUS/SIRÓLIMUS

López Godino Oriana¹, Pérez López Estefanía¹, López Corral Lucía¹, Pérez López Roberto², Alonso Sara¹, Cabrero Mónica¹, Labrador Jorge¹, Vázquez Lourdes¹, Caballero Dolores¹

¹Servicio de Hematología. Complejo Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación biomédica de Salamanca (IBSAL), ²Servicio de Farmacia. Complejo Universitario de Salamanca.

Introducción: La Enfermedad Injerto Contra Receptor hiperaguda (EICRha) comparándola con la EICRa clásica se asocia con una severidad mayor y peor respuesta a esteroides, con aumento de la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT). La mayoría de los estudios son exclusivamente en el contexto de profilaxis con inhibidores de calcineurina + metotrexate.

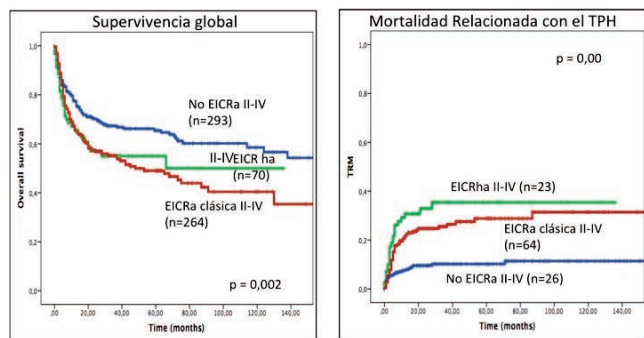


Figura 1.

Métodos: Análisis retrospectivo de los alo-trasplantes (TPH) en nuestro centro (1995-2014) excluyendo 2º TPH y TPH pediátrico. Nuestro objetivo es un análisis comparativo entre EICRha II-IV (aqueel que tiene lugar previo al +14) vs EICRclásica II-IV (aparición >+14): factores de riesgo, clínica, evolución y respuesta al tratamiento; especialmente en el grupo Tacrólimus/Sirólimus (TCR/SIR).

Resultados: 70 pacientes (11%) presentaron II-IV EICRha, 264 (42%) EICRclásica II-IV, la mediana de días para cada uno fue +10 (4-14) and +35 (12-362). Las características basales se resumen en la tabla 1. La di-

ferencia clínica fue una mayor afectación cutánea con más grado III-IV para EICRha: 75 vs 45%, p=0,00 y 44% vs 18%, p=0,03 respectivamente. En el multivariante los factores de riesgo para EICRha fueron: mismatch de sexo (p=0,004; OR 2,1; IC95% 1,02-4,4), acondicionamiento diferente a Flu-Bu (p=0,00), profilaxis con TCR/SIR (p=0,001; OR 2,1; 1,4-3,4) y donante no emparentado (DNE) +/- mismatch (p=0,004, OR 3,2, 1,4-7,1); pero sólo DNE mismatch para EICRclásico (p=0,003, OR 3,2, 1,4-7,1). La refractariedad a esteroides fue similar en ambos grupos, con tendencia a la significación (EICRha 26% vs 15% en EICRclásica, p=0,053). Los factores de riesgo para córtico-refractariedad en el multivariante fueron: HLA mismatch (p=0,04; OR 5,9; 1,05-33,7) y EICR grado global III-IV (p=0,004, OR 11,7, 2,2-62) para el grupo de EICRha y el grado III-IV (p=0,00, OR 21, 9,2-48) para el grupo de EICRclásica. Con respecto a otras complicaciones asociadas a EICRa, no hubo diferencias ni en incidencia de microangiopatía ni infección fúngica, con una tendencia a la significación para más reactivación de CMV en EICRha (p=0,06). Con una mediana de seguimiento de 38 meses, la SG y MRT de la serie fue 57% and 19%. No hubo diferencias en términos de SG (56% vs 51%; p=0,5) ni MRT (33% vs 25%; p=0,17) (imagen 1). Aunque TCR/SIR se asoció con un mayor riesgo de EICRha, también con mejor SG en el análisis multivariante para toda la serie (p=0,002, HR 0,38, IC95% 0,2-0,7) (tabla 2). Investigamos si el nivel sérico del inmunosupresor puede jugar algún papel, pero niveles infraterapéuticos no tuvieron más riesgo.

Tabla 1.

| Tabla 1 Características basales | Value n (%/range) | | |
|---|--------------------------|--------------------------|------------------------------|
| | Todos n = 627 | EICRha II-IV n = 70 | EICRclásica II-IV n = 264 |
| Sexo masculino | 365 / 58% | 50 / 71% | 143 / 54% |
| • Mismatch de sexo | 137 / 22% | 27 / 38% | 51 / 19% |
| Mediana de edad | 49 (16-69) | 49 (17-65) | 50 (16-69) |
| Donante | | | |
| • Emparentado | 412 / 66% | 26 / 38% | 161 / 62% |
| • No emparentado idéntico | 109 / 17% | 25 / 36% | 44 / 18% |
| • No emparentado con 1 o 2 mismatch | 77 / 13% | 18 / 26% | 39 / 16% |
| • Haploidéntico | 23 / 4% | 0 / 0% | 10 / 4% |
| Presencia de algún mismatch (DE/DNE) | 92 / 15% | 20 / 29% | 47 / 18% |
| Diagnos | | | |
| • LMA/SMD/NMPc Ph- | 293 / 47% | 18 / 26% | 127 / 48% |
| • LLA | 73 / 12% | 15 / 22% | 24 / 9% |
| • LH/LNH/LLC | 151 / 24% | 29 / 41% | 66 / 25% |
| • LMC | 40 / 6% | 3 / 4% | 15 / 6% |
| • Aplasia medular | 16 / 3% | 0 / 0% | 4 / 2% |
| • MM | 53 / 8% | 5 / 7% | 26 / 10% |
| EBMT status disease (situación de la enfermedad al TPH) | 249 / 43% | 27 / 39% | 112 / 43% |
| • Early | 246 / 40% | 32 / 46% | 99 / 38% |
| • Intermediate | 95 / 17% | 11 / 15% | 49 / 19% |
| • Late | | | |
| Acondicionamiento mieloablativo | 237 / 38% | 28 / 40% | 85 / 32% |
| Tipo de acondicionamiento | | | |
| • FluBu +/- Thiotepa | 234 / 37% | 8 / 11% | 102 / 39% |
| • FluMel | 179 / 29% | 34 / 49% | 80 / 30% |
| • FluMelThiotepa | 6 / 1% | 3 / 4% | 3 / 1% |
| • BuCy+/- Thiotepa | 78 / 13% | 6 / 9% | 32 / 12% |
| • CyTBI | 68 / 11% | 16 / 23% | 28 / 11% |
| • Otros | 53 / 9% | 3 / 4% | 18 / 7% |
| Fuente SP/ Mediana CD34x106/kg | 526 (84%) / 5,3 (0,9-22) | 58 (83%) / 5,1 (1,2-9,6) | 217 (82%) / 5,5 (1,3-16,3) |
| Profilaxis EICR | | | |
| • CSA + MTX | 329 / 53% | 18 / 26% | 130 / 49% |
| • Tacrolimus + MTX | 76 / 12% | 10 / 15% | 35 / 14% |
| • Inh calcineurina + MMF | 64 / 10% | 8 / 11% | 28 / 11% |
| • Tacrolimus + Sirolimus | 141 / 22% | 32 / 45% | 64 / 24% |
| • Otros | 17 / 3% | 2 / 3% | 5 / 2% |
| Depleción T in vivo | 69 / 11% | 4 / 6% | 21 / 8% |

Tabla 2.

| Regresión Cox para SG de la serie | p | HR | IC 95% |
|-----------------------------------|------------|------|-----------|
| Diagnóstico | 0,16 | | |
| EBMT status | 0,12 | | |
| Mieloablativo | 0,13 | | |
| Mismatch | 0,37 | | |
| Sangre periférica | 0,41 | | |
| Profilaxis EICR | 0,002 | | |
| • CSA/MTX | Referencia | | |
| • TCR/MTX | 0,002 | 0,47 | 0,25-0,89 |
| • Inh.Cal/MMF | 0,16 | | |
| • TCR/SIR | 0,001 | 0,43 | 0,26-0,72 |
| EICRa grado II-IV | 0,005 | | |
| • No | Referencia | | |
| • EICRha | 0,01 | 2,3 | 1,21-4,3 |
| • EICRclásico | 0,004 | 1,74 | 1,2-2,53 |
| EICR crónico | 0,000 | | |
| • No EICRe | Referencia | | |
| • EICR leve | 0,000 | 0,22 | 0,13-0,4 |
| • EICR moderado | 0,000 | 0,26 | 0,16-0,4 |
| • EICR grave | 0,000 | 0,29 | 0,17-0,47 |
| Infección fúngica | 0,014 | 1,74 | 1,2-2,53 |
| Microangiopatía trombótica | 0,021 | 1,78 | 1,1-2,9 |
| Síndrome obstrucción sinusoidal | 0,018 | 3,46 | 1,23-9,73 |

Conclusiones: En nuestra experiencia, la EICRha se caracteriza por una mayor afectación cutánea pero con una evolución similar al EICRclásico.

Aunque TCR/SIR es uno de los factores de riesgo para EICRha, se asocia con una mejor SG en el análisis multivariante de la serie global.

PC-096

UTILIDAD DE REG3A COMO BIOMARCADOR PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR AGUDA (EICRA) EN LOS PACIENTES SOMETIDOS ATRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO DE INTENSIDAD REDUCIDA CON CICLOFOSFAMIDA POST-TRASPLANTE

Solán Blanco Laura¹, Martínez-Laperche Carolina², Kwon Mi², Carbonel Diego³, Balsalobre Pascual², Serrano David¹, Chicano Lavilla María², Suárez-González Julia², Anguita Javier², Gayoso Jorge², Díez-Martín José Luis², Buño Ismael²

¹Servicio Hematología Hospital General Universitario Gregorio Marañón, ²Servicio Hematología Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón

Introducción: La EICRa es una de las principales causas de morbi-mortalidad asociadas al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH). En los últimos años se han descrito nuevos biomarcadores específicos de tejido que podrían ayudar a anticipar o diagnosticar de forma más certera y temprana esta complicación. Uno de estos biomarcadores es REG3a (*Regenerating-Islet-Derived-3-alpha*), que se ha relacionado directamente con la EICRa digestiva. El objetivo de nuestro estudio es analizar los niveles de REG3a en pacientes que han sido sometidos a un TPH haploidéntico sin manipular-con-acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) y altas dosis de ciclofosfamida post-TPH como profilaxis de EICR.

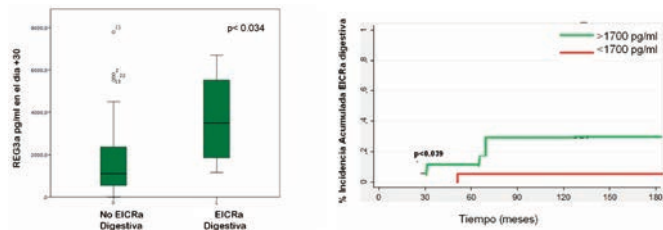


Figura 1. A. Niveles medios de REG3a en el día +30 en función de la presencia de EICRa digestiva grado II-IV. B. Incidencia acumulada de EICRa digestiva en función del punto de corte 1700pg/ml.

Figura 1.

Tabla 1.

| Tabla 1. Características de los pacientes y evolución | |
|--|------------------|
| Número (n) | 42 |
| Sexo, mujer/hombre, n/n | 7/35 |
| Edad, mediana(rango), años | 39 (19-56) |
| Enfermedad de base, n (%) | |
| LH | 18 (43) |
| LMA | 8 (19) |
| LNH | 6 (14) |
| SMD | 4 (9) |
| LLC | 2 (5) |
| MM | 2 (5) |
| Aplasia | 1 (2,5) |
| LLA | 1 (2,5) |
| Situación previa al trasplante, n (%) | |
| Remisión completa | 15 (36) |
| Remisión parcial | 12 (28) |
| Muy Buena Respuesta Parcial | 2 (5) |
| Enfermedad visible / Progresión | 13 (31) |
| Trasplante autólogo previo, n (%) | 24 (57) |
| Alo-trasplante previo, n (%) | 5(12) |
| Fuente PH MO/SP, n/n | 8/34 |
| Acondicionamiento, n (%) | |
| Air Bux v1 | 10 (24) |
| Air Bux v2 | 32 (76) |
| Profilaxis EICR, n (%) | |
| Ciclofosfamida +3y4 y MMF y CsA v5 | 42 (100) |
| Donante Mujer/Receptor Hombre, n (%) | |
| CD 34+ x10 ⁶ /Ag infundidas de SP, mediana(rango) | 5,29 (3,49-9,5) |
| CD 34+ x10 ⁶ /Ag infundidas de MO, mediana(rango) | 1,69 (1,07-3,44) |
| N >500/mm ³ , mediana de días (rango), % | 18 (12-28) 98 |
| P >20.000/mm ³ , mediana de días(rango), % | 28 (15-62), 86 |
| Mediana seguimiento vivos, meses | 25,3 (4-88) |
| SG a los 2 años, % | 57,4(48,6-66,2) |
| SLP a los 2 años, % | 83,3 (77,1-89,5) |
| SLP a los 5 años, % | 50 (32-68) |
| MRT a los 2 años, % | 19 (11,1-19,7) |

NM: mieloma múltiple; LH: linfoma de Hodgkin; SMD: Síndrome mielodisplásico; LMA: leucemia mielóide aguda; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LNH: linfoma no Hodgkin; LLC: leucemia linfática crónica; EICR: enfermedad injerto contra receptor; Air: autólogo; MMF: mitocanato; CsA: ciclosporina; PH: progenitores hematopoyéticos; MO: médula ósea; SP: sangre periférica; AIR: acondicionamiento de intensidad reducida; N: neutrófilos; P: plaquetas; SG: Supervivencia Global; SFL: Supervivencia libre de progresión; MRT: mortalidad relacionada con trasplante

Métodos: Se analizaron de forma retrospectiva 45 pacientes (2009-2016) trasplantados en nuestro centro. Se excluyeron 3 casos por fallecimiento precoz antes del día +30. Las características clínicas de los 42 pacientes incluidos y su evolución post-TPH se muestran en Tabla 1. La determinación de REG3a se realizó mediante ELISA (MBL International Corp., Woburn, MA) según instrucciones del fabricante sobre 200 µl de plasma obtenidos los días +15 y +30 post-trasplante. Se analizó la asociación de EICRa con variables clínicas conocidas (regresión de Cox) y con los niveles de REG3a (prueba U de Mann-Whitney). En los casos con diferencias significativas se calculó, mediante curvas ROC, el mejor punto de corte de REG3a que estratifica los pacientes con EICRa. La incidencia acumulada de EICRa se calculó mediante R v2.15.0.

Tabla 2.

| Tabla 2. Características EICRa (órgano afecto y grado) | | | | |
|--|--------------------------------|------------|------------|-----------|
| | | Digestivo | Cutáneo | Hepático |
| Número de pacientes, n | | 5 | 30 | 3 |
| EICRa n=30 | Día de inicio, mediana (rango) | 65(28-136) | 36(19-136) | 51(27-69) |
| | Grado, n | | | |
| | I | 1 | 9 | 1 |
| | II | 3 | 17 | 1 |
| III-IV | 1 | 4 | 1 | |

EICRa: enfermedad injerto contra receptor aguda

Resultados: La incidencia acumulada de EICRa global fue del 75% (67,8-82,2) y la del EICR II-IV y de EICR III-IV fue del 61% (52-70) y del 20% (11,1-28,9) respectivamente. La distribución y características de la EICRa se muestran en la Tabla 2. No se encontró asociación entre EICRa y las variables clínicas habituales (fuente de progenitores, edad, sexo, acondicionamiento previo, sexo donante/receptor y el número de células CD34 infundidas). No se observó asociación entre los niveles de REG3a y la aparición de EICRa grado II-IV ni con EICRa cutánea o hepática. En los pacientes que desarrollaron EICRa grado III-IV los niveles medios de REG3a fueron mayores que en los pacientes que no presentaron EICRa III-IV tanto en el día +15 como en el +30 (1384 vs 568 pg/ml p=0.12 y 3559 vs 2199 pg/ml p=0.36 respectivamente). Los niveles de REG3a en plasma medidos el día +30 se correlacionaron de forma significativa con EICRa digestiva (2043 vs 3728 pg/ml p=0.034, Figura 1A). Se seleccionó en punto de corte de 1700 pg/ml (S85%, E60%) y se calculó la incidencia acumulada en EICRa digestiva en base a este punto (OR 7.2 (IC 95% 0,84-62), p=0.039, Figura 1B).

Conclusiones: En nuestra serie, los niveles de REG3a determinados en el día +30 tras trasplante haploidéntico de intensidad reducida, se correlacionaron con la ocurrencia de EICRa digestiva. Por lo tanto, los niveles de REG3a podrían ser de utilidad para la predicción y/o confirmación de la EICRa digestiva tras trasplante haploidéntico. Estos resultados tendrán que ser confirmados con un número mayor de casos de forma prospectiva. Actualmente estamos estudiando el comportamiento de otros marcadores específicos de tejido como elafina y ST2, que complementarían este estudio.

PC-097

EXPERIENCIA CON INFLIXIMAB COMO TRATAMIENTO EN EICR AGUDACORTICOREFRACTARIA

Méndez Navarro Gala Aglaia, Calbacho Robles María, China Rodríguez Anabelle, Prasca Tapia Saskia Margarita, Botella García Carmen Beatriz, Caro Navarro María, López González Sandra, Marquet Palomanes Juan, Herrera Puente Pilar, García Gutiérrez José Valentín, López Jiménez Javier

Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: El tratamiento de elección como primera línea en enfermedad injerto contra receptor aguda es la corticoterapia sistémica. Sin embargo, un porcentaje significativo de pacientes no responde a ésta, lo que empeora considerablemente el pronóstico. Estos pacientes requieren un tratamiento de segunda línea que, en la actualidad, no está claramente establecido, al no haber demostrado ninguna de las opciones terapéuticas superioridad evidente frente al resto. Entre las opciones de tratamiento se ha ensayado el uso de anticuerpos anti-TNFα como el Infliximab, con resultados esperanzadores en algunos estudios; especialmente, en EICR gastrointestinal.

Objetivos: Describir la experiencia en nuestro centro en el tratamiento con Infliximab en pacientes con EICR aguda corticorrefractaria.

Métodos: Se estudiaron, de forma retrospectiva, los datos de pacientes tratados con infliximab por EICR corticorrefractario en el período 2012-2016. Infliximab se administró a la dosis de 10mg/kg semanal x4 semanas. Profilaxis antiinfecciosa: aciclovir, cotrimoxazol/pentamidina, posaconazol y fluorquinolonas.

Tabla 1.

Tabla I: Características basales de los pacientes

| Paciente | Sexo | Edad | Enfermedad | Sinaciso (pre-ET) | Tipo de donante | Fuente HI | Tipo de acondicionamiento | Profilaxis EICR |
|------------|-------|------|------------|-------------------|-----------------|-----------|---------------------------|-----------------|
| Paciente 1 | Mujer | 42 | LMA | SC1 | DE 30/0 | SP | HA | MTX, CSA |
| Paciente 2 | Mujer | 33 | LLA | SC1 | DnE 9/0 | SP | MA | ATG, MTX, CSA |
| Paciente 3 | Varón | 31 | HL | SC2 | HaploIDH | SP | BHC | CX, CSA, MMF |
| Paciente 4 | Mujer | 37 | LLA | SC1 | DnE 32/0 | SP | MA | ATG, CSA, MTX |
| Paciente 5 | Varón | 28 | LLA | SC1 | DE 32/0 | SP | BHC | CSA, MMF |
| Paciente 6 | Varón | 30 | LMA | SC1 | DE 32/0 | SP | MA | CSA, MTX |
| Paciente 7 | Varón | 35 | MM | SC2 | DnE 9/0 | SP | BHC | CSA, MTX |

Tabla 2.

Tabla II: Características EICR y tratamientos previos

| Paciente | Aparición EICR (días) | Tipo EICR | Grado (respectivamente) | Nº líneas IS previas | Líneas IS actuales |
|------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------------|
| Paciente 1 | 40 | Intestinal | III | 3 | GC, IG, MMF |
| Paciente 2 | 24 | Cutáneo (hacia, hepático) | III, III y I | 3 | GC, CSA |
| Paciente 3 | 24 | Cutáneo (hacia, hepático) | II, IV, II | 4 | GC, CSA, MMF, Intérféresis |
| Paciente 4 | 38 | Cutáneo (hacia, hepático) | II, IV, II | 3 | GC, CSA, Intérféresis |
| Paciente 5 | 120 | Intestinal y hepático | IV, IV | 4 | GC, CSA, MMF, Intérféresis |
| Paciente 6 | 23 | Intestinal | III | 4 | GC, CSA, MMF, Intérféresis |
| Paciente 7 | 30 | Intestinal y cutáneo | III | 3 | GC, CSA, MMF |

Tabla 3.

Tabla III: Resultados

| Paciente | RP dosis en linfocitos | Rpta | Infecciones graves | CMV | Mortalidad y causa | Supervivencia (meses) |
|------------|------------------------|-------------|--------------------|--------------|--------------------------|-----------------------|
| Paciente 1 | 4 | Completa | No | No | no | 48 |
| Paciente 2 | 4 | Completa | si | Reactivación | no | 39 |
| Paciente 3 | 4 | Completa | si | Enfermedad | si, meningococcalis CMV | 4 |
| Paciente 4 | 4 | Completa | si | Enfermedad | no | 20 |
| Paciente 5 | 2 | Refractario | no | No | si, EICR hepático | 0 |
| Paciente 6 | 4 | Parcial | si | Reactivación | si, sepsis, adenotósacar | 2 |
| Paciente 7 | 5 | Parcial | si | Enfermedad | si, HI | 3 |

Resultados: Se han tratado con infliximab 7 pacientes con EICR agudo refractario desde 2012, con una mediana de edad de 39 años. Mediana de seguimiento: 36m. Diagnósticos: LLA: 3, LMA: 2, EH: 1, MM: 1. Tipo de trasplante: DE HLA idéntico: 3, DnE: 3, haploidéntico: 1. Acondicionamiento:mieloablatoivo: 4, Intensidad reducida: 3. Como profilaxis de EICR en su mayoría recibieron ciclosporina y MTX/MMF (Tabla I). La mediana de aparición de EICR fue el día +30, presentando afectación intestinal (100%), hepática (57%) y cutánea (57%), alcanzando grados III-IV en todos los casos pese a tratamiento con corticoides u otros inmunosupresores (IS). La media de líneas de IS previa fue de 3.2 (Tabla II) La mayoría de los pacientes recibieron 4 dosis de infliximab (en un caso no fue posible por fallecimiento). La tasa de respuesta global fue del 86% (RC: 67%, RP: 33%) Sólo un paciente fue refractario y falleció de EICR progresivo. La mayoría de los pacientes (6) sufrió complicaciones infecciosas graves, incluyendo reactivación de CMV (5), enfermedad por CMV (2), infecciones fúngicas invasivas (2) o bacteriemias por gérmenes multirresistentes (1). 4 de los pacientes fallecieron (uno por EICR refractaria y los tres restantes por complicaciones infecciosas), mientras que 3 pacientes permanecen vivos, sin datos de EICR (2) o con EICR crónica controlada (1).

Conclusiones: En nuestra serie hubo una respuesta clínicamente relevante al infliximab en el 86% de los casos (RC: 58%). Sin embargo, se observó una alta tasa de infecciones graves. Con todo, las supervivencias a un año y global fueron del 42.8%, superiores a las esperables en EICR corticorrefractaria. La supervivencia fue menor en aquellos que recibieron más de 3 líneas previas de IS, por lo que la instauración precoz del tra-

tamiento con infliximab podría mejorar la respuesta. No obstante, se trata de una pequeña serie de casos, por lo que se requieren más estudios que confirmen estos datos.

PC-098

RUXOLITINIB EN ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDO Y CRÓNICO. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Verdesoto Cozzarelli Silvia del Rocio¹, Escamilla Gomez Virginia¹, Calderón Cabrera Cristina¹, Caballero-Velázquez Teresa², Flores Sandra³, Montero Cuadrado Isabel¹, González Campos Jose², Falantes Jose², Martino Maria Luz², Márquez Malaver Francisco², Espigado Tocio Idelfonso², Pérez-Simón Jose Antonio²

¹UGC Hematología-Hemoterapia, Hospitales Universitarios Virgen del Rocio-Virgen del Macarena-Sevilla. ⁴ UGC Hematología-Hemoterapia, Hospitales Universitarios Virgen del Rocio-Virgen del Macarena-Sevilla., ²UGC Hematología-Hemoterapia, Hospitales Universitarios Virgen del Rocio-Virgen del Macarena-Sevilla., ³UGC Farmacia-Hospital Virgen del Rocio-Sevilla

Introducción: La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) constituye la principal causa de morbimortalidad postrasplante. El tratamiento de primera línea se basa en el empleo de corticoides, sin embargo, hasta el 50% de los pacientes presentan EICH refractaria, no existiendo tratamientos estandarizados de segunda línea. Ruxolitinib un inhibidor selectivo de las quinasas asociadas a la proteínas Janus (JAK) ha mostrado ser efectivo en el tratamiento de EICH tanto en modelo murino como en una serie de pacientes refractarios a corticoides reportada por el EBMT.

Objetivos: Describir el uso y los resultados de ruxolitinib como nueva estrategia terapéutica en la EICH aguda y crónica refractarias a corticoides en nuestra experiencia.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo sobre el uso de ruxolitinib en pacientes con EICH aguda y crónica. Se incluyen pacientes que inician tratamiento desde octubre de 2015 hasta febrero del 2016.

Resultados: Un total de 10 pacientes con EICHa (3) y EICHc (7) iniciaron tratamiento con ruxolitinib. La mediana de edad fue de 48 años (rango: 30-58). La mayoría de los pacientes recibieron un acondicionamiento mieloablatoivo (8/10). En 7/10 (70%) se utilizó un donante no emparentado, siendo la compatibilidad HLA entre donante-receptor 11/12 en 5 y de 10/12 en los otros dos pacientes. En 6 pacientes se utilizó tacrolimus/metroxate, 2 ciclosporina/Metroxate, y 2 tacrolimus/sirolimus como profilaxis de EICH. En cuanto a resultados en EICHa, 3 pacientes presentaban afectación cutánea grado II-III y digestiva grado III-IV y en 1 además hepática con confirmación histológica. 2/3 iniciaron tratamiento por progresión tras dosis altas de corticoides y 1/3 tras corticoides y fotoaféresis. La mediana de tiempo hasta la respuesta es 3 semanas (1-3) estando todos en remisión completa. Un paciente presentó reactivación de CMV durante el tratamiento. 7 presentaron EICH crónica, confirmada histológicamente en el 40% de los casos. 6/7 presentaban gradación clínica severa según NIH. Todos presentaron >de 2 órganos afectos, incluyéndose en todos afectación cutánea, con una puntuación de 3 en cuatro de ellos. La mediana de líneas previas de tratamiento fue de 3 (1-8). La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 9 semanas (1- 17). El 85% (6/7) han alcanzado respuesta parcial y solo 1 permanece con enfermedad estable, incluyendo 4 que presentaban EICHc esclerodermiforme. En todos los casos este tratamiento ha permitido disminuir las dosis de corticoides.

Conclusiones: El tratamiento de EICH agudo y crónico con un inhibidor de JAK como terapia de rescate en pacientes refractarios a corticoides es seguro, bien tolerado y eficaz, obteniendo en nuestra serie un 100% de respuestas en EICHa y un 85% en crónica, lo que permitió a su vez el descenso de esteroides en estos pacientes. Es necesario del desarrollo de ensayos clínicos prospectivos que confirmen estos resultados.

PC-099

ACTUALIZACIÓN DEL EMPLEO DE ATG-FRESENIUS A DOSIS BAJAS: EFICACIA EN EL CONTROL DE EICH GRAVE EN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE ALTO RIESGO

Ormazábal Vélez Irati, Bermúdez Arancha, Yáñez Lucrecia, Almudena

Cabero, Richard Carlos, Conde Eulogio
Hospital Universitario Marqués Valdeciela

Introducción: La enfermedad injerto contra huésped (EiCh) es una de las principales causas de morbi-mortalidad del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH). Entre las diferentes estrategias estudiadas para reducir su incidencia, el ATG-Fresenius (ATG-F) a dosis de 60mg/kg se ha mostrado eficaz, y también recientemente dosis de 10mg/kg en el aloTPH familiar. Nuestro objetivo principal es analizar la eficacia de ATG-F a dosis bajas (21-32mg/kg) en la profilaxis del EiCh agudo (EiCha) y crónico (EiChcr) graves, y secundariamente las infecciones víricas, supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE).

Métodos: Estudio retrospectivo sobre 32 pacientes (ptes) con aloTPH realizado en nuestro centro entre octubre 2012 y marzo 2016. Se empleó ATG-F a dosis total de 21mg/kg (días -3, -2 y -1) en caso de donante no emparentado (DnE) y uso de sangre periférica (SP), o bien presencia de disparidad HLA [13 ptes (40,6%)]. En caso de aplasias (3), la dosis total fue de 28-32mg/kg. La mediana de edad de los ptes fue 49,5 años (9-68); sólo 6 eran.

Tabla 1.

| Características | Resultados | Características | Resultados |
|--|---|--------------------------------|---------------------------------|
| Mediana de edad | 49,5 años (9-68) | | + / + 18 (56,3%) |
| <40 / >40 años | 6 (18,9%) / 26 (81,1%) | Serología CMV Receptor/Donante | + / - 9 (28%) |
| Sexo (H/M) | 21 (65,6%) / 11 (34,4%) | | - / + 2 (6,3%) |
| HCTI pre-aloTPH | Leucemia aguda mieloblástica 10 (31,3%) | | - / - 3 (9,4%) |
| | Leucemia aguda linfoblástica 2 (6,3%) | Regimen de acondicionamiento | Mieloablatoivo 24 (75%) |
| | Síndrome mielodisplásico 3 (9,4%) | | Intensidad reducida 8 (25%) |
| | Aplasia 4 (12,5%) | Profilaxis EiCh | CsA/FK+MMF 23 (72%) |
| | Linfoma no Hodgkin 3 (9,4%) | | CsA/FK+MTX 8 (25%) |
| | Leucemia mieloide crónica 2 (6,3%) | | CsA/CC 1 (3%) |
| | Mielofibrosis 3 (9,4%) | Fuente | Sangre periférica (SP) 25 (78%) |
| Otras (2 LMMc, 1MM, 1 NCDLP) 4 (12,5%) | Disparidad HLA | Médula ósea (MO) 7 (22%) | |
| HCTI pre-aloTPH | 0 → 2 (6,3%) / 1-2 → 16 (50%) | | 13 (A 6, B 3, C 1, DR 1 DQ 2) |
| | ≥3 → 14 (43,7%) | | |

Resultados: Con una mediana de seguimiento de 13 meses (1-41), 9 ptes (29%) desarrollaron EiCha =2, siendo grave (grados 3-4) en 3 (9,7%). De 27 ptes valorables para EiChcr, lo desarrollaron 11 (52%): 6 (22%) leve, 6 (22%) moderado, y solo 1 (3,7%) grave. Ninguno de los ptes. Dieciocho ptes (56,3%) presentaron infección por CMV, siendo recurrente en 3, y un pte desarrolló enfermedad CMV. Cuatro ptes desarrollaron viremia por VEB y 2 de ellos SLPT-VEB (6,2%). Diez ptes tuvieron cistitis vírica (9 por BK, 1 por adenovirus), uno de ellos grave. La SG y SLE de la serie fue de 67,7% y 62,5%. Cuatro de 6 ptes que recayeron lo hicieron.

Conclusiones: En nuestra serie con una mediana de edad elevada y con alto porcentaje de disparidad HLA, el ATG-F a dosis bajas parece eficaz en la prevención de EiCh grave, siendo preciso confirmar estos resultados con una serie más amplia y mayor seguimiento. La elevada incidencia de infección CMV se debe al elevado número de R+ así como cruces de alto riesgo. Todas las recaídas se produjeron en el grupo de pacientes con enfermedad de alto/muy alto riesgo.

PC-100

UNA RATIO CD3+/CD19+ ELEVADA EN EL INÓCULO SE ASOCIA AL DESARROLLO DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA GRADOS III-IV EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE INTENSIDAD REDUCIDA

Muñoz Ballester Julia, Chen Liang Tzu Hua, Hurtado Ana María, Santos Rodríguez Marisabell, Serna María José, Heras Inmaculada, Iniesta Pastora, Nieto Jose Bartolomé, De Arriba Felipe, Ortuño Francisco José, López Godino Oriana, Revilla Nuria, Vicente Vicente, Castilla Llorente Cristina, Lozano Maria Luisa, Jerez Andrés

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. IMIB. Universidad de Murcia

Introducción: Comparado con la estrategia mieloablatoiva, en el acondi-

cionamiento de intensidad reducida (AIR) el potencial curativo recae, fundamentalmente, en la acción inmunológica del injerto contra el tumor. Por ello, la composición del inóculo se considera un factor determinante del curso del procedimiento. Nuestro objetivo es determinar la relación de la cuantificación, absoluta y relativa, de los diversos compartimentos celulares del inóculo en la evolución tras aloTPH con AIR, determinar su relación con el desarrollo de EiCh III-IV.

Métodos: Se incluyeron pacientes sometidos a aloTPH con AIR y acondicionamiento mieloablatoivo (MA) en nuestro centro que cumplieran dos criterios: disponer de la determinación sistemática mediante citometría de las subpoblaciones linfocitarias en el inóculo, y la fuente del inóculo fuera sangre periférica. En el material a infundir se determinaron el total de células nucleadas, la concentración de CD34+, CD3+, CD3+/CD4+, CD3+/CD8+, CD3-/CD56+ y CD19+ (en millones de células por kilogramo) y las ratios entre las diversas subpoblaciones.

Resultados: Cumplieron criterios de inclusión 190 pacientes sometidos a trasplante alogénico, 104 con AIR y 86 con MA entre 2004 y 2015. Los pacientes que recibieron un AIR presentaron una edad mediana de 55 años (rango, 40-62) y predominio masculino (60%). Ochenta y nueve pacientes (86%) recibieron un inóculo HLA idéntico y 15 (14%) no idéntico. Veinte pacientes (19%) recibieron el inóculo de un donante no emparentado. Diez pacientes (9,7%) desarrollaron una EiCha grado III-IV. En la comparación entre grupos incluyendo la concentración de las distintas subpoblaciones del inóculo y las ratios entre ellas, tan sólo la concentración disminuida de CD19+ (0.35 vs.0.53, p=0.03) mostró diferencias significativas entre aquellos pacientes que presentaron EiCha grados III a IV respecto de los pacientes que no presentaron EiCha o está fue considerada grados I-II. A pesar de que no se encontraron diferencias significativas en la concentración absoluta de CD3+, una relación elevada entre linfocitos T CD3+ y linfocitos B (R-CD3/CD19) se mostró como la variable con una mayor diferencia entre los grupos con EiCha III-IV y los pacientes que no presentaron EiCha o está fue considerada grados I-II (9.3 vs 5.1, p=0.001). Con un punto de corte óptimo definido por curvas ROC, presentar un valor de R-CD3/CD19 >4.5, suponía un riesgo relativo de desarrollar EiCha III-IV de 4.9 veces (p=0.022). En el análisis multivariante, la disparidad HLA (p=0.037, RR 1.5), el trasplante de donante no emparentado (p=0.02, RR 1.9) y la R-CD3/CD19 >4.5 (p=0.032, RR 1.7) mantuvieron valor pronóstico independiente. En pacientes que recibieron un MA ninguna de estas asociaciones resultó relevante, siendola R-CD3/CD19 de 5.2 y 4.8 (p=0.6) en el grupo con EiCha III-IV y sin EiCh o grados I-II, respectivamente.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la relación entre dos componentes celulares del inóculo, la R-CD3/CD19 se asocia con el desarrollo de EiCha grado III y IV; La validación de estos hallazgos en estudios prospectivos e independientes permitiría explorar estrategias que ajusten la dosis de células infundidas con el objetivo de mejorar la evolución post-trasplante.

PC-101

TRASPLANTE SINGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN ENFERMEDAD DE CROHN REFRACTARIA

Rodríguez-Lobato Luis Gerardo¹, De Almeida Jorge Ana Sofía¹, Rovira Montserrat¹, Jáuregui-Amezaga Aranzazu², Marín Pedro³, Rodríguez Sonia⁴, Rimola Jordi⁴, Ordás Ingrid², Alfaro Ignacio², Panés Julián², Ricart Elena²

¹Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, Servicio de Hematología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España., ²Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España., ³Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España., ⁴Servicio de Radiología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.

Introducción: El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se ha utilizado en el control de distintas enfermedades con sustrato inmunológico, como la enfermedad de Crohn (EC); sin embargo solo se han descrito algunos casos con una fuente de progenitores de hermano singénico. El objetivo del presente trabajo es describir la utilidad del TPH singénico en una paciente con EC refractaria a múltiples líneas de tratamiento.

Caso clínico: Mujer de 32 años de edad, diagnosticada desde los 22 años de edad de EC, con afección ileocolónica y perianal, refractaria a múltiples líneas de tratamiento. Fue referida a la unidad de trasplante hematopoyético para valorar la idoneidad de realizar un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASP). Clínica-

mente la paciente presentaba 12 deposiciones sanguinolentas al día, dolor abdominal y perianal de intensidad moderada-grave, asociado a fistulas perianales, además de pérdida de 10 kg de peso en los últimos 12 meses. La paciente fue refractaria a distintos tratamientos como glucocorticoides, azatioprina, metotrexate, adalimumab, infliximab y certolizumab.

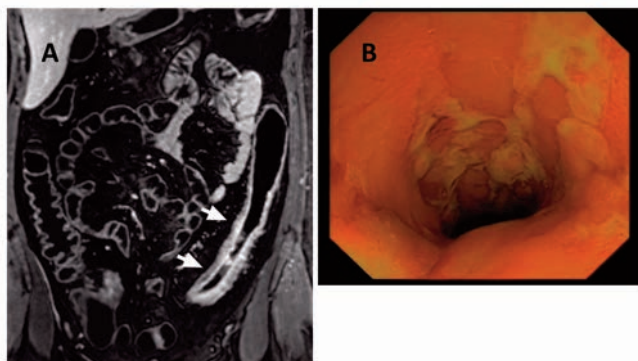


Imagen 1. A. Resonancia magnética que demuestra una gran actividad inflamatoria en ileon y rectosigmoides, asociado a un tracto fistuloso; B. Colonoscopia que demuestra múltiples úlceras en recto-sigmoides.

Figura 1.

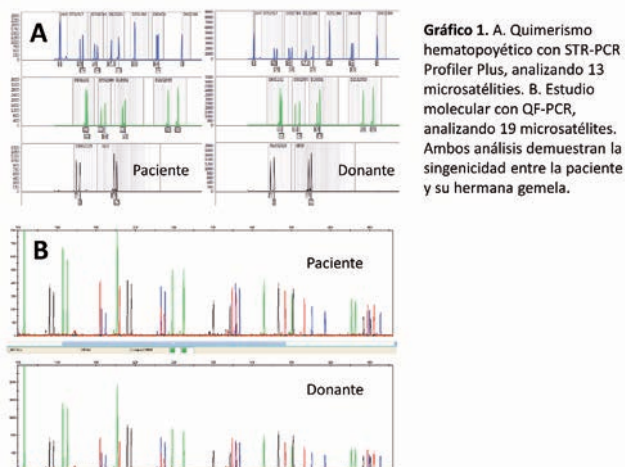


Gráfico 1. A. Quimerismo hematopoyético con STR-PCR Profiler Plus, analizando 13 microsatélites. B. Estudio molecular con QF-PCR, analizando 19 microsatélites. Ambos análisis demuestran la singenicidad entre la paciente y su hermana gemela.

Figura 2.

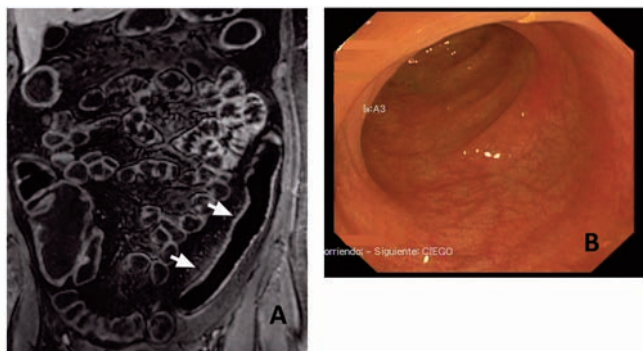


Imagen 2. A. Resonancia magnética y B. Ileocolonoscopia que no demuestran actividad de la enfermedad de Crohn.

Figura 3.

La resonancia magnética (RM) demostró inflamación ileal y pancolitis grave, asociada a tractos fistulosos en el canal anal. La colonoscopia reveló una afectación grave en recto-sigmoides y estenosis inflamatoria en sigmoides (Imagen 1). Se decide llevar a cabo el TASP; sin embargo, nos percatamos que la paciente cuenta con una hermana gemela idéntica. Se

demonstró la singenicidad entre la paciente y su hermana, realizando un quimerismo hematopoyético con STR-PCR (short tandem repeats PCR) AmpFl STR Profiler Plus de Applied Biosystems, y un estudio molecular adicional con QF-PCR (quantitative fluorescent PCR) utilizando 19 microsatélites de distintos cromosomas (Gráfica 1). Se descartó la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal silente en la hermana gemela y se prosiguió a la movilización de los progenitores hematopoyéticos utilizando filgrastim (16mg/Kg/día por 5 días), recolectando un total de $6,87 \times 10^8$ /kg de células nucleadas de sangre periférica ($5,88 \times 10^6$ /kg de $CD34^+$). El acondicionamiento de la paciente se realizó con ciclofosfamida (50mg/Kg/día por 4 días) y globulina anti-timocito de conejo (2,5mg/Kg/día por 3 días). Posteriormente se infundió el total celular recolectado (no manipulado, ni seleccionado). El curso clínico posterior al trasplante fue favorable, sin complicaciones relevantes. El injerto de la médula ósea fue rápido y sostenido. La paciente presentó una mejoría clínica rápida y progresiva, con desaparición de los síntomas de la EC. La calidad de vida mejoró; así como el índice de actividad de la enfermedad. La ileocolonoscopia y RM realizada a los 12 y 24 meses posteriores al trasplante, no encontraron datos de actividad inflamatoria (Imagen 2). En el último seguimiento, 4 años posteriores al trasplante, la paciente mantiene la remisión clínica, sin uso de ningún tipo de tratamiento específico para su EC.

Conclusiones: Este caso clínico pone de manifiesto la potencial utilidad del TPH singénico en enfermedades inmunomediadas refractarias, como la EC. En los pacientes candidatos a TASP, es importante recolectar adecuadamente los antecedentes médicos para descartar la presencia de hermanos monocigóticos y posteriormente corroborar la singenicidad entre ellos a través de métodos apropiados.

Terapia celular

PC-102

FOTOFÉREIS EXTRACORPÓREA (FEC), SISTEMA OFF-LINE, EN 33 PACIENTES CON ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR REFRACTARIA (EICRR). ANÁLISIS DE LA RESPUESTA CLÍNICA E IMPACTO EN LA REDUCCIÓN DEL TRATAMIENTO CON CORTICOIDES (CT)

Pascual Cristina, Solan Laura, Pradillo Virginia, Perez Corral Ana, Gonzalez Elena, Serrano David, Gayoso Jorge, Kwon MI, Balsalobre Pascual, Anguita Javier, Díez-Martin Jose Luis

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.

Introducción: La EICR aguda (EICRa) y crónica (EICRc) son las mayores causa de mortalidad relacionadas con el trasplante alógeno (alo-TPH) y afecta al 40-60% de los pacientes (pts). El tratamiento (tto) de 1ª línea es CT a altas dosis pero solo responden un 40-50% con alta toxicidad. La FEC ha demostrado ser eficaz y segura en el tto de la EICRR. El objetivo de este estudio fue evaluar la respuesta clínica, seguridad, tolerancia a la FEC y analizar el impacto en reducir la dosis de CT.

Tabla 1.

| | EICRa (%) | EICRc (%) |
|--------------------------------------|------------|-------------|
| Número | 23 | 10 |
| Mujer/Varón | 10/13 | 5/5 |
| Edad, años* | 41(30-52) | 45(37-56) |
| Peso(kg)* | 62(50-80) | 55(45-63) |
| Diagnóstico | | |
| LMA | 6(26) | 3(30) |
| LLA | 2(9) | 2(20) |
| SMD | 5(22) | 1(10) |
| Otros (LNH, MM, MF) | 10(43) | 4(40) |
| Enfermedad pre-TPH | | |
| 1 RC, EMR- | 5(22) | 3(30) |
| 2 RC, EMR- | 2 (9) | 2(20) |
| Enfermedad visible | 16(69) | 5(50) |
| Tipo de TPH | | |
| Familiar HLA-identico | 8(35) | 5(50) |
| DNE | 3(13) | 3(30) |
| Haplo | 11(48) | 2(20) |
| Dual UCB | 1(4) | 0 |
| Donante mujer/receptor varón | 13(56.5) | 7(70) |
| Fuente de PH | | |
| Sangre periférica | 20(87) | 9 (90) |
| Médula ósea | 2(9) | 1(10) |
| SCU | 1(4) | 0 |
| Profilaxis EICR | | |
| Csa-MTX | 10 (43) | 7(70) |
| Csa-CFM-MMF | 11(48) | 2(20) |
| Otros (LNH, MM, MF) | 2(9) | 1(10) |
| Grado EICR III-IV/Severo | 19(82) | 5(10) |
| Lineas tratamiento pre-FEC | | |
| 1 | 7 | 4 |
| 2 | 13 | 4 |
| 3 | 3 | 2 |
| No de procedimientos de FEC * | 12(7-21) | 21(11-33) |
| Duración en días FEC * | 55(26-125) | 129(69-200) |

*Datos: mediana (rango)
 LMA: Leucemia aguda mieloide; LLA: Leucemia aguda linfoblástica; SMD: síndrome mielodisplásico; LNH: Linfoma no Hodgkin; MF: mielofibrosis; MM: Mieloma Multiple; DNE: donante no emparentador; SCU: sangre cordón umbilical; EMR: enfermedad mínima residual; EICR: enfermedad injerto contra receptor; MMF: micofenolato; MTX: metotrexato; CMF: ciclofosfamida

Métodos: Se realizaron 587 procesos de FEC desde Noviembre-2009 hasta Noviembre-2015, a 33 pts con EICRR post-aloTPH (23 EICRa, 10 EICRc) en nuestra Unidad mediante el sistema "off line". El diagnóstico de EICR se realizó de acuerdo a los criterios de Glucksberg y NIH respectivamente. Las características de los pts se describen en la tabla 1. Se emplearon los separadores celulares Cobe Spectra y Optia (Terumo®) para la linfoaféresis; tras la adicción de 8-metoxipsoraleno el producto se fotoinactivó en el irradiador Uvamic (Macopharma®) y posterior reinfusión al pte. El esquema de tto fue de 2 procedimientos/semana durante las primeras 4 semanas, después cada 2 semanas y según respuesta clínica. La respuesta fue clasificada en RC, RP y NR, y se registró la dosis de esteroides al final del tto. En el análisis descriptivo se utilizaron mediana, rangos y porcentajes. En el análisis de supervivencia desde el comienzo de la FEC se realizaron curvas de Kaplan-Meier.

Resultados: En el análisis global, el grupo de pts con EICRa presentó RC en el 48%, RP de 17% y en un 34% NR. En los pts con EICRc el 30% presentaron una RC, 50% RP y en 20% NR. La afectación mucocutánea presentó las mejores tasas de respuestas, 76% en EICRa, 88%

en EICRc. La afectación intestinal respondió un 66%, la afectación hepática un 50%. y la afectación pulmonar un 75%. La reducción del tto con CT fue del 100% en los pacientes que respondieron. La tolerancia a la FEC fue excelente y la única complicación registrada fueron 2 episodios de infección relacionada con catéter. La supervivencia global (SG) al final del seguimiento en EICRa y EICRc fue del 54% (IC: 26-74%) and 52% (IC:16-79%) a los 9 meses, respectivamente. Los pts que alcanzan respuesta tuvieron mayor SG (EICRa, p=0,01 y EICRc, p=0,004).

Conclusiones: En nuestra experiencia la FEC presentó una excelente tolerancia, con respuestas clínicas significativas. Se consiguió reducir la dosis de CT en la mayoría de los pts e incluso suspenderla en aquellos que respondieron. Los respondedores presentaron mayor SG. Destacamos por su importancia clínica la alta tasa de respuesta en la afectación pulmonar (75%) en nuestra serie.

PC-103

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA DEPLECIÓN INMUNOMAGNÉTICA DE LINFOCITOS CD3 ALFA/BETA EN EL INÓCULO PARA TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

Sebastián Elena, Gálvez de la Villa Eva, Merino Eva, Prudencio Marta, González-Vicent Marta, Ramírez Manuel, Castillo Ana, Abad Lorea, Madero Luis, Díaz Miguel Ángel, Sevilla Julián

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

Introducción: La manipulación de los inóculos para trasplante hematopoyético, permite la realización del procedimiento salvando las barreras de la compatibilidad HLA. En los últimos años se han propuesto diferentes estrategias para la selección de poblaciones celulares del producto de aféresis de donantes sanos. La depleción de los linfocitos T alfa/beta+ responsables de la EICH es la más reciente, y permite mantener los linfocitos T gamma/delta mejorando la reconstitución inmune.

Tabla 1. Variables relacionadas con el procedimiento de depleción.

| | Depleción CD19/CD3 alfa/beta | Depleción CD3/CD19 | p |
|---|------------------------------|---------------------|---------|
| Recuperación CD34+ (mediana, rango) | 83,69% (41,3-119,9) | 83,85% (16,1-122,8) | 0,77 |
| Log depleción B (mediana, rango) | 4,05 (2,76-6,47) | 3,42 (1,46-6,18) | <0,0001 |
| Log depleción T (mediana, rango) | 1,69 (1,33-2,87) | 4,31 (1,65-7,09) | <0,0001 |
| Log depleción T alfa/beta+ (mediana, rango) | 5,64 (3,82-8,31) | No realizado | - |

Tabla 2. Subpoblaciones del producto final obtenido en cada proceso de depleción.

| | Depleción CD19/CD3 alfa/beta | Depleción CD3/CD19 | p |
|--------------------------------|------------------------------|--------------------|---------|
| | % | % | |
| CD34+ | 1,45 (0,35- 5,51) | 1,51 (0,39 - 4,19) | 0,9 |
| CD20+ | 0,002 (0,0- 0,04) | 0,008 (0,0- 0,48) | <0,001 |
| CD56+ | 8,67 (1,0- 21,4) | 6,02 (0- 26,1) | 0,15 |
| %CD45+ Sidescatter (PMN) | 21,95 (1,01- 64,29) | 6,02 (0 - 26,1) | 0,12 |
| %CD45+ Sidescatter (Monocitos) | 57,03 (22,01 - 73,7) | 52,98 (3,8 - 85,0) | 0,4 |
| %CD4+/TCRαβ+ | 0,0001 (0 - 0,36) | 0,004 (0 - 1,4) | <0,0001 |
| y %CD8+/TCRαβ+ | | | |
| %CD4+/TCRγδ+ | 1,303 (0,097 - 4,37) | NR | - |
| y %CD8+/TCRγδ+ | | | |

Objetivos: Determinar las características del producto obtenido tras la depleción de poblaciones celulares específicas (CD3/CD19 o CD19/CD3 alfa-beta) en las aféresis de donantes sanos para trasplante hematopoyético, con los procedimientos de inmunoselección de MiltenyiBiotec, y comparar las distintas variables del procedimiento con el de depleción CD3/CD19.

Métodos: Se han analizado los resultados del procedimiento de depleción de linfocitos CD3 alfa/beta del inóculo para trasplante hematopoyético y se han comparado con la serie histórica de procedimientos de depleción CD3/CD19. Se han comparado las variables propias de la depleción: recuperación de células CD34+, logaritmos de depleción de po-

blaciones linfoides B y CD3 o CD3 alfa/beta, y las subpoblaciones del producto final.

Resultados: Se han analizado 157 procedimientos, 129 depleciones CD3/CD19, y 28 depleciones alfa/beta. Las 28 depleciones CD3 alfa/beta se han realizado en las colectas de 27 donantes sanos para 27 pacientes (26 leucemias agudas y una enfermedad no maligna). Los resultados se presentan en las tablas 1 y 2. No existen diferencias estadísticamente significativas en la recuperación de progenitores en cada tipo de procedimiento. Las depleciones de linfocitos CD3 alfa/beta consiguen mayores logaritmos de depleción para la población de linfocitos B y la de linfocitos T alfa/beta que las depleciones CD3/CD19. El volumen del producto final fue de 415ml (270-623) para las depleciones CD3 alfa/beta y de 417ml (265-603) para las depleciones CD3/CD19 (p=0,82). El producto final de los procedimientos de depleción CD3 alfa/beta tiene subpoblaciones menores de linfocitos B, y de linfocitos T alfa/beta. No existen diferencias significativas en el resto de subpoblaciones celulares. La serie de trasplantes con depleción CD3 alfa/beta se presenta en la comunicación "El trasplante hematopoyético haploidéntico con depleción aβ/CD19 en niños con leucemia"

Conclusiones: La depleción inmunomagnética de linfocitos CD3 alfa/beta proporciona un producto con niveles de depleción de linfocitos T alfa/beta muy elevados, aportando una población accesoria de linfocitos T gamma/delta. La pérdida de progenitores en estos procedimientos es escasa.

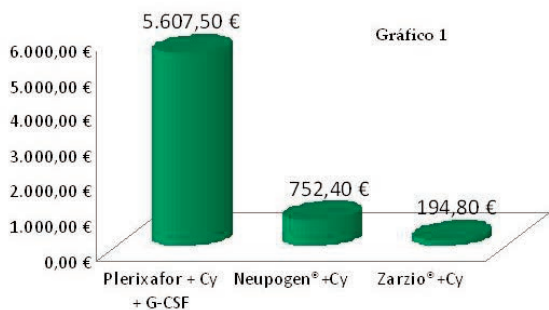
PC-104

LA MOVILIZACION DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA (PHSP) CON CICLOFOSFAMIDA Y G-CSF EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE TRATADOS CON BORTEZOMIB ES EFICAZ, SEGURA Y ECONÓMICA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Solán Blanco Laura¹, Encinas Cristina¹, González-Arias Elena¹, Redondo Vélao Sara¹, Pérez Corral Ana¹, Pascual Cristina¹, Osorio Santiago², Gayoso Jorge², Anguita Javier², Díez-Martín José Luis²

¹Servicio Hematología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, ²Servicio Hematología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.

Introducción: El trasplante autólogo de PHSP (TASPE) mantiene un impacto favorable en la supervivencia del paciente (pte) con MM aún en la era de los nuevos fármacos. Para realizar el TASPE es imprescindible coleccionar un número adecuado de células CD34+ mediante el proceso de movilización. Existen diversos protocolos de movilización en ptes con MM. Nuestro objetivo es analizar la eficacia, seguridad y coste económico de la movilización usando ciclofosfamida (Cy) con G-CSF.



Precio estimado por colecta para un paciente de 70Kg, 1,65m de altura y 8 días de G-CSF.

Figura 1.

Métodos: Se analizaron retrospectivamente los procesos de movilización realizados desde Mayo de 2009 hasta Agosto de 2015 en 26 ptes con MM en tratamiento (tto) con esquemas basados en Bortezomib. Las características de los ptes se presentan en la Tabla 1. El esquema de movilización se basó en la administración de Cy 1.5g/m² el día +1 y G-CSF a dosis de 10µg/Kg/día hasta el día previo a la última aféresis (monitorización de células CD 34+ desde día +8 de Cy). En caso de fracaso se utilizaría Plerixafor. En nuestro protocolo asistencial la movilización se realizó tras el 4º ciclo del esquema de inducción. Se cuantificó las células CD34+

con el protocolo ISHAGE y citometría de flujo multiparamétrico 5 colores (FC500 y Navios Beckman Coulter®). Se recogieron los efectos adversos hasta la finalización de la colecta. A su vez se realizó un balance económico comparando Zarzio®, Neupogen® o Plerixafor asociado a Cy. También se analizó el componente monoclonal (CM) antes y después al proceso de movilización. Se definieron como buenos y muy buenos movilizadores a aquellos ptes que coleccionaban en el primer día de colecta >2x10⁶/Kg y >2.5x10⁶/Kg células CD34+ respectivamente. Se consideró como fracasos aquellos que necesitaban >3 días de colecta o no alcanzaban la celularidad mínima total de 2x10⁶/Kg células CD34+. La colecta de PH se realizó con el separador celular Cobe Spectra/Optia (Terumo®). Análisis estadístico: estudio descriptivo y test de Wilcoxon para la asociación entre variables no paramétricas. SPSS ver. 21.

Tabla 1.

| | |
|---------------------------------------|---------------|
| Número total de pacientes (n) | 26 |
| Sexo (Mujeres/Hombres) | 11/15 |
| Edad, mediana (rango) | 60 (38-70) |
| Peso (kg), mediana (rango) | 68,5 (56-100) |
| Subtipo de Mieloma Múltiple (n) | |
| IgG kappa | 12 |
| IgG lambda | 2 |
| IgA kappa | 6 |
| IgA lambda | 2 |
| Bence Jones | 4 |
| ISS (n) | |
| 1 | 16 |
| 2 | 6 |
| 3 | 4 |
| Durie Salmon (n) | |
| IA | 1 |
| IB | 1 |
| IIA | 7 |
| IIIA | 16 |
| IIIB | 1 |
| Tratamiento previo a movilización (n) | |
| 1ª línea de tratamiento (n=26) | |
| PAD | 23 |
| Bortezomib + Dexametasona | 3 |
| 2ª línea de tratamiento (n=3) | |
| Lenalidomida+Dexametasona | 3 |

PAD: Adriamicina, bortezomib y Dexametasona ;ISS: índice pronóstico internacional.

Tabla 1.

| | |
|---|-------------------|
| Esquema de movilización | |
| Ciclofosfamida 1,5g/m ² +Zarzio (n) | 26 |
| Días de G-CSF, mediana (rango) | 8 (6-9) |
| Dosis de G-CSF total (µg/día), mediana (rango) | 780 (600-960) |
| Retraso del día previsto para la colecta (n) | 6 |
| Días de retraso de colecta, media | 1 |
| Días de colecta 1 día / 2 días (n/n) | 10/16 |
| CD34+ >2x10 ⁶ /Kg en 1 día de colecta (%) | 89 |
| CD34+ >2,5x10 ⁶ /Kg en 1 día de colecta (%) | 71 |
| CD34+ >2,5x10 ⁶ /Kg en 2 días de colecta (%) | 100 |
| Colecta primer día, mediana (rango) | |
| Leucocitos previos a colecta en sp (x10 ⁹ /L) | 5,1 (1-30,7) |
| Volumen de sangre procesado (ml) | 14002(7949-20317) |
| CD34+ (x10 ⁶ /Kg) | 3,19 (1,25-9,92) |
| Colecta segundo día, mediana (rango) | |
| Leucocitos previos a colecta en sp (x10 ⁹ /L) | 9,7 (5,4-41,1) |
| Volumen de sangre procesado (ml) | 8010 (5000-15000) |
| CD34+ (x10 ⁶ /Kg) | 3,2 (0,65-5,26) |
| CD34+ *(x10 ⁶ /Kg) colectada total, mediana(rango) | 5,46 (3,26-9,92) |

Sp: sangre periférica.

Resultados: La celularidad obtenida se muestra en la Tabla 2. El 71% de los ptes se comportaron como muy buenos movilizadores, y el 89% como buenos movilizadores. El 100% de los ptes coleccionaron en un máximo de 2 días y obtuvieron >2.5x10⁶/Kg células CD34+. En ninguno de ellos fue necesario el uso de Plerixafor. Con referencia a los efectos ad-

versos un paciente presentó trombosis del catéter tras la colecta, no hubo complicaciones infecciosas ni citopenias clínicamente significativas. Ningún pte progresó durante la movilización. Se cuantificó el CM en 22 de los 26 ptes observándose una disminución del CM en un 16% (p=0.01) tras la movilización. En el Gráfico 1 se muestra la comparación económica realizada.

Conclusiones: En nuestra experiencia, la movilización con Cy 1.5 g/m² y G-CSF (Zarzio®), es una estrategia eficaz, segura y económica. No se observó ningún fracaso de movilización. La utilización de Cy, que es una droga eficaz en MM, disminuye el CM y permite mantener la respuesta en estos ptes.

Síndromes mielodisplásicos

PC-105

SÍNDROME MIELODISPLÁSICO EN PACIENTES MENORES DE 50 AÑOS: ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARATIVA CON PACIENTES DE MAYOR EDAD

Escamilla Gómez Virginia, Verdesoto Cozzarelli Silvia, Suito Alcántara Milagros, Gonzalez Campos José, Pérez Simón José Antonio, Falantes González José

HHUU Virgen del Rocío

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) afectan fundamentalmente a pacientes (pts) de edad avanzada (mediana de edad al diagnóstico >70 años). Sin embargo, no es infrecuente el diagnóstico a edad más temprana y la categorización clínica de estos pts con SMD no está claramente definida. Diferentes estudios retrospectivos han empleado el rango de edad de 50 años como límite para comparar con el resto de pts de edad avanzada (Kuendgen A, *et al.* J Clin Oncol 2006. Marisavljevic D, *et al.* 2014, Fenaux P, *et al.* Leuk Res 1999, Chang KL, *et al.* Leukemia 2000). En estas series, el pronóstico de los pts >50a es controvertido en comparación con los pts >50a, con estimación de supervivencia similar, y en algunas series, incluso desfavorable.

Tabla 1. Características basales de los pacientes y diferencias según edad.

| Parámetro | >50 años (N=571) | <50 años (N=54) | P |
|-------------------------------------|-----------------------|---------------------|--------|
| Sexo | | | |
| H/M | 338 (59%) / 233 (40%) | 29 (54%) / 25 (46%) | 0.2 |
| FAB | | | |
| AR | 218 (38.2%) | 17 (31.5%) | 0.3 |
| ARSA | 138 (24.2%) | 7 (13%) | 0.02 |
| LMMC | 58 (10.2%) | 2 (3.7%) | 0.05 |
| AREB | 133 (23.3%) | 23 (42.6%) | 0.001 |
| AREB-t | 24 (4%) | 5 (9.3%) | 0.06 |
| WHO | | | |
| 5q | 16 (3%) | 1 (2%) | 0.3 |
| AR | 93 (17%) | 3 (6.1%) | 0.01 |
| ARSA | 103 (18.7%) | 6 (12.2%) | 0.1 |
| CRDM | 138 (25.3%) | 13 (26.5%) | 0.1 |
| AREB-1 | 51 (9.3%) | 6 (12.2%) | 0.6 |
| AREB-2 | 81 (14.8%) | 17 (34.7%) | 0.002 |
| SMD-U | 4 (0.7%) | 1 (2%) | 0.4 |
| LMMC | 59 (10.8%) | 2 (4.1%) | 0.05 |
| Hb (mediana,g/dL) | 92 (35-134) | 95 (36-145) | 0.3 |
| <10g/dL | 361 (63.2%) | 30 (56.6%) | 0.2 |
| >10g/dL | 210 (36.8%) | 24 (43.4%) | 0.2 |
| Plaquetas (mediana; x10e9/L) | 113 (5-1426) | 66 (7-469) | 0.01 |
| >150 | 246 (43%) | 17 (30.2%) | 0.09 |
| 50-100 | 200 (35%) | 15 (28.3%) | 0.2 |
| <50 | 125 (22%) | 22 (41.5%) | 0.003 |
| PMN (x10e9/L) | | | |
| >1.5 | 309 (54.7%) | 22 (40.7%) | 0.06 |
| 1-1.5 | 94 (16.4%) | 3 (5.6%) | 0.02 |
| 0.5-1 | 75 (13.3%) | 9 (16.7%) | 0.4 |
| <0.5 | 90 (15.6%) | 20 (37%) | 0.0003 |
| Blastos MO (mediana;%) | 1 (0-29) | 5 (0-29) | 0.005 |
| 0-9% | 467 (81.2%) | 32 (59.2%) | 0.0002 |
| 10-19% | 82 (14.4%) | 18 (33.3%) | 0.001 |
| 20-29% | 22 (4%) | 4 (7.5%) | 0.2 |
| IPSSa | | | |
| Bajo riesgo | 133 (30.6%) | 8 (15.9%) | 0.04 |
| Intermedio-1 | 100 (23.1%) | 13 (22.4%) | 0.3 |
| Intermedio-2 | 37 (8.3%) | 11 (19.7%) | 0.002 |
| Alto riesgo | 34 (8%) | 12 (21.4%) | 0.0003 |
| DT | 303 (53%) | 32 (59.3%) | 0.4 |
| Evolución LMA | 125 (21.9%) | 19 (35.7%) | 0.03 |

FAB: French-British-American, AR: Anemia refractaria, ARSA: Anemia refractaria con sideroblastos en anillo, LMMC: Leucemia mielomonocítica crónica, AREB: Anemia refractaria con exceso de blastos, AREB-t: Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, WHO: World Health Organization, CRDM: Citopenia refractaria con displasia multilinea, AREB-1: Anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1, AREB-2: Anemia refractaria con exceso de blastos tipo 2, SMD-U: Síndrome mielodisplásico no clasificable, Hb: Hemoglobina, PMN: Polimorfonucleares neutrófilos, MO: Médula ósea, IPSS: International Prognostic Scoring System, IPSS-R: Revised IPSS, DT: Dependencia de transfusión, LMA: Leucemia aguda mieloblástica.
aEvaluables

Objetivos: Análisis de las características demográficas, morfológicas y clínico-patológicas en pacientes diagnosticados de SMD <50 años y su comparación con los pts de edad más avanzada.

Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico, de los pts con SMD <50a. El diagnóstico se realizó a partir de la clasificación FAB (Bennett J, *et al.* J Haematol 1982) y WHO (Harris NL, J Clin Oncol 1999) y la estratificación pronóstica por el IPSS e IPSS-R (Greenberg P, *et al.* Blood 1997, 2012). Periodo de observación: Desde 1995-2015. Se analizaron las características demográficas y parámetros analíticos al diagnóstico, el tratamiento recibido, la progresión leucémica y supervivencia en el grupo de pts de edad <50a vs pts con SMD >50a del mismo centro.

Resultados: Se analizaron un total de 625 pts diagnosticados de SMD, de los cuales, 54 pts (10%) fueron diagnosticados con edad <50a. La distribución por sexo fue similar en ambos grupos. Las características basales así como las diferencias entre el grupo de pts de edad <50a vs >50a se describen en la tabla 1. La anemia refractaria con exceso de blastos (FAB) y la citopenia refractaria con displasia multilinea (WHO) fueron las categorías morfológicas más frecuentes en los pts <50a. Globalmente, los SMD en pts <50a presentaron subtipos de SMD de más alto riesgo (AREB y AREB-t por la FAB, AREB-2 por WHO y categorías intermedio-2 y alto riesgo por IPSS), mayor severidad de las citopenias (trombopenia y neutropenia) y mayor progresión leucémica (37% vs 22%; p=0.03). No se hallaron diferencias significativas en el resto de parámetros demográficos y clínico-analíticos). En cuanto al tipo de tratamiento recibido, el empleo de quimioterapia intensiva/Alotrasplante fue empleado más frecuentemente en pts <50a [10 pts (19%), vs 3.7% en pts >50a].

Conclusiones: Los resultados del presente análisis confirman los datos de otros estudios retrospectivos en largas series de pts analizando el subgrupo de edad >50a. El pronóstico de estos pts con SMD sigue siendo pobre a pesar del empleo de tratamientos con intención de cambiar el curso natural de la enfermedad. Probablemente, el hecho de presentar subtipos de más alto riesgo pueda explicar los datos de supervivencia global reportados en las series analizadas.

(grupo CN) (n=2246), y los casos con delección aislada del cromosoma Y (grupo -Y) (n=177) constituyen la serie del presente estudio. La mediana de edad de la serie es de 74 años (RIQ 67-80), la mediana de seguimiento de 1,8 años (RIQ 0,8-3,8). Al cierre del estudio habían fallecido 1684 pacientes, y 496 pacientes habían progresado a LMA. En comparación con el grupo CN, el grupo -Y tenía una mayor mediana de edad al diagnóstico (78 (RIQ 74-83) versus 74 (RIQ 66-79), p<0,0001). Cuando se comparó la distribución de los diagnósticos morfológicos según la clasificación de la OMS 2001, no se observaron diferencias entre ambos grupos. Tampoco se encontraron diferencias en la cifra de hemoglobina, neutrófilos y plaquetas, mientras que la cifra de blastos en médula ósea fue significativamente menor en el grupo -Y (mediana -RIQ versus mediana -RIQ, p=...). Al aplicar el índice pronóstico IPSS-R (exceptuando la categoría citogenética), no se encontraron diferencias entre ambos grupos. La mediana de supervivencia global de la serie fue de 3,6 años (RIQ: 3,3-3,9). Se observó una tendencia a mayor supervivencia global en el grupo -Y, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística. La mediana de seguimiento hasta la transformación a LMA para toda la serie fue de 1,6 años (RIQ: 0,8-3,7 años), con una incidencia acumulada de transformación a LMA significativamente menor en el grupo -Y (SHR 0,42, p=0,009) (figura 1).

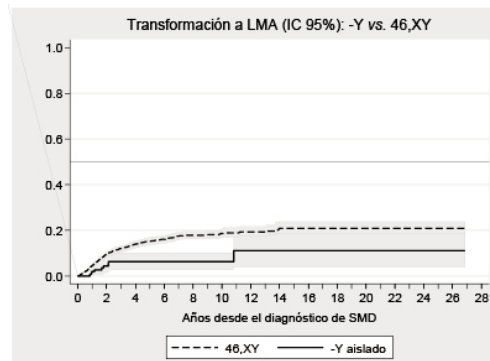


Figura 1.

Conclusiones: Los SMD con pérdida aislada del cromosoma Y debutan una edad más avanzada que los casos con cariotipo normal. Aunque ambos grupos no presentan diferencias en cuanto al diagnóstico morfológico ni la distribución según el IPSS-R, la cifra de blastos en médula ósea es mayor en los casos con cariotipo normal, que muestran una mayor incidencia acumulada de transformación a LMA. No obstante, la supervivencia global no difiere significativamente entre los dos grupos probablemente debido al hecho de que la gran mayoría de los pacientes fallecen por causas no relacionadas con la transformación leucémica.

PC-106

ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PRONÓSTICO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS CON DELECCIÓN AISLADA DEL CROMOSOMA Y

Costa Bordes Dolors¹, Pereira Saavedra Arturo¹, Bernal del Castillo Teresa², Luño Fernández Elisa², Bonanad Boix Santiago³, Sanz Santillana Guillermo³, Arnan Sangerman Montserrat⁴, Pomares Marin Helena⁴, Ramos Ortega Fernando⁵, Oiartzabal Ormategi Itziar⁶, Pedro Olivé Carme⁷, Arrizabalaga Amuchastegui Beatriz⁸, Brunet Mauri Salut⁹, Marco Buades Josefa¹⁰, Tormo Díaz Mar¹¹, Díez Campelo María¹², Valcárcel Ferreiras David¹³, Marco Betés Víctor¹⁴, Cedena Romero María Teresa¹⁵, Collado Nieto Rosa¹⁶, Fernández González Marta¹⁷, Xicoy Cirici Blanca¹⁸, Esteve Reyner Jordi¹, Calvo González Xavier⁷, Nomdedeu Fabrega Meritxell¹⁹

¹Hospital Clínic de Barcelona, ²Hospital Central de Asturias, ³Hospital Universitario La Fe, Valencia, ⁴Hospital Duran i Reynals, ICO l'Hospitalet, ⁵Hospital Universitario de León, ⁶Hospital Universitario Araba, ⁷Hospital del Mar, Barcelona, ⁸Hospital de Cruces, Bilbao, ⁹Hospital de Sant Pau, Barcelona, ¹⁰Hospital Doctor Peset, Valencia, ¹¹Hospital Clínic de Valencia, ¹²Hospital Universitario de Salamanca, ¹³Hospital Universitari Vall d'Hebrón, ¹⁴Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, ¹⁵Hospital 12 de Octubre, Madrid, ¹⁶Hospital General de Valencia, ¹⁷Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, ¹⁸Hospital Germans Trias i Pujol, ICO Badalona, ¹⁹Fundació Clínic per la Recerca Biomèdica

Introducción: La pérdida del cromosoma Y es una alteración genética de buen pronóstico que se observa en un 5-15% de los pacientes varones con síndromes mielodisplásicos (SMD). En el presente trabajo nos planteamos estudiar las características clínicas y evaluar el pronóstico de los SMD con delección aislada del cromosoma Y en comparación con los SMD con cariotipo normal en la serie del registro español de SMD.

Métodos: Fueron evaluados todos los pacientes varones con información citogenética incluidos en el registro español de SMD en diciembre de 2014. Fueron excluidos los casos con leucemia mieloblástica aguda (LMA) y los SMD relacionados con el tratamiento. Los análisis estadísticos se hicieron utilizando el software Stata, version 11 (www.stata.org). El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Clínic de Barcelona.

Resultados: Se incluyeron 3263 casos. Los casos con cariotipo normal

PC-107

IMPACTO DE LAS COMORBILIDADES Y DEL CENTRO EN LA RESPUESTA A AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYETINA EN SMD DE BAJO RIESGO: SUBANÁLISIS DEL ESTUDIO SPRESAS

Davila Valls Julio, Sanchez Barba Mercedes, Such Esperanza, Luño Elisa, Calabuig Maria Luisa, Gonzalez Bernardo, Barranco Edgardo, Callejas Marta, Jimenez Maria Jose, Medina Angeles, Campeny Andrea, Pedro Carmen, Arilla Maria Jesus, Garcia Regina, Gomez Valle, Cervero Carlos, De Paz Raquel, Insunza Andres, Gomez Marta, Del Campo Raquel, Gonzalez Hurtado Jose Antonio, Mora Casado Asuncion, Sanz Santillana Guillermo, Del Cañizo Fernandez-Roldan Maria Consuelo, Diez Campelo Maria

GESMD, Valencia, España

Introducción: Los SMD son enfermedades que afectan principalmente a pacientes de edad avanzada, que con frecuencia presentan comorbilidades. Los agentes estimulantes de la eritropoyetina (AEE) son el tratamiento más empleado en pacientes con SMD de bajo riesgo y anemia que, habitualmente, se utilizan en hospitales de cualquier nivel.

Objetivos: El objetivo primario fue evaluar el impacto de las comorbilidades que presenta el paciente en la respuesta a AEE. El objetivo secundario fue evaluar el impacto del tipo de centro en el que es manejado el paciente en dicha respuesta.

Métodos: Datos de 530 pacientes con SMD de riesgo bajo o int-1 que recibieron tratamiento con AEE fueron recogidos en SPRESAS (Estudio del Registro Español de Agentes Estimulantes de la Eritropoyetina del GESMD). De ellos, en 458 había datos acerca de las comorbilidades, que fueron clasificadas en relevantes (DM, fibrilación auricular, ETV, insuficiencia renal y afectación cardíaca) y menos relevantes (HTA, otras). Los datos sobre el tipo de centro estaban disponibles en todos los pacientes y fueron clasificados según el número de camas: por encima de 1000 camas fueron hospitales de nivel 1; entre 500 y 1000 de nivel 2 y por debajo de 500 de nivel 3. La respuesta eritroide se evaluó según los criterios IWG 2006.

FIG.1: RESPUESTA ERITROIDE SEGÚN COMORBILIDADES:

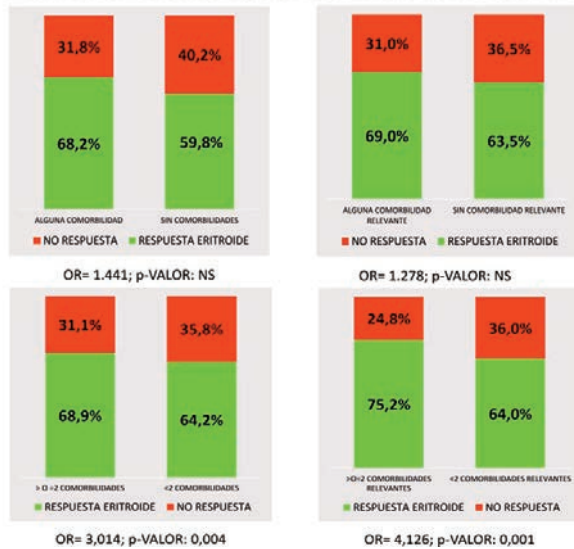


Figura 1.

FIG.2: DISTRIBUCIÓN DE CENTROS Y RESPUESTA ERITROIDE:

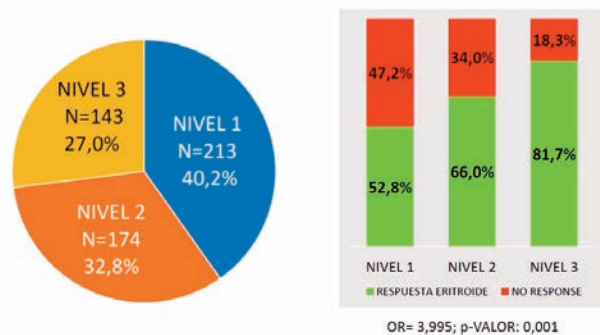


Figura 2.

Resultados: 370 pacientes(80,8%) tenían al menos una comorbilidad; 252(55,0%) tenían al menos una comorbilidad relevante (TAB.1). Al estudiar el impacto de las comorbilidades en la respuesta, únicamente la HTA demostró tener un impacto favorable en la misma, siendo mayor la respuesta en los pacientes que tenían HTA (72,7% vs.61,5%; p=0,015), con respecto a los que no la presentaban¹. La presencia de una comorbilidad (relevante o no) no influyó en la respuesta a AEE (OR=1,441;p=0,138 para una comorbilidad; OR=1,278;p=0,223 para una comorbilidad relevante). De forma llamativa, la presencia de dos o más comorbilidades se asoció con mejor ó mayor índice de respuesta a los AEE (68,9% vs.64,2%; OR=3,014;p=0,004), la única diferencia entre ambos grupos de pacientes fueron los niveles de ferritina basal². 2 o más comorbilidades relevantes también se asociaron con una mejor respuesta a AEE² (75,2% vs.64,0%; OR=4,126;p=0,001). Estos resultados se mantuvieron cuando se excluyeron a los pacientes con insuficiencia renal, que podrían responder mejor por sus niveles más bajos de EPO endógena¹ (FIG.1). 213 pacientes(40.2%) se trataron en centros de nivel 1;

174(32,8%) en nivel 2 y 143(27,0%) en nivel 3. Los pacientes tratados en los centros más pequeños (nivel 3) presentaron mayor respuesta a los AEE (81,7%) que los de nivel 2 (66,0%) y los de nivel 1 (52,8%); OR=3,995;p<0,001, encontramos menor dependencia transfusional en los pacientes de centros de nivel 3 que en los de mayor tamaño². No se observaron diferencias en la duración de la respuesta a AEE (FIG.2).

Tabla 1.

TAB.1: DISTRIBUCIÓN DE LAS COMORBILIDADES

| COMORBILIDADES | SI | NO |
|---------------------------------------|-------------|-------------|
| Alguna comorbilidad | 370 (80,8%) | 88 (19,2%) |
| Alguna comorbilidad relevante | 252 (55,0%) | 206 (45,0%) |
| 2 o más comorbilidades | 228 (49,8%) | 230 (50,2%) |
| 2 o más comorbilidades relevantes | 106 (23,1%) | 352 (76,9%) |
| Hipertension Arterial | 204 (44,5%) | 254 (55,6%) |
| Diabetes mellitus | 109 (23,8%) | 349 (76,2%) |
| Enfermedad Tromboembólica venosa | 26 (5,7%) | 432 (94,3%) |
| Fibrilación auricular | 65 (14,2%) | 393 (85,8%) |
| Insuficiencia renal | 82 (17,9%) | 376 (82,1%) |
| Enfermedad hematológica concomitante | 35 (7,6%) | 423 (92,4%) |
| Otras comorbilidades menos relevantes | 119 (26,0%) | 339 (74,0%) |
| Otras comorbilidades relevantes | 128 (27,9%) | 330 (72,1%) |

Conclusiones: El tratamiento con AEE no se debería evitar en pacientes con SMD de bajo riesgo y comorbilidades dado que las respuestas son similares a las de pacientes sin comorbilidades. La mayor parte de los pacientes de los centros más pequeños alcanzan respuesta con este tratamiento. Se necesitan más estudios para confirmar estos datos.

PC-108

VALIDACIÓN DEL NUEVO SCORE PREDICTIVO DE RESPUESTA A AEE EN PACIENTES CON SMD DE BAJO RIESGO Y ANEMIA Y SU IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA

Davila Valls Julio, Lopez Pavia Maria, Bernal Teresa, Ramos Ortega Fernando, Pomares Helena, Merchan Brayan, Sancho Tello Reyes, Requena Maria Jose, Pedreño Maria, Vicente Ana Isabel, Cortés Sansa Montse, Falantes Gonzalez José Francisco, Barez García Abelardo, Arcos Maria Jose, Muñoz Carolina, Casaña Javier, Amigo Luz, Cedena Maria Teresa, Font Patricia, Fernandez Lago Carlos, Linares Latorre Maria Dolores, Vahi Maria, Sanz Santillana Guillermo, Del Cañizo Fernandez-Roldan Maria Consuelo, Diez Campelo Maria
 GESMD, Valencia, España

Introducción: La anemia es la citopenia más frecuente en los SMD de bajo riesgo. Los agentes estimulantes de la eritropoyetina (AEE) son el tratamiento más utilizado en estos pacientes. El score Nórdico es el más empleado para predecir la respuesta eritroide al tratamiento, no permite predecir impacto en la supervivencia global. Por ese motivo, un nuevo score (Santini, Blood 2013) valora los niveles de EPO, ferritina y el IPSS-R, estratifica a los pacientes (con criterios de respuesta favorable según el score Nórdico) según su probabilidad de respuesta a los AEE y estima su supervivencia global.

Objetivos: El objetivo principal fue evaluar la respuesta global al tratamiento con AEE y la supervivencia global, de acuerdo con el score de Santini, en una cohorte de pacientes con SMD de bajo riesgo con anemia que han recibido tratamiento con AEE.

Métodos: De los 530 pacientes diagnosticados de SMD de bajo riesgo tratados con AEE que habían sido recogidos en SPRESAS (Estudio del Registro Español de Agentes Estimulantes de la Eritropoyetina del GESMD), se seleccionaron 226 casos que cumplían con los criterios de la elaboración del score de Santini: anemia (Hb). Se estableció la siguiente puntuación: EPO sérica>200 U/L (+1), ferritina sérica >350ng/mL (+1) e IPSS-R muy bajo (+0 pto); bajo (+1); intermedio (+2) o alto (+3) y se obtiene una puntuación entre 0 y 5. La respuesta eritroide y la supervivencia global se analizaron según esta puntuación. La respuesta al tratamiento se evaluó teniendo en cuenta los criterios del International Working Group (IWG) 2006 y se realizó un análisis multivariante para establecer los factores independientes que condicionaban respuesta eritroide.

Resultados: La respuesta global al tratamiento con AEE fue del 71,2% con una mediana de duración de la respuesta de 2,06 años. Los parámetros que determinaron una peor respuesta a AEE fueron IPSS-R intermedio (HR=3,921; IC95%: 1,375-11,179; p=0,011), IPSS int-1 (HR=1,889; IC95%: 1,034-3,453; p=0,039) y EPO>200 U/L (HR=5,067; IC95%:

2,069-12,289; p<0,001). En el análisis multivariante, el único parámetro que permanecía significativo fueron los niveles de EPO sérica elevados (TAB.1). Según el score de Santini 26 pacientes (11,5%) tenían score 0; 97 pacientes(42,9%) score 1; 81 pacientes (35,8%) score 2; 18 pacientes (8,0%) score 3 y sólo 4 pacientes (1,8%) score 4. La respuesta eritroide fue mejor en los pacientes con score más bajo, siendo la respuesta del 73,1%; 82,5%; 65,4%; 50,0% y 0,0% para los score 0; 1; 2; 3 y 4, respectivamente (p<0,001) (TAB.2). La supervivencia global desde el diagnóstico también era mayor en los pacientes de menor score: 10,76 años; 6,75; 4,99; 3,75 y 6,70 años (sólo 4 pacientes en el score 4) respectivamente (p=0,041) (FIG.1).

FIG.1: SUPERVIVENCIA GLOBAL DESDE DIAGNÓSTICO, SEGÚN SCORE DE SANTINI (p=0,041)

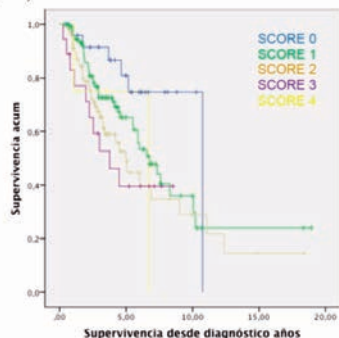


Figura 1.

Tabla 1.

TAB.1: ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA ERITROIDE

| ANÁLISIS MULTIVARIANTE | HR (IC 95%) | p-VALOR |
|------------------------|-----------------------------|--------------|
| SEXO | 0,651 (0,351-1,207) | 0,173 |
| EDAD | 1,011 (0,979-1,045) | 0,506 |
| NIVELES DE EPO | 5,066 (2,020-12,708) | 0,001 |
| IPSS | 1,705 (0,905-3,212) | 0,099 |

Tabla 2.

TAB.2: RESPUESTA ERITROIDE SEGÚN SCORE DE SANTINI (p<0,001)

| SCORE DE SANTINI | RESPUESTA ERITROIDE (RE) | NO RESPUESTA (NR) |
|------------------|--------------------------|-------------------|
| 0 | 19 (73,1%) | 7 (28,9%) |
| 1 | 80 (82,5%) | 17 (17,5%) |
| 2 | 53 (65,4%) | 28 (34,6%) |
| 3 | 9 (50,0%) | 9 (50,0%) |
| 4 | 0 (0,0%) | 4 (100,0%) |
| TOTAL | 161(71,2%) | 65 (28,8%) |

Conclusiones: Este estudio confirma que el score de Santini es útil para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de respuesta a AEE y supervivencia global dentro de los pacientes con SMD de bajo riesgo y una esperable respuesta favorable según el score nórdico, por lo que se podría incorporar a la práctica habitual.

PC-109

MUTACIÓN SF3B1 EN EL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (SMD) DE BAJO RIESGO: IMPACTO DE SU INCORPORACIÓN A LA NUEVA CLASIFICACIÓN OMS 2016 Y RELACIÓN CON LA SOBRECARGA FÉRRICA

Redondo Velao Sara¹, Font López Patricia¹, Martínez-Laperche Carolina², Suarez Julia², Chicano María², Fernández Noemí², Carbonell Diego², Ballesteros Mónica¹, Pérez Isabel¹, Falero Carmen¹, Díez-Martín Jose Luis², Buño Ismael²

¹Hospital Universitario Gregorio Marañón, ²Hospital Universitario Gregorio Marañón. Instituto De Investigación Sanitaria Gregorio Marañón

Introducción: La mutación somática SF3B1, que codifica una ribonucleo-proteína esencial en el splicing del RNA, se asocia con sideroblastos en anillo (SA) y con un pronóstico favorable. La clasificación OMS 2016 amplía la categoría SMD-SA a casos con >5% SA portadores de la mu-

tación. La alta prevalencia de SF3B1 en la anemia refractaria con SA y trombocitosis (SA-T) convierte esta categoría en una entidad definitiva denominada SMD/SMP- SA-T. Se postula que los pacientes con SF3B1 mutado tienen mayor tendencia a la sobrecarga férrica, por presentar hemopoiesis ineficaz y probable desregulación en la homeostasis del hierro. Nuestro objetivo fue reclasificar a los pacientes según la OMS 2016, así como estudiar las características que confiere la mutación.

Métodos: Estudio retrospectivo de 45 pacientes (39 SMD de bajo riesgo y 6 SMD/SMP-SA-T) con <5% de blastos en médula ósea e IPSS-R de muy bajo-bajo riesgo, diagnosticados en nuestro centro de 2003 a 2016. Determinamos mediante PCR convencional y secuenciación Sanger la mutación SF3B1.

Tabla 1.

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES: n=45.

| Sexo, n (%) | HOMBRES: 25 (57%), MUJERES: 20 (43%) | |
|---|--------------------------------------|------------------------------------|
| Mediana edad (años), rango | 74 (54-89) | |
| Clasificación OMS | OMS 2008 | OMS 2016 |
| | ¹ CRDU-A: 10 (22%) | ² SMD-U: 10 (22%) |
| | ³ ARSA: 25 (56) | ⁴ SMD-SA: 28 (63%) |
| | ⁵ CRDM: 4 (9%) | ⁶ SMD-M: 1(2%) |
| | ⁷ ARSA-T: 6 (13%) | ⁸ SMD/SMP-SA-T: 6 (13%) |
| *IPSS-R, n (%) | MUY BAJO: 22 (56%) | |
| Hb al **DX (g/dl), mediana, rango | BAJO: 17 (44%) | |
| Plaquetas X10 ⁹ /l al DX, mediana, rango | 10,3 (7-14) | |
| Neutrófilos X10 ⁹ /l al DX, mediana, rango | 198 (39-659) | |
| Progresión de la enfermedad, n (%) | 2,3 (0,7-14) | |
| | 3 (7%) | |
| Mutación SF3B1, n (%) | SI: 30 (67%) | |
| | NO: 15 (33%) | |
| ***TX >20CH, n (%) | SI: 17 (38%) | |
| | NO: 28 (62%) | |
| Dependencia TX, n (%) | 17 (40%) | |
| Ferritina al DX (µg/L), mediana, rango | 277 (13-1700) | |
| IST al DX (%), mediana, rango | 42 (8-100) | |
| Ferritina >1000 último seguimiento (µg/L), n (%) | 17 (37,7%) | |
| IST 100% último seguimiento, n (%) | 7(15,5%) | |

¹CRDU-A: citopenia refractaria con displasia unilínea-anemia, ²ARSA: anemia refractaria con sideroblastos en anillo, ³CRDM: citopenia refractaria con displasia multilinea, ⁴ARSA-T: anemia refractaria con sideroblastos en anillo y trombocitosis, ⁵SMD-U: síndrome mielodisplásico con displasia unilínea, ⁶SMD-SA: síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo, ⁷SMD-M: síndrome mielodisplásico con displasia multilinea, ⁸SMD/SMP-SA-T: síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo con sideroblastos en anillo y trombocitosis. *IPSS-R (Revised-International Prognostic Scoring System): se han excluido de la clasificación los 6 pacientes con SMD/SMP-SA-T. **DX: diagnóstico. ***TX: transfusión.

Tabla 2.

TABLA 2: COMPARATIVA ENTRE LOS PACIENTES CON SF3B1 MUTADO Vs NO MUTADO

| | SF3B1 MUTADO (n=30) | SF3B1 NO MUTADO (n=15) | P |
|--|------------------------------------|------------------------|-------|
| Clasificación de la OMS 2008, n (%) | ¹ CRDU-A: 0 (0%) | CRDU-A: 10 (67%) | <0,00 |
| | ² ARSA: 21 (70%) | ARSA: 4 (26%) | |
| | ³ CRDM: 3 (10%) | CRDM: 1 (7%) | |
| | ⁴ ARSA-T: 6 (20%) | ARSA-T: 0 (0%) | |
| Clasificación de la OMS 2016, n (%) | ⁵ SMD-U: 0 (0%) | SMD-U: 10 (67%) | <0,00 |
| | ⁶ SMD-SA-U: 21 (70%) | SMD-SA: 4 (26%) | |
| | ⁷ SMD-SA-M: 3 (10%) | SMD-M: 1 (7%) | |
| | ⁸ SMD/SMP-SA-T: 6 (20%) | SMD/SMP-SA-T: 0 (0%) | |
| Hb al *DX (g/dl), mediana | 10,3 | 10,1 | 0,2 |
| Plaquetas X10 ⁹ /l al DX, mediana | 223,5 | 159 | 0,002 |
| Neutrófilos X10 ⁹ /l al DX, mediana | 2,6 | 1,5 | 0,016 |
| Progresión de la enfermedad, n (%) | 1 LMA (3%) | 2 (AREB1, LMA) (13%) | 0,2 |
| Dependencia TX último seguimiento, n (%) | 10 (32%) | 7 (46%) | 0,5 |
| Media ***TX CH/ANO, n | 26 | 13 | 0,8 |
| Respuesta a EPO, n (%) | SI: 19 (79%) | SI: 8 (80%) | 0,6 |
| | NO: 5 (21%) | NO: 2 (20%) | |
| Ferritina último seguimiento >1000 µg/L, n (%) | 12 (43%) | 5 (33,3%) | 0,5 |
| IST último seguimiento 100%, n (%) | 5 (20,8%) | 2 (15,4%) | 0,6 |
| Uso de quelantes, n (%) | 7 (23,3%) | 2 (13,3%) | 0,4 |

¹CRDU-A: citopenia refractaria con displasia unilínea-anemia, ²ARSA: anemia refractaria con sideroblastos en anillo, ³CRDM: citopenia refractaria con displasia multilinea, ⁴ARSA-T: anemia refractaria con sideroblastos en anillo y trombocitosis, ⁵SMD-U: síndrome mielodisplásico con displasia unilínea, ⁶SMD-SA-U: síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo y displasia unilínea, ⁷SMD-SA-M: síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo y displasia multilinea, ⁸SMD/SMP-SA-T: síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo con sideroblastos en anillo y trombocitosis. *DX: diagnóstico. ***TX: transfusión.

Resultados: SF3B1 mutado se detectó en 30/45 (67%) pacientes (Tabla 1). La mutación más prevalente en el 57% de los casos fue la K700E (cambio de una Adenina por una Guanina) en el exón 15, y el resto se localizaron a nivel del exón 14. La mutación SF3B1 permitió reclasificar a 3 pacientes con citopenia refractaria con displasia multilinea y sin SA, como SMD-SA y displasia multilinea (3/39, 8%). Todos los pacientes con SMD/SAP-SA-T portaron la mutación. Ningún paciente con citopenia refractaria con displasia unilínea (CRDU) presentó la mutación. SF3B1 se asoció de forma significativa con la presencia de SA y mayor recuento absoluto de neutrófilos y de plaquetas (Tabla 2). Los pacientes con SF3B1 mutado y dependencia transfusional presentaron mayor tasa de transfusión anual y mayor sobrecarga férrica definida por ferritina >1000µ/L e IST 100%, sin alcanzar significación estadística. El uso de quelantes fue poco frecuente en ambos grupos. Con mediana de seguimiento de 4 años, la supervivencia global (SG) a 3 años fue del 87%. Fallecieron 12 pacientes, 2 por evolución de la enfermedad. No observamos

diferencias entre ambos grupos en SG ni en riesgo de progresión de la enfermedad.

Conclusiones: En nuestra serie, la mutación SF3B1 permitió reclasificar un 8% de pacientes a un grupo de mejor pronóstico de la OMS 2016. La serie global mostró un pronóstico favorable, acorde con su riesgo IPSS-R. A pesar de observarse mayor requerimiento transfusional y sobrecarga férrica en los pacientes con la mutación, sería necesario un tamaño muestral mayor para determinar si existe asociación estadística.

PC-110

POTENCIALIDAD DE LET-7E Y MIR99B COMO BIOMARCADORES PRONOSTICOS EN PACIENTES CON SMD DE CARIOTIPO NORMAL. MEJORA DEL IPSS-R

Andrade Campos Marcio¹, Andres Coduras Marta², Fernando Ramos³, Giraldo Pilar⁴

¹Unidad de Investigación Traslacional, HUMS, IIS-Aragón. CIBER de Enfermedades Raras, CIBERER. IISCIII, Zaragoza., ²Unidad de Investigación Traslacional, HUMS, IIS-Aragón, Zaragoza., ³S^o Hematología. Complejo Hospitalario de Leon., ⁴Unidad de Investigación Traslacional, HUMS, IIS-Aragón. CIBER de Enfermedades Raras, CIBERER. IISCIII. FEHHA, Zaragoza.

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas mieloides, caracterizadas por fallo medular progresivo y riesgo aumentado de transformación a leucemia mieloide aguda. La clasificación IPSS-R, constituye la mejor herramienta pronóstica, su fuerza predictora se basa en la presencia de alteraciones citogenéticas, sin embargo, alrededor del 50% de los pacientes con SMD presentan cariotipo normal. Los microRNAs o miRNAs son cadenas unicatenarias de RNA con influencia en la regulación de la transcripción a nivel nuclear y ribosomal con implicaciones en diferentes procesos celulares y neoplásicos. Basado en ello, se exploró la utilidad de un perfil de microRNAs como biomarcadores diagnósticos y pronósticos en pacientes con SMD.

Objetivos: Identificar perfiles de expresión de miRNAs plasmáticos útiles como biomarcadores diagnósticos y pronósticos.

Métodos: Utilizando la plataforma Human Plasma A y BTM, se realizó un cribado de 754 miRNAs en muestras de 40 pacientes con SMD y controles, tras varias fases de estudios previos se estableció un perfil de 19 miRNAs que fueron analizados en 254 muestras de pacientes con SMD recogidas entre enero 2010–diciembre 2012, de ellos 154 presentaban cariotipo normal; resultados parciales fueron presentados previamente (Andrade-Campos et al, ASH 2015, Blood 2015: 126(23):1642). Para la normalización de resultados se utilizó la formula 2-dd(CT) y miR-16 como gen control. Un análisis multivariante relacionado con las características clínicas y los eventos registrados (progresión a LMA y fallecimiento) fue realizado. La mediana de seguimiento fue de 29,5 (2-76) meses.

Tabla 1.

Tabla 1. resumen subdivisiones entre IPSS-R y modelo combinado.

| Grupo IPSS-R | SG IPSS-R | SG Mod. combinado | SLP IPSS-R | SLP Modelo Combinado |
|--------------------------|------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
| Muy Bajo (N=52, 34,7%) | 54,0 (42,7-60,5) | 54,0 (33,9-74,1) | 53,9 (51,2-56,7)* | 100% SLP |
| | | 46,0 (17,7-80,7) | | 88% SLP |
| Bajo (N=71, 47,3%) | 55,0 (35,2-74,9) | 55,0 (46,1-63,9) | 56,5 (52,6-60,4)* | 59,5 (56,1-62,9) |
| | | 32,0 (20,5-43,4) | | 43,7 (35,5-51,8) |
| Intermedio (N=17, 11,3%) | 26,0 (15,2-36,7) | 26,0 (14,9-37,1) | 64,0 (9,4-118,5) | 56,8 (35,5-78,1) |
| | | 24,0 (6,5-41,5) | | 24 (0,1-49,1) |

Resultados: 154 (62,1%) muestras procedían de pacientes con SMD y cariotipo normal, 94 hombres y 60 mujeres, edad media 74 (33-91) años. Los subtipos de SMD según OMS 2008: LMMC: 5 (3,2%), SMD inclasificable: 3 (1,9%), AREB-1: 13 (8,4%), AREB-2: 10 (6,5%), anemia refractaria con sideroblastos en anillo: 12 (7,8%), citopenia refractaria con displasia multilinea: 80 (51,9%), citopenia refractaria con displasia unilinea: 21 (13,6%), síndrome 5q-: 7 (4,5%), LMA: 3 (1,9%). Según IPSS-R: 52 (33,8%) de los pacientes fueron clasificados como de muy bajo riesgo, 71 (46,1%) de bajo riesgo, 17 (11,0%) en riesgo intermedio y 10 (6,5%) en alto riesgo, no se registraron casos en el subgrupo de muy alto riesgo. Durante el seguimiento se registraron 24 casos de progresión a

LMA y 64 fallecimientos. El análisis del perfil de miRNAs mostró que la sobreexpresión combinada de Let-7e y miR-99b, ambos parte del clúster Let-7-miR-25 y miR-99 localizados en el cromosoma 19, permite la identificación de pacientes con alto riesgo de progresión a LMA (SLP) o exitus (SG) dentro de las diferentes categorías IPSS-R (subdivide los grupos acorde a la presencia o no de sobreexpresión combinada de ambos miRNAs). Ver tabla 1.

Conclusiones: En ausencia de alteraciones cromosómicas, en nuestra cohorte, el análisis de microRNAs ha identificado que la sobreexpresión combinada de Let-7e y miR-99b permite mejorar el ajuste pronóstico alcanzado con IPSS-R. Este trabajo ha sido parcialmente realizado mediante una ayuda a la investigación de la FEHHA

PC-111

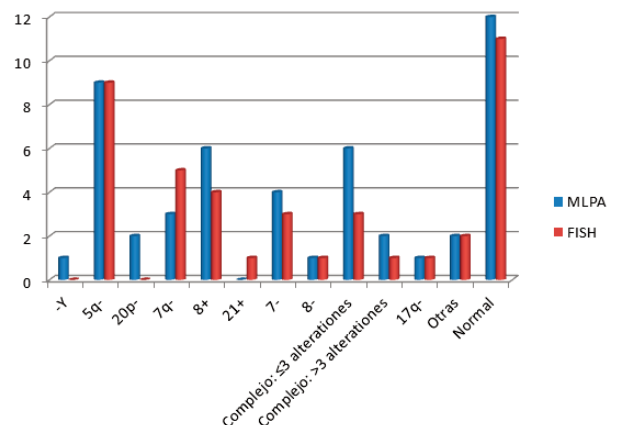
MLPA® (MULTIPLEX LIGATION-DEPENDENT PROBE AMPLIFICATION) VERSUS FISH (FLUORESCENCE IN SITU HYBRIDIZATION) EN LA DETECCIÓN DE ALTERACIONES CITOGENÉTICAS EN SÍNDROME MIELODISPLÁSICO: EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Toral Ibarra Dennis Sharon, Oancea Ionescu Raluca, Torres Jimenez Wiliana, Cotarelo Carmen, Chaparro Alberto, Anguita Mandly Eduardo

Hospital Clínico San Carlos

Introducción: Desde su inclusión en el IPSS-R en el 2012, las alteraciones citogenéticas juegan un papel decisivo en el pronóstico de los pacientes con síndrome mielodisplásico [SMD]. Estas alteraciones pueden ser identificadas mediante varios métodos, el más ampliamente utilizado y probado es el estudio citogenético que incluye cariotipo y FISH. Sin embargo, en los últimos tiempos han surgido nuevas técnicas moleculares de detección que pueden ser igualmente efectivas y menos costosas. Este estudio evalúa el costo-efectividad del MLPA en la detección de las alteraciones citogenéticas en casos de SMD comprándolo directamente con el cariotipo y FISH como la prueba "gold-standard".

Métodos: Se recogieron los resultados de 131 estudios de médula ósea, pertenecientes a 118 pacientes con diagnóstico de SMD desde septiembre de 2011 a junio de 2015. En las muestras disponibles enviadas para estudio citogenético se realizó cariotipo y FISH por técnicas convencionales. El ADN se obtuvo de las células de la médula ósea mediante precipitación salina ("saltingout") y se realizó Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA), MRC-Holland, siguiendo las recomendaciones del fabricante. El material biológico y la información clínica fue obtenida previo consentimiento informado a cada paciente y con la aprobación de un comité ético institucional.



Comparación de la detección de las alteraciones clínicas más frecuentes y relevantes entre MLPA y FISH en SMD

Figura 1.

Resultados: Se obtuvieron los datos de 131 resultados de médula ósea, correspondientes a 118 pacientes con diagnóstico morfológico de SMD, en seguimiento en nuestro centro. Se realizó cariotipo en 104 muestras, la técnica falló en 6 y 21 muestras de médula no fueron enviadas para análisis. Se realizó FISH sólo en los casos con cariotipo alterado o ambiguo. Se realizó MLPA en 125 casos, ya que en 6 casos no se recibió muestra. Se detectaron alteraciones en 39,4%, 71,4% and 52% por cariotipo, FISH y

MLPA, respectivamente. Comparando MLPA con cariotipo, el MLPA mostró una alta especificidad del 95% ($p < 0.05$) (S: 71% E 95%) Se analizó la efectividad del MLPA comparándola con FISH, ya que, esta es la técnica standard más sensible. Se contrastaron los resultados de 40 muestras para el análisis de sensibilidad, 31 correspondían a pacientes de nuevo diagnóstico y 9 a seguimiento. Comparando los resultados de FISH y MLPA en 40 casos, el MLPA mostró una sensibilidad del 75% y una especificidad del 85.7% ($p < 0.05$). Los resultados fueron concordantes en 74.2%. Se observó un incremento en la sensibilidad y la especificidad (85% y 82%, respectivamente ($p < 0.05$)) en el subgrupo de nuevo diagnóstico. El MLPA además detectó varias alteraciones que no fueron observados mediante FISH, tales como -Y, SMAD4+ y 8pq+. Asimismo, el MLPA también demostró ser más barato tanto en reactivos como en tiempo.

Conclusiones: Nuestros datos indican que el MLPA es una herramienta útil, más coste-efectiva y tan válida como el FISH en la detección de las alteraciones citogenéticas en SMD. A pesar, de las limitaciones del MLPA (sobre todo en casos de seguimiento), puede ser útil como primer screening así como una prueba complementaria al estudio citogenético. Asimismo, el MLPA permite la evaluación simultánea de muchos loci añadiendo más información al análisis de variaciones en número de copias, que son las alteraciones más frecuentes en SMD.

PC-112

DESDE LOS SMD A LAM: CAMBIOS EN EL PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA

Abáigar María¹, Aibar Sara², Benito Rocío¹, Díez-Campelo María³, Ramos Fernando⁴, Lumbreras Eva⁵, Campos-Laborie Francisco J⁶, Megido Marta¹, Recio Isabel², Hermosín Lourdes⁷, Sánchez-del-Real Javier⁸, Olivier Carmen⁹, Cuello Rebeca⁵, Zamora Lurdes¹⁰, Isidro Isabel¹¹, Mills Ken¹², Del Cañizo M Consuelo³, De Las Rivas Javier¹³, Hernández-Rivas Jesús M⁸

¹Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, IBSAL, IBMCC-Centro de Investigación del Cáncer (USAL-CSIC), Salamanca, ²Bioinformática y Genómica Funcional, IBMCC-Centro de Investigación del Cáncer (USAL/CSIC/IBSAL), Salamanca, ³IBSAL, Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, ⁴IBIOMED, Instituto de Biomedicina, Universidad de León, ⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario de León, ⁶Servicio de Hematología, Hospital Universitario de León, ⁷Servicio de Hematología, Hospital del Bierzo, Ponferrada, ⁸Servicio de Hematología, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila, ⁹Servicio de Hematología, Hospital Jerez de la Frontera, ¹⁰Servicio de Hematología, Hospital General de Segovia, ¹¹Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, ¹²Servicio de Hematología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, ¹³Centre for Cancer Research and Cell Biology, Queen's University Belfast, Belfast, UK

Introducción: Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) presentan un elevado riesgo de evolución a Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM), siendo las bases moleculares de esta progresión aún en gran parte desconocidas.

Objetivos: Identificar los genes y mecanismos biológicos que podrían estar implicados en el desarrollo de los SMD y su evolución hacia estadios más avanzados (LAM).

Métodos: Se estudiaron un total de 90 enfermos: 34 SMD-Bajo-Riesgo (CRDU/CRDM), 19 SMD-Alto-Riesgo (AREB-1/2), 20 LAM (15 con <60% de blastos, 5 LAM-secundarias) y 17 controles sin hemopatías de origen tumoral, mediante dos plataformas diferentes de microarrays de expresión: *Human_Genome_U133_Plus_2.0* y *Human_Exon_1.0_ST (Affymetrix)*. Se analizaron los cambios en el perfil de expresión que se producían en la transición desde una médula ósea no maligna, a través de los diferentes estadios de los SMD, hacia LAM (No-maligno?SMD-Bajo-Riesgo?SMD-Alto-Riesgo?LAM). Este análisis se realizó en dos etapas: (1) Identificación de genes cuyos niveles de expresión evolucionaban siguiendo una tendencia creciente/decreciente durante la progresión de la enfermedad; (2) Identificación de grupos de genes con un patrón de expresión similar.

Resultados: Se identificaron 4 patrones de expresión, cada uno con una serie de genes que estaban desregulados en común y de forma progresiva durante la evolución de la enfermedad: Patrón-1: 83 genes que comenzaban a estar sobre-expresados en los SMD-bajo-riesgo y que continuaban con una tendencia creciente hacia los SMD-alto-riesgo, alcanzando los niveles de expresión máximos en LAM (*NPM1*, *MYST1*, *RPL22*, *RPS6*). Patrón-3: 26 genes que estaban progresivamente sobre-expresados, principalmente en la transición desde SMD-alto-riesgo a LAM (*HOXA9*, *MEIS1* y *FLT3*). Patrón-2/4: 70 y 32 genes, respectivamente,

que se iban infra-expresando progresivamente desde SMD-bajo-riesgo a SMD-alto-riesgo y alcanzando el mínimo de expresión en LAM (*CEACAM3*, *CRISP3*, *CAMP*, *MMP9*). El análisis de las funciones desreguladas por los genes incluidos en cada patrón así como la dinámica de los cambios en el perfil de expresión durante la evolución de la enfermedad (No-maligno→SMD-Bajo-Riesgo→SMD-Alto-Riesgo→LAM), nos llevó a desarrollar el siguiente modelo para el desarrollo de SMD y la progresión hacia LAM: La transición desde una médula ósea no maligna hacia un SMD-bajo-riesgo se caracterizaría por una activación de la respuesta al daño en el ADN, un aumento de las proteínas ribosomales y remodelación de la cromatina, mecanismos que producirían un aumento en la apoptosis intramedular. La activación de estas funciones junto con un mal funcionamiento de la respuesta inmune también caracterizaría la transición de un SMD-bajo-riesgo a un SMD-alto-riesgo. Finalmente, en la evolución hacia LAM se produciría una supresión de la diferenciación celular y aumento de la proliferación, que junto con una reducción relativa de la apoptosis, motivaría la progresiva acumulación de blastos en la médula ósea.

Conclusiones: Nuestro estudio muestra que la evolución desde una médula ósea no maligna a través de los SMD-bajo-riesgo y SMD-alto-riesgo, hacia la leucemia parece ser un mecanismo organizado que implica genes y funciones celulares desreguladas en común y de manera progresiva. Además, proporciona una base biológica que explicaría muchas de las alteraciones observadas en funciones celulares implicadas en la progresión de los SMD a LAM.

GRS/874/A13; Junta de Castilla y León (SA); FEHH 2015-2016(MA).

PC-113

¿MIELODISPLASIA O SÍNDROME MIELODISPLÁSICO? A PROPÓSITO DE UN CASO CON CITOPENIA, RASGOS DISPLÁSICOS Y ESTERILIDAD EN VARÓN DE MEDIANA EDAD

Roldán Pérez Alicia, Masso Asensio Pilar, Herraiz García María Regina, Gimenez Mesa Eugenio, Vazquez Paganini Juan Andrés, Mora Casado María Asunción

Hospital Infanta Sofía

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de enfermedades clonales de la célula stem hematopoyética con una gran variabilidad clínico-pronóstica. Se caracterizan por la presencia de hematomatopoyesis ineficaz, citopenias y alteraciones morfológicas celulares. El diagnóstico de los SMD es un proceso integrado de aspectos clínicos, hallazgos morfológicos y citogenéticos, y al mismo tiempo de exclusión de otras causas secundarias de citopenias y alteraciones morfológicas reactivas. Presentamos el caso de un varón de mediana edad que debuta con citopenia y rasgos displásicos.

Métodos: Varón de 62 años acude a urgencias derivado de su centro de salud por anemia macrocítica. Sin antecedentes familiares ni personales de interés salvo esterilidad estudiada cuarenta años antes, sin datos concluyentes. No tratamiento habitual.

Resultados: Pruebas complementarias: Hb: 6.0g/dL, VCM: 114.1 fl, CHCM: 32.6g/dL, Plaquetas: 161.000/mm³, VPM: 12,9 fl, Leucos: 2340 (n:1000) Reticulocitos: 29x10⁹/L Frotis SP: Anisopoiquilocitosis, tendencia macrocítica. Plaquetas grandes y frecuentes dismórficas. Bioquímica normal. Hierro: 197µg/dl, Ferritina: 490ng/mL. B12 y fólico normal. Proteínograma normal. Hormonas tiroideas normales. Serologías: VHB, VHC y VIH negativas. CMV, VEB y Parvovirus negativos. Eritropoyetina: 685 mU/ml. Exploración física normal. Análíticas previas normales. Con la sospecha de SMD se realizó estudio medular. Citología de MO: Celularidad 1/5. Ratio M/E:3/1. Hipoplasia de la serie eritroide con marcado rasgos diseritropoyéticos (>65% de las células). Hipogranulación e hiposegmentación en serie mieloide (50% de las células). Megacariocitos aumentados en número, unilobulados y núcleo desnudo. Tinción de Perls: Sideroblastos en anillo <1%. Aumento de depósito del hierro. Inmunofenotipo MO: Claros signos de displasia en la serie granulocítica con leve incremento de los precursores mieloides. Biopsia MO: Médula hipoplásica con rasgos de displasia. FISH MO: Ausencia de delección en la región 20q12, 5q31, monosomía cr 7, trisomía cr 8 y delección en la región 7q31. Genética: Cariotipo con 47 cr, fórmula sexual XXY en todas las metafases analizadas. Correspondiendo a un Síndrome de Klinefelter (SK). Con el nuevo diagnóstico de SK se valoró al paciente por Endocrino. En anamnesis dirigida se detectó afeitado nulo y libido escasa. Análítica: FSH: 44.30 mUI/ml, LH: 14,80 mUI/ml, Testosterona <0,20ng/mL (indetectable). Con el diagnóstico de SK e hipogonadismo

hipogonadotropo inicia tratamiento con Testosterona a dosis de 250mg mensual. El paciente evoluciona francamente bien con desaparición de las citopenias, desaparición de la astenia y aumento de la libido. 7 meses después del primer estudio de MO se repitió estudio medular. Citología en MO: persiste hipocelularidad con displasia más llamativa en la serie megacariocítica y eritroide.

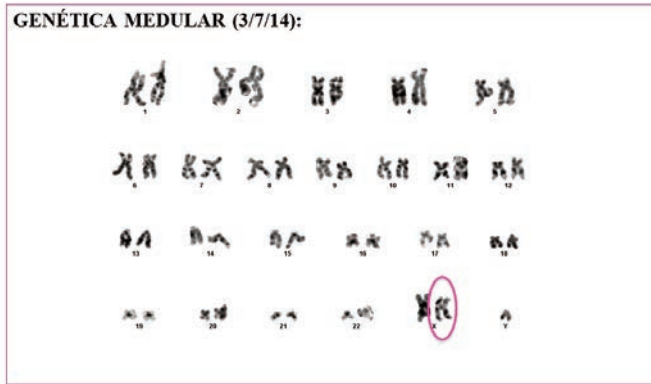


Figura 1.

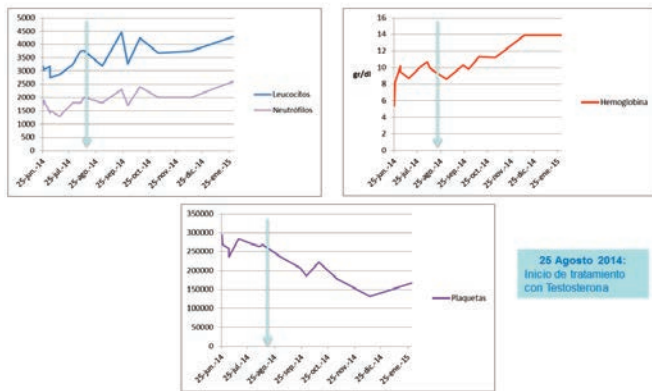


Figura 2.

Conclusiones: El diagnóstico de los SMD requiere siempre excluir previamente todas las causas de citopenia y displasia secundarias. Es un diagnóstico de exclusión. Nuestro caso es una mielodisplasia secundaria al déficit de testosterona por el SK, no un SMD. Llama la atención por qué nuestro paciente no había presentado nunca previamente citopenias. La respuesta se debe que a partir de los 50-60 años los niveles de testosterona de forma fisiológica descienden, motivo por el que en pacientes con SK a partir de esa edad se pueden intensificar las citopenias.

PC-114
SÍNDROME MIELODISPLÁSICO CON ALFA TALASEMIA ADQUIRIDA POR MUTACIÓN DEL GEN ATRX: A PROPÓSITO DE UN CASO

Martin Martitegui Xabier¹, Arrizabalaga Amuchastegui Beatriz¹, Pak Leng Cheong Anthony², Ropero Gradilla Paloma³, Erkiaga Tellería Sara¹, Del Orbe Barreto Rafael⁴, Gómez Perez Clara¹, Posada Alcon Laura¹, Vara Pampliega Miriam¹, Diez Zubia Helena¹, García Ruiz Juan Carlos¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo (Bizkaia), ²Weatherall Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford (United Kingdom), ³Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, ⁴Instituto de Investigación Sanitaria. BioCruces. Barakaldo (Bizkaia)

Introducción: La alfa talasemia adquirida se puede asociar a un SMD en relación a una mutación somática en el gen ATRX (*a-thalassemia mental retardation X-linked*) como se ha descrito en pacientes con diferentes desórdenes mieloides crónicos. Mutaciones del gen ATRX provocan alteraciones en su producto de codificación, la proteína ATRX, que participa en la regulación de la expresión de determinados genes, entre los que se

encuentra el cluster a-globina, produciéndose una disminución de la expresión de los genes a-globina, que conlleva una disminución en la síntesis de cadenas a (α -talasemia) y una formación de homotetrámeros de β -globina (Hemoglobina H). Las mutaciones adquiridas del gen ATRX en el contexto de SMD son infrecuentes y los estudios hasta ahora realizados sugieren la presencia en el paciente de otras anomalías genéticas (en relación al SMD) que pudieran interactuar en el silenciamiento de la expresión del cluster alfa.

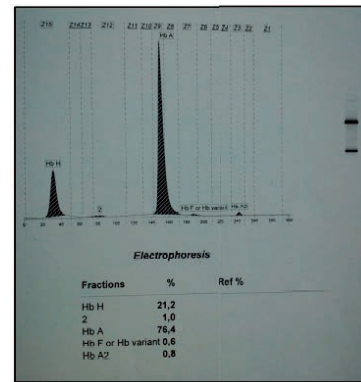


Figura 1.

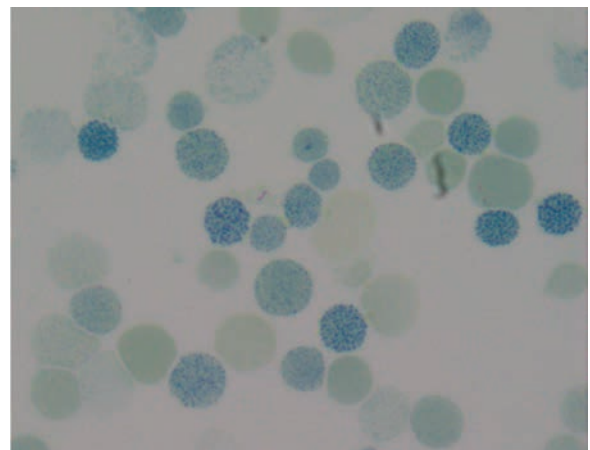


Figura 2.

Tabla 1.

| Gene | Exón | Transcript | Protein change | Percentage of mutant reads |
|-------|------|-----------------------------|----------------|----------------------------|
| ATRX | 33 | NM_000489:c.7018_7021delTGT | p.N2340Vfs*2 | 100 |
| ASXL1 | 12 | NM_15338.5:c.1934_1935dupG | p.G645Wfs*12 | Sanger sequencing |
| U2AF1 | 7 | NM_006738.2:c.470A>C | p.Q137P | 44 |
| PHF6 | 6 | NM_032335:c.588+2T>C | splice site | 100 |

Caso clínico: Varón de 83 años que ingresa en el Servicio de Medicina Interna por disnea en relación a infección respiratoria. Antecedentes personales sin interés, con constancia de hematemias en años previos con niveles normales de hemoglobina y VCM. La analítica al ingreso mostraba una anemia microcítica (Hb 10.7g/dL, VCM 61.5 fL) con morfología expresiva de diseritropoyesis (aniso-poiquilocitosis de predominio microcítico, punteado basófilo grueso, anillos de Cabot y policromatofilia). Niveles de hierro y ferritina elevados, sin datos de hemólisis ni déficit de factores madurativos. El estudio de hemoglobina mediante HPLC mostró una banda extraordinaria compatible con Hemoglobina H (21.2%) (Imagen 1). La tinción con azul de Cresilo puso en evidencia las típicas inclusiones en los hematíes correspondientes a la hemoglobina H (Imagen 2). Medulograma compatible con síndrome mielodisplásico tipo anemia refractaria con displasia multilinea. Cariotipo medular XY. El estudio del cluster de la alfa globina fue normal por lo que se realizó secuenciación del gen ATRX donde se detectó una mutación considerada patogénica. También se encontraron mutaciones en los genes ASXL1, U2AF1 y PHF6 (Tabla 1).

Conclusiones: Las enfermedades que cursan con alteraciones en la síntesis de la hemoglobina son habitualmente congénitas pero pueden aparecer como una manifestación secundaria a otra patología, habitualmente, una hemopatía. El hallazgo de microcitosis no ferropénica en el contexto de un SMD nos debe hacer sospechar una posible alfa talasemia adquirida, lo que nos obliga a descartar mutaciones bien del propio cluster del gen alfa o bien del gen ATRX, que actúa regulando su expresión. Se necesitan analizar más pacientes con SMD y Hb H adquirida para poder evaluar si su presencia influye en la evolución clínica y el pronóstico de la mielodisplasia de base.

PC-115

EXPERIENCIA DE UN CENTRO CON EL MANEJO DE AZACITIDINA EN PACIENTES CON SMD. ANÁLISIS CON LARGO SEGUIMIENTO

Molero Antonieta¹, Merchan Bryan², Montoro Julia³, Ortega Margarita¹, Gallur Laura¹, Valcarcel David²

¹Vall d'Hebron, ²Vall d'hebron, ³Vall 'hebron

Introducción: El tratamiento con Azacitidina se ha convertido en uno de los estándares habituales en los servicios de hematología, sin embargo los datos de la práctica real, especialmente con largos seguimientos son aún escasos, por lo que nos planteamos describir los resultados de nuestro centro en los pacientes tratados en los últimos 7 años.

Objetivos: Describir el uso de Azacitidina en nuestro centro, analizar los resultados globales en la práctica habitual y en especial evaluar los pacientes que reciben tratamientos prolongados.

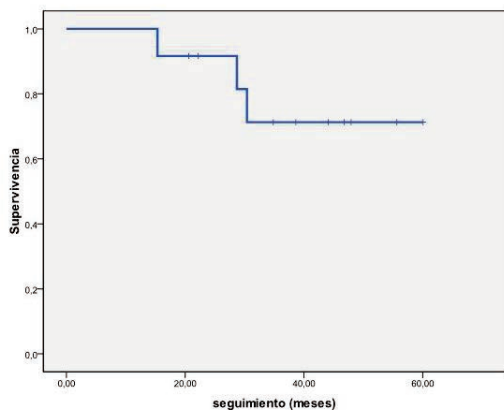


Figura 1.

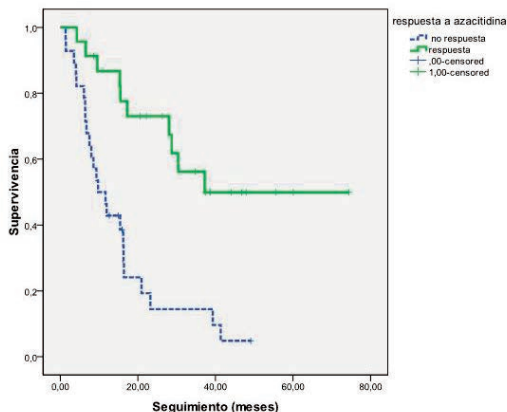


Figura 2.

Métodos: Análisis retrospectivo de los pacientes registrados en la base de datos de nuestro centro; diagnosticados de síndrome mielodisplásico, tratados con Azacitidina por más de un año, analizando el tiempo desde el diagnóstico hasta la progresión o muerte.

Resultados: Fueron evaluados un total de 52 pacientes (20 mujeres) con edad mediana de 73,8 años (intercuartil 1-3 [IQ1-3] 67.4-77.7 años), 23 citopenia refractaria (6 con sideroblastos en anillo, 17 con displasia mul-

tilínea), 25 anemia refractaria con exceso de blastos (13 tipo 2) y 4 leucemias mielomonocíticas crónicas. El IPSS-R fue muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto en 4%, 20%, 31%, 21% y 17% respectivamente (6% LMMC). La mediana entre el diagnóstico y el tratamiento fueron 3 (IQ 1-3:1-10) meses, 28 pacientes recibieron el tratamiento en primera línea y 21 tras fallo de agentes estimulantes de la eritropoyesis. La mediana de ciclos de tratamiento fue de 6 (IQ 1-3: 3-12). Se observó respuesta global en 23 pacientes (incluyendo mejoría hematológica, respuesta parcial y completa), y estos mostraron una supervivencia global mayor que los no respondedores (37 vs 9 m; P<0.01) (Figura 1) incluyendo 6 pacientes que posteriormente recibieron un trasplante alogénico entre los respondedores. Un total de 12 pacientes recibieron un tratamiento durante más de un año (entre 13 y 43 ciclos) y tras un seguimiento mediano de 37 meses (IQ 1-3: 23-48) el 71% de los pacientes siguen vivos y sólo uno ha suspendido el tratamiento por toxicidad relacionada con el fármaco. Las características clínicas del grupo de tratamiento prolongado fueron similares a la población general.

Conclusiones: Los resultados globales del tratamiento con Azacitidina en nuestro centro son similares a los reportados en los estudios pivótales. Una proporción de los pacientes, alrededor del 25%, se beneficiaron de un tratamiento prolongado con una larga supervivencia.

PC-116

EFICACIA Y TOXICIDAD DE AZACITIDINA EN PACIENTES CON SINDROME MIELODISPLÁSICO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

García Avila Sara, Colorado Araujo Mercedes, Insunza Gaminde Andres, Batlle López Ana, Gonzalez de Villambrosia Sonia, Bermúdez Rodríguez Arancha, Celis Alvarez Mara, Yañez San Segundo Lucrecia, López- Duarte Mónica, Montes Gaisán Carmen, Richard Espiga Richard, Conde García Eulogio

Hospital Marques de Valdecilla

Introducción: En los ensayos clínicos la Azacitidina (AZA) ha demostrado eficacia en los síndromes mielodisplásicos (SMD) de alto riesgo.

Objetivos: analizar aspectos clínicos y biológicos de los SMD tratados con AZA así como su eficacia y toxicidad. MATERIAL Y METODOS: revisión retrospectiva de los pacientes con SMD tratados con AZA en nuestro centro. La eficacia se analizó en los pacientes que al menos habían recibido 6 ciclos de AZA. La toxicidad se analizó en los pacientes que al menos habían recibido 1 ciclo de AZA.

Resultados: 30 pacientes fueron tratados con el esquema AZA 5-2-2 (75mg/m² sc * 5 días, descanso 2 días y 75mg/m² sc * 2 días) cada 28 días, con una mediana de 6 ciclos [1-46]. 23 fueron varones y 7 mujeres, con una mediana de edad de 74 [55-86]. Según la clasificación de la OMS2008, 7 fueron AREB-2, 10 AREB-1, 6 CRDM, 3 ARSA y 4 AR. Los grupos de riesgo según el IPSS-R: 7 muy bajo, 12 alto, 1 intermedio, 4 bajo y 2 muy bajo. Cariotipo normal en 7 pacientes, patológico en 15 y no valorable en 5 (se realizó FISH con sondas 5q y 7q). En 5 pacientes se documentó una mielofibrosis grado 2-3 (EUMNET/OMS). El MDS-CI fue: bajo riesgo en 11, intermedio en 12 y alto en 7. 21 pacientes eran dependientes de transfusión. 16 recibieron al menos 6 ciclos de AZA, de los cuales 2 alcanzaron RC, 3 RP, 6 enfermedad estable y 5 progresaron (criterios IWG 2006). La mediana de duración de la respuesta fue de 13 meses [9-43]. En 10 pacientes se administraron <de 4 ciclos, en 9 por fallecimiento precoz (3 progresión a LMA, 3 infección, 1 hemorragia digestiva, 1 IAM y 1 causa desconocida) y 1 sigue en tratamiento. De la serie global 10 pacientes progresaron a una LMA. El tiempo a la progresión fue de 10 meses [1-20]. Con una mediana de seguimiento de 19 meses la supervivencia global a los 12 y 24 meses fue del 62% y 42% respectivamente. 20 pacientes presentaron complicaciones graves, siendo las más frecuentes las infecciosas: 7 neumonías (2 infecciones fúngicas invasivas, 2 bacterias multiresistentes, 3 sin documentación microbiológica), 1 infección respiratoria por rinovirus, 3 bacteriemias (2 gram negativos y 1 gram positivos), 1 absceso de partes blandas en las zonas de punción de la AZA, y 3 episodios de fiebre neutropénica sin documentación. 5 pacientes presentaron complicaciones no infecciosas: 2 hemorragias digestivas, 1 neumonitis, 1 deterioro neurológico y 2 cardiovasculares.

Conclusiones: 1/3 de nuestros pacientes no llegaron a recibir el mínimo de ciclos de AZA recomendado por una rápida progresión a LMA ó por complicaciones infecciosas. La eficacia de la AZA fue aceptable pero con unas complicaciones infecciosas superiores a las esperables.

PC-117**EXPERIENCIA CON EL EMPLEO DE 5-AZACITIDINA EN PACIENTES CON SINDROMES MIELODISPLÁSICOS DE RIESGO BAJO/INTERMEDIO 1**

De Miguel Llorente Dunia¹, Golbano Lopez Nuria², Diaz Morfa Miguel², Arbeteta Juanis Jaime², Morales Sanz Dolores², Subira Perez Dolores², Fernandez Maqueda Cristina², Vazquez Ramo Alejandro², Herrero Martin Sonia², Pinedo Albiz Blanca²

¹Hospital Universitario De Guadalajara, ²Hug

Introducción: La 5-azacitidina (AZA) ha demostrado su eficacia prolongando significativamente la supervivencia global en los pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) de alto riesgo en el ensayo en fase III (AZA-001). Sin embargo, los datos sobre resultados en pacientes con SMD de bajo riesgo son menos consistentes, y hay pocos estudios dirigidos en este grupo de pacientes.

Métodos: En este sentido, nosotros evaluamos la eficacia y seguridad del fármaco en los pacientes con SMD de bajo/intermedio 1 riesgo candidatos a recibir tratamiento. En nuestro Hospital, desde 2006 a diciembre de 2015, un total de 62 pacientes diagnosticados de SMD fueron tratados con 5-azacitidina. Evaluamos a 41 pacientes [mediana de edad 75 años (46-90 años), hombres 27] que cumplían los criterios de la OMS y los clasificamos según el índice pronóstico internacional (IPSS) como bajo e intermedio riesgo 1.

Resultados: La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 19,8 meses (rango 1-185). El 80,9% de los pacientes era dependiente de transfusión. El 85,7% había recibido un tratamiento de soporte (rhu-EPO+G-CSF 44,4%, sólo EPO 55,5%). El esquema de tratamiento que recibieron estos pacientes fue 75mg/m²/d subcutáneo durante los días 1 a 7, cada 28 días. La mediana de ciclos administrados fue de 11 (rango 1-50), y el 58% de los pacientes completaron, al menos, 6 ciclos. En el 86% de los pacientes se obtuvo respuesta (53% alcanzaron la independencia transfusional, un 23% una remisión parcial, y un 10% una completa). La supervivencia global fue de 44 meses. Los efectos adversos registrados fueron neutropenia grado>3 (33%), anemia (22%) y trombopenia (17%). Los efectos adversos no hematológicos más frecuentes fueron: reacción en el punto de administración 39%, 50% estreñimiento, 22% diarrea y en un 10% fiebre. La duración de la respuesta osciló entre 4 y 43 meses (mediana 12 meses). Un 25% de los pacientes perdió la respuesta. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de respuestas según la edad, tratamiento previo, requerimientos transfusionales, niveles basales de EPO. 5 pacientes evolucionaron a LAM después de una mediana de 23 meses (7-36) desde el diagnóstico y 14 meses desde el inicio de 5-AZA (1-24m).

Conclusiones: 1.- El 86% de los pacientes alcanzaron alguna respuesta; 2.- El tiempo de respuesta fue rápido (3 meses), aunque algunos pacientes responden más lentamente (5 o más meses); 3.- En pacientes con SMD de bajo/intermedio 1 riesgo, el uso de 5-azacitidina es seguro y eficaz.

PC-118**IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON AZACITIDINA EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO DE RECÍEN DIAGNÓSTICO: POST-HOC ANÁLISIS DEL ESTUDIO ERASME**

Fernandez Alfonso¹, Arnán Montserrat², Tormo Mar³, Calbacho Maria⁴, Coll Rosa⁵, Bernal Teresa⁶, Ramos Fernando⁷, Marchante Inmaculada⁸, Bastida Jose María⁹, Albors Manuel¹⁰, Somolinos Nieves¹¹, Lemes Angelina¹², Castellanos Marta¹³, Navarro Mireya¹⁴, Lopez Silvia¹⁵, Valcárcel David¹⁶

¹Hospital Virgen De La Victoria, ²Hospital Duran y Reynals, Institut Català d'Oncologia, ³Hospital Clínico Universitario de Valencia, ⁴Hospital Ramon y Cajal, ⁵ICO Girona, ⁶Hospital Universitario Central de Asturias, ⁷Hospital Universitario de León, ⁸Hospital Puerta del Mar, ⁹Hospital Universitario de Salamanca, ¹⁰Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, ¹¹Hospital Universitario de Getafe, ¹²Hospital Universitario de Gran Canarias Dr. Negrín, ¹³Hospital Clínico Universitario de Valladolid, ¹⁴Celgene MAFF, ¹⁵Celgene Ops, ¹⁶Hospital Vall d'Hebrón

Introducción: El tratamiento (Tx) de los síndromes mielodisplásicos (SMD) ha experimentado un gran cambio en los últimos años tras la aparición de demetilantes como azacitidina (AZA). Pero, datos recién publicados establecen la necesidad de estudios basados en práctica clínica (PC).

Objetivos: Describir manejo y resultados de AZA en pacientes (pts) con SMD de alto riesgo (AR; International Prognostic Scoring System [IPSS] Int-2/High Risk) en PC.

Métodos: ERASME es un estudio observacional, prospectivo de pts con SMD (OMS 2008). Este subanálisis incluyó sólo los pts SMD AR que recibieron AZA o trasplante alogénico precedido de AZA (AZA-HCT) al diagnóstico. La supervivencia global (SG) de estos pts se comparó con el mejor tratamiento de soporte (MTS) usando métodos estadísticos dependientes de tiempo y Kaplan-Meier.

Resultados: El estudio reclutó 150 pts SMD AR. 113 pts (edad mediana 73.0 [años; 66.0-77.0]) 52% varones se trataron con AZA y 37 pts (edad mediana 81,0 [75.0-85.0]) 57% varones con MTS. El 19% eran SMD secundarias a terapia. IPSS: Int-2 51% y AR 49%. Clasificación pronóstica según genética: bueno 35%, intermedio 4%, malo 22% y muy malo 27% (14% inclasificables). 84 pts recibieron AZA primera línea y 29 AZA-HCT. Las razones de selección de estrategia de Tx fueron: clasificación de riesgo 99%, edad 80%, síntomas 58% y comorbilidades 52%. Mediana de ciclos de AZA: 4.0 (1.0-7.0), 36% recibieron =6 ciclos. 91 pts se trataron con régimen de 7 días (81%) a dosis de 75mg/m² (n=71). Los efectos adversos (EAs) más comunes fueron astenia (20 pts), pirexia (18), estreñimiento (14), neutropenia febril (12) y neutropenia (10). Sólo hubo reducciones de dosis por EA en el 8%. La mediana de SG de AZA pts en régimen 7 días a 75mg vs otros regímenes fue 19,4 meses (m; 12.8-23.2) vs 14,9 m (11.8-18,6) (P=no significativa [ns]). La SG en tratados =6 ciclos vs <6 ciclos fue 20,3 m vs 14,9 m (14.2-23.2) (6.6-no alcanzado [NA]) (P=0.05). SG en pts sin vs con comorbilidad fue 20,3 (7,4-NA) vs 16,6 (12.8-22.2) (P=ns). A los 36 m de seguimiento, el 47% habían muerto tras una mediana de 7,4 m (4.2-13,7): 39 (46%) y 14 (48%) pts de AZA y AZA-HCT, respectivamente. La mediana de SG en AR tratados con AZA fue mayor que en los pts bajo MTS: 16,6 m (13.1-21.7) vs 8,4 m (5.7-13.0) (P<0.01). SG mediana tiempo dependiente fue mayor con AZA que con MTS: 14,8 m (12.8-18,7) vs 5.0 (2.5-11,6) (P<0.01).

Conclusiones: Los resultados de este subanálisis post-hoc demuestran que en la vida real AZA prolonga la SG en pts con MDS AR comparado con MTS. El estudio apoya la hipótesis que SG puede comprometerse significativamente según comorbilidad basal o reducción de dosis recomendada de AZA.

PC-119**ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD DURANTE EL TRATAMIENTO CON AZACITIDINA EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO Y LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. IDENTIFICACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS**

Verdesoto Cozzarelli Silvia del Rocio, Suito Alcántara Milagros, Escamilla Gomez Virginia, González Campos Jose, Montero Cuadrado Isabel, Martino María Luz, Espigado Tocino Idelfonso, Márquez Malaver Francisco, Pérez-Simón Jose Antonio, Falantes Jose

UGC Hematología-Hemoterapia, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen del Macarena-Sevilla.

Introducción: A partir de los ensayos clínicos AZA-001 (Fenaux P, et al. Lancet Oncol. 2009) y AML-001 (Dombret H, et al. Blood 2015), azacitidina (AZA) es ampliamente utilizada en pacientes de edad >65 años con SMD de alto riesgo (incluidos LMA 20-30% blastos) y LMA (>30% blastos). La progresión de las citopenias y complicaciones infecciosas son los EA más frecuentes en los pacientes que reciben AZA, con una tasa de mortalidad temprana (primeros 90 días) del 11% y 18% en los ensayos referidos, respectivamente. Sin embargo, en pacientes tratados en la práctica clínica no incluidos en ensayos clínicos, tanto la mortalidad temprana como los posibles factores relacionados a la misma, no están claramente definidos.

Objetivos: Evaluación de las causas de mortalidad, la mortalidad temprana (MT) definida como la ocurrida en los primeros 90 días en los pacientes que han recibido AZA en nuestra institución, así como la identificación de parámetros con significación pronóstica.

Métodos: Estudio retrospectivo de 86 pacientes que recibieron AZA en el periodo desde 2010 a 2015. Los parámetros analizados fueron: Edad, cifra de leucocitos, tipo de hemopatía (SMD vs LMA y de novo vs secundaria), ECOG, albúmina, LDH, beta2-microglobulina, creatinina, cariotipo adverso (todos analizados al inicio del tratamiento con AZA).

Resultados: La mediana de edad de los pacientes fue 71 años (rango: 48-85). Por diagnóstico, 18/86 pacientes (21%) presentaban LMA y 68/86 (79%) eran SMD de alto riesgo definido por IPSS int-2/alto riesgo ó IPSS

int-1 con factores pronósticos adversos. El resto de las características basales se describen en la Tabla 1. Con una mediana de seguimiento de 42 meses (rango: 27-56), la mediana de supervivencia global (SG) de la serie desde el inicio de AZA fue: 13 meses (95% IC: 9-14). La MT fue del 13% en la serie global. La progresión de la hemopatía (31%) junto al desarrollo de complicaciones infecciosas durante la progresión (22%), fueron las causas más frecuentes de éxitus. En el análisis univariante, los siguientes parámetros al inicio de AZA resultaron con significación pronóstica adversa ($p < 0.05$): Leucocitos $> 15 \times 10^9/L$, cariotipo adverso, ECOG =3, albúmina $< 30g/L$, LDH > 400 UI/L y trombopenia $< 50 \times 10^9/L$. La edad, tipo de hemopatía (SMD vs LMA ó secundaria), creatinina $> 2mg/dL$ ni beta2-microglobulina elevada ($> 3mg/L$) resultaron significativas. En el análisis multivariante, las siguientes variables retuvieron su impacto sobre la SG en la serie global: ECOG =3, LDH > 400 UI/L y trombopenia $< 50 \times 10^9/L$. Por subtipo de hemopatía, ECOG =3 y leucocitos $> 15 \times 10^9/L$ resultaron significativas en los casos de LMA, mientras que la trombopenia $< 50 \times 10^9/L$ y la LDH mantuvieron su significación en los pacientes con SMD. El cariotipo adverso no resultó significativo en el análisis multivariante.

Tabla 1.

| Parámetro | N (%) |
|--------------------------------|---------------------|
| Edad (mediana, rango) | 71 (48-85) |
| >75a | 22 (26%) |
| Sexo (H / M) | 61 (71%) / 25 (29%) |
| ECOG | |
| 0 | 17 (20%) |
| 1 | 39 (47%) |
| 2 | 16 (18%) |
| 3 | 14 (15%) |
| Hemopatía | |
| SMD | 59 (69%) |
| LMA | 27 (31%) |
| Secundaria | 12 (15%) |
| Blastos MO (%; mediana, rango) | 10 (1-94) |
| AZA primera línea | 80 (93%) |
| Ciclos (mediana, rango) | 7.5 (1-54) |

Tabla 2.

| Parámetro | N (%) |
|--|----------------|
| Cariotipo adverso | 34 (40%) |
| Leucocitos ($\times 10^9/L$; mediana, rango) | 2.9 (0.3-33) |
| $> 15 \times 10^9/L$ | 8 (9%) |
| Hb (g/dL; mediana; rango) | 8.8 (8-14.8) |
| Plaquetas ($\times 10^9/L$; mediana, rango) | 61 (12-536) |
| $< 50 \times 10^9/L$ | 32 (37%) |
| LDH (UI/L; mediana, rango) | 237 (110-3337) |
| > 400 UI/L | 18 (21%) |
| Albúmina (g/dL; mediana, rango) | 3.7 (1.9-4.8) |
| < 3.0 g/dL | 11 (13%) |
| Creatinina (mg/dL; mediana, rango) | 0.8 (0.5-6) |
| > 3 mg/dL | 7 (8%) |
| Beta2 (mg/L; mediana; rango) | 3.2 (0.8-13.7) |
| > 3 mg/L | 37 (43%) |

Conclusiones: En esta serie de pacientes con mayor presencia de parámetros adversos a los incluidos en los ensayos pivotaes de AZA en SMD y LMA (ECOG =3, enfermedad secundaria), la mortalidad temprana en los pts. tratados con AZA no resultó superior a la descrita. El análisis de parámetros con impacto pronóstico adverso puede ayudar a una más correcta identificación de los pacientes con mayor probabilidad de beneficio clínico con este tratamiento.

PC-120

PERFIL CLÍNICO Y RESPUESTA A AZACITIDINA EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS/MIELODISPLÁSICAS OMS-2016

Francisca Hernández Mohedo, Amanda Núñez García, Antonio Cruz Díaz, Estefanía Morente Constantín, Pilar Garrido Collado, Francisco Ruiz Cabello, Manuel Jurado Chacón

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Servicio de Inmunología. Complejo Hospitalario Universitario de Granada

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos/ mieloproliferativos (SMD/NMP) según la clasificación OMS-2016, se definen como un grupo de neoplasias clonales que comparten características morfológicas y clínicas entre los síndromes mielodisplásicos (SMD) y las neoplasias mieloproliferativas (NMP). Dentro de ellos se incluyen la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), de subtipo mieloproliferativo (LMMC-MP) y mielodisplásico (LMMC-MD) y según porcentaje de blastos más promonocitos en médula como LMMC-0 ($< 5\%$), LMMC-1 (entre 5 y 9%) y LMMC-2 (entre 10% y 19%) y se incorpora la Anemia refractaria sideroblástica con trombocitosis (ARS-T) definida actualmente como una nueva entidad SMD/NMP con sideroblastos en anillo asociada trombocitosis (SMD/NMP-S-T) y dado que son infrecuentes las anomalías cariotípicas descritas en SMD, se incorporan otros marcadores moleculares frecuentes (ASXL1/TET2/SRSF2) en la estratificación pronóstica junto al score CPSS.

Objetivos: Analizar las características clínico-biológicas y respuesta a azacitidina en pacientes con SMD/NMP-OMS-2016 diagnosticados en nuestro centro.

Métodos: estudio retrospectivo en pacientes con SMD/NMP diagnosticados en nuestro centro en periodo 2009 a 2015. Análisis descriptivo por subtipos OMS-2016, variantes mieloproliferativa o mielodisplásica, estratificación según porcentaje de blastos, score de riesgo CPSS y valoración de respuesta a terapia con 5-azacitidina.

Resultados: Durante este periodo analizamos un total de 17 pacientes con diagnóstico según los subtipos OMS-2016: LMMC (15): 8 variante mieloproliferativa (7 LMMC-0 y 1 LMMC-1) y 7 variante mielodisplásica (3 LMMC-0, 3 LMMC-1 y 1 LMMC-2) y SMD/NMP-S-T (2). Con mediana de 73 años al diagnóstico (rango 64-94 años) y distribución por sexos (14 V/ 3 M). Con índice pronóstico según score CPSS: Bajo riesgo (BR: 10), Intermedio-1 (Int-1: 2), Intermedio-2 (Int-2: 4) y Alto riesgo (AR: 1) con anomalías en cariotipo (+8(3)/46XY(1/17)). Del total, 7 de los 17 pacientes con SMD/NMP son tratados con 5-Azacitidina (3 LMMC-MP, 3 LMMC-MD y 1 SMD/NMP-S-T). La valoración de respuesta, según criterios de respuesta propuestos por un grupo Internacional para Neoplasias mielodisplásicas/ mieloproliferativas (Savona et al, Blood 2015) es considerada beneficio clínico en 5/7 pacientes: 4 respuestas eritroides (3 LMMC-MD, 2 LMMC-MP y 1 SMD/NMP-RS-T), 1 respuesta plaquetar (LMMC-MP) y en todos ellos mejoría sintomática según escala MPN/SAF. No observamos respuesta esplénica y todos los pacientes con LMMC-MP han requerido asociar Hydrea interciclos para control de leucocitosis.

Conclusiones: Los datos analizados indican una aceptable tasa de respuestas a 5-Azacitidina, valorada como beneficio clínico (Savona et al, Blood 2015), con independencia de subtipos de SMD/NMP OMS-2016, variantes mieloproliferativas vs mielodisplásicas y grupos de riesgo según score CPSS. Si bien los pacientes con formas mieloproliferativas requieren habitualmente la asociación de Hydrea para control de leucocitosis. Estos datos han de ser validados con una serie más amplia de pacientes.

PC-121

VALOR PRONÓSTICO DE LAS MUTACIONES EN ASXL1 EN LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

Bailén Almorox Rebeca¹, Suárez González Julia², Martínez-Laperche Carolina², Fernández-Escalada Noem², Chicano-Lavilla María², Carbonell Diego², Font Patricia², Osorio Santiago², Diéz-Martín José Lui², Buño Ismael²

¹H.G.U. Gregorio Marañón, ²H.G.U. Gregorio Marañón, Instituto De Investigación Sanitaria Gregorio Marañón

Introducción: Las técnicas de secuenciación masiva han demostrado la presencia de anomalías moleculares en un 90% de los pacientes con leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), identificándose como factor pronóstico adverso independiente la presencia de mutaciones en ASXL1 y SETBP1[1]. El objetivo del presente estudio fue analizar el impacto pro-

nóstico de las mutaciones de ASXL1 sobre la progresión a leucemia mieloide aguda (LMA) en los pacientes con LMMC de nuestro centro.

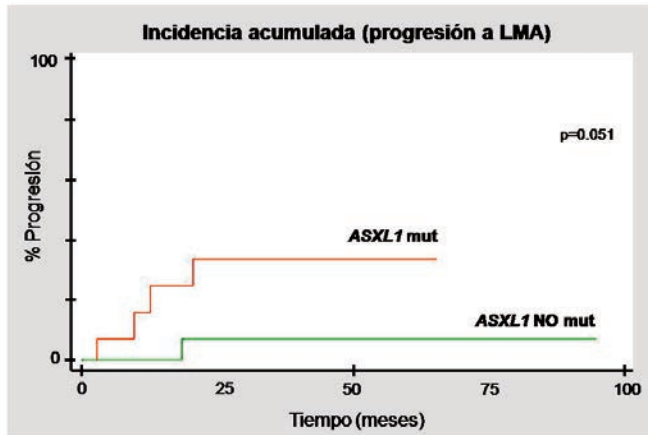


Figura 2. Incidencia acumulada de progresión a LMA. Tras censurar a dos pacientes fallecidos precozmente en el seguimiento (1 y 2 meses), se observaron 4 progresiones a LMA en el grupo de mutados (n=14) y 1 en el grupo de no mutados (n=22).

Figura 1.

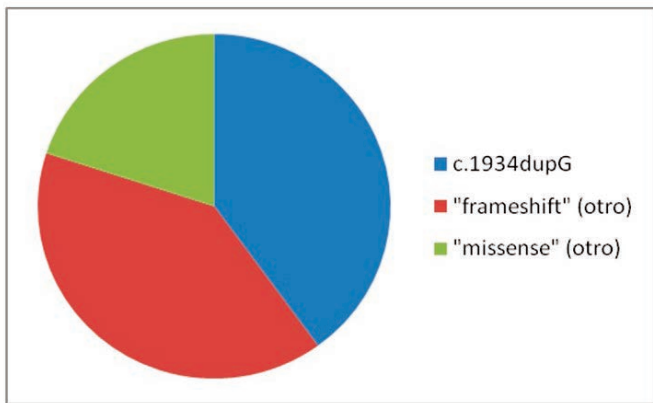


Figura 2.

Métodos: La presencia de mutaciones en el exón 13 de ASXL1 se analizó mediante PCR convencional y secuenciación Sanger en 42 muestras de 38 pacientes diagnosticados de LMMC en nuestro centro entre 2008 y 2015. La PCR se realizó según las condiciones reportadas por Pratorona et al.[2] Los pacientes se clasificaron en dos grupos en función de si se detectó o no mutación en ASXL1. Se compararon las características de ambos grupos al diagnóstico y la evolución de los mismos, así como la supervivencia libre de progresión a LMA y la supervivencia global. El análisis estadístico se realizó con R Studio versión 3.2.4.

Resultados: Las características basales de los grupos se muestran en la Tabla 1. Se detectaron mutaciones en ASXL1 en 15 (39%) de los 38 pacientes. La mutación más frecuentemente identificada (40%) fue una duplicación de una guanina en la posición 1934 (c.1934dupG) que produce una mutación tipo "frameshift" (p.Gly646TrpfsX12) (Figura 1). En el análisis univariante se encontraron diferencias entre los grupos en la proporción de pacientes que precisaron iniciar tratamiento (73% mutados vs 23% no mutados, p=0.01) y mostró una tendencia a la significación el número de blastos y promonocitos en el mielograma (9% mutados vs 6% no mutados, p=0.08). Tras censurar a los pacientes fallecidos antes de la mediana de tiempo de evolución a LMA (n=2), la presencia de mutaciones en ASXL1 presentó un OR para progresión a LMA de 9.7 (IC95%: 0.96-99.9); la curva de incidencia acumulada se muestra en la Figura 2. La mediana de supervivencia global en los pacientes mutados fue de 12 (3-36) vs 24 (24-36) meses en los no mutados. Respecto a los pacientes no censurados que no progresaron (n=31), en el grupo de pacientes mutados (n=9) hubo 4 pacientes que permanecieron estables sin tratamiento y 5 pacientes que precisaron tratamiento, de los cuales 4 respondieron. En el grupo de pacientes sin mutación (n=22), 17 permanecieron sin tratamiento y en 5 se inició tratamiento, con buena respuesta en 4 de ellos.

Tabla 1.

Tabla 1. Características basales de los pacientes con leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) incluidos en el estudio. Del total de pacientes (n=38), 15 (39%) presentaron mutaciones en ASXL1. Todas las mutaciones detectadas estaban presentes al diagnóstico, no encontrándose mutaciones de novo en las muestras disponibles de la progresión. RIC: rango intercuartílico. LMMC, leucemia mielomonocítica crónica. LMA, leucemia mieloide aguda. *Porcentaje calculado sobre aquellos pacientes con estudio inmunofenotípico disponible. **Calculado tras censurar los pacientes fallecidos con seguimientos inferiores a 15 meses (n=2).

| | ASXL1 mutado (n=15) | ASXL1 no mutado (n=23) | p |
|---|---------------------|------------------------|-------|
| Edad (años, mediana (RIC)) | 73 (63-80) | 78 (68-82) | 0.72 |
| Sexo (varones, %) | 12 (80%) | 14 (61%) | 0.29 |
| Organomegalías (%) | 5 (33%) | 3 (13%) | 0.40 |
| Adenopatías (%) | 0 | 0 | - |
| Análisis | | | |
| -Hemoglobina (g/dL) (mediana, RIC) | 12.8 (10.8-14.5) | 12.4 (10.8-14.0) | 0.85 |
| -Plaquetas (x10 ⁹ /L) (mediana, RIC) | 96 (72-116.5) | 103 (71.5-160) | 0.67 |
| -Leucocitos (x10 ⁹ /L) (mediana, RIC) | 10.1 (8.5-14.2) | 8.9 (5.6-11.9) | 0.94 |
| -Monocitos (x10 ⁹ /L) (mediana, RIC) | 3.8 (2.1-4.1) | 2.4 (1.7-3.3) | 0.27 |
| % Blastos y promonocitos en mielograma (mediana, RIC) | 9 (5-16) | 6 (4-9) | 0.08 |
| LMMC-2 (%) | 7 (47%) | 4 (17%) | 0.07 |
| Marcadores abemantes (%)* | 5/7 (71%) | 3/5 (60%) | 1 |
| Citogenética alterada (%) | 4 (27%) | 3 (13%) | 0.41 |
| Progresión (%)** | 4 (30.8%) | 1 (4.3%) | 0.047 |
| Reciben tratamiento (%) | 11 (73%) | 6 (26%) | |
| -Hipometilantes (%) | 2 (18%) | 3 (50%) | 0.01 |
| -Hidoxaurea (%) | 6 (55%) | 1 (17%) | |
| -Inducción (%) | 4 (36%) | 0 | |
| -Otro (%) | 0 | 2 (33%) | |
| Respuesta a tratamiento | | | |
| -A primera línea (%) | 3/9 (33%) | 4/6 (66%) | 0.31 |
| -A segunda línea (%) | 1/2 (50%) | 1/2 (50%) | 1 |
| Éxito (%) | 6/11 (55%) | 3/17 (18%) | 0.09 |

Conclusiones: La presencia de mutaciones de ASXL1 en LMMC sugiere impacto pronóstico para evolución a LMA, en concordancia con los datos previamente reportados en la literatura. Con estos resultados preliminares parece que la determinación de la mutación de ASXL1 puede mejorar el manejo clínico de estos pacientes.

Referencias

1. Cuy Y *et al.* Impact of TET2, SRSF2, ASXL1 and SETBP1 mutations on survival of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Exp Hematol Oncol.* 2015;20:4-14.
2. Pratorona M *et al.* Acquired mutations in ASXL1 in acute myeloid leukemia: prevalence and prognostic value. *Haematologica.* 2012;97:388-92.

PC-122

INCIDENCIA DIAGNÓSTICA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES, DE NOVO O SECUNDARIAS, EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA: EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Lacalle Aicua Laura, Segura Díaz Adrián, Ferrer Garrido Gonzalo, Espinosa Lara Natalia, Villalba Montaner Marta, Caballero Navarro Gonzalo, Rubio Martínez Araceli, Delgado Beltrán Pilar

Hospital Universitario Miguel Servet

Introducción: La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) es una hemopatía clonal infrecuente, con expresión morfológica y clínica heterogénea, que comparte aspectos del síndrome mielodisplásico (SMD) y de la neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPc). Se ha descrito una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes (EAI) en pacientes con LMMC. Y, aunque los datos fisiopatológicos son limitados, la EAI otorga a la LMMC un peor pronóstico.

Objetivos: Realizar un estudio retrospectivo y descriptivo de los pacientes diagnosticados de LMMC en nuestro centro desde Mayo 1997 hasta Diciembre 2015, valorar la incidencia de EAI y comparar la evolución clínica de estos pacientes.

Métodos: Creamos una base de datos con pacientes diagnosticados de LMMC según criterios de la OMS (WHO 2008) con variables demográficas, clínicas y analíticas, índice pronóstico CPSS, tratamiento y supervivencia global.

Resultados: 56 pacientes han sido diagnosticados de LMMC en nuestro servicio. Edad mediana al diagnóstico 71 años (rango: 39-86). 44 varones y 12 mujeres (relación 4:1). Al diagnóstico de LMMC, 12 pacientes (21.4%) referían EAI: tiroiditis de Hashimoto 5 (en tratamiento sustitutivo), espondilitis lumbar 1 (sin tratamiento), gastritis atrófica 2 (en tratamiento sustitutivo), síndrome antifosfolípido 1 (con acenocumarol por tromboembolismo pulmonar), psoriasis 1 (con dipropenta tópico, dexametasona y prednisona), artritis psoriásica 1 (con Infliximab y metotrexato) y eritema nodoso 1 (con prednisona). Una paciente con antecedentes de hipotiroidismo primario fue diagnosticada de LES durante el control evolutivo de LMMC, se inició tratamiento con AAS. El 50% de los pacientes con EAI tenían positividad analítica para algún au-

toanticuerpo (ANA 3, PACA 2, anti-DNA 1, ASMA 1). En el grupo con EAI al diagnóstico todos cumplían criterios de LMMC-1 según la clasificación de la OMS con índice pronóstico CPSS: 5 bajo de riesgo, 4 riesgo intermedio-1, 1 riesgo intermedio-2 y 1 alto riesgo. Recibieron tratamiento para su hemopatía con eritropoyetina 3, hidroxiurea 2, 5-Azacitidina 4 y sin tratamiento 3. Progresaron a leucemia mieloide aguda (LMA) 4 pacientes (33.3%) y 8 (66.7%) han fallecido. La supervivencia global fue de 36.3 meses (rango 5-98). En el grupo de pacientes con LMMC sin EAI (de 43 hay datos completos de 26) el CPSS: 11 bajo riesgo, 8 riesgo intermedio-1, 6 riesgo intermedio-2, y 1 alto riesgo. Recibieron tratamiento con eritropoyetina 5, hidroxiurea 16 y 5-Azacitidina 9 y sin tratamiento 13. 12 (27.9%) progresaron a LMA y 30 (69.8%) han fallecido, con una supervivencia global de 37.14 meses (rango: 1-150).

Conclusiones: Hemos hallado una alta prevalencia de EAI en pacientes con LMMC (21.4%) en comparación con la descrita para la población general (3.2-5.2%), así como un elevado porcentaje de varones afectados (75%) (Población general (22%)). Todo ello concuerda con otros estudios publicados. Estos hallazgos pueden deberse al tamaño muestral, a la heterogeneidad diagnóstica de EAI o las posibles vías de citocinas inversas en la patogénesis de la EAI en pacientes con LMMC. La supervivencia global no se ve afectada en nuestra serie, sin embargo consideramos que será preciso ampliar la muestra y seguir realizando futuros estudios sobre estas dos patologías.

PC-123

INFLUENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y DE LA MUTACIÓN V617F JAK2 EN EL RIESGO TROMBÓTICO EN EL PACIENTE JOVEN CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL

Escamilla Gómez Virginia, Montero Cuadrado Isabel, Domínguez Muñoz María Ángeles, González Campos José, Márquez Malaver Francisco José, Pérez Simón José Antonio

HHUU Virgen del Rocío

Introducción: La trombocitemia esencial constituye una entidad rara predominante en pacientes mayores, y de ellos, sólo un 15-20% de los pacientes presenta menos de 40 años. El estudio de la población joven afecta de esta enfermedad es necesario ya que sus características epidemiológicas y de comorbilidad son diferentes, siendo escasos los estudios publicados al respecto.

Objetivos: Analizar las características demográficas y el impacto de la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y de la mutación V617FJAK2 en el riesgo trombótico de pacientes diagnosticados de trombocitemia esencial menores de 60 años en nuestro centro.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, unicéntrico y descriptivo de pacientes menores de 60 años diagnosticados de TE, entre los años 2005 y 2016, mediante revisión de historias clínicas. Se incluyeron las características demográficas, la presencia de FRCV (diabetes, dislipemia, HTA, cardiopatía isquémica, tabaquismo) y la aparición de fenómenos trombóticos al diagnóstico o durante la fase crónica de la enfermedad así como el estatus mutacional V617F JAK2 y el tratamiento recibido. Todo ello se correlacionó con supervivencia global y libre de trombosis.

Resultados: Sobre un total de 118 pacientes diagnosticados de TE, 47 pacientes (40%) presentaron una edad inferior a 60 años. La mediana de edad al diagnóstico fue de 48 años (rango: 28-60 años). Del total de pacientes menores de 60 años, 24 pacientes (51%) presentaron al menos un FRCV. En el análisis por subgrupos, encontramos 3 pacientes (6%) con HTA, 1 paciente diabético (2%), 15 pacientes (32%) fumadores y 10 pacientes (21%) con hiperlipemia. La presencia global de la mutación V617FJAK-2 fue del 66%. En todos los pacientes de la serie que sufrieron eventos trombóticos, el diagnóstico de TE fue concomitante al mismo. La mediana de la cifra de plaquetas al diagnóstico en este subgrupo fue de 478 x10e9/L. En total, 8 pacientes (11%) presentaron eventos trombóticos. De ellos, 4 presentaban al menos un FRCV, siendo el más frecuente el tabaquismo (37%). Todos los pacientes con trombosis fueron positivos presentaron la mutación V617FJAK2 con impacto significativo (p=0.03). La media de seguimiento fue de 36 meses (rango: 6-242 meses). A lo largo del periodo de estudio, 11 pacientes (11%) recibieron aspirina a dosis bajas en monoterapia, 26 pacientes tratamiento con Hydrea (55%), 8 pacientes (17%) tratamiento con Anagrelide, y 2 pacientes (11%) terapia combinada con Hydrea y Anagrelide. Ninguno de los pacientes ha sufrido un nuevo evento trombótico bajo los efectos del tratamiento con AAS o citorreductor.

Tabla 1. Características de los 47 pacientes jóvenes diagnosticados de TE.

| Parámetro | Número de pacientes (%) |
|----------------------------------|-------------------------|
| Sexo (hombre/mujer) | 20/27 |
| Plaquetas x10e9/L: media/mediana | 691/675 |
| JAK-2 (+) | 31 (66 %) |
| HTA | 3 (6%) |
| Diabetes | 1 (2%) |
| Tabaco | 15 (32%) |
| Hiperlipemia | 10 (21 %) |
| Éxitus | 1 |

Tabla 2. Características de los 8 pacientes con TE y eventos trombóticos.

| Parámetro | Número de pacientes (%) |
|----------------------------------|-------------------------|
| Sexo (hombre/mujer) | 5/3 |
| Plaquetas x10e9/L: media/mediana | 575/509 |
| JAK-2 (+) | 8 (100 %) |
| HTA | 1 (12 %) |
| Diabetes | 0 |
| Tabaco | 3 (37 %) |
| Hiperlipemia | 1 (12 %) |
| Éxitus | 0 |

Conclusiones: La TE es una patología rara en pacientes jóvenes, siendo necesaria la caracterización de este grupo, con perfil de comorbilidad diferente al de edad avanzada. En nuestro estudio, resaltamos el impacto de la presencia de la mutación V617FJAK2 y de los FRCV en el riesgo trombótico, con especial atención al tabaquismo. El hecho de que ninguno de los pacientes presentara nuevo fenómenos trombóticos demuestra la eficacia del diagnóstico temprano de la enfermedad y el valor preventivo de la terapia antiagregante y/o de la terapia citorreductora según la estratificación del riesgo.

Leucemias agudas

PC-124

VALOR PRONÓSTICO DE LA PRESENCIA DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS CON FENOTIPO DE "STEM CELL" Y/O "LEUKEMIC STEM CELL" EN LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

Pérez López Olga, Caballero Velázquez Teresa, González Campos José, Hernández Díaz Paola, Álvarez Laderas Isabel, Márquez Matito Ana M^a, Domingo Rodríguez Esther, Medrano M^a Teresa, Prats Martín Concepción, Vargas de los Monteros M^a Teresa, Bernal Ruiz Ricardo, Morales Rosario, Pérez Simón José Antonio

Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen Macarena/Instituto de Bio-medicina de Sevilla

Introducción: Hay un interés creciente en la identificación de "leukemic stem cells"(LSC) como marcador pronóstico en pacientes con LAM. Diferentes estudios sugieren que estas LSC se identificarían como una subpoblación dentro de las células hematopoyéticas con fenotipo de "stem cell", esto es, CD34+CD38-Lin-. Sin embargo, más allá de estos marcadores característicos de SC existe gran controversia acerca de su identificación fenotípica y su valor pronóstico.

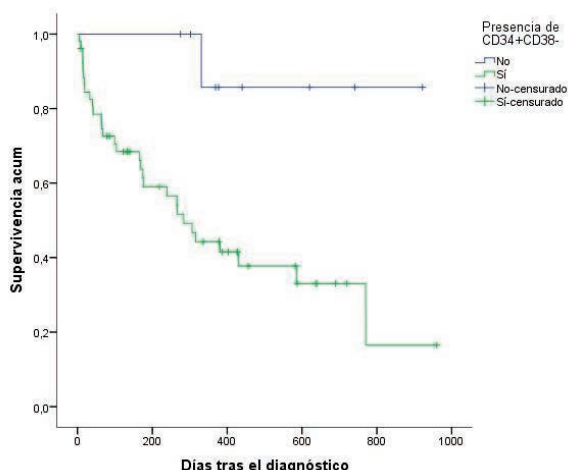


Figura 1.

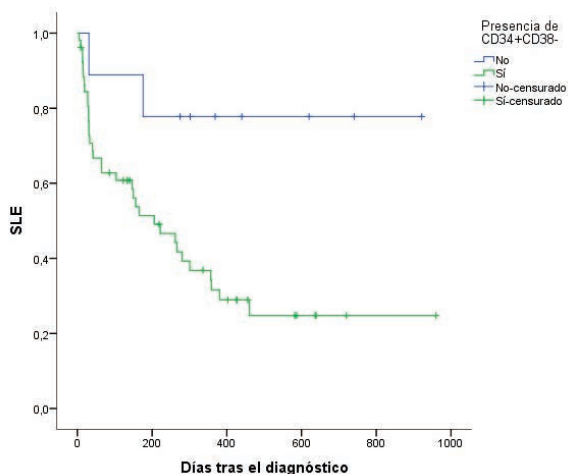


Figura 2.

Métodos: Se evalúa prospectiva y consecutivamente por citometría de flujo la presencia de SC (CD34+CD30-Lin-) y LSC (con CD123 y/o LEUC) en médula ósea en 61 pacientes con LAM entre mayo'13-abril'16. Todos reciben QT intensiva según PETHEMA. Se evalúan respuesta, recaída y supervivencia global (SG) y libre de evento (SLE), tanto en grupo global como según riesgo genético/molecular.

Resultados: De los 61 pacientes, 52 (85.2%) presentan SC al diagnóstico. De ellos 18 (33.3%) alcanzan remisión inmunofenotípica (RI) vs 7/9 pacientes (77.7%) sin SC (p=0.04). Considerando sólo a los pacientes que alcanzan remisión completa (RC), (n=38), ninguno recae (0/8) en el grupo sin SC vs 8/31 en el grupo que sí las presentaba (p=0.1). Si analizamos el grupo de <65 años, 44 presentan LSC alcanzado RI 6 de ellos (27.3%) frente a 16/26 (61.5%) de los que no presentan LSC al diagnóstico (p=0.06). La SG a 9 meses para todos los pacientes es del 88.9% vs 42.3% entre los que no vs los que sí presentaban SC (p=0.01). Con respecto a la SLE, ésta es superior en ausencia de SC (77.8% vs 34.6%, p=0.02). Analizando únicamente aquellos pacientes con blastos CD34+, observamos una RI significativamente superior (6/8, 75%) en aquéllos sin SC, frente a 15/42 (35.7%) en aquéllos con SC (p=0.048). Según riesgo genético/molecular, en el grupo de riesgo intermedio todos los pacientes sin SC (5/5, 100%) alcanzan RI vs 13/39 entre los que tienen SC (p=0.008). Además 5/5 vs 16/39 están vivos en el último seguimiento (p=0.01).

Conclusiones: Se detectan SC y LSC en un grupo importante de pacientes con LMA al diagnóstico. La presencia de SC es un factor pronóstico en términos de respuesta y supervivencia global y libre de evento, lo que es especialmente evidente en el grupo de pacientes con blastos CD34+. Finalmente, la detección de SC nos permite diferenciar un subgrupo de pacientes con mejor pronóstico entre aquéllos de riesgo intermedio por criterios de citogenética/biología molecular.

PC-125

FALTA DE SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LA EXPRESION DE CD20 EN ADULTOS CON LAL DE PRECURSORES B SIN CROMOSOMA FILADELFIA TRATADOS SEGÚN LA ENFERMEDAD RESIDUAL

Ribera Josep-Maria¹, Morgades Mireia², Ciudad Juana³, Montesinos Pau⁴, Tormo Mar⁵, González-Campos José⁶, Martino Rodrigo⁷, Vives Susana¹, Gil Cristina⁸, Mercadal Santiago⁹, Bernal Teresa¹⁰, Escoda Lourdes¹¹, García-Boyer Raimundo¹², Guàrdia Ramon¹³, Barba Pere¹⁴, Amigo M^a Luz¹⁵, Bermúdez Arancha¹⁶, Cladera Antònia¹⁷, Moreno M^a José¹⁸, Martínez Pilar¹⁹, Hernández-Rivas Jesús-María²⁰, Font Patricia²¹, Bergua Juan²², Feliu Evarist¹, Orfao Alberto³

¹ICO Badalona-Hospital Germans Trias i Pujol. Josep Carreras Leukemia Research Institute. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona., ²ICO Badalona-Hospital Germans Trias i Pujol. Josep Carreras Leukemia Research Institute. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona., ³Centro de Investigación del Cáncer (CIC, IBMCC USAL-CSIC), Servicio General de Citometría, Universidad de Salamanca. Salamanca., ⁴Hospital Universitario La Fe. Valencia., ⁵Hospital Clínico Universitario Valencia. Valencia., ⁶Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla., ⁷Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Josep Carreras Leukemia Research Institute. Barcelona., ⁸Hospital General de Alicante. Alicante., ⁹ICO-Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat., ¹⁰Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo., ¹¹ICO-Hospital Joan XXIII. Tarragona., ¹²Hospital Universitario General de Castellón. Castellón de la Plana., ¹³ICO-Hospital Josep Trueta. Girona., ¹⁴Hospital Vall d'Hebron. Barcelona., ¹⁵Hospital Morales Meseguer. Murcia., ¹⁶Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander., ¹⁷Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca., ¹⁸Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga., ¹⁹Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid., ²⁰Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca., ²¹Hospital Gregorio Marañón. Madrid., ²²Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

Introducción: Diversos estudios han referido que los pacientes con LAL de precursores B (LAL PB), Ph-neg que expresan CD20 en =20% de los blastos tienen un pronóstico desfavorable. Ello ha llevado a efectuar ensayos clínicos fase II y III que han demostrado una mejora en el pronóstico con la adición de anticuerpos monoclonales (AcMo) anti-CD20 al tratamiento inicial. Sin embargo, se conoce poco sobre el valor de la expresión de CD20 en los pacientes con LAL PB Ph-neg tratados con protocolos orientados según el valor de la ER.

Objetivos: Analizar la frecuencia y el impacto pronóstico de la expresión de CD20 en pacientes adultos (18-59 años) con LAL PB Ph-neg tratados con los protocolos LAL-AR-03 y LAL-AR-11 (para pacientes de alto riesgo [AR]) y LAL-RE-08 (para paciente de riesgo estándar [RE]) del grupo PETHEMA.

Métodos: Se revisaron los resultados del estudio inmunofenotípico de los pacientes adultos con LAL PB Ph-neg incluidos en los citados protocolos. Se consideró positividad para CD20 (CD20+) cuando la expresión era =20%, ya que este nivel de corte se ha seleccionado para la adminis-

tración de AcMo anti-CD20 en diversos estudios. La ER se evaluó mediante citofluorometría. Se consideró a los pacientes con LAL PB Ph-neg como de AR cuando presentaban uno o más de los siguientes criterios: edad =30 años, leucocitos >30x10⁹/L o reordenamientos 11q23/MLL, y de RE cuando no presentaban ninguno de ellos. Los pacientes con LAL AR incluidos en los protocolos LAL-AR-03 y LAL-AR-11 recibieron inducción y consolidación intensivas seguida de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) si el aclaramiento de la ER era insuficiente, mientras que los pacientes con LAL de RE se trataron con un protocolo pediátrico (LAL-RE-08) y el aloTPH únicamente se indicó si la ER no se aclaraba adecuadamente.

Tabla 1.

| Outcome measure | Whole series (n=308) | | HR ALL (n=250) | | SR ALL (n=58) | |
|-------------------|----------------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | CD20≥20% (n=111) | CD20<20% (n=197) | CD20≥20% (n=92) | CD20<20% (n=158) | CD20≥20% (n=19) | CD20<20% (n=39) |
| CR rate, n(%) | 103 (93%) | 180 (91%) | 84 (91%) | 144 (91%) | 19 (100%) | 36 (92%) |
| CIR (CI95%), 4-yr | 35% (24-47) | 44% (35-53) | 36% (24-48) | 47% (37-56) | 39% (0-68) | 32% (8-50) |
| DFS (CI95%), 4-yr | 40% (28-52) | 42% (33-51) | 35% (22-48) | 36% (26-46) | 61% (22-100) | 68% (47-89) |
| OS (CI95%), 4-yr | 50% (39-61) | 48% (39-57) | 43% (31-55) | 40% (31-49) | 88% (65-100) | 82% (67-97) |

Resultados: 308/362 pacientes incluidos en los 3 protocolos fueron evaluables para la expresión de CD20, de los cuales 111 (36%) fueron CD20+. En comparación con los enfermos con CD20 <20%, los pacientes CD20+ presentaron una tendencia a tener menor cifra de leucocitos (X[DE] 33[76] vs 46[77]x10⁹/L, P=0,05) y una mayor frecuencia de fenotipos común y pre-B (107/111 vs 148/197, P<0.001). No se observaron diferencias en las principales variables de respuesta analizadas (RC, incidencia acumulada de recaída [CIR], SLE y SG) al comparar los pacientes con CD20 =20% con el resto, tanto en la serie global como tras estratificar por grupo de riesgo (Tabla 1). Se observaron resultados similares al censurar el seguimiento en el momento del aloTPH. Tampoco se hallaron diferencias al estratificar a los pacientes por edad (30 años) y cifra de leucocitos (30x10⁹/L).

Conclusiones: Una tercera parte de los pacientes adultos (18-59 a.) con LAL PB Ph-neg tratados con protocolos orientados según el valor de la ER expresan CD20 =20%. La expresión de CD20 =20% no se asoció a pronóstico desfavorable en este estudio.

Financiado en parte con las becas PI10/01417 del Fondo de Investigaciones Sanitarias, RD12/0036/0029 y RD12/0036/0048 de la RTICC, Instituto de Salud Carlos III, 2014SGR225(GRE), Generalitat de Catalunya y una ayuda de la Fundación "La Caixa".

PC-126

DISTRIBUCIÓN Y VALOR PRONÓSTICO DE LAS MUTACIONES RECURRENTES EN LMA DETERMINADAS MEDIANTE NEXT GENERATION SEQUENCING

Alonso Prieto Carmen M¹, Llop García Marta, Sargas Simarro Claudia, Cervera Zamora José V, Such Taboada Esperanza², Ibáñez Company Mariam², Pedrola Vidal Laia, Ayala Díaz Rosa³, Montesinos Fernández Pau, Martínez Cuadrón David², Rodríguez Veiga Rebeca², Boluda Pascual Blanca², Sanz Caballer Jaime², Regadera González Anabel², Mora Castera Elvira², Senent Peris Leonor², Sempere Talens Amparo², Sanz Alonso Miguel A², Barragán González Eva²

¹H. Arnau de Vilanova, IIS la Fe, ²HUP la Fe, ³H 12 de Octubre

Introducción: Recientemente se han descrito nuevas mutaciones recurrentes en la Leucemia Mieloide Aguda (LMA), algunas de ellas con valor pronóstico demostrado, especialmente en pacientes de cariotipo normal (LMA-CN). La clasificación de la WHO 2016 recoge la importancia de algunas de ellas, consolidando como entidades definitivas *NPM1* y *CEBPA* e incorporando *RUNX1* como provisional. Las técnicas de secuenciación masiva (NGS) permiten estudiar un mayor número de genes simultáneamente y caracterizar óptimamente la LMA. El objetivo de este estudio es valorar el uso de la NGS para clasificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo según las características clínico-biológicas.

Métodos: Se estudiaron 146 pacientes diagnosticados de LMA de novo menores de 65 años tratados según los diferentes protocolos PETHEMA-LMA. Se llevó a cabo la caracterización molecular con el Ampliseq *AML community panel* (Life Technologies) en los secuenciadores Ion Torrent PGM/Proton. Las duplicaciones internas en tándem (*FLT3-ITD*) se analizaron con cebadores marcados y electroforesis capilar.

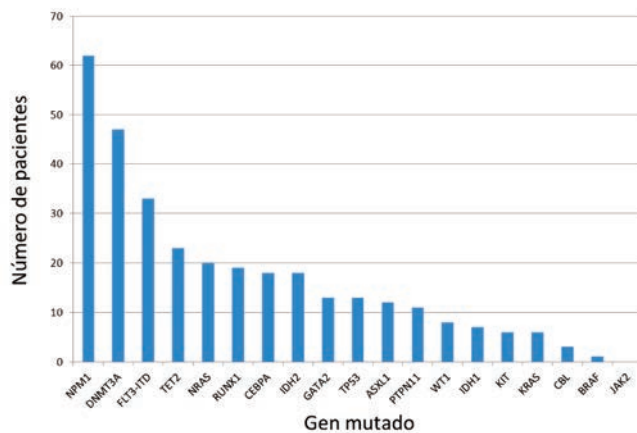


Figura 1.

Resultados: Se encontraron 361 alteraciones (2,47 mut/paciente, rango 0-8) (Figura 1). Las mutaciones en *NPM1* (p=0,001) y *DNMT3A* (p=0,005) se concentraron en la LMA-CN, mientras que las mutaciones en *KIT* se asociaron al grupo de riesgo citogenético favorable (p=0,020) y las mutaciones en *TP53* en el grupo desfavorable (p=0,001). Las mutaciones en *FLT3*, *DNMT3A* y *NPM1* se asociaron a leucocitosis tanto en la serie global como en los pacientes con cariotipo normal (p<0,004 para todas combinaciones). En cuanto a la tasa de respuesta a tratamiento, las mutaciones *RUNX1* y *TP53* se asociaron con una menor respuesta (p=0,048 y 0,011, respectivamente). El riesgo citogenético y el riesgo según la ELN también predijo la tasa de respuesta (p=0,009 y p=0,002, respectivamente). El estudio de supervivencia global demostró que las mutaciones en *FLT3-ITD* (p=0,006) y *TP53* (p=0,006), el riesgo citogenético desfavorable (p=0,014) y el grupo desfavorable de la ELN (p=0,024) aportan un peor pronóstico.

Conclusiones: A la luz de estos nuevos avances, la determinación de un mayor número de genes como *TP53*, *RUNX1*, e *IDH1/2* es necesaria en la LMA para una correcta clasificación diagnóstica y pronóstica, y eventualmente permitiría seleccionar una terapia personalizada basada en dianas moleculares. Las técnicas de NGS permiten llevar a cabo este análisis simultáneo de manera eficiente y reduciendo los costes, por lo que es una técnica válida para el diagnóstico molecular de la LMA.

PC-127

IMPACTO PRONÓSTICO DE LA ALTERACIÓN DEL NÚMERO DE COPIAS GÉNICAS EN UNA SERIE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DIAGNOSTICADOS EN UN SOLO CENTRO

Trabazo del Castillo Maria¹, Rives Solà Susana², Vega García Nerea¹, Malatesta Roberta¹, Estella Aguado Camino¹, Català Temprano Albert², Torredell Burriel Montserrat³, Berruete Moreno Rubén², Ruiz Llobet Anna, Calvente Rubio Lourdes¹, Alonso Saladríguez Anna¹, Mesegué Meda Montserrat¹, Solsona Gadea Maria¹, Camós Guijosa Mireia³

¹Laboratorio de Hematología, Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Esplugues de Llobregat, ²Hematología Pediàtrica. Servicio de Hematología y Oncología, Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Esplugues de Llobregat. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, ³Laboratorio de Hematología, Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Esplugues de Llobregat. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Introducción: el valor pronóstico de determinadas alteraciones del número de copias génicas (*copy number alterations*, CNAs) en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) es controvertido.

Objetivos: analizar el impacto pronóstico de CNAs en una serie de pacientes pediátricos con LLA precursora de línea B (LLA-B).

Métodos: pacientes pediátricos con LLA-B, diagnosticados entre 1999 y 2015 y tratados homogéneamente con protocolos consecutivos de la

Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica (SEHOP). Analizamos las CNAs mediante MLPA con el kit SALSA-P335 y el software Cofalyser (MRC Holland).

Resultados: incluimos 55 pacientes (31 varones, edad mediana 4,7 años (rango 1,1-14,9). Sólo un paciente tenía infiltración del SNC (SNC3). La mediana de leucocitos fue de $8,4 \times 10^9/L$ (rango 1,1-296,9). Todos los subtipos citogenéticos estaban representados en la serie. Observamos CNAs en 29 pacientes (53%), incluyendo 17 casos con una CNA, 8 pacientes con 2 CNAs y 4 pacientes con ≥ 3 CNAs. Las CNAs más frecuentes fueron las deleciones de *CDKN2A/B*, presentes en 12 pacientes (22%), deleciones de *ETV6* en 11 casos (20%) y deleciones de *IKZF1* en 9 casos (16%); además, observamos deleciones de *PAX5* (n=7), *BTG1* (n=4), *RB1* (n=2), *JAK2* (n=1) y alteraciones de *CRLF2* (región PAR) en un caso. Las deleciones de *IKZF1* fueron más frecuentes en pacientes con LLA-B Philadelphia+ y en el subtipo *B-other* (ausencia de las principales categorías citogenéticas), y las deleciones de *ETV6* predominaron en casos con reordenamiento *ETV6-RUNX1*. Entre los casos con más de una CNA, el gen más frecuentemente involucrado fue *IKZF1* (*IKZF1plus*, 7 casos). La presencia de CNAs se asoció significativamente a mayor edad (p=0.006), hiperleucocitosis $>20 \times 10^9/L$ (p=0.018) y elevados niveles de enfermedad residual mínima (ERM $>10\%$) en el día 15 de inducción, evaluados por citometría de flujo (p=0.012). Observamos un mayor número de CNAs (≥ 2) en pacientes varones (p=0.026). A destacar, el único paciente con SNC3 tenía 3 CNAs. Las deleciones de *IKZF1* se asociaron con elevada hiperleucocitosis ($>100 \times 10^9/L$, p=0.001), mayor edad (p=0.001), grupo de alto riesgo de la clasificación NCI (p=0.008) y elevados niveles de ERM el día +15 (p<0.0001). Hallamos las mismas asociaciones para *IKZF1plus*. Los pacientes con deleciones de *CDKN2A/B* mostraron una tendencia a mayor cifra de leucocitos ($>100 \times 10^9/L$, p=0.051) y presencia de ERM $>0,01\%$ al final de inducción, p=0.082. No encontramos asociaciones significativas para las deleciones de *ETV6* o *PAX5*. Tras una mediana de seguimiento de 2,6 años (rango 0,3-11,9) todos los pacientes están vivos y 3 pacientes recayeron, con una supervivencia libre de evento (SLE) a los 5 años del $87 \pm 7\%$. La presencia de ≥ 2 CNAs se correlacionó con una peor SLE ($64 \pm 16\%$ vs 100% , p=0.043).

Conclusiones: en nuestra serie, la presencia de CNAs, principalmente las deleciones de *IKZF1*, se asociaron a factores de mal pronóstico como una mayor edad, hiperleucocitosis y elevados niveles de ERM en puntos tempranos.

PI12/2417, PN I+D+I, ISCIII (SGE, FIS), CIBERER, Fundaciones AECC, Sandra Ibarra, Cris contra el cáncer, "Força Miquel", "Candela", "Mua".

PC-128

IMPACTO DE LA SOBREEXPRESIÓN DE LOS GENES MN1, BAALC, WT1 EN UNA COHORTE DE 106 PACIENTES CON LMA DE CARIOTIPO DE RIESGO INTERMEDIO CON QUIMIOTERAPIA INTENSIVA

Rodríguez Medina Carlos¹, Bilbao-Syero Cristina¹, Santana Lopez Gonzalo¹, Gómez Casares María Teresa¹, Caballero Gomez Mar², Perera Alvarez Maria¹, Fernandez Martin Rosa³, Luzardo Henriquez Hugo¹, Suarez Alexia¹, Cruz Cruz Naylen¹, Jimenez Bravo de Laguna Santiago¹, Molero Labarta Teresa¹

¹HUGC Dr Negrin, ²HU Insular Gran Canaria, ³HU Insular de Gran Canaria

Introducción: La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una neoplasia de progenitores hematopoyéticos comprometidos hacia la línea mielóide. El tratamiento se basa en el desarrollo de estrategias terapéuticas adaptadas según el riesgo clínico y biológico en función de su edad, citogenética y *NPM1* y *FLT3*. Para optimizar la clasificación de riesgo, se han estudiado perfiles de expresión de genes entre los que se incluyen MN1, BAALC o WT1, definiendo sobreexpresión a partir de criterios poblacionales y con resultados contradictorios en la literatura.

Objetivos: Estudiar el impacto de la sobreexpresión de los genes MN1, BAALC y WT1 al diagnóstico y tras el primer ciclo de inducción

Métodos: Se incluyeron 106 casos con LMA con cariotipo de riesgo intermedio. El estudio de expresión de genes se realizó al diagnóstico y tras primer ciclo de inducción, por cuantificación relativamediante RT-PCR mediante ratio de expresión normalizada según método $2^{-\Delta\Delta Ct}$ (E-method. LightCycler 480)

Resultados: Edad media fue de 55,7 años (IC95% 53,1-58,3). Por tratamiento de intensificación, ALO-TPH en 34%, 27,3% AutoTPH o citarabina a altas dosis, y el 38,7% no alcanzaron a recibir intensificación. La distribución por riesgos biológico según perfil mutacional de

NPM1/FLT3 (NCI 2015) fue 18,9% favorable, 23,6% adverso y 57,5% intermedio, con una supervivencia global (SG) de la serie de 22 meses (Mediana).

Tabla 1.

| Nº de casos | MN1 | BAALC | WT1 |
|-----------------------------|-----|-------|-----|
| Al diagnóstico | 102 | 99 | 87 |
| Tras primer ciclo Inducción | 41 | 38 | 33 |

Estudio tras primer ciclo de inducción: Sobreexpresión de MN1: Positiva 67 meses vs Negativa 32 meses (IC 95% 8-54), p > 0,5; Sobreexpresión de BAALC: Positiva: 11 meses (IC95% 5,3-16,6) vs negativa 22 meses (0,9-43,1) p > 0,5; Sobreexpresión de WT1, Positiva 19 meses (1,8-36,6) vs negativa 32 meses (20,9-43,1) p > 0,458; Si descenso nivel de expresión >95% entre diagnóstico y posterior al primer ciclo; Expresión BAALC: Descenso >95%: 67 m (IC95% 9,8-124,1) vs Descenso <95%: 11 m (IC95% 2,3-19,6); p 0,027; Expresión WT1: Descenso >95%: No alcanzada, vs Descenso <95%, 11 m (IC95% 0-25,1); p 0,028.

Conclusiones: 1.- Altos niveles de expresión al diagnóstico de MN1 y BAALC se asociaron con mayor riesgo de persistencia de enfermedad tras primer ciclo inducción. 2.- En nuestra cohorte la sobreexpresión al diagnóstico de ninguno de los genes tuvo impacto en la probabilidad supervivencia. 3.- El descenso de los niveles de expresión de BAALC y WT1 entre diagnóstico y post quimioterapia tuvo impacto pronóstico significativo. 4.- El análisis individualizado de la expresión de WT1 y BAALC, sin tener en cuenta criterios poblacionales, puede ser un marcador pronóstico robusto de respuesta a la quimioterapia en LMA.

PC-129

LOS NIVELES BAJOS DE EXPRESIÓN DEL GEN LEF1 (LYMPHOID ENHANCER-BINDING FACTOR-1) SE ASOCIAN A FACTORES DE MAL PRONÓSTICO EN LA LEUCEMIA AGUDA PEDIÁTRICA

Malatesta Roberta¹, Vega Garcia Nerea¹, Estella Aguado Camino¹, Rives Solà Susana², Torredell Burriel Montserrat³, Català Temprano Albert², Berruero Moreno Rubén², Ruiz Llobet Anna, Calvente Rubio Lourdes¹, Trabazo del Castillo Maria¹, Alonso Saladrigues Anna¹, Mesegué Meda Montserrat¹, Solsona Gadea Maria¹, Camós Guijosa Mireia³

¹Laboratorio de Hematología, Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Esplugues de Llobregat, ²Hematología Pediátrica. Servicio de Hematología y Oncología, Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Esplugues de Llobregat. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid., ³Laboratorio de Hematología, Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Esplugues de Llobregat. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Introducción: El impacto pronóstico de la expresión del gen *LEF1* en diferentes subtipos de leucemias es controvertido. En pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA), la sobre-expresión de *LEF1* se correlaciona con factores de alto riesgo como la hiperleucocitosis, el reordenamiento *BCR-ABL1* y cariotipo complejo. Por el contrario, la elevada expresión de *LEF1* es un factor pronóstico favorable en la LLA pediátrica y en la leucemia mieloblástica aguda (LMA), tanto en adultos como en niños.

Objetivos: analizar el impacto pronóstico de la expresión de *LEF1* en una serie de pacientes pediátricos con leucemia aguda diagnosticados en un solo centro.

Métodos: estudiamos pacientes pediátricos con leucemia aguda, tratados según protocolos de la Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica (2003-2016). Analizamos los niveles de expresión de *LEF1* mediante PCR cuantitativa según método $2^{-\Delta\Delta Ct}$, utilizando muestras no neoplásicas como calibradores. Agrupamos en cuartiles los niveles de expresión: *LEF1*^{alto} (Q4) y *LEF1*^{bajo} (Q1-Q3). Realizamos los tests estadísticos habituales con el programa SPSS v22 (valores significativos p<0.05).

Resultados: analizamos 104 pacientes (59% varones, edad mediana 4,7 años, rango 0-17,4). Sesenta y dos pacientes tenían una LLA-B precursora (todos los subtipos citogenéticos), 22 pacientes LLA-T y 20 casos LMA. Nuestra serie de LMA incluía mayor número de lactantes (5 casos) y casos con reordenamiento del gen *MILL* (40%) que otras series pediátri-

cas. La mediana de expresión de *LEF1* fue de 6,44 (rango 0-461) y difirió significativamente según el linaje (en LLA-B 21,6 (0,1-461); en LLA-T 4,7 (0,01-79,3) y en LMA 0,18 (0-13,5), $p < 0,0001$). En la cohorte global de pacientes hallamos una correlación entre la baja expresión de *LEF1* y edad < 1 año y reordenamiento de *MLL* ($p=0,043$ y $p=0,011$, respectivamente). Además, observamos una tendencia a la hiperleucocitosis en pacientes con *LEF1*^{bajo} ($p=0,06$). Tras una mediana de seguimiento de 4,3 años (rango 0,06-14,96), 13 pacientes recayeron y 14 murieron. La supervivencia global a los 5 años fue del $94 \pm 3\%$ en pacientes con LLA-B, $80 \pm 9\%$ en LLA-T y $63 \pm 11\%$ en LMA, $p=0,001$. En los pacientes con LLA-B la baja expresión de *LEF1* se correlacionó significativamente con la edad < 1 año ($p=0,025$). Por el contrario, en pacientes con LLA-T la elevada expresión de *LEF1* se correlacionó con mayor edad ($p=0,025$) y una peor supervivencia libre de evento ($61 \pm 15\%$ vs 100% , $p=0,02$), aunque el número de pacientes es bajo y los resultados deben tomarse con cautela. En los pacientes con LMA observamos, igual que en la serie global de pacientes, una asociación, aunque no significativa por el limitado número de casos, entre *LEF1*^{bajo} y edad < 1 año, reordenamiento *MLL* y leucocitosis ($p=0,08$, $p=0,055$ y $p=0,072$, respectivamente).

Conclusiones: en nuestra serie, los niveles bajos de expresión de *LEF1* en pacientes pediátricos con LLA-B y LMA se asociaron a factores de mal pronóstico, como edad < 1 año, reordenamiento *MLL* e hiperleucocitosis.

PI12/2417, PN de I+D+I, ISCIII -SGE y FIS-, FEDER, CIBERER, Fundaciones AECC, Sandra Ibarra, Cris contra el cáncer, "Força Miquel", "Candela" y "Mua".

PC-130

ANÁLISIS DEL VALOR PRONÓSTICO DEL TAMAÑO DE DUPLICACIÓN INTERNA EN TANDEM DE FLT3 (FLT3-ITD) EN LA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (LMA) DE RIESGO CITOGENÉTICO INTERMEDIO

Oñate Guadalupe¹, Bosch Anna¹, Pratcorona Marta¹, Garrido Ana¹, Tormo Mar², Gallardo David³, Queipo de Llano Maria Paz⁴, Escoda Lourdes⁵, Esteve Jordi⁶, Ribera Josep M⁷, Bargay Joan⁸, García Antoni⁹, Arnan Montserrat¹⁰, Salamero Olga¹¹, Sampol Antònia¹², Pedro Carme¹³, Martí-Tutusaus Josep M¹⁴, Estivill Camino¹, Hoyos Montserrat¹, Blanco María Laura¹, Fernández Mònica¹, Brunet Salut¹, Sierra Jorge¹, Nomdedéu Josep¹

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, ²Hospital Clínico, Valencia, ³Hospital Josep Trueta, Girona, ⁴Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, ⁵Hospital Joan XXIII, Tarragona, ⁶Hospital Clínic, Barcelona, ⁷Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, ⁸Son Llàtzer, Palma de Mallorca, ⁹Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, ¹⁰Institut Català d'Oncologia (Hospital de Bellvitge), Hospital de Llobregat, ¹¹Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona, ¹²Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, ¹³Hospital del Mar, Barcelona, ¹⁴Mútua de Terrassa, Terrassa

Introducción: La presencia de duplicación interna en tándem de FLT3 es un factor de mal pronóstico independiente en la LMA *de novo* con cariotipo de riesgo intermedio. Varios estudios han analizado el valor del tamaño de FLT3-ITD como factor pronóstico añadido en LMA, pero los resultados son contradictorios. El objetivo de estudio fue analizar el impacto pronóstico según el tamaño de FLT3-ITD en pacientes afectos de LMA *de novo* con cariotipo intermedio incluidos en los protocolos del grupo CETLAM.

Métodos: Se seleccionaron pacientes del grupo CETLAM que hubieran sido tratados según los protocolos LMA-03 o LMA-12 y que presentaran una citogenética de riesgo intermedio y FLT3-ITD. El diagnóstico se hizo entre 2006 y 2015. Se amplificó el gen FLT3 mediante PCR con primers marcados y se realizó un análisis de fragmentos del producto (3500Dx, Applied Biosystems). El tamaño de la mutación se estimó calculando la diferencia entre las formas mutada y germinal de FLT3 (FLT3-ITD-FLT3wt). En aquellos pacientes con más de una inserción, se seleccionó la de mayor tamaño.

Resultados: La serie incluyó 122 pacientes con una mediana de edad de 54 años (15-72) y un 47% fueron mujeres. Un 39% (n=48) presentaba NPM1 forma germinal (NPM1wt) y un 59% (n=73) presentó NPM1 mutada (NPM1mut), mientras que en dos casos el estado de NPM1 era desconocido. En ningún caso se demostró mutación bialélica de CEBPA. La mediana de la ratio FLT3-ITD (FLT3-ITD/wt) fue de 0,58 (n=97). La longitud de la inserción presentó una mediana de 51 pares de bases (pb) (6-334), según la cual se crearon dos grupos: M-ITD cuando era superior a

51pb y m-ITD cuando era inferior o igual a 51pb. El análisis de la edad, el recuento de leucocitos y de blastos en médula ósea al diagnóstico, así como el estado mutacional de NPM1 y la distribución de FLT3-ITD/wt no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos. El análisis global de la tasa de respuestas completas del grupo m-ITD vs M-ITD (77 vs 87%), así como de la supervivencia, tampoco mostró diferencias significativas en supervivencia libre de enfermedad (SLE a los 5 años, 30 vs 44%, $p=NS$) ni supervivencia global (SG a los 5 años, 29 vs 40%, $p=NS$). Cuando se analizó la SG según el tamaño FLT3-ITD, en los siguientes grupos: NPM1mut (n=73), NPM1wt y FLT3-ITD/wt>0.5 (n=32), NPM1mut y FLT3-ITD/wt<0.5 (n=28), NPM1wt (n=47), NPM1wt y FLT3-ITD/wt>0.5 (n=23), no se hallaron diferencias significativas. En el caso de NPM1wt y FLT3-ITD/wt<0.5 (n=14; $p=0,015$) se observó una SG inferior en aquellos pacientes con m-ITD, pero debido al bajo número de casos incluidos en este grupo, el valor de este resultado es dudoso. Todos estos estudios se repitieron cambiando el punto de corte al cuartil 25 (30pb) y al cuartil 75 (69pb) y no se obtuvieron diferencias en ningún grupo.

Conclusiones: En este estudio, la longitud de la inserción de FLT3-ITD no tiene valor pronóstico en las LMA de riesgo intermedio. Con respecto a esta mutación, nuevos análisis de otros aspectos, como el punto de inserción de la duplicación, pueden ser de interés.

PC-131

ESTUDIO DE LA HEMATOPOYESIS CLONAL EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE NOVO MEDIANTE DEEP SEQUENCING

Ibáñez Mariam¹, Neef Alexander¹, Martínez-Losada Carmen², Such Esperanza¹, Company Desirée¹, Llop Marta³, Serrano Josefina², Barragán Eva³, De Matteo Beatrice¹, Esteban José¹, Martínez Fernanda¹, Hernani Rafa¹, Carretero Carlos¹, Cerdón Lourdes¹, Andreu Rafa¹, Senent Leonor¹, Montesinos Pau¹, Sánchez Joaquín², Sanz Miguel A¹, Cervera José⁴

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, ²Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, ³Análisis Clínicos. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, ⁴Unidad de Genética. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) se asocia con la acumulación progresiva de alteraciones genéticas en los progenitores hematopoyéticos. La secuenciación masiva permite inferir la arquitectura clonal de las neoplasias hematológicas, al determinar la presencia de subclones, su composición genética y evolución.

Objetivos: Determinar el espectro de mutaciones presentes en la recaída y definir la proporción de clones celulares y la arquitectura genética de la evolución de los pacientes con LMA *de novo*.

Métodos: Se estudiaron muestras pareadas (diagnóstico/recaída) de 29 pacientes con LMA *de novo* del Hospital Universitario La Fe tratadas con esquemas consecutivos de PETHEMA. Las muestras fueron proporcionadas por el Biobanco La Fe. La mediana de edad fue de 59 años (rango 17-89); 18H/10M; 14 pacientes con cariotipo normal; 8 con FLT3-ITD positivo y 7 con NPM1 mutado. Se secuenció la región codificante completa de los genes: *BCOR*, *BRAF*, *CDKN2A*, *CEBPA*, *DNMT3A*, *ETV6*, *EZH2*, *GNAS*, *LUC7L2*, *NF1*, *PHF6*, *PTPN11*, *RAD21*, *RPS14*, *SF1*, *SF3A1*, *SMC3*, *SPARC*, *SRSF2*, *STAG2* y *ZRSR2* y las regiones de *hotspot* de los genes: *ASXL1*, *MPL*, *NPM1*, *JAK2*, *KRAS*, *NRAS*, *TET2*, *U2AF1*, *KIT*, *IDH1*, *RUNX1*, *IDH2*, *SETBP1*, *TP53*, *WT1*, *CBL*, *SF3B1* y *FLT3* con un panel de amplicones (Ampliseq, Life Technologies). El análisis bioinformático primario se realizó con un protocolo propio diseñado a efecto y las variantes se seleccionaron en base al VAF=1%, su ausencia en la población sana (UCSC Common SNPs; MAF<0,01) y su efecto putativo en la proteína.

Resultados: El 97% (n=28) de los pacientes presentaron al menos una alteración en los genes estudiados [mutaciones detectadas=95; mediana: 3 mut/pa (0-8); cobertura media 8967x]. Observamos que el 32% de las mutaciones se encontraban en ambos momentos, sin variar su VAF; el 17% fueron adquiridas durante la progresión mientras que el 22% desaparecieron en el momento de la recaída. Considerando los genes analizados en el momento del diagnóstico 5/28 (18%) pacientes presentaron 1 solo clon, 17/28 (61%) 2 subclones y 6/28 (21%) >2 subclones. Se detectaron 2 patrones de evolución clonal en la recaída: en el modelo 1, el clon fundador dominante persistió en la recaída (n=21; 75%), adqui-

riendo ocasionalmente nuevas alteraciones, bien sea en el mismo clon (n=3) o en un nuevo subclón (n=10); en el modelo 2, el clon fundador es desplazado en la recaída por nuevos subclones (n=7), probablemente por presión selectiva o por efecto de la quimioterapia.

Conclusiones: Las células de LMA adquieren mutaciones adicionales en la recaída, pudiendo alguna de ellas contribuir a la selección clonal responsable de la evolución de la enfermedad. Se observaron dos modelos de evolución clonal, uno mayoritario en el que clon fundador dominante persiste en la recaída y otro en el que el clon fundador es desplazado por nuevos subclones celulares.

Estudio financiado por Fundación Española de Hematología (FEHH), PI12/01047, RD12/0036/0014, PIE13/00046, PI13/01640, PI13/02837, PT13/0010/0026, PI14/01649, ACOMP2015/0335 y PROMETEOII/2015/025

PC-132

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA BCR-ABL1 POSITIVA Y NEGATIVA EN LA ERA DE LOS INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA

Lorente De Uña Soraya¹, Jimenez Velasco Antonio¹, Moreno Maria Jose², Barrios Manuel¹, Ruiz Joaquin², Heiniger Ana Isabel¹

¹Hospital Regional Universitario De Malaga. ²Hospital Virgen De La Victoria De Malaga

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda Philadelphia positiva (LLA Ph+) supone aproximadamente entre el 25%-30% de todas las LLA del adulto. El pronóstico de los pacientes con LLA-Ph+ es desfavorable cuando son tratados con esquemas de quimioterapia convencional, presentando una supervivencia del 15%-20%. Con la introducción de los inhibidores tirosina cinasa (ITC) en los esquemas de tratamiento el pronóstico de estos pacientes ha mejorado significativamente. El objetivo de nuestro estudio fue comparar la supervivencia en pacientes adultos con LLA Phi+ con los diagnosticados en el mismo periodo de LLA Ph-

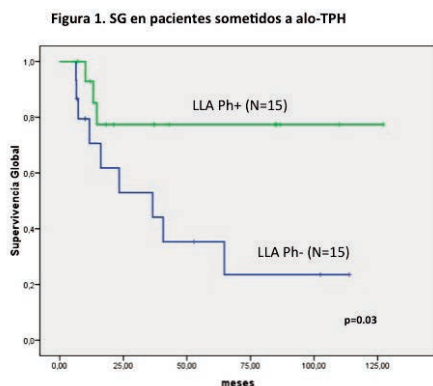


Figura 1.

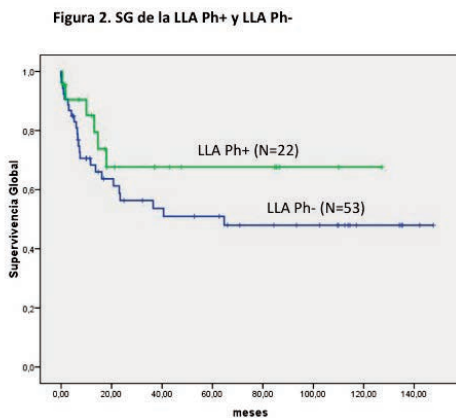


Figura 1.

Métodos: Entre enero de 2004 y diciembre de 2015 diagnosticamos 80 pacientes adultos con LLA de origen B, de las cuales 24 (30%) fueron Ph+. Del total, 75 fueron tratados con protocolos del grupo PETHEMA adap-

tados al riesgo y con intención curativa. Todos los casos de LLA Ph+ recibieron ITC como parte de los esquemas de quimioterapia. Para el cálculo de la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos (recaída, no remisión o muerte) utilizamos el método de Kaplan-Meier. Las diferencias entre grupos se analizaron usando el test X². El análisis de diferencias se realizó mediante el modelo de regresión de Cox o log-rank test. Un valor de p<0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

Tabla 1.

| Características | LLA Ph+ (N=22) | LLA Ph- (N=53) | P |
|-------------------------------------|----------------|----------------|-------|
| Género (M/F) | 13/9 | 39/14 | 0.2 |
| Edad (mediana) | 40 (15-69) | 37 (14-72) | |
| Leucocitos ≥ 50 x10 ⁹ /L | 6 | 7 | 0.14 |
| Reordenamiento: | | | |
| e1a2 (p190) | 18 | - | |
| b2a2/b3a2 (p210) | 4 | - | |
| RC tras inducción | 20 (91%) | 43 (81%) | 0.12 |
| Trasplante alogénico | 15 (68%) | 15 (28%) | 0.001 |
| RC pre alotrasplante: | | | |
| 1-2 RC | 15 (100%) | 9 (60%) | |
| 3 RC o No respuesta | 0 | 6 | 0.006 |
| Recaída | 6 (30%) | 13 (30%) | 0.79 |
| Exitus | 6 (27%) | 24 (45%) | 0.14 |

Resultados: La mediana de edad de la serie completa fue de 40 años (14-80). Las principales características clínicas y evolutivas de los 75 pacientes tratados con intención curativa se resumen en la tabla 1. Con un seguimiento de 12 años, la supervivencia libre de eventos (SLE) y la supervivencia global (SG) fueron del 44% (95% IC: 37-50) y 53% (95% IC: 46-60) respectivamente. 30 pacientes (40%) recibieron un trasplante alogénico (alo-TPH), 15 (68%) en las LLA Ph+ y 15 (28%) en las Ph- (p=0.001). Una mayor proporción de LLA Ph+ estaban en primera o segunda remisión completa (RC) en el momento del alo-TPH (100% frente al 60%, p=0.006). En el total de pacientes que recibieron un alo-TPH, la SG de las LLA Ph+ fue del 77% frente al 24% de las LLA Ph- (p=0.03) (figura 1). Cuando comparamos la SG en los pacientes Ph+ frente a los Ph-, si bien no existieron diferencias significativas, ésta fue del 68% (95% IC: 57-79) en las LLA Ph+ y del 48% (95% IC: 40-56) en las Ph- (figura 2). En la serie global, la RC en día +14 fue la variable con mayor influencia en la SG, pero al analizar de forma independiente las LLA Ph+ y Ph-, obtener una RC en el día +14 sólo tuvo valor pronóstico en las Ph-

Conclusiones El pronóstico de la LLA Ph+ ha mejorado significativamente desde la introducción de los ITC en los esquemas de tratamiento, con una SG en la serie analizada del 68%, superior a la conseguida en pacientes con LLA Ph-. Sin embargo, a pesar de la mejoría obtenida en la supervivencia con los ITC, el alo-TPH sigue siendo una parte imprescindible del tratamiento.

Trabajo financiado con ayuda de la Asociación Malagueña para la Investigación en Leucemia "AMPILE".

PC-133

ANÁLISIS GENÓMICO DE VARIANTES GERMINALES Y SOMÁTICAS EN UN CASO DE LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA FAMILIAR

Prieto-Conde M Isabel¹, Hermida Gerardo², Labrador Jorge², Alonso Sara¹, Balanzategui Ana¹, Jiménez Cristina¹, García-Álvarez María¹, Alcoceba Miguel¹, Sarasquete M Eugenia¹, García-Sanz Ramón¹, Caballero M Dolores¹, González-Díaz Marcos¹, Chillón M Carmen¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca., ²Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos.

Introducción: La investigación de la leucemia mieloblástica aguda (LMA) familiar a nivel molecular es limitada. Aunque se han descrito casos con mutaciones en CEBPA o GATA2 y casos de trastorno plaquetario familiar con predisposición a LMA con mutaciones en RUNX1, es difícil una caracterización molecular completa con las técnicas convencionales, así como la monitorización correcta de los familiares sanos.

Objetivos: Estudio molecular de una LMA familiar mediante secuenciación masiva para identificar genes candidatos implicados en la transformación maligna que ayuden a entender los mecanismos de susceptibilidad y progresión a LMA.

Métodos: Familia de 8 hermanos, 4 de los cuales desarrollaron LMA secundaria a síndrome mielodisplásico (SMD), dos de ellos fallecidos (II.1 y II.2), el tercero (II.5) recayó 11 meses postrasplante alogénico (donante

II.8) y la cuarta (II.6) continúa en remisión completa (Figura1, Tabla1). Se extrajo ADN tumoral de médula ósea (MO) al diagnóstico de los hermanos con LMA II.5 y II.6 y de la recaída de II.5, así como ADN de sangre periférica (SP) de los 4 hermanos sanos (II.3, II.4, II.7, II.8) y de II.6 un año antes de la LMA. Además, se obtuvo ADN germinal de células epiteliales de mucosa bucal de II.6 y dos hermanos sanos (II.4 y II.8). Se estudiaron 54 genes relacionados con patología mielode mediante un panel de secuenciación masiva basada en tecnología de amplicones (TruSight Myeloid Panel-Illumina) en un MiSeq (Illumina). La anotación y clasificación de variantes se realizó con Variant Studio v2.1, fijando el número mínimo de lecturas en 500x para las muestras tumorales, 100x para las germinales y una frecuencia mínima de lecturas con la variante (VAF) del 5%.

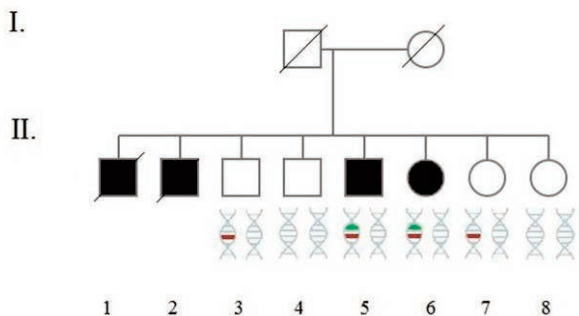


Figura 1. Pedigri de la familia. Círculos: mujeres; cuadrados: hombres; símbolos negros: miembros con LMA; símbolos blancos: miembros no afectados; línea sobre símbolo: fallecidos; barra roja en cromosoma: portador de la mutación Leu56Ser en RUNX1; barra verde en cromosoma: portador de mutaciones en TP53.

Figura 1.

Tabla 1.

| Familiar | Edad Dx | Muestra | TTO | Blastos CMF (%) | Exitus | RUNX1 | %Carga alélica RUNX1 L56S | TP53 | %Carga alélica TP53 mut |
|----------|---------|-------------------------|-----------------------------|-----------------|--------|-------------|---------------------------|--------------------|-------------------------|
| II.1 | 49 | LMA | ND | ND | Si | ND | -- | ND | -- |
| II.2 | 41 | LMA | ND | ND | Si | ND | -- | ND | -- |
| II.3 | Sano | SP sana | -- | -- | No | Mutado L56S | 51 | No mutado | -- |
| II.4 | Sano | SP sana | -- | -- | No | No mutado | -- | No mutado | -- |
| | | Torunda bucal | -- | -- | -- | No mutado | -- | No mutado | -- |
| II.5 | 63 | Dx LMA 5q- | 3+7, ALO-TPH emparentado | 16,3 | No | Mutado L56S | 42 | Mutado M246V I195T | 66 19 |
| | | Recaída post-ALO (+130) | 5-AZA | 3,7 | -- | No mutado | -- | Mutado M246V I195T | 3,0 3,4 |
| II.6 | 58 | SP (1 año pre-Dx) | -- | -- | No | Mutado L56S | 51 | Mutado G245D | 52 |
| | | SMD 5q- (AREB II) | 3+7, ALO-TPH NO emparentado | 3,0 | -- | Mutado L56S | 59 | Mutado G245D | 58 |
| | | Torunda bucal | -- | -- | -- | Mutado L56S | 46 | Mutado G245D | 4,5 |
| II.7 | Sano | SP sana | -- | -- | No | Mutado L56S | 50 | No mutado | -- |
| II.8 | Sano | SP sana | -- | -- | No | No mutado | -- | No mutado | -- |
| | | Torunda bucal | -- | -- | -- | No mutado | -- | No mutado | -- |

Tabla 1. Características clínicas y biológicas de los miembros de la familia. ND: no disponible.

Resultados: Se identificó una mutación missense heterocigota (p.Leu56Ser) en el factor de transcripción mielode RUNX1 en ambos pacientes con LMA (II.5 y II.6) y en dos hermanos sanos (II.3 y II.7), que ha sido descrita previamente en LMA y SMD sin diferenciar su origen germinal o somático. Además, se identificaron 3 mutaciones distintas en TP53 en los dos hermanos enfermos (Gly245Asp en II.6 al diagnóstico y previo al desarrollo de LMA, y Met246Val/ Ile195Thr en II.5 al diagnóstico y en la recaída). Estas 3 variantes han sido descritas como somáticas en LMA y como germinales en familias con síndrome de Li-Fraumeni, nunca se han visto en LMA familiar. El estudio del ADN germinal del paciente II.6 demostró la presencia de Leu56Ser en RUNX1 con una carga alélica del 46%, lo que confirmó que era una mutación heredada. Este hallazgo permitió descartar el empleo de un donante familiar para esta paciente e iniciar la búsqueda de donante no emparentado.

Conclusiones: En resumen, de los cuatro hermanos con la mutación en RUNX1, sólo desarrollaron LMA los dos con mutaciones en TP53. 1.- Aunque las mutaciones en RUNX1 no son suficientes para la leucemogénesis, eventos secundarios como mutaciones en TP53 pueden promover la transformación maligna a LMA. 2.- La detección de mutaciones mediante secuenciación masiva en casos de LMA familiar es de gran utilidad para determinar el origen germinal de la enfermedad y planear una estrategia terapéutica adaptada en la que se elimine la opción de trasplante alogénico emparentado.

PC-134

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA-T PEDIÁTRICA DE RIESGO INTERMEDIO. ¿DEBEMOS INTENSIFICAR EL TRATAMIENTO?

Molinos Quintana Agueda, Pérez de Soto Concepción, Caballero Velazquez Teresa, Pérez López Olga, Pérez-Simón José Antonio, Pérez-Hurtado José María

Hospital Virgen del Rocío

Introducción: El fenotipo T en la edad pediátrica representa el 15% de casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA). El fenotipo T se asocia a resultados más pobres relacionado con mayor tasa de fallo de inducción y de recaídas tanto medulares como extramedulares. Nuestro objetivo es analizar la supervivencia y tasa de recaídas en pacientes con LLA-T en comparación con el inmunofenotipo B incluidos en protocolos PETHEMA de riesgo intermedio.

Métodos: Se analizaron los niños con LLA-T y LLA-B (1-15 años) tratados según protocolo PETHEMA RI-96. Se excluyen las LLA-B de bajo riesgo, LLA-T/B de alto riesgo, LLA de linaje ambiguo así como lactantes y pacientes con síndrome de Down. Se incluyeron de manera consecutiva 60 pacientes desde 1998 hasta 2015: 13 LLA-T (21%) y 47 LLA-B (79%).

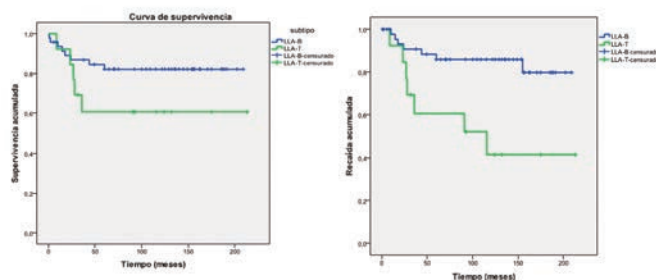


Figura 1.

Resultados: La edad media fue de 7 años (2-12) para LLA-T y 5 años (1-15 años) para LLA-B. La media de leucocitos fue 66,3x10⁹/l (3-426) para LLA-T y 48,8x10⁹/l (1,5-380) para LLA-B (p=0.5). En cuanto a la respuesta al tratamiento de inducción en el grupo de LLA-T hubo 1 caso de fallo de inducción (7%). El resto de pacientes tuvieron menos de 5% de blastos en médula ósea del día +14 y alcanzaron la remisión completa 12/13 de los cuales presentaron EMR positiva post-inducción 1/11 (9%). Entre los pacientes con LLA-B no hubo fallo de inducción aunque 5/43 pacientes tenían más de 5% de blastos en médula ósea del día +14 (11,6%) con EMR positiva post-inducción en 5/43 pacientes (11,6%). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) global obtenida con PETHEMA RI96 ha sido del 78,3%, siendo para LLA-T y B del 61,5% y 83% respectivamente (p=0.097). La tasa de recaída o no respuesta ha sido del 53,8% (7/13) para LLA-T frente al 15% (7/47) para LLA-B (p=0.003). El análisis descriptivo de factores de riesgo de recaídas dentro de las LLA-T no mostró diferencias en cuanto a sexo, edad, respuesta al tratamiento de inducción, EMR, ni cifra de leucocitos (p=0,28). Ninguna de las LLA-T de esta serie mostró infiltración SNC al diagnóstico y sólo una presentó derrame pleural. Con respecto al inmunofenotipo T entre los pacientes que recayeron o no, el subtipo predominante fué el tipo II en ambos grupos. El subtipo cortical (III) fué 1/7 en el grupo recaída/no respuesta frente a 2/6 en el grupo de no recaída. No hubo ningún inmunofenotipo early pre-T y expresaban marcadores mieloides (CD13, CD33) 1/6 (16,6%) en el grupo de recaída/no respuesta y 3/6 (50%) entre las no recaídas.

Conclusiones: Los resultados globales obtenidos con el protocolo PETHEMA RI96 en nuestra serie son similares a los publicados por el grupo

de trabajo (SLE 80% +/-6). La tasa de recaída fue significativamente mayor en los pacientes con inmunofenotipo T que B a pesar de una buena respuesta inicial al tratamiento lo que se traduce en una SLE significativamente inferior en comparación con el fenotipo B.

PC-135

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS DE LA LEUCEMIA AGUDA ASOCIADA A T(2;14)(Q22;Q32); ZEB2/BCL11B A PROPÓSITO DE 2 CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Cabrera Virgilio¹, Such Esperanza², Tarín Fabián¹, Avetisyan Gayane², Llop Marta², Sempere Amparo², Orduna María Teresa¹, Cobo Juana¹, López Silvia³, Del Cañizo María³, Ibáñez Mariam², Andreu Rafael², Barragán Eva², Sanz Miguel A², Marco Pascual¹, Cervera José²

¹Servicio de Hematología, Hospital General Universitario de Alicante, ²Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, ³Servicio de Oncología Infantil, Hospital General de Alicante

Introducción: Recientemente se ha confirmado que la contrapartida molecular de la translocación t(2;14)(q22;q32) es el reordenamiento ZEB2/BCL11B. Esta alteración se ha descrito en 4 casos de leucemia linfoblástica aguda T precoz y en un caso de leucemia mieloblástica aguda (M0) mostrando las características inmunofenotípicas comunes CD34+, CD33-, CD7+ y CD13+. A continuación se describen dos casos con la translocación mencionada revisando las características clínicas e inmunofenotípicas.

Pacientes: Caso 1 - Varón de 50 años diagnosticado en diciembre del 2000 de LMA-M0 con presentación hiperleucocitaria. Inmunofenotipo: CD34+, CD117+, CD13+, HLADR+, cyMPO-, CD7+, TdT+, CD33-, cyCD3-, cyCD79a-. Citogenética: 47,XY,t(2;14)(q21;q32),+4[12]. Todos los estudios moleculares fueron negativos. Al diagnóstico ingresó por fiebre y neumonía retrocardíaca falleciendo como consecuencia de complicaciones precoces a los 7 días del inicio del tratamiento de inducción; Caso 2 - Varón de 5 años diagnosticado en febrero del 2016 con leucocitosis de 19.630/ μ L y 80% de blastos de aspecto indiferenciado. El inmunofenotipo fue CD34+, CD117+, CD13+, HLADR+, cyMPO+, CD7+, TdT+, CD33-, cyCD3+ y cyCD79a por lo que fue diagnosticado de leucemia aguda con fenotipo mixto T/mieloide. El cariotipo fue 46,XY,t(2;14)(q21;q32)[9]/46,XY[2]. Todos los estudios moleculares fueron negativos. Por el contrario el reordenamiento ZEB2/BCL11B fue confirmado por PCR (el exón 2 de ZEB2 se une al exón 2 de BCL11B). Se inició tratamiento con protocolo SHOP-LMA-2007 obteniéndose RC pero con EMR persistente (0,022%) tras la 2ª inducción.

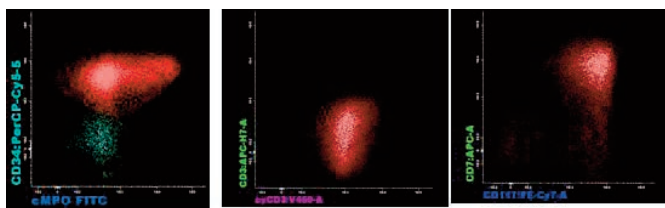


Figura 1. Población blástica CD34+, cyMPO+, cyCD3+, CD7+, CD117+.

Figura 1.

Resultados: La translocación t(2;14)(q22;q32) constituye una alteración citogenética característica de leucemias de fenotipo muy indiferenciado. Se trata de leucemias inmaduras de complicado diagnóstico, de estirpe T o mieloides, en las que destacan la expresión de CD34+, CD7+, CD13+, CD117+. La revisión de nuestros casos así como de la literatura, sugiere un predominio en varones y un comportamiento clínico agresivo. El reordenamiento molecular ZEB2/BCL11B no ha sido demostrado en todos los casos, si bien la inserción de los dominios funcionales de BCL11B bajo el control del promotor ZEB2 podría justificar el mecanismo leucemógeno de este gen de fusión.

Conclusiones: La translocación t(2;14)(q22;q32) y su contrapartida molecular ZEB2/BCL11B debe estudiarse en leucemias agudas indiferenciadas, de difícil clasificación por morfología e inmunofenotipo. Aunque la serie es corta, parecen relacionarse con un pronóstico desfavorable y un predominio de sexo masculino.

Estudio financiado por Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RD12/0036/0014); Instituto de Salud Carlos III PI13/01640, PT13/0010/0026 y PIE13/00046.

PC-136

LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE CON CAMBIOS RELACIONADOS CON MIELODISPLASIA: REVISIÓN DE 58 CASOS CONSECUTIVOS EN UN SOLO CENTRO (2001-2015)

Martín-Batista Silvia, Soria-Santabábara Beatriz, González-González Bernardo Javier, Martín-Santos Taida, Martín-Martín Alejandro, De Bonis Carolina, Arcas-Vega Remedios, Afonso Sandra, Esquivel Beatriz, Lakhwani Sunil, Rodríguez-Salazar María José, Hernández-García Miguel Teodoro, Raya Jose Maria
H.U. de Canarias, La Laguna (Tenerife) y Universidad de La Laguna

Introducción: La leucemia aguda mieloides con cambios relacionados con mielodisplasia (LAM-Md, OMS 2008), incluye casos con al menos un 20% de blastos en sangre o médula ósea y además: (1) morfología displásica en =50% de los precursores de dos o más líneas hematopoyéticas, y/o (2) el antecedente de síndrome mielodisplásico (SMD) o mielodisplásico/mielo proliferativo (SMD/SMP), y/o (3) la existencia de alteraciones genéticas específicas relacionadas con mielodisplasia. Se trata de una entidad heterogénea definida por características morfológicas, genéticas y clínicas. Nuestro objetivo fue analizar las características principales de pacientes afectados de LAM-Md en nuestro centro.

Métodos: Estudiamos retrospectivamente todos los casos de LAM-Md atendidos entre 2001-2015. Entre los datos recogidos se encontraban sexo, edad, antecedente de SMD o SMD/SMP, hemograma, LDH sérica, características del aspirado medular, citogenética, inmunofenotipo (citometría de flujo), tratamiento, respuesta al mismo, supervivencia global y mortalidad. El análisis estadístico se realizó con un paquete SPSS versión 17.0.

Resultados: Recogimos 58 pacientes con LMA-Md (mediana de edad 75 años y extremos 23-90; varones 60%). Un SMD previo se observó en 43 pacientes (74%), con la siguiente distribución: citopenia refractaria con displasia multilineal, 22 casos (38%); AREB-1 ó AREB-2, 17 (29%); anemia refractaria, 3 (5%); y anemia refractaria con sideroblastos en anillo, 1 (1,7%). De acuerdo con los criterios OMS, anomalías citogenéticas suficientes para diagnosticar la LAM-Md se recogieron en 7 de 31 pacientes con cariotipo concluyente (22,6%). Un diagnóstico de LAM-Md basado sólo en hallazgos morfológicos se realizó en 9 pacientes (15,5%). Al diagnóstico en sangre encontramos: leucopenia en 53% y leucocitosis 28%; anemia 93% (macrocítica 30%); trombopenia 84%; pancitopenia 47%; LDH elevada en 42%. El inmunofenotipo más frecuente incluyó: HLA-DR (80% de los casos), CD34 (74%), CD33 (72%), CD13 (68%), CD117 (68%), CD38 (62%) y MPO (48%). Se encontraron algunas expresiones "aberrantes", la más frecuente CD7+ (34% de los casos), además de CD56+ (10%) y CD4+ (3%). En cuanto a tratamiento, el régimen de inducción "3 + 7" se aplicó en el 24% de los pacientes, 5-azacitidina en el 21%, y tratamiento paliativo en 55%. Nueve de los 14 pacientes (64%) que recibieron un esquema "3 + 7" obtuvieron remisión completa (cuatro siguen vivos), y sólo uno (8%) de los pacientes tratados con 5-azacitidina. Al cerrar este estudio, 52 pacientes (89,7%) habían muerto (supervivencia media de 14 meses, rango 0-60), y 6 aún estaban vivos tras 53 meses de seguimiento medio (rango 16-168). La edad media al diagnóstico de los supervivientes fue de 57 años, en comparación con 74 años de los que han muerto. Datos asociados con un mejor resultado fueron una menor edad (p=0,028), positividad para CD56 (p=0,005) y tratamiento intensivo (p=0,026).

Conclusiones: En nuestra experiencia, la LMA-Md se presenta principalmente en pacientes de edad avanzada y se asocia con un pronóstico desfavorable. La edad al diagnóstico y la probabilidad de recibir quimioterapia intensiva fueron factores determinantes del pronóstico, y los casos CD56-positivos exhibieron una tasa de mortalidad más baja que los negativos. Se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos y nuevas estrategias terapéuticas que mejoren los resultados.

PC-137

FACTORES PRONÓSTICOS EN LA LEUCEMIA LINFoblástica AGUDA T: ESTUDIOLABORATIVO DEL COMITÉ BIOLÓGICO DEL GRUPO DE LEUCEMIAS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATO-ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA (SHOP)

Vega García Nerea¹, Torredell Burriel Montserrat², Jiménez Velasco

Antonio³, Ortega Blanco Margarita⁴, Abad Acha Lorea⁵, Pratorcorona Canela Marta⁶, Muñoz Marín Luz⁷, Malatesta Roberta¹, Calvente Rubio Lourdes¹, Català Temprano Albert⁸, Berrueco Moreno Rubén⁸, Ruiz Llobet Anna, Estella Aguado Camino¹, Trabazo del Castillo María¹, Alonso Saladríguez Anna¹, Mesegué Medà Montserrat¹, Pascual Martínez Antonia⁹, Lassaletta Atienza Álvaro¹⁰, Badell Serra Isabel¹¹, Pisa Gatell Sandra¹², Velasco Arribas María Rosario¹³, Dapena Díaz José Luis¹⁴, Rives Solà Susana⁸, Ramírez Orellana Manuel⁵, Camós Guijosa Mireia²

¹Laboratorio de Hematología, Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Esplugues de Llobregat, ²Laboratorio de Hematología, Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Esplugues de Llobregat, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, ³Laboratorio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Carlos Haya, Málaga, ⁴Unidad de Citogenética, Departamento de Hematología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, ⁵Laboratorio de Hematología, Hospital Niño Jesús, Madrid, ⁶Laboratorio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, ⁷Laboratorio de Hematología, Hospital Parc Taulí, Sabadell, ⁸Hematología Pediàtrica, Servicio de Hematología y Oncología, Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Esplugues de Llobregat, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, ⁹Departamento de Hematología, Hospital Carlos Haya, Málaga, ¹⁰Departamento de Hematología y Oncología, Hospital Niño Jesús, Madrid, ¹¹Departamento de Hematología Pediàtrica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, ¹²Departamento de Hematología Pediàtrica, Hospital Parc Taulí, Sabadell, ¹³Departamento de Hematología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, ¹⁴Departamento de Hematología y Oncología Pediàtrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

Introducción: En la leucemia linfoblástica aguda T (LLA-T), el pronóstico de las mutaciones en *NOTCH1*, *FBXW7*, *PTEN* y *RAS*, la expresión de antígenos mieloides o la presencia de alteraciones en el número de copias (CNAs) de ciertos genes, es aún controvertido.

Objetivos: Analizar el valor pronóstico de mutaciones, CNAs y expresión de antígenos mieloides en una serie de 77 pacientes pediátricos con LLA-T.

Métodos: Pacientes pediátricos diagnosticados de LLA-T, tratados en diferentes hospitales españoles según protocolos de la Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediàtrica (SEHOP) y PETHEMA (2001-2016). Analizamos las mutaciones en *NOTCH1*, *FBXW7*, *PTEN*, *NRAS* y *KRAS* por secuenciación Sanger y las CNAs mediante MLPA (SALSA-P383 T-ALL) y el software Coffalyser (MRC-Holland).

Resultados: incluímos 77 pacientes (70% varones, edad mediana 6,7 años (rango 0,3-15,4)) con una mediana de leucocitos de $64,9 \times 10^9/L$ (rango 1,1-588) al diagnóstico. El fenotipo fue cortical en 29/39 casos y 4 se clasificaron como *early T precursor*. Observamos la expresión de antígenos mieloides (CD13 y/o CD33) en 5/39 pacientes. En los 56 pacientes analizados hasta el momento, observamos mutaciones en *NOTCH1* (n=23, 41%), en *FBXW7* (n=9, 16%) y en *NRAS* (n=5, 9%). En global, hallamos mutaciones en *NOTCH1/FBXW7* en 28 pacientes (50%). Ocho pacientes presentaron mutaciones y/o deleciones en *PTEN* (*PTEN*^{abn}). Por MLPA, 46 de los 57 casos analizados presentaron =1 CNAs (81%): las deleciones de *CDKN2A/B* fueron las más frecuentes (n=39, 68%), 25 casos en homocigosis (*CDKN2A/B*^{homo}). También observamos deleción en *MLLT3* (n=9) y en *CASP8AP2* (n=5); CNAs en *LEF1* (deleción, n=5; amplificación, n=1), en *EZH2* (deleción n=3, amplificación n=1) y duplicaciones de *MYB* (n=4). Se detectó el gen de fusión *NUP214/ABL* en 3 casos. *CDKN2A/B*^{homo} se asoció con hiperleucocitosis (p=0,001). Tras una mediana de seguimiento de 3 años (rango 0,09-14,24), 12 pacientes recayeron y 14 murieron. La supervivencia global (SG) a los 5 años fue del 70±7%. Tras la inducción, todos los pacientes alcanzaron la remisión completa morfológica y detectamos niveles de enfermedad mínima residual (=0,01%) en 7/29 casos. Se realizó un trasplante alógeno en 11/60 pacientes. En el análisis univariante se observó una mejor SG para los pacientes con fenotipo cortical (92±5% vs 55±10%, p=0,017) y peor SG para aquellos con mutaciones en *FBXW7*, *NRAS* y/o *PTEN* (*FBXW7*^{mut}/*NRAS*^{mut}/*PTEN*^{abn}) (49±14% vs 78±8%, p=0,03). En el análisis multivariante, el fenotipo cortical y *FBXW7*^{mut}/*NRAS*^{mut}/*PTEN*^{abn} mantuvieron su significación estadística (HR 0,2 IC95% 0,04-0,89, p=0,036 y HR 3,6, IC95% 1,2-10,8, p=0,021, respectivamente).

Conclusiones: En nuestra serie, el fenotipo cortical y la presencia de alteraciones en los genes *FBXW7*/*NRAS*/*PTEN* tuvieron un impacto pronóstico sobre la SG. Nuestros resultados, de confirmarse en una serie más

amplia, podrían utilizarse para una mejor estratificación en la LLA-T.

PI12/2417, PN I+D+I, ISCIII (SGE, FIS), CIBERER, AMPLE, Fundaciones AECC, Unoentrecienmil, Sandra Ibarra, Cris contra el cáncer, Asociación Pablo Ugarte, "Força Miquel", "Candela" y "Mua".

PC-138

EMR INMUNOLÓGICA REDEFINE PRONÓSTICO EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA AGUDA SOMETIDOS A ALO-TPH EN PRIMERA REMISIÓN COMPLETA

Martínez Losada Carmen, García Torres Estefania, Serrano Lopez Josefina, Martín Calvo Carmen, Rojas Contreras Rafael, Tabares Carrasco Salvador, Sánchez García Joaquín

Servicio de Hematología. IMIBIC. Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba.

Introducción: El objetivo de los estudios de la EMR en pacientes con leucemia aguda es evaluar la carga leucémica residual y detectar la recaída temprana. En la LAL, se ha mostrado una fuerte correlación entre la EMR y la recaída de la enfermedad, mientras que en la LAM esta relación es controvertida.

Objetivos: Evaluar la EMR, tras la inducción y pre-trasplante, y su valor pronóstico en la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

Métodos: Se incluyeron 110 pacientes adultos diagnosticados de leucemia aguda (34 LAL y 76 LAM) que recibieron tratamiento quimioterápico intensivo, según protocolo PETHEMA vigente y Alo-TPH en 1º RC en nuestro centro (2005-2015). Se determinó de forma prospectiva la EMR tras RC morfológica post-inducción (EMRI) y pre-TPH (EMRpreTPH). La EMR se determinó por citometría de flujo multiparamétrica en FACS-Canto II, hasta adquirir 10.000 eventos con el fin de detectar fenotipos aberrantes con una sensibilidad de 10⁻⁴, considerando EMR+ =0.01.

Resultados: En la serie global con una mediana de seguimiento de 57 meses (8-135 meses), la SG-5a fue 63.5%±4.9% (63±6.1% vs ±63.3±8.6%, LAM vs LAL, p=NS). Las variables que se asociaron con una menor SG fueron: EMRI+ (50.3±10.3% vs 76.4±6.6%, p=0.03), EMRpre-TPH+ (30.2±11.8% vs 81.3±5.8%, p<0.001), EMRI+/EMRpre-TPH+ (24.8±12.5% vs 76.3±7%, p<0.001). En el análisis multivariante los pacientes con EMRpreTPH+ presentan 5 veces más riesgo de fallecer [HR 4.878 (IC 95% 2.118-11.236) p<0.001]. La SLE fue del 76±4.6% (73.3±5.8% vs 82±7.4%, LAM vs LAL, p=NS). La EMRI+ 62.4±11.8% vs 85±5.7%, (p=0.007), EMRpre-TPH 43.7±15% vs 89.1±4.7%, (p<0.001), EMRI+/EMRpre-TPH 37.4±17% vs 85.9±5.9%, (p<0.001). En el análisis multivariante, los pacientes con EMRpreTPH+ presentan 6 veces más el riesgo de recaer [HR 5.973 (IC 95% 2.026-17.613) p<0.001]. No mostró significación estadística la edad, número de ciclos para alcanzarla RC, número de leucocitos ni grupo de riesgo citogenético/molecular tanto para la SG ni SLE. Al evaluar el subgrupo LAM, la variable EMRpre-TPH se mantiene como mayor significación estadística en el análisis multivariante, tanto para la SG [HR 8.05 (IC 95% 2.119-30.611) p<0.001] como para la SLE [HR 10.605 (IC 95% 2.119-51.146) p=0.001]. Aunque los pacientes con alteraciones citogenéticas/moleculares de alto riesgo tienen con mayor frecuencia EMR+preTPH (58.8% vs 21.9%, alto vs int/bajo; p=0.01), no se mantiene como variable independiente en el análisis multivariante. Asimismo, la SLE en pacientes con LAM fue mayor en aquellos con EMRpreTPH- (87.4±8.4% vs 28.2±19.3%, p<0.001), así como en LAL con EMRpreTPH- (84±8.5% vs 40±29.7%, p=0.05). Otros factores post-TPH como tipo de acondicionamiento y de donante, profilaxis del EICH, origen de los progenitores y presencia de EICHa severo no mostraron relación estadística con la recaída, mientras que EICH crónico sí (p<0.001).

Conclusiones: La detección de EMR por CMF en pacientes adultos con leucemia aguda tanto LAM como LAL sometidos a Alo-TPH en 1º RC contribuye a redefinir el pronóstico de la enfermedad y la calidad de la respuesta en el momento del TPH constituye una herramienta indispensable en el manejo clínico y toma de decisiones de estos pacientes.

PC-139

COMPARACIÓN DE LOS ANÁLISIS GENÓMICOS EN 5 PACIENTES ADULTOS CON LAL DE PRECURSORES B EN EL DIAGNÓSTICO Y EN LA RECAÍDA

Ribera Jordi¹, Mallo Mar¹, Zamora Lurdes², Solanes Neus¹, Guardia Ramon³, Mercadal Santiago⁴, Escoda Lourdes⁵, Nomdedeu Josep⁶, Pratorcorona Marta⁶, Esteve Jordi⁷, Martínez-López Joaquín⁸, Tormo Mar⁹, Joaquín Sánchez¹⁰, Ruiz Rocío¹, Morán Erica¹, Cabezón Marta²,

Marcé Silvia², Domínguez Diana, Granada Isabel¹, Juncà Jordi, Genescà Eulàlia¹, Millà Fuensanta², Feliu Evarist², Solé Francesc², Ribera Josep Maria²

¹Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, ²Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras-ICO Hospital Germans Trias i Pujol, ³ICO-Hospital Josep Trueta, ⁴ICO-Hospital Duran i Reynals, ⁵ICO-Hospital Joan XXIII, ⁶Hospital de Sant Pau, ⁷Hospital Clínic de Barcelona, ⁸Hospital Doce de Octubre, ⁹Hospital Clínic de Valencia, ¹⁰Hospital Reina Sofía

Introducción: Las nuevas plataformas de arrays y de secuenciación de nueva generación han permitido constatar que la LAL es una neoplasia muy heterogénea. Estas tecnologías se han aplicado con éxito en numerosas series de pacientes en el momento del diagnóstico. Sin embargo, la experiencia en series en recaída es limitada. Dada la elevada incidencia de recaídas en la LAL y su pronóstico tan desfavorable, el objetivo de este trabajo fue analizar los cambios genéticos responsables de la resistencia al tratamiento y progresión de la LAL.

Métodos: Se han analizado muestras pareadas de diagnóstico y recaída de médula ósea de 5 pacientes adultos con LAL de progenitores B (LAL Ph+ (n=2), cariotipo normal (n=1), t(1;19)(q23;p13) (n=1) y t(8;13)(p21-22;q12)(n=1)). La identificación de Copy Number Alterations (CNA) se ha realizado mediante SNP arrays de Affymetrix (chips Cytoscan HD) y el análisis de deleciones y duplicaciones con el programa ChAS (Cytoscan HD). Solo se consideraron pérdidas o ganancias verdaderas aquellas con un tamaño igual o superior a 10 Kb y 25 marcadores.

Resultados: Se observó un claro aumento de la complejidad de los cariotipos en el momento de la recaída, así como una mayor inmadurez (CD34, CD123, TdT), expresión aberrante de marcadores mieloides (CD13, CD15, CD33) y pérdida de marcadores linfoides (CD10, CD19, CD20, CD22) en el clon recidivante de 2/5 pacientes. En cuanto a las CNA, todas las muestras en recaída estaban genéticamente relacionadas con las del diagnóstico (origen clonal común), ya que compartían CNA comunes con dicho clon y, al mismo tiempo, habían adquirido o perdido otras CNA (origen en un clon ancestral). Las CNA afectaron a vías de señalización implicadas en la diferenciación de los linfocitos, ciclo celular, apoptosis y resistencia a fármacos, entre otras. Así, se observaron deleciones del gen *CDKN2A/B* en 4/5 muestras en recaída así como otras alteraciones implicadas en la vía de *TP53*. La pérdida de 11q21q24.2 se observó en 2 muestras en recaída. Dicha región constituye un cluster importante en la inducción de la apoptosis (*BIRC2/3*, *CASP1/4/5/12*, *ATM*, *BTG4*). Otro evento recurrente (4/5 pacientes) fue la adquisición de CNA que confieren características de células *stem* hematopoyética (*EGR1*, *USP16*). También se detectaron CNA recurrentes en genes que codifican para transportadores de fármacos ABC y genes implicados en resistencia a agentes quimioterápicos administrados en pacientes de LAL (*PRKDC*, *RUNX1T1*) (4/5 pacientes). Finalmente, se identificaron CNA relacionadas con la vía PI3K/Akt y C-MYC en todas las muestras de recaída, todas ellas favoreciendo la activación y/o la expresión de genes implicados en esta vía.

Conclusiones: El análisis mediante SNP arrays es una técnica altamente informativa para la identificación de alteraciones genéticas relacionadas con la progresión de la LAL. El análisis sistemático de muestras en recaída puede contribuir a la identificación de nuevos tratamientos específicos para cada paciente en función de su patrón de CNA (terapia personalizada).

PC-140

EXPERIENCIA EN UN SOLO CENTRO EN LA NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES BLÁSTICAS: RESULTADOS FAVORABLES TRAS TRATAMIENTO INTENSIVO TIPO LEUCEMIA LINFOLÁSTICA AGUDA

Mozas Pablo¹, Baumann Tycho¹, Baliu-Piqué Carola², Dlouhy Iván¹, García Adriana³, Rovira Montserrat¹, Villamor Neus⁴, Colomer Dolores⁴, Estrach Teresa², Esteve Jordi¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Clínic de Barcelona, ²Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, ³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona, ⁴Unidad de Hematopatología, Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: La neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB) es una enfermedad oncohematológica muy infrecuente con marcado tropismo cutáneo y medular. Independientemente de la presentación inicial, su curso clínico es agresivo. Su diagnóstico puede plantear dificultades y requiere una demostración clara del fenotipo característico. No existe consenso en cuanto al tratamiento óptimo; la du-

ración de la respuesta a la quimioterapia acostumbra a ser corta y el pronóstico a largo plazo es malo. Por ello, se propone, en los enfermos candidatos, la administración de tratamiento intensivo tipo leucemia aguda y la consolidación con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH), aunque la evidencia existente es limitada.

Métodos: Estudio retrospectivo de 9 pacientes diagnosticados de NCDPB en un solo centro. 6 hombres y 3 mujeres, edad mediana: 49, rango de edad: 15 a 81, diagnosticados entre 1999 y 2015. Se recogieron los principales datos iniciales, el tratamiento y la evolución.

Tabla 1.

| Caso | Edad (años) / Sexo | Afectación | | | | | Tratamiento inicial | Respuesta al tratamiento inicial | AloTPH mieloablativo | Situación de la enfermedad en el momento del TPH | Recaída | Supervivencia (meses) / Estado |
|------|--------------------|------------|------------|------------------|----|-----|---------------------|----------------------------------|----------------------------|--|--------------------------------|--------------------------------|
| | | Cutánea | Ganglionar | MO | SP | SNC | | | | | | |
| 1 | 49 / M | + | - | + (18%) (ND) | - | - | LLA | RC | Si de hermano HLA idéntico | RC1 EMR+ (0.6%) | No | =125 / RC |
| 2 | 42 / M | + | + | + (9%) | - | - | LLA | RC | Si de DNE 10/10 | RC1 | No | =77 / RC |
| 3 | 65 / F | + | - | - | - | - | LLA | RC | No | - | No | =72 / RC |
| 4 | 73 / M | + | - | + (ND) (21%) | - | - | CHOP | Refractario | No | - | - | 16 / Fallecido |
| 5 | 55 / M | + | + | + (91%) (85%) | - | - | LLA | RC | No | - | Si a los 16 m | 11 / Fallecido |
| 6 | 21 / F | - | + | + (96%) (49%) | - | - | LLA | RC | Si de DNE 5/5 | RC1 EMR- | No | =61 / RC |
| 7 | 17 / F | + | - | - | - | - | LLA | RC | Si de DNE 10/10 | RC1 EMR- | No | =13 / RC |
| 8 | 15 / M | + | + | + (masiva) (69%) | - | + | LLA | RC | Si haploidéntico | RC2 EMR- | Si a los 16 m (SNC pre aloTPH) | =64 / RC |
| 9 | 81 / M | + | + | + | - | - | COP | Refractario | No | - | - | 10 / Fallecido |

Tabla 1. Descripción demográfica, clínica y terapéutica de la serie. Abreviaturas: MO: médula ósea; SP: sangre periférica; SNC: sistema nervioso central; DNE: donante no emparentado; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; aloTPH: alotrasplante de progenitores hematopoyéticos; M: masculino; F: femenino; LLA: leucemia aguda linfoblástica; CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; COP: ciclofosfamida, vincristina y prednisona; RC: respuesta completa; RC1: primera respuesta completa; EMR: enfermedad mínima residual; ND: no disponible; m: meses.

Resultados: En la tabla se detallan las principales características de los pacientes. Todos los pacientes excepto uno presentaban afectación cutánea; dos de ellos mostraban manifestación exclusiva de la piel. 7 pacientes tenían afectación de la médula ósea, 5 tenían afectación adenopática, y dos tenían afectadas todas las localizaciones mencionadas. En cuanto al inmunofenotipo, todos expresaban CD4, CD56 y CD123. 8 de los 9 pacientes expresaban los antígenos sanguíneos de célula dendrítica 2 y 4 (BDCA-2 y BDCA-4). Con respecto al tratamiento inicial, 7 pacientes fueron tratados con quimioterapia tipo leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B), mientras que los dos pacientes de edad avanzada recibieron quimioterapia tipo CHOP. Todos los pacientes tratados con esquema tipo LLA alcanzaron la remisión completa (7 de 7), mientras que ninguno de los dos tratados con CHOP presentó respuesta. Tras una mediana de seguimiento de 61 meses (rango 6-125 m), dos de los pacientes tratados intensivamente presentaron una recaída, a los 10 y 16 meses, medular y en SNC, respectivamente. Cinco de los 7 pacientes tratados con quimioterapia tipo LLA recibieron un aloTPH mieloablativo (uno de hermano HLA idéntico; uno haploidéntico y 3 de donante no emparentado (DNE) HLA idéntico en primera (n=4) o segunda (n=1) remisión completa. En la última evaluación, 6 de estos 7 pacientes se encuentran en respuesta, mientras que el paciente que presentó una recaída precoz falleció 11 meses después del diagnóstico. Así, la supervivencia global a 5 años fue del 65%, y del 83% en los 6 pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia intensiva y han completado 5 años de seguimiento.

Conclusiones: Aunque rara, la NCDPB debe sospecharse ante la presencia de lesiones tumorales en la piel que expresen CD4 y no otros marcadores linfoides, y deben expresarse el inmunofenotipo de células dendríticas plasmocitoides. En pacientes candidatos, la quimioterapia intensiva tipo LLA seguida de una consolidación con un aloTPH presenta resultados favorables, con una alta tasa de respuestas duraderas, aunque dicha observación debería confirmarse de forma prospectiva en un contexto necesariamente multicéntrico.

PC-141

NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES BLÁSTICAS. ESTUDIO RETROSPECTIVO

Yébenes Ramírez Manuel, Martínez Losada Carmen, Marí Jiménez Pilar, Álvarez Sánchez Ana Isabel, Díez López Gustavo, Vico Herrera Irene, Serrano Lopez Josefina, Tabares Carrasco Salvador, Casaño Sánchez Fco Javier, Sánchez García Joaquín

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. IMIBIC. Universidad de Córdoba.

Introducción: La neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB, ICD- 9727-3) es un tumor clínicamente agresivo que deriva

de los precursores de las células dendríticas plasmocitoides o células dendríticas tipo 2. En una rara entidad, cuya incidencia es desconocida, afectando preferentemente a piel (90% de los casos), médula ósea y ganglios linfáticos. Su pronóstico es infausto, con una mediana de supervivencia global de 12 a 14 meses.

Objetivos: El objetivo de nuestro trabajo es analizar retrospectivamente los pacientes diagnosticados de NCDPB en nuestro centro.

Métodos: Analizamos un total de 6 pacientes diagnosticados entre marzo 2008 y febrero 2016. Mediana de edad al diagnóstico 60 años, 83.3% varones. Mediana de leucocitos al diagnóstico: 6500/mm³ (3400-171000/mm³), hemoglobina 14.5g/dL (5.5-17.3g/dL), plaquetas 84500/mm³ (14000-228000/mm³). 4 pacientes presentaban afectación medular; mediana de blastos: 32% (20-79%) y sólo uno de ellos presentaba un cariotipo complejo. El 66,7% tenía afectación cutánea (imagen 1) y 9.1% con afectación extramedular distinta a piel (pancreática y testicular). Respecto a las líneas terapéuticas, 5 pacientes fueron tratados con quimioterapia intensiva: 3 Hiper-CVAD (ciclofosfamida/adriamicina/vincristina/dexametasona/metotrexato/ARA-C) 2 con SMILE (dexametasona, metrotexate, ifosfamida, L-asparaginasa y etopósido). Se realizó trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (ALO-TPH) en 4 pacientes, todos ellos de donante emparentado idéntico (DE) y en el 50% se sometieron a un acondicionamiento de intensidad reducida (AIR), 3 en situación de remisión completa y uno de ellos en remisión parcial. (tabla 1).

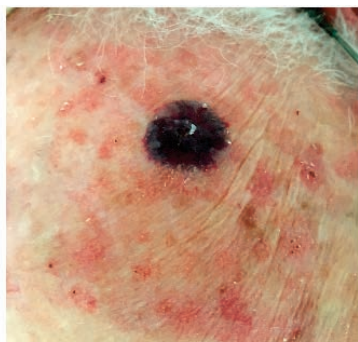


IMAGEN 1. LESIONES CUTÁNEAS

Figura 1.

Tabla 1.

| Paciente | Sexo | Edad | Riesgo Dco-MO | Afect. Piel | Tratamiento | ALO-TPH | Acondicionamiento | Recidiva | SG (meses) | Causa Extras. |
|----------|--------|------|---------------|-------------|-------------|---------|-------------------|----------|------------|---------------|
| 1 | hombre | 68 | 0 | SI | Hiper-CVAD | No | - | No | 94 | - |
| 2 | hombre | 42 | 20 | No | SMILE | SI | Mieloblástico | SI | 5 | Progresión |
| 3 | hombre | 61 | 44 | SI | Hiper-CVAD | SI | Intens. Reducida | No | 4 | Infección |
| 4 | hombre | 18 | 79 | No | SMILE | SI | Mieloblástico | SI | 8 | Progresión |
| 5 | mujer | 59 | 0 | SI | Hiper-CVAD | SI | Intens. Reducida | No | 11 | - |
| 6 | hombre | 81 | 45 | SI | Palativo | No | - | - | 0 | Progresión |

Tabla 1. Características clínicas.

Resultados: Con una mediana de seguimiento de 205 días (11-2878 días), la supervivencia global de nuestra serie es del 33.3%, correspondiendo a aquellos pacientes que sólo presentaban de forma aislada afectación cutánea. Ambos fueron tratados con esquema Hiper-CVAD (uno de ellos consolidado con ALO-TPH) y actualmente ambos en situación de remisión completa. El resto de pacientes: 2 de ellos presentaron una recaída de la enfermedad tras TPH con una mediana de 80 días, falle-

ciendo ambos por progresión de la enfermedad; 1 falleció durante el trasplante como consecuencia de una bacteriemia y 1 no llegó a recibir tratamiento con intención curativa.

Conclusiones: La NCDPB es una enfermedad con un pronóstico muy desfavorable, principalmente en aquellos pacientes con infiltración medular. Todos los pacientes deben ser tratados con regimenes de tratamiento intensivos, realizándose en aquellos que lo permitan, consolidación con TPH alogénico.

PC-142

QUIMIOTERAPIA INTENSIVA FRENTE A SEMI-INTENSIVA EN PACIENTES ADULTOS DE EDAD AVANZADA (55-65 AÑOS) CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA (LAL) SIN CROMOSOMA FILADELFIA (PH-NEG)

Ribera Santasusana Jose Maria¹, García Olga¹, Gil Cristina², Montesinos Pau³, Martino Rodrigo⁴, González Campos José⁵, Mercadal Santiago⁶, Barba Pere⁷, Tormo Mar⁸, Bermúdez Arancha⁹, Bergua Juan¹⁰, Guàrdia Ramon¹¹, Bernal Teresa¹², Martínez María Pilar¹³, García Belmonte Daniel¹⁴, López Aurelio¹⁵, Monteserín María Carmen¹⁶, Moreno María José¹⁷, Hernández Rivas Jesús María¹⁸, Vall-Llovera Ferran¹⁹, Escoda Lourdes²⁰, Cladera Antònia²¹, Hernández-Rivas José Ángel²², Lavilla Esperanza²³, Feliu Evarist¹

¹ICO-Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona). Institut de Recerca Josep Carreras (IJC) (Badalona). Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), ²Hospital General Universitari de Alicante, ³Hospital La Fe (Valencia), ⁴Hospital de Sant Pau (Barcelona), ⁵Hospital Virgen del Rocío (Sevilla), ⁶ICO-Hospital de Bellvitge (Bellvitge), ⁷Hospital Vall d'Hebron (Barcelona), ⁸Hospital Clínico Universitario de Valencia (Valencia), ⁹Hospital Marqués de Valdecilla (Santander), ¹⁰Hospital San Pedro Alcántara (Cáceres), ¹¹ICO-Hospital Dr. Trueta (Girona), ¹²Hospital Central de Asturias (Oviedo), ¹³Hospital Doce de Octubre (Madrid), ¹⁴Hospital La Zarzuela (Madrid), ¹⁵Hospital Arnau de Vilanova-València, ¹⁶Hospital Universitario de Getafe (Getafe), ¹⁷Hospital Virgen de la Victoria (Málaga), ¹⁸Hospital Universitario de Salamanca (Salamanca), ¹⁹Mútua de Terrassa (Terrassa), ²⁰ICO-Hospital Joan XXIII (Tarragona), ²¹Hospital Son Llàtzer (Mallorca), ²²Hospital Infanta Leonor (Madrid), ²³Hospital Lucus Augusti (Lugo)

Introducción: El tratamiento de los pacientes con LAL en la franja de edad de 55 a 65 años es difícil de estandarizar. La elección entre tratamiento intensivo y semi-intensivo se basa con frecuencia en las preferencias del paciente o del equipo médico. Son escasos los estudios que analicen específicamente el pronóstico de estos pacientes en función de la intensidad de la quimioterapia recibida.

Objetivos: Analizar y comparar las características basales, los resultados del tratamiento y el pronóstico de los adultos de 55-65 años con LAL Ph-neg incluidos en los protocolos intensivos para LAL de alto riesgo LAL-AR-03 (J Clin Oncol 2014; 32:1595-604) y LAL-AR-11 (Blood 2015; 126: 1333) con el semi-intensivo LAL-OLD07 (Leuk Res 2016; 41: 12-20) del grupo PETHEMA.

Tabla 1.

| | LAL AR-03/11 (n=46) | LAL OLD-07 (n=32) | P |
|---|---------------------|-------------------|-------|
| Muerte en inducción | 0 | 4/31* (13%) | 0.023 |
| Fracaso | 6/46 (13%) | 7/31* (23%) | 0.210 |
| RC | 40/46 (87%) | 20/31* (64%) | |
| Mortalidad relacionada con el tratamiento en RC | 9/40 (23%) | 2/20 (10%) | 0.307 |
| Recaídas | 17/40 (43%) | 15/20 (75%) | 0.017 |
| Duración de la RC, (mediana, IC95%), meses | 24.6 (19.6; 29.7) | 9.6 (4.6; 14.6) | 0.085 |
| Supervivencia global (mediana, IC95%), meses | 13.2 (0; 26.5) | 9.3 (5.5; 13.2) | 0.279 |

*1 paciente en inducción

Métodos: Los protocolos intensivos (LAL-AR-03 y LAL-AR-11) incluyen terapia de inducción y consolidación intensivas seguidas, en función del aclaramiento de la enfermedad residual, de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) con acondicionamiento mieloblástico siempre que sea posible. El protocolo semi-intensivo LAL-OLD07 incluye quimioterapia de inducción no-intensiva (con fármacos no genotóxicos), seguida de consolidación semi-intensiva y tratamiento de mantenimiento estándar; se permite efectuar alo-TPH con acondicionamiento de intensidad reducida en los pacientes con buen estado general tras la consolidación.

Resultados: Entre 2003 y 2015, 46 pacientes se trataron intensivamente y 32 semi-intensivamente. Excepto para la edad (intensivo: 58[55-65] a. vs semi-intensivo: 61 [56-65], $p=0.01$), las principales características clínicas y biológicas fueron comparables en los dos grupos. La mortalidad en inducción y la tasa de recaídas fueron más elevadas en el grupo semi-intensivo, con una tendencia a una duración de la remisión más corta. Sin embargo, no hubo diferencias en la probabilidad de supervivencia entre ambos grupos (Tabla 1). La tasa de realización de aloTPH fue baja en ambos grupos (8% vs 5%).

Conclusiones: Este estudio confirma el pronóstico desfavorable de la LAL Ph-neg en pacientes entre 55 y 65 años, independientemente de la intensidad de quimioterapia recibida. Cabe destacar la baja frecuencia de realización de aloTPH en estos pacientes, así como la alta mortalidad en consolidación. La tendencia a una mayor duración de la RC en los enfermos tratados intensivamente no se tradujo en una mayor probabilidad de supervivencia. Se precisan estrategias de tratamiento más eficaces en los pacientes con PAL Ph-neg de este grupo de edad.

Financiado en parte con la beca PI10/01417 del Fondo de Investigaciones Sanitarias, RD12/0036/0029 de RTICC, Instituto Carlos III, 2014SGR225(GRE), Generalitat de Catalunya, y una ayuda de la Fundación "La Caixa".

PC-143

INCIDENCIA E IMPACTO DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS INVASORAS (IFI) EN LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLÁSTICAS (LAL) DEL ADULTO

Martínez Carballeira Daniel, Dueñas Hernando Virginia, Ávila Idrovo Laura Francisca, Morais Brais Lucía Rita, Argüello Junquera María, Arias Fernández Tamara, Zanabali Al-Sibai Joud, Rodríguez González David, Solano Tovar Jackeline, Bernal del Castillo Teresa

Hospital Universitario Central de Asturias

Introducción: la incidencia de infecciones fúngicas invasoras (IFI) en leucemia aguda linfoblástica (LAL) es 6.5%. La IFI es un factor que incrementa la mortalidad, especialmente durante el tratamiento de inducción. La profilaxis antifúngica estándar es fluconazol. Debido a la aparición de hongos resistentes se están ensayando otros fármacos.

Objetivos: 1) Analizar la incidencia de IFI durante la inducción en LAL en un Hospital de referencia a lo largo de 12 años y los factores de riesgo para la misma. 2) Analizar eficacia y toxicidad de los fármacos antifúngicos 3) Analizar el impacto de la IFI en la supervivencia global (SG).

Métodos: pacientes diagnosticados de LAL y tratados en el Hospital Universitario Central de Asturias de acuerdo con los esquemas propuestos por el grupo PETHEMA. La profilaxis antifúngica fue decidida a discreción del médico a cargo del paciente. Las comparaciones univariantes entre las variables y el desarrollo de IFI se realizaron usando los test Chi cuadrado o T test según procediese. Los factores asociados con SG se estudiaron mediante regresión de Cox, calculándose los odds ratios (OR) con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados: desde el 1 de mayo de 2004 hasta el 31 de marzo de 2016, 61 pacientes recibieron tratamiento de inducción para LAL. La edad mediana fue 49 años (RIQ 28-61) y 52% fueron varones. Los esquemas de quimioterapia administrados fueron riesgo intermedio 16%, alto riesgo 38%, OLD/FRAIL 15%, LAL-PH en 26% y esquema Burkimab 5%. En 31% pacientes la citogenética fue normal y de mal pronóstico en 16%. Cinco pacientes (8%) presentaron afectación de SNC al diagnóstico. La mediana de días de neutropenia severa fue 18 (RIQ 12-26). La mediana de días de tratamiento esteroideo fue 28 (RIQ 15-36). Se indicó profilaxis antifúngica en 45 pacientes. De éstos, quince recibieron fluconazol, catorce itraconazol, tres voriconazol, trece anfotericina liposómica parenteral (5) o inhalada en combinación con una candina (8). La incidencia de IFI fue 9.8%. (6 pacientes) y fue decreciendo en el tiempo (10% hasta 2010 y 5% desde entonces). Los hongos causales fueron hongos filamentosos en 3 pacientes, quienes habían recibido profilaxis con itraconazol (2 pacientes) y fluconazol (un paciente). La toxicidad hepática fue más frecuente en pacientes que recibieron azoles de espectro extendido frente a otra profilaxis (47% vs 29% $P=NS$). En el análisis multivariante el único factor predictivo para el desarrollo de IFI fue la edad (OR 1.06[1.01-1.13], $P=0.009$). En el análisis de regresión de Cox la SG fue significativamente inferior en pacientes con afectación de SNC y aquellos que desarrollaron IFI (OR 10 [3.16-31.6], $P<0.0001$) y (OR 3.53 [1.05-11.86], $P=0.04$) respectivamente. En la figura se muestra SG en función de la existencia de IFI.

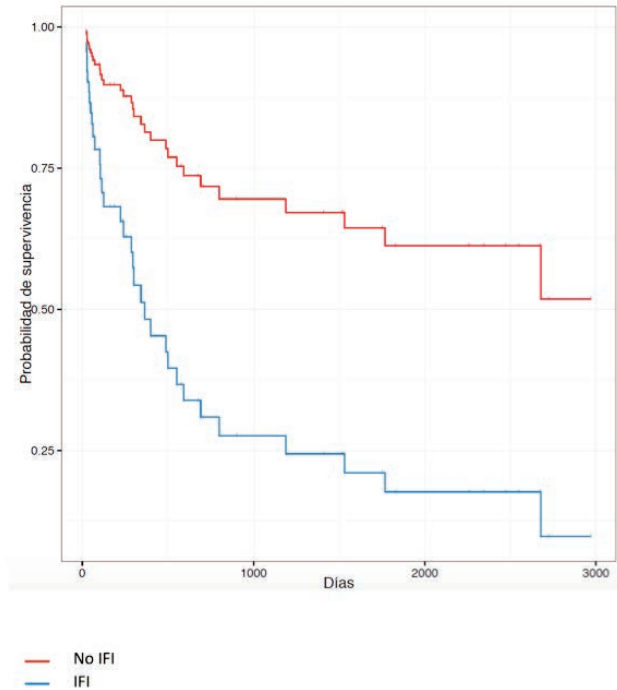


Figura 1.

Conclusiones: en nuestro centro la incidencia de IFI en LAL es baja y ha ido disminuyendo gracias a la utilización de profilaxis. Sin embargo, cuando ocurre, afecta drásticamente a la supervivencia, por lo que es recomendable utilizar profilaxis. El antifúngico de elección debe combinar una baja toxicidad y eficacia frente a hongos emergentes.

PC-144

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE LA PROFILAXIS ANTIFÚNGICA CON ITRACONAZOL FRENTE A POSACONAZOL EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

Rios Silvina Judith, Chen Liang Tzu Hua, Amigo Lozano Mariluz, Lopez Godino Oriana Jimena, Heras Fernando Inmaculada, Perez Ceballos Elena, Iniesta Lopez-Matencio Pastora, Vicente Garcia Vicente

Hospital Universitario Morales Meseguer

Objetivos: Comparar la eficacia de dos pautas de profilaxis antifúngica, itraconazol (ITZ) y posaconazol (PSZ), utilizadas de forma consecutiva en nuestro centro, en pacientes con leucemia aguda mieloblástica (LMA) sometidos a quimioterapia intensiva.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional en 85 pacientes entre enero/07 y Diciembre/15. El cambio de profilaxis antifúngica se produjo en Marzo/13. Ambos fármacos se utilizaron en solución oral. Todos los tratamientos se llevaron a cabo en habitaciones con aire filtrado.

Resultados: Se administró ITZ en 122 ciclos de quimioterapia y PSZ en 56. Las características de los pacientes se resumen en la tabla 1. Se empleó con más frecuencia quimioterapia de inducción con citarabina+idarubicina+etopósido en el grupo de ITZ y citarabina + idarubicina en el de PZL. No se encontraron diferencias entre otros aspectos clínicos. La incidencia de infección posible, probable y probada fue 14,8%, 3,3% y 1,6% para el ITZ y 19,6%, 5,4%y 3,6% para el PSZ. sin diferencias entre las dos pautas ($p=0,3$). La intolerancia oral fue causa de suspensión en 5 pacientes (8,9%) con PSZ y en ninguno con ITZ ($p=0,01$). Otras toxicidades fueron poco frecuentes sin diferencias entre ambas profilaxis (ITZ, 2,5% vs PSZ 1,8%; $p=0,77$). Hubo más pacientes en los que se inició tratamiento antifúngico empírico con ITZ, 31 (25,4%) vs 5 (8,9%) con PSZ ($p<0,05$). La duración media de la neutropenia fue mayor en el grupo que recibió PSZ (34,4 días vs 26,6; $p<0,05$). Falleció un paciente en cada grupo por infección fúngica ($p=0,51$). En cuanto a los aislamientos fueron: una funguemia por *Candida glabrata* y otra por *Candida sp* en el grupo de ITZ y una funguemia por *Candida parasilopsis* y una bronconeumonía por *Pacilomyces* en el de PSZ. Independientemente de la pauta

profiláctica empleada, no hubo diferencias en edad, tipo de quimioterapia administrado, tipo de tratamiento, duración de la neutropenia y existencia de infección bacteriana documentada entre los pacientes que desarrollaron una infección fúngica y los que no.

Tabla 1. Características de los pacientes.

| | Itraconazol n=122 | Posaconazol N=56 | p |
|--------------------------------------|----------------------|---------------------|-------|
| Sexo H/M, n(%) | 57 (46,7)/65 (53,3) | 27 (48,2)/29 (51,8) | 0,87 |
| Edad, media (rango) | 52,4 (20-75) | 54,1 (33-74) | 0,47 |
| Tipo de leucemia, n(%) | | | 0,057 |
| Primaria | 115 (94,3) | 48 (85,7%) | |
| Secundaria | 7 (5,7%) | 8 (4,3%) | |
| Esquema de quimioterapia, n(%) | | | <0,05 |
| Citarabina+ Idarrubicina+etopósido | 84 (68,8) | 1 (1,8) | |
| Citarabina+ Idarrubicina | 25 (20,5) | 44 (78,6) | |
| FLAG-IDA | 11 (9) | 11 (19,6) | |
| Citarabina altas dosis | 2 (1,7) | 0 | |
| Tipo de quimioterapia, n(%) | | | 0,88 |
| Inducción | 56 (45,9) | 25 (44,6) | |
| Consolidación | 42 (34,4) | 16 (28,6) | |
| Reinducción/Rescate | 24 (19,7) | 15 (26,8) | |
| Diabetes, n(%) | 26 (21,3) | 6 (10,7) | 0,06 |
| Hepatopatía previa, n(%) | 1 (0,8) | 0 | 0,68 |
| Obesidad, n(%) | 11 (9) | 9 (16) | 0,13 |
| Tratamiento crónico esteroides, n(%) | 2 (1,6) | 0 | 0,64 |

Conclusiones: En nuestra experiencia las pautas de profilaxis antifúngica con ITZ y PSZ han demostrado similar eficacia. Estos resultados, aunque observados en una serie de pacientes con LMA de forma retrospectiva, son de interés pues no apoyan los resultados previos que indican que posaconazol tiene una mayor efectividad y tolerancia que itraconazol.

PC-145

TERAPÉUTICA SEMI-INTENSIVA EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DEL PACIENTE NO ELEGIBLE PARA TERAPÉUTICA INTENSIVA - ANÁLISIS DE UN CENTRO

Sousa e Santos Paula¹, Viegas Erica², Mousinho Filipa¹, Madureira Brenda², Melamas Regina¹, Gomes Ana Paula¹, Falcão Fátima², Lima Fernando³

¹Servicio de Hematología Clínica, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, ²Servicios Farmacéuticos, Facultad de Farmacia de la Universidad de Lisboa, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, ³Servicio de Hematología Clínica, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Introducción: La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es una enfermedad del anciano y debido a la evolución demográfica a nivel mundial, se prevé un aumento significativo de los casos diagnosticados con características biológicas adversas, en un paciente considerado frágil. Las opciones terapéuticas (intensiva, semi-intensiva, baja intensidad, mejor terapéutica de soporte), representan un gran desafío para el cuerpo clínico, porque, si por una parte, la edad no debe ser una razón para subtratar, por la otra, es fundamental evitar la toxicidad excesiva debido a la mayor vulnerabilidad de esta población.

Objetivos: Evaluación de resultados de utilización de terapéutica semi-intensiva en pacientes con LMA.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo, que incluye pacientes ancianos con diagnóstico de LMA, según la clasificación de la OMS 2008, tratados con quimioterapia (QT) semi-intensiva (Fluga: fludarabina, g-csf, citarabina), entre abril de 2013 y febrero de 2016. Respuesta evaluada con criterios del International Working Group 2003. Estratificación de riesgo según la European LeukemiaNet. Performance Status según ECOG. Análisis de los datos con programa SPSS17.

Resultados: Fueron identificados 15 pacientes, de los cuales 7 fueron excluidos del análisis: tres porque fallecieron precozmente tres porque fallecieron precozmente (<15 días después de iniciar el primer ciclo), uno por alteración del protocolo después del primer ciclo, y tres porque están en tratamiento activo. De los 8 pacientes incluidos, la mediana de edades fue de 74.5 años (66-79), 62.5% con >70 años, 50% >=75 años y 62.5% de sexo masculino. De los pacientes analizados, 75% tenían LMA de nuevo, 12.5% LMA secundaria a SMD, 12.5% LMA secundaria a NMP-TE, 50% LMA sin maduración, 50% con displasia multilinea. La mayoría de los pacientes presentaban riesgo intermedio (62.5%), seguidos de 25% con riesgo desfavorable y 12.5% con riesgo favorable. La mediana

de hemoglobina, leucócitos y plaquetas fue respectivamente 8.3g/dL, 2.05 x10⁹/L e 110.5 x10⁹/L. Todos los pacientes, presentaron Test de Antiglobulina Directa negativo. El 50% presentaba blastosis periférica >20% y 75% blastosis medular >50%. Todos tenían PS<3. La comorbilidad más frecuente fue la cardiopatía hipotensiva (n=5). La complicación más frecuente fue la infecciosa (87.5%). Después del 1º, 2º y 3º ciclos de inducción las tasas de remisión completa (RC) fueron de 37.5%, 75% y 87.5%, las tasas de remisión parcial (RP) fueron de 50%, 25% y 12.5%, respectivamente. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 9.5 meses (5-28). Los 4 pacientes que recayeron obtuvieron RP después del 1º ciclo de inducción. La mortalidad fue de 62.5%. Las causas de muerte fueron: infección (n=2), progresión (n=2), tromboembolismo pulmonar (n=1). La mediana de supervivencia global (SG) fue de 20.4 meses (9.4-41.1). Todos los pacientes estaban vivos a los 6 meses y 75% a los 12 meses (n=6).

Conclusiones: Por el análisis de los resultados, la utilización de terapéutica semi-intensiva parece constituir una opción terapéutica válida para los pacientes no candidatos a QT intensiva. Serán necesarios estudios adicionales para evaluar la superioridad de la terapéutica semi-intensiva frente a la de baja intensidad o exclusivamente de soporte, siendo la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos una estrategia a adoptar.

PC-146

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON AGENTES HIPOMETILANTES (AHM) EN PACIENTES MAYORES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA (LAM)

Serna Pareja Angel, Paz Núñez Yizel, Silva Carreras F Gabriela, Arriero Álvaro, Jimenez-Barral Elena, Figuera Álvarez Ángela, Alegre Amor Adrián

Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Princesa

Los agentes hipometilantes (Azacitidina y Decitabina) son terapias poco agresivas, pero efectivas en leucemia aguda mieloblástica que se están introduciendo en la terapia de pacientes mayores que no tolerarían un esquema completo de quimioterapia intensiva. Sin embargo su uso óptimo no está definido, en cuanto al momento y fase de la terapia en que deben introducirse, dosis, duración y combinación con otros agentes. Se presenta un estudio retrospectivo en pacientes >65 años diagnosticados de Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM), en los que se compara la evolución de la enfermedad y supervivencia global en los casos tratados con agentes hipometilantes como mantenimiento en 1º RC tras quimioterapia de inducción, pacientes sólo tratados con quimioterapia de inducción, pacientes tratados con hipometilantes en primera línea o pacientes que sólo reciben tratamiento de soporte. Se incluyeron 30 pacientes >65 años, con diagnóstico de LAM en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario de La Princesa. Se dividió a los pacientes en un primer grupo global que recibieron quimioterapia de inducción tipo 3x7, incluyendo un primer subgrupo (Grupo 1, n=8, QT+AHM) que habiendo alcanzado 1 RC reciben tratamiento de mantenimiento con Azacitidina subcutánea u oral (en el seno de un ensayo clínico) y un segundo subgrupo (Grupo 2, QT, n=11) que sólo reciben quimioterapia de inducción, no seguida de mantenimiento. En el segundo grupo global se incluyen pacientes que no siendo candidatos a quimioterapia de inducción, por comorbilidades y ECOG, reciben tratamiento hipometilante en primera línea (Grupo 3, HMA, n=3) y un cuarto subgrupo (Grupo 4, n=8) que sólo recibirían tratamiento de soporte (BSC).

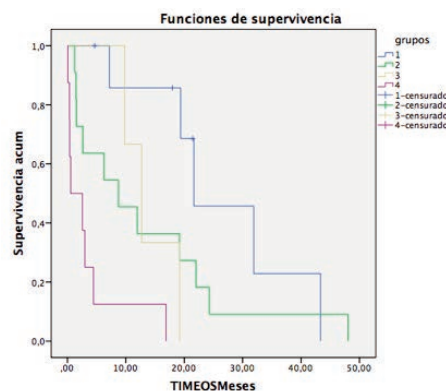


Figura 1.

Resultados: Las diferencias en supervivencia global de los pacientes a los 12 meses fueron estadísticamente significativos con una $p < 0,05$ para el log Rank, tanto entre los dos grupos globales (quimioterapia si o no), como entre los cuatro subgrupos, obteniendo mayor duración de la supervivencia en aquellos pacientes que recibieron quimioterapia de inducción e hipometilantes como mantenimiento en remisión. El porcentaje de obtención de Remisión Completa (RC) y duración de la misma fue también superior en esta cohorte.

Tabla 1.

| VARIABLES [Mediana (límite inferior-límite superior)] | COHORTE 1 (n=9) QT + A1M | COHORTE 2 (n=11) QT | COHORTE 3 (n=3) A1M | COHORTE 4 (n=8) BSC | COHORTE TOTAL (N=30) |
|---|--------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| LAM: | | | | | |
| • Novo | • 50% | • 54,5% | • 0% | • 12,5% | • 36,6% |
| • Secundaria a SMD | • 25% | • 27,3% | • 66,7% | • 75% | • 43,3% |
| • Secundaria a SMP | • 12,5% | • 9,09% | • 33,3% | • 0% | • 10% |
| • Secundaria a otras neoplasias y tto | • 12,5% | • 9,09% | • 0% | • 12,5% | • 10% |
| Edad (años): | 70 (68-74) | 70 (65-77) | 71 (67-73) | 80 (75-84) | 72 (65-84) |
| Sexo: | | | | | |
| • Mujeres | • 62,5% | • 63,6% | • 0% | • 37,5% | • 50% |
| • Hombres | • 37,5% | • 36,4% | • 100% | • 62,5% | • 50% |
| ECOG (puntuación: 0-4): | 1: 100% | 1: 90,9% 2: 9,1% | 1: 100% | 1: 62,5% 2: 37,5% | 1: 87,7% 2: 13,3% |
| % Blastos en MO al dx: | 63 (22-80) | 37 (20-87) | 24 (20-25) | 48 (20-80) | 38 (20-80) |
| Número de leucocitos al dx/mm ³ : | 9045 (1130-129980) | 12330 (2770-134580) | 21370 (1770-69190) | 17120 (1930-196340) | 12330 (1130-196340) |
| Riesgo citogenético: | | | | | |
| • Bajo | • 0% | • 0% | • 0% | • 0% | • 0% |
| • Intermedio | • 87,5% | • 82,8% | • 66,7% | • 87,5% | • 84,4% |
| • Alto | • 12,5% | • 18,2% | • 33,3% | • 12,5% | • 16,6% |
| Wheatley Risk Index: | | | | | |
| • Good | • 0% | • 0% | • 0% | • 0% | • 0% |
| • Standard | • 37,5% | • 9,1% | • 0% | • 0% | • 13,3% |
| • Poor | • 62,5% | • 91,9% | • 100% | • 100% | • 87,2% |
| Charlson Comorbidity Index: | 5 (4-15) | 5 (4-7) | 5 (4-7) | 6 (5-11) | 5 (4-15) |
| Tratamiento: | | | | | |
| • Inducción | • 100% | • 100% | • 100% | • 0% | • 73,3% |
| • Consolidación | • 25% | • 18,1% | • 0% | • 0% | • 13,3% |
| • Mantenimiento | • 100% | • 0% | • 33,3% | • 0% | • 20% |
| • Rescate | • 50% | • 45,4% | • 66,7% | • 25% | • 43,3% |
| HMA: | | | | | |
| • Azacitidina sc | • 62,5% | | • 66,7% | | • 23,3% |
| • Azacitidina vo vs Placebo | • 37,5% | | • 0% | | • 10% |
| • Decitabina | • 0% | | • 33,3% | | • 3,3% |
| Ciclos HMA: | | | | | |
| • Azacitidina sc | • 10 (2-19) | | • 10 (3-17) | | • 10 (2-19) |
| • Azacitidina vo vs Placebo | • 5 (4-15) | | • 0 (0-0) | | • 5 (4-15) |
| • Decitabina | • 0 (0-0) | | • 6 (6-6) | | • 6 (6-6) |
| % Remisión Completa (RC) [RC o RCp%]: | 100 | 54,5 | 33,3 | 0 | 50 |
| Duración RC (meses): | 15 (4-30) | 6 (1-21) | 4 (4-4) | 0 (0-0) | 8 (0-30) |
| Supervivencia global (meses): | 20 (4-43) | 8 (1-48) | 12 (9-19) | 1 (0-16) | 8,5 (0-48) |
| Días de hospitalización: | 51,5 (34-160) | 73 (38-180) | 107 (67-111) | 9,5 (0-26) | 49 (0-180) |

Conclusiones: El uso de agentes hipometilantes como tratamiento de mantenimiento, tras haber logrado la Remisión Completa con quimioterapia, es la mejor opción terapéutica en estos pacientes y se debería utilizar siempre que se pueda. En caso de pacientes no candidatos para quimioterapia, la segunda mejor opción terapéutica sería el uso de agentes hipometilantes como primera línea de tratamiento.

PC-147

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON 5-AZA EN PACIENTES CON LMA NO ELEGIBLES PARA TRATAMIENTO INTENSIVO CON RESPUESTA PARCIAL O COMPLETA TRAS QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN

Fernández Fernández Alfonso¹, Tormo Díaz Mar², Rios Herranz Eduardo³, Juan Marco M⁴ Luz⁴, Cuello García Rebeca⁵, De la Fuente Adolfo⁶, Serrano Lopez Josefina⁷, Medina Maria de los Ángeles⁸, Garcia Delgado Regina¹

¹Hospital Universitario Virgen de la Victoria, ²Hospital Clínico Universitario de Valencia, ³Hospital Universitario Virgen de Valme, ⁴Hospital Universitario Doctor Peset, ⁵Hospital Universitario Valladolid, ⁶MD Anderson Cancer Center, ⁷Hospital Universitario Reina Sofia, ⁸Hospital Costal del Sol

Introducción: La respuesta a la quimioterapia intensiva en pacientes ancianos se sitúa entre el 30 y el 50% en comparación con una respuesta entre el 80 y el 90% en pacientes menores de 55 años. En los pacientes ancianos la duración de la hospitalización es más larga, así como la mortalidad asociada al tratamiento, del 30%. Por tanto, tratar a estos pacientes únicamente con esquemas de quimioterapia estándar se asocia, en muchos casos, a una baja probabilidad de obtener resultados satisfactorios utilizar esquemas de intensidad reducida puede disminuir la super-

vivencia global (SG) y la supervivencia libre de evento (SLE). La introducción de agentes menos tóxicos y/o más eficientes puede asociados a esquemas de quimioterapia semiintensiva puede cambiar el curso de la enfermedad en este subgrupo de pacientes.

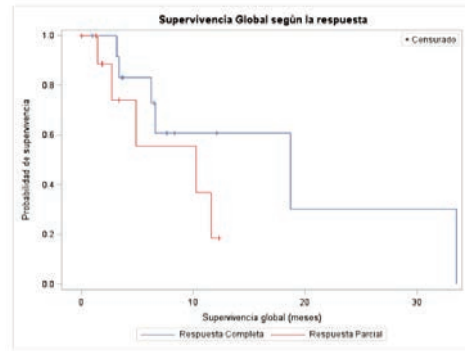


Gráfico 1: Respuesta según la supervivencia global.

Figura 1.

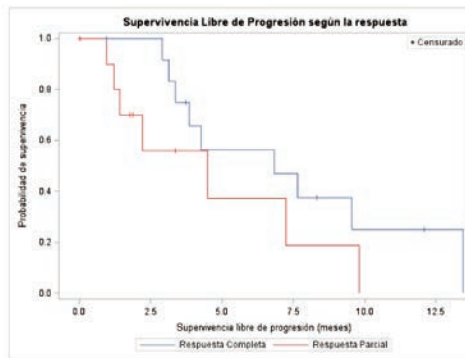


Gráfico 2: Respuesta según la supervivencia libre de progresión.

Figura 2.

Tabla 1.

| | |
|---|-------------------|
| Edad | |
| n | 28 |
| Media | 72,9 (3,8) |
| Mediana (Q1, Q3) | 74,0 (70,5, 76,0) |
| LMA primaria o secundaria | |
| Total no-missing | 28 |
| LMA de novo | 17 (60,7%) |
| LMA secundaria | 11 (39,3%) |
| LMA subclónica | |
| Total no-missing | 28 |
| LMA con anomalías genéticas características | 1 (3,6%) |
| LMA asociada a mielodisplasia | 10 (35,7%) |
| Neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento | 1 (3,6%) |
| Leucemia mielóide aguda no caracterizada | 16 (57,1%) |
| LMA no caracterizada | 16 |
| M0 (FAB) LMA | 3 (18,8%) |
| M1 (FAB) LMA | 4 (25,0%) |
| M2 (FAB) LMA | 1 (6,3%) |
| M4 (FAB) LMA | 3 (18,8%) |
| M5a-M5b (FAB) LMA | 4 (25,0%) |
| M6a-M6b (FAB) LMA | 1 (6,3%) |
| Respuesta tras 1 o 2 ciclos de quimioterapia de inducción | |
| Total no-missing | 29 |
| Respuesta completa | 17 (58,6%) |
| Respuesta parcial | 12 (41,4%) |
| Blastos al diagnóstico después de la quimioterapia de inducción (medula ósea) | |
| n | 26 |
| Media | 4,0 (3,5) |
| Mediana (Q1, Q3) | 3,0 (1,0, 6,5) |
| Leucocitos al diagnóstico después de la terapia de inducción (sangre periférica) | |
| n | 25 |
| Media | 4,79 (2,94) |
| Mediana (Q1, Q3) | 4,00 (2,50, 7,30) |
| LDR al inicio del tratamiento (Bioquímica) | |
| n | 27 |
| Media | 259,4 (130,9) |
| Mediana (Q1, Q3) | 212,0 (169, 339) |

Tabla 1. Características baseles.

Métodos: Se trata de un ensayo clínico fase II multicéntrico, con un único brazo de tratamiento en el que se han incluido pacientes con remisión completa o parcial tras 1 o 2 ciclos de quimioterapia de inducción con citarabina 100mg/m² y una antraciclina idarrubicina 10mg/m² citarabina y una antraciclina (esquema 5-2). El objetivo principal del estudio es determinar la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento con 5-aza en pacientes con LMA en RC o RP.

Resultados: Se han incluido 34 pacientes con las características descritas en la Tabla 1. La mediana de supervivencia global (IC del 95%) fue de

18,69 meses (3,31-33,5) y de 10,25 meses (1,4-) para los pacientes que alcanzaron una RC y RP respectivamente, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 6,83 (3,12-13,43) y de 4,5 (0,95 y 9,79) para los pacientes que alcanzaron una RC y RP respectivamente Gráficas 1 y 2. El régimen fue bien tolerado sin mortalidad en el primer y segundo ciclo. Los efectos adversos hematológicos mas frecuentes fueron neutropenia y trombopenia grado III/IV de 20 y 10% respectivamente. No se apreciaron EA no hematológicos GIII/IV.

Conclusiones: El tratamiento de mantenimiento con Azacitina es un régimen seguro y bien tolerado y los resultados preliminares demuestran datos muy prometedores en SG y SLE.

PC-148
IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON AGENTES HIPOMETILANTES SOBRE EL RIESGO DE INFECCION EN PACIENTES MAYORES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

Javier Karla, Costa Sofía, Ortíz Sebastián, Villegas Carolina, Otero María Teresa, Pérez Pedro, Linares Mariano, Luna Irene, López María, Roig Mónica, Collado Rosa, Sánchez Magdalena, De Miguel Alicia, Cerveró Antonio, Carbonell Félix

Hospital General Universitario de Valencia

Introducción: El tratamiento con agentes hipometilantes (HM) ha demostrado beneficio en la supervivencia de pacientes mayores con leucemia aguda mieloblástica (LAM) no candidatos a quimioterapia convencional. Sin embargo, disponemos de pocos datos sobre su influencia en la incidencia, características y evolución de procesos infecciosos.

Objetivos: Valorar el impacto del empleo de HM en pacientes con LAM comparado con un grupo de control con tratamiento de soporte (TS).

Métodos: Estudiamos 41 pacientes con LMA, 21 con TS diagnosticados entre 2000 y 2010 y 21 pacientes tratados con HM (16 Azacitidina y 5 Decitabina) diagnosticados entre 2011 y 2015. Se valoran las infecciones con ingreso hospitalario que requieren antibioterapia intravenosa: nº de infecciones por grupo y por mes de seguimiento, días de ingreso por infección durante el seguimiento, focalidad, documentación microbiológica y desenlace del cuadro.

Tabla 1.

| GRUPO | EDAD * | SEXO (H/M) | Neutrofilos (x 10 /L)* | Nº ingresos | Ingresos /mes * | % días ingreso* | Neutropenia+infecc. | Exitus |
|---------|--------|------------|------------------------|-------------|-----------------|-----------------|---------------------|--------|
| TS | 80 | 11/10 | 1,1 | 20 | 0,22 | 6,5% | 9/20 | 4/20 |
| HM | 77 | 14/7 | 0,9 | 7 | 0 | 0% | 3/7 | 4/7 |
| Valor p | 0,02 | 0,51 | 0,81 | 0,01 | 0,04 | 0,03 | 1 | 0,14 |

*mediana

| GRUPO | EDAD * | SEXO (H/M) | Neutrofilos (x 10 /L)* | Hb (g/L)* | Plaquetas (x10 /L)* | Nº ingresos | Ingresos /mes * | % días ingreso* |
|-------|--------|------------|------------------------|-----------|---------------------|-------------|-----------------|-----------------|
| TS | 80 | 11/10 | 1,1 | 91 | 76 | 20 | 0,22 | 6,5% |
| Hpm | 77 | 14/7 | 0,9 | 90 | 69 | 7 | 0 | 0% |
| p= | 0,02 | p=0,51 | p=0,81 | p=0,81 | p=0,74 | | p=0,04 | p=0,03 |

*mediana

| GRUPO | Nº ingresos | Ingresos /mes * | % días ingreso* | Infeccion + neutropenia | Neumonia | Gram + | Candida | Exitus |
|-------|-------------|-----------------|-----------------|-------------------------|----------|--------|---------|--------|
| TS | 20 | 0,22 | 6,5% | 9/20 | 6 | 1 | 0 | |
| Hpm | 7 | 0 | 0% | 3/7 | 4 | 1 | 1 | |
| | | p=0,04 | p=0,03 | | | | | |

Resultados: Los datos al diagnóstico se muestran en tabla1, siendo similares salvo un ligero incremento de la edad en el TS. Con una mediana de seguimiento de 4 meses en ambos grupos y una mediana de supervivencia superior en el grupo con HM (8 vs 4 meses, Log Rank: p=0,006), 15 pacientes en TS frente a 8 en tratamiento con HM presentaron al menos 1 episodio infecciosos grave, con un incremento significativo en el nº de ingresos por mes y en el% de días ingresados por infección (tabla 1). La incidencia acumulada del primer episodio infeccioso a 6 meses fue significativamente superior en TS (0,71; IC 95%: 0,44-0,87) frente a HM (0,36; IC 95%: 0,15-0,57) (T. Gray: p=0,03). Las infecciones más frecuentes fueron las respiratorias: 8 en TS y 4 en AgHPm con 6 y 4 neumonías respectivamente. El resto de episodios fueron de focalidad urinaria, 1 caso en cada grupo, de piel y partes blandas (1 en TS y 2 en HM) y 1 caso de sepsis (TS) y 9 sin documentación en el grupo de TS. Los germenés mas frecuentemente detectados fueron gram positivos (TS 4, HM 3), con 1 episodio por gram negativo en cada grupo y 1 por candida en TS. Cuatro episodios en el grupo de TS y 3 en el de HM fueron mortales.

Conclusiones: El tratamiento con HM reduce el número de episodios infecciosos en pacientes con LMA, y el tiempo de ingreso con respecto al TS, sin diferencias en las características de los procesos infecciosos entre ambos tipos de tratamiento.

PC-149
ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS EN RECAÍDA O CON AUMENTO DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN EL POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO

Santos Rodríguez Marisabell, Muñoz Ballester Julia, Sema María José, Sola María, Amigo ML, Pérez Ceballos Elena, Iniesta Pastora, Nieto José Bartolomé, De Arriba Felipe, Ortuño Francisco, Castilla-Llorente Cristina, Lozano María Luisa, López-Godino Oriana, Heras Inmaculada, Vicente Vicente

Servicio de Hematología y Oncología médica. Hospital universitario Morales Meseguer y centro regional de hemodonación. IMIB. Universidad de Murcia. Murcia.

Introducción: Pese a los avances de los últimos años en el trasplante alogénico (TPH) la recaída sigue siendo la principal causa de fracaso. El pronóstico de los pacientes en recaída post- trasplante es pobre y la mejor estrategia de tratamiento no está claramente establecida.

Métodos: Análisis retrospectivo de la primera recaída post-trasplante en las leucemias agudas (LA) tratadas en nuestro centro de enero 2006-enero 2015 considerando como tal cualquiera de las siguientes opciones: aumento de la enfermedad mínima residual (EMR) que supusiera algún cambio en el tratamiento inmunosupresor (IS), recaída morfológica >5% blastos o recaída extramedular (REM). El análisis estadístico se ha realizado mediante el programa SPSS v20.0.

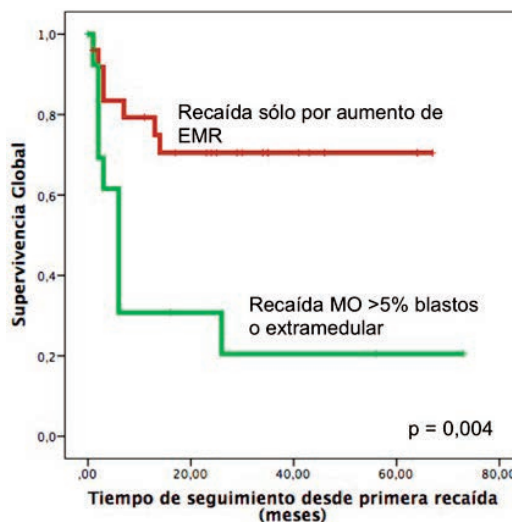


Figura 1.

Resultados: Del total de 153 TPH realizados, 77 (50%) correspondían a LA y 39 recaen (11 LLA / 28 LMA). Las características basales se resumen en la tabla 1. Con respecto al tipo de recaída, un 64% (25) fue sólo por aumento de EMR, 26% (10) >5% blastos y 10% (4) REM (+/-MO). La mediana de tiempo hasta la recaída fue de 3 meses (1-36); en todos los casos que continuaban con IS (33/39) se inició el descenso como primera opción terapéutica, llegándose a suspender con una mediana de 14 días (0-255) en todos menos uno. La actitud a la recaída fue: 14 (36%) sólo bajada de IS, 12 (31%) junto con QT, 4 (10%) con ILD, y en 9 (23%) QT+ILD. La estrategia difiere de manera significativa dependiendo del tipo de recaída, siendo mayoritaria en el grupo de EMR (13/25) sólo la bajada de IS (p=0,00). La QT más utilizada fue AZA (6) y FlagIda (5). Un 41% (16) desarrollaron enfermedad injerto contra receptor tras la suspensión de la IS causando el éxito en 4 (10%). 21/39 alcanzan RC con la 1ª línea, pero 12 (57%) vuelven a recaer. En 4 (10%) se realizó un 2º TPH. Los factores con impacto pronóstico favorable en la supervivencia global tras la primera recaída fueron: uso de acondicionamiento mieloablatoivo, recaída por EMR (imagen 1) y la estrategia inmunomoduladora (retirar IS + ILD) frente a citorreductora (retirar IS + QT +/- ILD), pero únicamente el acondicionamiento mieloablatoivo lo mantiene en el mul-

tivariante (p=0,024, HR0.25, IC95% 0.075-0.82). Los mismos factores influyeron para encontrarse vivo y en RC en el último seguimiento, pero en este caso en el multivariante tanto el acondicionamiento mieloablatoivo (p=0.006, OR 0.018, IC 95% 0.001-0.32) como recaer sólo con EMR (0.011,0.03, 0.002-0.6) mantuvieron la significación.

Tabla 1.

| Tabla 1: Características basales y del TPH pre-recida. | LMA (n=28) | LLA (n=11) | Total (n=39) |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|
| Mediana edad paciente | 48 años (10-67) | 17 años (13-38) | 38 años (10-67) |
| Mediana de tiempo desde el diagnóstico | 5 meses (3-67) | 8 meses (5-68) | 6 meses (3-68) |
| Mediana de leucocitos al diagnóstico (x10 ⁹ /µL) | 14620 (900-149000) | 13720 (3400-96700) | 14300 (900-149000) |
| Afectación extramedular | 2 / 7% | 3 / 27% | 5 / 13% |
| Citogenética | | | |
| • Bajo riesgo | 8 / 30% | 3 / 33% | 11 / 30% |
| • Intermedio | 17 / 63% | 5 / 56% | 22 / 60% |
| • Alto riesgo | 2 / 7% | 1 / 11% | 3 / 10% |
| Biología Molecular | | | |
| • ELU positivo | 4 / 14% | ----- | 4 / 10% |
| • BAALC elevado | 5 / 18% | ----- | 5 / 13% |
| • BCR/ABL | 2 / 7% | 1 / 11% | 3 / 8% |
| Mediana de N ^o líneas preTPH | 1 (1-4) | 2 (1-3) | 2 (1-4) |
| Tratamiento de 1 ^a línea: | | | |
| LMA | | | |
| • IdU/ArC | 14 / 51% | ----- | ----- |
| • IDCE | 12 / 43% | ----- | ----- |
| • Otros | 2 / 8% | ----- | ----- |
| LLA | | | |
| • Riesgo intermedio | ----- | 6 / 55% | ----- |
| • Alto riesgo | ----- | 1 / 9% | ----- |
| • Otros | ----- | 4 / 36% | ----- |
| RC 1 ^a línea | 22 / 79% | 7 / 63% | 29 / 75% |
| Mieloblastivo | 15 / 54% | 9 / 82% | 24 / 62% |
| Tipo acondicionamiento | | | |
| • CyTBI | 6 / 21% | 7 / 64% | 13 / 33% |
| • BuCy | 7 / 25% | 1 / 9% | 8 / 21% |
| • Falta | 11 / 40% | 1 / 9% | 12 / 31% |
| • Otros | 4 / 14% | 2 / 18% | 6 / 15% |
| Fuente SP | 23 / 93% | 10 / 91% | 36 / 92% |
| Mediana CD34 x10 ⁶ /Kg | 5.54 (2.3-12.6) | 5.32 (1.06-7.73) | 5.54 (1.06-12.6) |
| Tipo donante | | | |
| • DE | 20 / 72% | 7 / 64% | 27 / 69% |
| • DNE | 6 / 21% | 2 / 18% | 8 / 21% |
| • Haploidérmico | 2 / 7% | 2 / 18% | 4 / 10% |
| Situación de la enfermedad al TPH | | | |
| • 1 ^a RC | 17 / 61% | 6 / 55% | 23 / 59% |
| • >1 ^a RC | 6 / 21% | 4 / 36% | 10 / 26% |
| • No RC | 5 / 18% | 1 / 9% | 6 / 15% |
| EMR pre-TPH | | | |
| • <0.1% | 11 / 41% | 9 / 82% | 20 / 53% |
| • 0.1-0.9% | 11 / 41% | 2 / 18% | 13 / 34% |
| • >1% | 5 / 18% | 0 | 5 / 13% |
| Mediana día neutrófilos >0.5 (x10 ⁹ /µL) | 17 (13-30) | 16 (14-20) | 17 (13-30) |
| Mediana día plaquetas >20.000 (x10 ⁹ /µL) | 12 (9-32) | 12 (7-20) | 12 (7-32) |
| EICRa II-IV pre-recida | 11 / 39% | 7 / 63% | 18 / 48% |
| EICRe pre-recida | 5 / 18% | 2 / 18% | 7 / 18% |

Conclusiones: Pese a que las recaídas post-TPH continúan siendo un reto terapéutico con escasas opciones curativas, los pacientes en los que la primera manifestación es el aumento de la EMR tienen una mejor supervivencia, de ahí la importancia de desarrollar nuevas estrategias tanto de detección como de manejo de la EMR post-TPH para mejorar el pronóstico en este grupo de pacientes.

PC-150

INCIDENCIA, CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA EN PACIENTES ADULTOS. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA

Martínez Marín Amelia, Cabañas Perianes Valentín, Blanquer Blanquer Miguel, Rosique Cortina Pedro, Moya Arnao María, Fernández Poveda Elena, Labbadia Francesca, Salido Fíez Eduardo, Berenguer Piqueras Mercedes, Pérez López Raúl, García Candel Faustino, Rubio Tejero Antonio Ignacio, Sánchez Salinas Andrés, Monserrat Coll Jorge, Melero Amor Antonia, Ramón Mitat Alina, Moreno Belmonte María José, Gómez Espuch Joaquín, Azurmendi Funes María Luisa, Martínez García Ana Belén, García Hernández Ana, Funes Vera Consuelo, Cerezo Manchado Juan José, Moraleda Jiménez Jose María

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca-IMIB, Universidad de Murcia

Introducción: La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de leucemia mieloide aguda (LMA) con características clínicas y morfológicas peculiares. La presencia de la t(15; 17), generando el reordenamiento PML-RARα, confiriéndole particular sensibilidad al ácido transretinoico (ATRA) y al trióxido de arsénico (ATO), alcanzando respuestas completas (RC) en >90% de los pacientes.

Objetivos: Analizar la incidencia relativa de LPA en una serie de pacientes diagnosticados de LPA de novo o secundaria, y tratados en el HCUVA. Estudiar distintas variables y ver su impacto en el pronóstico de LPA en nuestro centro, así como analizar los resultados terapéuticos, en términos de tasas de RC, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

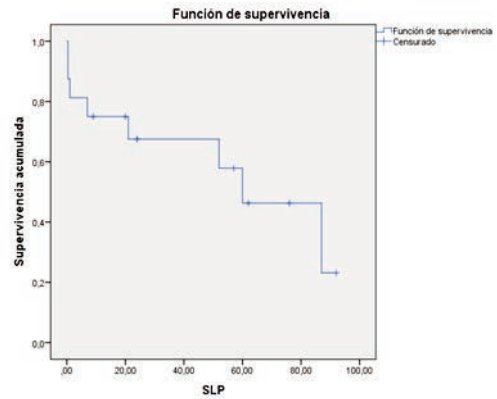


Figura 1.

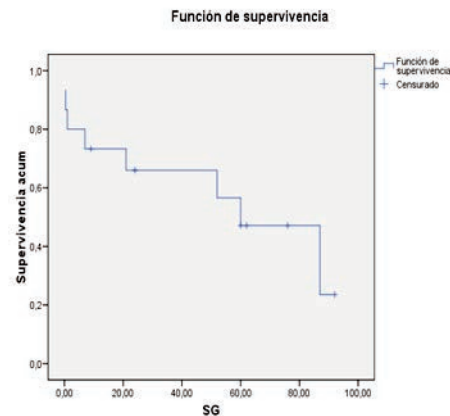


Figura 2.

Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo con cohortes históricas realizado en pacientes adultos con LPA tratados en el Área I de salud de Murcia entre 2006 y 2016. Se realizó análisis Kaplan-Meier para los eventos tiempo-dependientes.

Resultados: La incidencia anual de LMA fue 6,4/100000 habitantes/año. La LPA representó el 15% de las LMA. Se diagnosticaron 17 pacientes de LPA (14 varones, 3 mujeres) con edad mediana de 51,5 (21-83) años. Las LPA de novo fueron 15 (88%), y 2 (11,7%) fueron secundarias a neoplasia sólida tratada con quimioterapia. Se diagnosticó LPA M3 variante (micogranular) en un caso. En el SCORE pronóstico elaborado por el grupo PETHEMA-GIMEMA 4 pacientes eran de alto riesgo (23.52%), 9 de riesgo intermedio (52.9%) y 4 de bajo riesgo (23.52%). El 100% de los pacientes presentaban Dímero D elevado (>243ng/mL); 7 pacientes (41%) tenían hipofibrinogenemia (<276mg/dL) y 13 pacientes (76%) debutaron con síndrome hemorrágico. En 10 pacientes (59%) se siguió el esquema terapéutico PETHEMA 2005 y el PETHEMA 2012 en 7 (41%). De los pacientes tratados, 11 (64%) completaron el tratamiento y entraron en RC molecular, de los cuales recayeron el 18% (2; ambos en RC molecular tras rescate con ATO e intensificación con trasplante autólogo). En la inducción 8 pacientes presentaron síndrome infeccioso (47%), 7 Síndrome de ATRA (41%), 3 hepatotoxicidad (17,6%), 3 pseudotumor cerebral (17,6%) y uno trombosis (5,8%). No presentaron complicaciones 4 pacientes (23.5%). Un 23,5% (4) de los pacientes fallecieron en inducción (1 por hemorragia con enfermedad Rendu-Osler Weber concomitante, 1 por síndrome de lisis tumoral y 2 por progresión de la enfermedad). Un 23,5% (4) pacientes fallecieron por causa no hematológica; tres de ellos mayores de 60 años. (Un paciente con carcinoma microcítico de pulmón, otro con carcinoma epidermoide de pulmón, y dos pacientes por infarto agudo de miocardio en la Unidad de Cuidados intensivos). En nuestra serie, la SG fue de 60 meses y la SLP de 57 meses.

Conclusiones: Los datos de SG y SLP descrita en nuestra serie es menor con respecto a los datos de PETHEMA, lo cual podría estar relacionado con que no se incluyen pacientes que fallecen al diagnóstico y por nuestra tasa de pacientes con mortalidad no relacionada con la enfermedad.

PC-152

TERAPIA CON CÉLULAS NATURAL KILLER, ACTIVADAS Y EXPANDIDAS MEDIANTE IL-15/4-1BBL, EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA REFRACTARIA O EN RECAÍDA

Pérez-Martínez A¹, Bueno Sánchez D¹, González Martínez B¹, Corral Sánchez D², Fernández Casanova L³, Vela Cuenca M⁴, Valentín Quiroga J⁴, Carrasco Salas P⁵, Escudero López A⁵

¹Unidad de Hemato-Oncología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid, ²Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid, ³Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid, ⁴Grupo de Inmunidad Inmatura, Instituto de Investigación La Paz, Madrid, ⁵Departamento de Hemato-Oncología Molecular, Instituto de Genética Médica y Molecular, Madrid

Introducción: Las terapias actuales fracasan en la mayoría de los niños con leucemia refractaria o en recaída, lo que hace necesario el desarrollo de nuevas aproximaciones terapéuticas. La terapia celular supone un nuevo enfoque de tratamiento para estos pacientes. En este marco, las células leucémicas han mostrado su susceptibilidad al ataque por parte de las células Natural Killer (NK) activadas. Se presenta un trabajo de producción de células NK activadas y expandidas ex-vivo, a través de su estimulación con la línea celular K562 carente de antígeno leucocitario humano (HLA), genéticamente modificada para expresar el ligando 4-1BB e IL15, desarrollada en SJCRH (Memphis, TN); en el contexto de dos ensayos clínicos fase I/II para evaluar la seguridad y viabilidad de la terapia con células NK haploidénticas activadas y expandidas, en una población de niños con alta carga de tratamiento quimioterápico previo (EudraCT: 2012-005146-38 y EudraCT: 2012-000054-63).

Métodos: 21 niños con una media de edad de 12 años afectados de leucemia aguda (LA) (6 LA linfoblástica B; 8 LA linfoblástica T; y 7 LA mieloblástica) refractaria (11 de ellos después de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos) fueron tratados con quimioterapia de rescate seguida de infusión de células NK frescas activadas y expandidas (día 1), obtenidas a partir de sangre periférica de donantes haploidénticos, así como tres administraciones semanales de bajas dosis de IL-2 (días 1, 3 y 5). La quimioterapia de rescate se basó en el esquema Cy-Flu (4 pacientes); régimen basado en clofarabinas (7 pacientes); esquema FLAG-Ida (3 pacientes); o régimen basado en nelarabina (7 pacientes).

Resultados: Hasta la fecha, se han llevado a cabo 52 infusiones de producto celular NK con una media de 11.74x10e6 cél/kg, siendo todas ellas bien toleradas. 13 pacientes han completado el tratamiento, y 3 lo están recibiendo en la actualidad; otros 5 pacientes no pudieron completar la terapia debido a progresión de la enfermedad (n=2), o toxicidades derivadas de la quimioterapia (n=3). Entre los 13 pacientes que finalizaron el tratamiento, se objetivó la negativización de la enfermedad mínima residual en 6 de ellos, 5 alcanzaron remisión completa, y 2 sufrieron progresión de la enfermedad. Los 6 primeros pacientes recibieron un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, permaneciendo 4 de ellos libres de enfermedad con una media de seguimiento de 200 días post-trasplante.

Conclusión: la terapia mediante infusión de células NK frescas activadas y expandidas ha demostrado ser viable y segura en una población pediátrica altamente pretratada, siendo necesarios futuros trabajos de investigación en esta línea en pacientes con leucemia de alto riesgo.

se relacionan con la sensibilidad de líneas de LMA y blastos leucémicos a estos fármacos.

Métodos: Se utilizaron las líneas celulares de leucemia mieloide humana HL-60, MOLM-13, HEL y K-562 y blastos aislados de remanentes de aspirado de médula ósea obtenidos con fines diagnósticos. El efecto de citarabina e idarubicina sobre la viabilidad celular se determinó mediante el test de formazán tras 72 h de exposición a un barrido de concentraciones del fármaco. Los niveles de mRNA de los genes de interés se determinaron por RT-QPCR y se relacionaron con la respuesta a la quimioterapia de inducción.

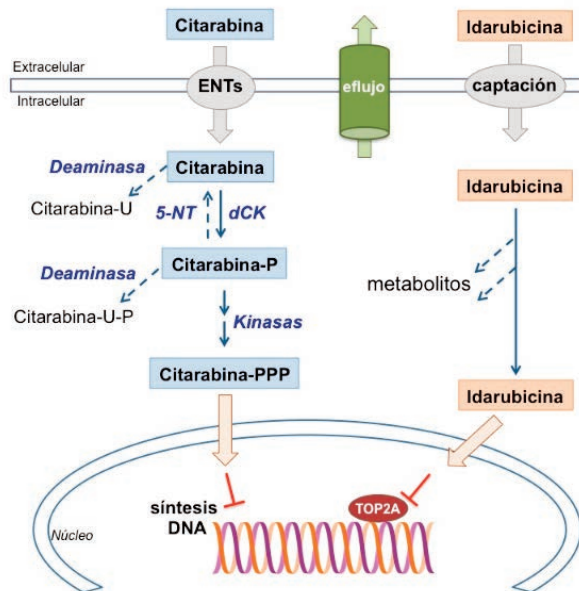


Figura 1.



Figura 2.

Resultados: El orden de quimiorresistencia de las líneas celulares, tanto a la citarabina como a la idarubicina, fue K-562>>HEL>MOLM-13>HL-60. Las células MOLM-13 presentaron los niveles más elevados de mRNA de los transportadores de nucleósidos equilibrativos (ENTs) (Figura 1), mientras que en las K-562 se encontraron los niveles de expresión más bajos. Con algunas diferencias, todas las líneas presentaron elevada expresión de MRP4 y MRP5; la expresión de MDR1 fue muy alta en las células HEL e indetectable en las células HL-60, mientras que la expresión de BCRP fue moderada en células HEL>K-562>HL-60>MOLM-13. Respecto a las enzimas implicadas en el metabolismo de nucleósidos (Figura 1), las células MOLM-13 presentaron los niveles más altos de mRNA de CDA, la enzima que metaboliza nucleósidos para generar metabolitos inactivos, mientras que la ratio más elevada de 5-NT/dCK que favorece una mayor concentración de metabolitos activos se encontró en las células más sensibles a la citarabina, es decir, HL-60 y MOLM-13. En los blastos leucémicos de pacientes con pobre respuesta a la quimioterapia de inducción se encontraron significativamente elevados los niveles de MDR1 y de 5-NT y disminuida la expresión de dCK comparado con los pacientes en remisión completa.

PC-153

PAPEL DE LA BAJA CONCENTRACIÓN INTRACELULAR DE FÁRMACO ACTIVO EN LA FALTA DE RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Rodríguez-Macías Gabriela¹, Briz Oscar², Sánchez-Abarca Luis I³, Herráez Elisa², Buño Ismael¹, Martínez-Laperche Carolina¹, Díaz-Martín José L¹, Marín José JG², Macías Rocío IR⁴

¹Servicio de Hematología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, ²Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM), IBSAL, Universidad de Salamanca, ³Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, ⁴Centro Nacional de Investigación Biomédica en Red para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd)

Introducción: La quimioterapia (QT) convencional fracasa en 2/3 de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA). Incluso cuando la QT de inducción consigue remisión, hasta un 60-70% de los pacientes recaen o progresan. El objetivo fue investigar si la baja concentración intracelular de fármaco activo determinada por cambios en la expresión de las proteínas transportadoras implicadas en la captación y la exportación de citarabina e idarubicina y de las enzimas responsables de su metabolismo

Conclusiones: Los niveles de proteínas transportadoras y enzimas del metabolismo de fármacos se correlacionan con la sensibilidad de células de leucemia mieloide aguda a la quimioterapia de inducción.

Financiación: Fundación Mutua Madrileña (Convocatoria 2015) y Junta de Castilla y León (BIO/SA52/15).

PC-154

ANÁLISIS TIEMPO DEPENDIENTE DEL IMPACTO DEL TRATAMIENTO POST-REMISIÓN SOBRE LA SUPERVIVENCIA EN LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA DE RIESGO GENÉTICO FAVORABLE (LAM)

Solano Tovar Jackeline, Argüello Junquera María, Fonseca Mourelle Ariana, Arias Fernández Tamara, Zanabilli Al-Sibai Joud, Ávila Idrovo Laura Francisca, Morais Bras Lucía Rita, Martínez Caballeira Daniel, Balbín Felechosa Milagros, Sanchez Pitiot Ana, Santamaría Ruiz de Azúa Íñigo, Colado Varela Enrique, Bernal del Castillo Teresa
Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA)

Introducción: se acepta que en LAM con riesgo genético favorable el tratamiento postremisión (TPR) no debe incluir la realización de alo-TPH debido a la alta probabilidad de alcanzar 2ª RC con quimioterapia y buena supervivencia tras un alo-TPH en segunda remisión. Esta estrategia ha sido refinada al incluir nuevos factores pronósticos, como la enfermedad mínima residual (EMR). Igualmente, la utilización de escalas de comorbilidad, ha permitido identificar pacientes “mayores” susceptibles de recibir quimioterapia (QT) intensiva, lo que incrementa sus posibilidades de supervivencia.

Objetivos: evaluar la supervivencia global (SG) en pacientes de riesgo genético favorable según la clasificación de European Leukemia Net (ELN) en función del TPR recibido. El objetivo secundario fue evaluar la incidencia de recaída con las diferentes estrategias.

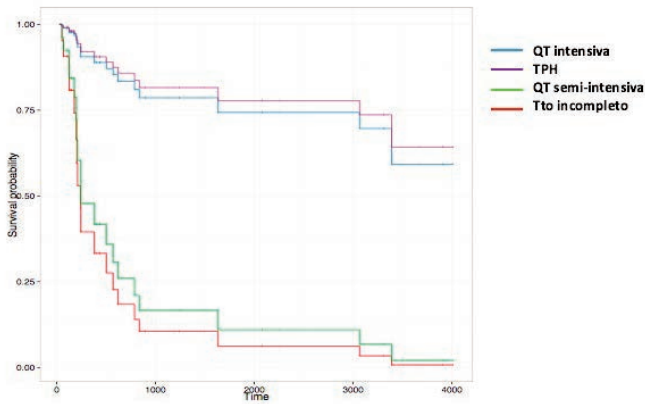


Figura 1.

Métodos: pacientes diagnosticados de LAM de riesgo genético favorable de acuerdo con ELN y sometidos a QT en el Hospital Universitario Central de Asturias. El TPR consistió en autotrasplante (TASPE) en primera RC (RC1) en pacientes jóvenes (hasta el año 2013), QT intensiva en <65 años a partir del año 2013 y >65 años sin comorbilidades significativas y alo-TPH en pacientes con persistencia de EMR tras la inducción o consolidación. Los factores asociados con la SG se estudiaron mediante regresión de Cox tomando el TPH como factor tiempo dependiente. El riesgo acumulado de recaída y muerte a lo largo del tiempo se calcularon como riesgos competitivos.

Resultados: se analizaron 44 pacientes diagnosticados entre el 1 de agosto de 2001 y 22 de marzo de 2016. La edad mediana fue 53 años (IQR 38-69) y el 50% fueron varones. La anomalía genética fue t(8;21) en 23%, inv(16) en 29% y mutación en NPM1/FLT3 WT en 48%. En 79% del global de casos y en 29% de los pacientes >65 años la inducción fue estándar (3/7) y semi-intensiva en el resto (esquema 2/5 en 9.1%, FLAG-ida lite 2.3%, FLUGA 9.1%). Treinta y seis pacientes (82%) alcanzaron RC con un ciclo y 2 necesitaron un ciclo adicional. El TPR consistió en QT semi-intensiva en 7 pacientes (18%), quimioterapia intensiva en 6 (16%), TPH en 17 (45%, 10 TASPE, 7 aloTPH). Nueve pacientes (20%) no completaron el TPR por aplasia prolongada o muerte por infección. La SG fue significativamente mejor en los pacientes so-

metidos a TPH o QT intensiva frente a los tratados con quimioterapia semintensiva o que no completaron el TPR (tabla). El riesgo de recaída fue significativamente menor en las ramas de tratamiento intensivo (OR 0.37 [0.22-0.66], P<0.001) y TPH (OR 0.25 [0.07-0.91], P=0.037)).

Tabla 1.

| Grupo | SG mediana (meses) | RR | P |
|-------------------|--------------------|------------------|-------|
| QT semi-intensiva | 14.4 (6.7-NA) | 1 | |
| QT intensiva | NA | 0.11 (0.01-0.98) | 0.048 |
| TPH | 113 (54.4-NA) | 0.09 (0.02-0.47) | 0.004 |
| Tto incompleto | 7 (4.1-NA) | 0.79 (0.17-3.66) | 0.768 |

Conclusiones: los pacientes con LAM de riesgo genético favorable que reciben como TPR QT intensiva o TPH tienen mejor SG y menor riesgo de recaída, por lo que es importante establecer el papel del TPH en pacientes jóvenes que no alcancen EMR negativa en este grupo de riesgo. Asimismo, los pacientes “mayores” que recibieron QT intensiva se beneficiaron en términos de SG, por lo que es importante reconocer aquellos pacientes >65 años que puedan recibir tratamiento intensivo a través de escalas de comorbilidad.

PC-155

CARACTERIZACIÓN GENÓMICA POR NGS DE MUTACIONES IMPLICADAS EN RECAÍDA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (LMA) DE BAJO RIESGO MOLECULAR

Prieto-Conde M Isabel¹, Jiménez Cristina¹, Alcoceba Miguel¹, García-Álvarez María¹, Sarasquete M Eugenia¹, Balanzategui Ana¹, Hernández-Ruano Montserrat¹, Corral Rocío¹, Marín Luis¹, Ramos Fernando², Salvador-Osuna Carlos³, Báez Abelardo⁴, Gutiérrez Norma C¹, García-Sanz Ramón¹, González-Díaz Marcos¹, Chillón M Carmen¹

¹Hospital Universitario de Salamanca-Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), ²Complejo Hospitalario de León-Ibiomed, Universidad de León, ³Hospital Miguel Servet de Zaragoza, ⁴Hospital Nuestra Sra. de Sonsoles de Ávila

Introducción: No todos los pacientes con LMA de bajo riesgo citogenético/molecular presentan buen pronóstico. De hecho, hasta un 40% de los pacientes con LMA core binding factor (CBF) termina recayendo, la mitad de los pacientes con mutaciones en NPM1 sufren una recaída durante los 3 primeros años, y las mutaciones bialélicas de CEBPA (bi-CEBPA) aunque son de buen pronóstico, no evitan una tasa de recaída del 44%. Sin embargo, aún no se han definido con claridad las mutaciones responsables del comportamiento más agresivo de la enfermedad en estos subgrupos de bajo riesgo.

Objetivos: 1) Determinar el perfil mutacional por NGS de la LMA de riesgo citogenético/molecular favorable: LMA-CBF, LMA con NPM1 mutada sin FLT3-ITD y LMA biCEBPA. 2) Identificar mutaciones al diagnóstico responsables del mal pronóstico comparando pacientes que recaen vs pacientes que permanecen en primera remisión.

Métodos: Se estudiaron 46 pacientes con LMA de bajo riesgo (PET-HEMA LMA-99-2010) (Tabla 1). Las mutaciones FLT3-ITD se analizaron mediante PCR y electroforesis capilar. El resto de mutaciones se analizó mediante secuenciación masiva empleando el panel TruSight Myeloid Panel (Illumina) basado en tecnología de amplicones que incluye 54 genes. Las secuencias se analizaron con el Variant Studio v2.1 (Illumina), con una cobertura mínima 500x que permitió alcanzar un límite de detección del 5%.

Resultados: En la serie global se encontraron 144 mutaciones en 44 de los 46 pacientes (3.3 mutaciones/paciente, rango: 0-8) con una cobertura media de 8230x. Sólo 2 pacientes no presentaron mutaciones en ninguno de los genes analizados. En la figura 1.A se muestra la distribución de mutaciones en los pacientes que sufrieron recaída y los que no recayeron en los 3 subgrupos moleculares analizados. El 33% de pacientes con LMA-CBF (n=18) presentó mutaciones en KIT, ausentes en el resto de subgrupos. Además, siete pacientes tenían mutaciones en NRAS/KRAS (39%), y mutaciones en los genes ASXL1 y CUX1 se encontraron el 28 y 17% de los casos, respectivamente. El subgrupo con NPM1mut (n=26) presentó una alta incidencia de variantes en DNMT3A(34%) e IDH1(38%). Además, un 23% de estos pacientes tenían mutaciones en PTPN11 y un 15% en STAG2. Los dos pacientes biCEBPA presentaron alteraciones en GATA2. En cuanto al valor pronóstico de estas variantes,

se observó que los pacientes con un curso menos agresivo de la enfermedad presentaban una frecuencia más baja de mutaciones en NRAS/KRAS. Por ello, se analizó el valor pronóstico de estas variantes en las LMA-CBF y se correlacionó con una supervivencia libre de recaída más corta (3 años, 82% vs 29%, p=0,045).

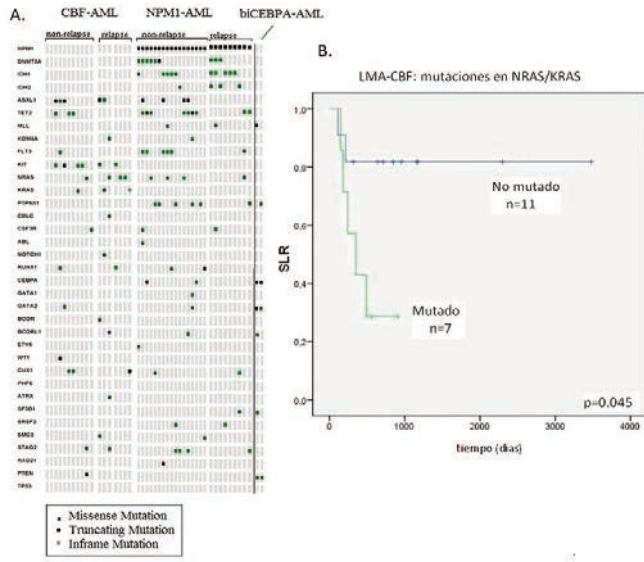


Figura 1. A: Perfil mutacional de 46 pacientes con LMA de bajo riesgo; B: Influencia de las mutaciones de NRAS/KRAS en la supervivencia libre de recaída de pacientes con LMA-CBF.

Figura 1.

Tabla 1.

| Variable | n mediana (rango) |
|---|-------------------|
| n | 46 |
| Sexo (Femenino/Masculino) | 20/26 |
| Edad , años | 55 (14-79) |
| Leucocitos , 10 ⁹ /L | 30 (1-213) |
| Blastos MO , % | 60 (13-96) |
| Riesgo Citogenético | |
| Bajo | 18 |
| inv(16) | 11 |
| t(8;21) | 7 |
| Intermedio | 28 |
| Cariotipo Normal | 28 |
| FLT3-ITD , n | 0 |
| Otras mutaciones | |
| NPM1 | 26 |
| biCEBPA | 2 |
| Respuesta al tto. de inducción | |
| Remisión Completa (RC), n | 46 |
| Tiempo hasta 1ª RC (meses) | 1 (0.5 - 2.7) |
| Primera recaída , n | 17 |
| Tiempo hasta 1ª recaída (meses) | 8.7 (2.6 - 59) |
| Trasplante de progenitores hematopoyéticos 1º RC | 24 |
| Autólogo | 9 |
| Alogénico | 15 |

Tabla 1. Características clínicas y biológicas de los 46 pacientes con LMA.

Conclusiones: La secuenciación masiva es una tecnología útil para identificar mutaciones en pacientes con LMA. Aunque se trata de una serie reducida, se observó que en los pacientes con LMA-CBF la afectación de la vía de RAS identificó un subgrupo de pacientes con SLP significativamente más corta lo que sugiere la necesidad de estudios más amplios sobre nuevas alternativas a la quimioterapia estandar en pacientes con mutaciones en esta vía.

PC-156

LEUCEMIA EN CÉLULAS DEL DONANTE POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO DEPROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA

Suárez González Julia, Martínez Laperche Carolina, Kwon Mi, Balsalobre Pascual, Rodríguez Macías Gabriela, Chicano Lavilla María, Carbonell Diego, Serrano David, Gayoso Jorge, Díez-Martín Jose Luis, Buño Ismael

Servicio de Hematología. H.G.U. Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Biosanitaria Gregorio Marañón

Introducción: El desarrollo de una leucemia “de novo” en las células del donante (LCD) es una complicación poco frecuente pero severa del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). La incidencia es de alrededor del 0,1% y su etiología es desconocida aunque se han propuesto varios mecanismos. El objetivo del estudio consistió en describir los casos reportados en la literatura con el fin de realizar un análisis y evaluación de los mismos para identificar factores de riesgo y mecanismos implicados en el proceso de leucemogénesis en las células del donante.

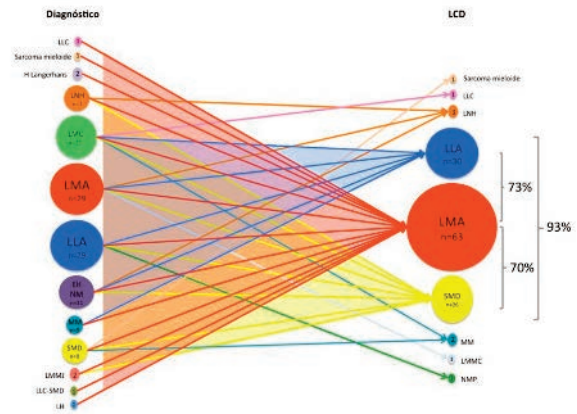


Figura 1. Tipo de enfermedad de base en el paciente y de la leucemia en células del donante (n=128). LLL: Leucemia linfoblástica crónica, LL Langerhans: Histiocitosis en células de Langerhans, LNH: Linfoma no-Hodgkin, LML: Leucemia mieloide crónica, LMA: Leucemia mieloide aguda, LLA: Leucemia linfoblástica, EHM: Enfermedad hematológica no maligna, MM: Melanoma múltiple, SMD: Síndrome mielodisplásico, LVMJ: Leucemia mielomonocítica juvenil, LH: Linfoma Hodgkin, LMMC: Leucemia mielomonocítica, MNP: Neoplasia mieloproliferativa.

Figura 1.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en Pubmed, Embase y Medline con los siguientes términos: “donor cell leukemia”, “donor cell origin” y “donor cell-derived leucemia” para identificar todos los casos de publicados de LCD desde 1971 hasta febrero de 2016. Se identificaron 97 publicaciones que describían un total de 128 casos de LCD, se recogió de manera independiente información sobre los pacientes, los donantes y el alo-TPH. Los datos obtenidos se compararon con los datos reportados en la encuesta del EBMT 2014.

Resultados: Las características demográficas y clínicas de los casos se muestran en la Tabla 1. El uso de donantes familiares está aumentando en los casos de LCD, así como el uso de sangre de cordón umbilical como fuente de progenitores. El tiempo medio de aparición entre el trasplante y el desarrollo de LCD fue de 24 meses, observándose diferencias en el tiempo de aparición si se separan a los pacientes en tres grupos según la fuente de progenitores empleadas: médula ósea 36 meses, sangre periférica movilizada 36 meses y sangre de cordón umbilical 14,5 meses. Más del 49% de los casos de LCD fueron leucemias mieloides agudas (LMA) y junto con los casos de leucemia linfoblástica (LLA) y síndrome mielodisplásico (SMD) reúnen el 93% de los casos (Figura 1). Los estudios citogenéticos en los casos de LCD muestran que un 27,6% (29/105) de los casos tenían cariotipo normal, un 11,4% (12/105) cariotipo complejo y un 60,9% (64/105) presentaba alguna anomalía citogenética, donde la mayoría eran aquellas que implicaban al cromosoma 7 (23,8%) o al cromosoma 11q23 (6,6%).

Conclusiones: Lo más probable es que la causa por la que se desarrolla una LCD sea multifactorial. La elevada incidencia del uso de donantes familiares en los casos de LCD podría sugerir la existencia de una predisposición genética en algunos de estos casos, también se observa un aumento en el número de anomalías citogenéticas asociadas con toxicidad del tratamiento y en el número de casos en los que se emplea el cordón como fuente de progenitores hematopoyéticos, por lo que la

reconstitución inmune podría tener también un papel importante. Estudios con secuenciación masiva en estas muestras podría ayudar a conocer mejor las causas de esta entidad.

Tabla 1.

| Características de los casos de LCD | |
|--|--------------------|
| Edad en el momento | 32 años (27-39)/28 |
| -Adultos | 26 (1,0) |
| -Niños | 20 (124/125,4) |
| Sexo | |
| -Hombre | 59 (16,5) |
| -Mujer | 88 (5,8) |
| Diagnóstico | |
| -ALL | 122 |
| -LMA | 29 (34) |
| -LMB | 29 (74) |
| -LMB-ch | 20 (16,4) |
| -EMH1 | 14 (9) |
| -EMH2 | 6 (6,5) |
| -LHM | 7 (5,7) |
| -LMB-ch | 9 (4) |
| -LMB | 5 (4) |
| -LMBLL | 2 (1,6) |
| -H. Langerhans | 2 (1,6) |
| -LH | 1 (0,8) |
| -LLC | 1 (0,8) |
| -LLC-SMZ | 1 (0,8) |
| -Sarcoma mieloide | 1 (0,8) |
| Edad en el momento | |
| | 27 años (1-98)/31 |
| Sexo | |
| -Hombre | 128 |
| -Mujer | 81 (50,3) |
| Fuente de TPH | |
| -RFO | 111 |
| -SP | 21 (18,9) |
| -SCU | 29 (26,4) |
| Tipo de trasplante | |
| -Donante emparejado | 128 |
| -Haploidético | 81 (63,3) |
| -Donante no emparejado | 16 (12,5) |
| -Cordón | 29 (22,2) |
| Acondicionamiento | |
| -CB | 92 |
| -CB+busulfán | 26 (28,3) |
| -CB+busulfán | 15 (16,3) |
| -CB+busulfán | 7 (7,6) |
| -CB+ATG | 4 (4,3) |
| -CB+ATG+C | 2 (2,2) |
| -CB+otros | 26 (27,4) |
| -Otros | 22 (23,9) |
| Introducción corporal total | |
| -SI | 78 |
| -RFO | 94 (109,2) |
| -RFO | 24 (30,8) |
| Perfil de ECR | |
| -ca+MTX | 85 |
| -ca | 46 (54,1) |
| -MTX | 10 (11,8) |
| -ca+MTX | 7 (8,2) |
| -MTX+otros | 7 (8,2) |
| -Otros | 8 (9,6) |
| Situación del donante en el momento de LCD | |
| -Asno | 63 |
| -Recopiata hematológica | 24 (38,7) |
| -Cáncer | 7 (11,1) |

Tabla 1. Características de los casos de LCD. LLC: leucemia linfocítica crónica, H. Langerhans: histiocitosis en células de Langerhans, LHM: linfoma no Hodgkin, LMC: leucemia mieloide crónica, LMB-ch: leucemia mieloide crónica crisis blástica, LMB: leucemia mieloide aguda, LMA: leucemia mielodisplásica, LHM: enfermedad hematológica no maligna, MBE: mieloma múltiple, SMC: síndrome mielodisplásico, LHM: leucemia mielomonocítica juvenil, LH: linfoma Hodgkin, M: médula ósea, SP: sangre periférica, SCU: sangre de cordón umbilical, CB: busulfán, ATG: albulina antitumoral, ca: citarabina, ca: ciclosporina, MTX: metotrexato. La descripción de los casos es muy heterogénea, por lo que el número de pacientes para los cuales está disponible el dato es diferente para cada parámetro.

PC-157

ESTUDIO DE LA DINÁMICA DE ADQUISIÓN DE MUTACIONES PREVIA AL DESARROLLO DE LEUCEMIA EN CÉLULAS DEL DONANTE MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA. UN MODELO DE LEUCEMOGÉNESIS

Suárez González Julia¹, Martínez Laperche Carolina¹, Martínez Nerea², Rodríguez-Macías Gabriela, Kwon Mi³, Balsalobre Pascual¹, Serrano David¹, Piris Miguel Angel², Gayoso Jorge¹, Díez Martín Jose Luis¹, Buño Ismael¹

¹Servicio de Hematología, H.G.U. Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, ²H.U. Marqués de Valdecailla, ³Servicio de Hematología H.G.U. Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón

Introducción: La leucemia en células del donante (LCD) es una complicación poco frecuente del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). La transformación leucémica de las células del donante proporciona un modelo ideal para el estudio de los mecanismos de leucemogénesis. El objetivo del presente estudio es el de identificar la dinámica de aparición de mutaciones que preceden al desarrollo de la LCD.

Métodos: Presentamos el caso de una mujer diagnosticada de una leucemia linfoblástica t(1;19) que recibió un alo-TPH de sangre de cordón umbilical (SCU) y a los 16 meses desarrolló una leucemia mieloide aguda (LMA), cariotipo normal, en las células del donante. Se analizó el exoma completo (SureSelect-XT Human exon captura 50Mb Agilent Technologies) por secuenciación masiva (HiSeq 2000 Illumina) de muestras de médula ósea del seguimiento post alo-TPH, obtenidas en los días +98,

+189, +350, +486 (diagnóstico de LCD) y + 569 (recaída de la LCD) y en la unidad de SCU. Los exomas de las muestras post-trasplante se alinearon con el genoma de referencia (NCBI build 37/hg19), se seleccionaron las variantes no sinónimas en las regiones codificantes de genes relacionados con leucemia y posteriormente se compararon con el genoma de la SCU para identificar las variantes adquiridas. Las variantes que cumplieron estos criterios fueron evaluadas con tres programas (SIFT, Polyphen 2.0 y Mutation Taster) para predecir los efectos funcionales. El exoma de la unidad de SCU se alineó con el genoma de referencia (NCBI build 37/hg19).

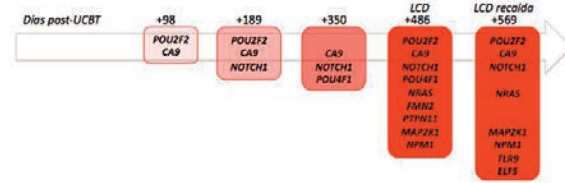


Figura 1. Mutaciones relacionadas con el desarrollo de leucemia en células del donante

Figura 1.

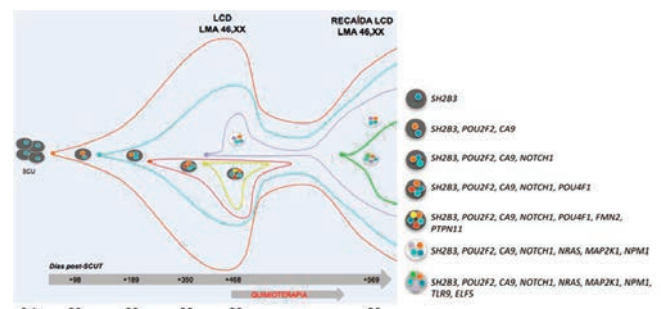


Figura 2. Dinámica de adquisición de mutaciones en los clones leucémicos. (Quim: Quimerismo, QC: quimerismo completo)

Figura 2.

Resultados: El análisis *in silico* de las variantes reveló la aparición progresiva de múltiples mutaciones relacionadas con el desarrollo de leucemia en las muestras posteriores al alo-TPH (Figura 1). Tres de los genes mutados (*PTPN11*, *NRAS*, *MAP2K1*) forman parte de una misma vía de señalización celular (RAS-MAPK). Adicionalmente se comprueba la existencia de subclones leucémicos que desaparecen tras la quimioterapia, así como la adquisición de nuevas mutaciones en subclones resistentes (Figura 2). En la unidad de SCU se detectó una mutación en el gen *SH2B3*, el cual codifica para una proteína reguladora de la vía JAK-STAT que se une fuertemente a JAK2 inhibiendo la activación de la vía.

Conclusiones: El estudio de este caso objetiva la adquisición de mutaciones en las células hemopoyéticas del donante durante el proceso de leucemogénesis, pudiendo ayudar a la detección de nuevas mutaciones implicadas en la aparición de LMA (*POU2F2*, *CA9*, *POU4F1*, *FMN2*, *TLR9*, *ELF5*). Es conocido que la aparición de la LCD parece ser de causa multifactorial, en este caso podría deberse a la existencia de toxicidad residual en el receptor como consecuencia de la quimioterapia pre-trasplante, una situación post-trasplante caracterizada por una vigilancia inmune disminuida y a la infusión de una unidad de SCU con potencial pre-leucémico debido a la mutación en *SH2B3*. El estudio de un mayor número de casos por secuenciación masiva podría ayudar a entender mejor el proceso de leucemogénesis.

PC-158

PAPEL DEL TRANSPORTOMA EN LA SENSIBILIDAD AL SORAFENIB EN LÍNEAS CELULARES DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Macías Rocío IR¹, Sánchez-Martín Anabel¹, Rodríguez-Macías Gabriela², Sánchez-Abarca Luis I³, Lozano Elisa¹, Al-Abdulla Ruba¹, Odero Maria D⁴, Marín José JG⁵, Briz Oscar¹

¹Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM), IBSAL, Universidad de Salamanca, ²Servicio de Hematología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, ³Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca,

IBSAL, ⁴Departamento de Bioquímica y Genética, Universidad de Navarra, ⁵Centro Nacional de Investigación Biomédica en Red para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd)

Introducción: La quimiorresistencia frecuentemente limita el éxito del tratamiento farmacológico de la leucemia mieloide aguda (LMA), por lo que se buscan fármacos más eficaces que están en fase de estudio, como los inhibidores de tirosina quinasa (TKIs), como el sorafenib. Las mutaciones que aparecen en el receptor FLT3 de las células cancerosas justifican la resistencia al sorafenib que se encuentra en algunos pacientes, pero existen otros mecanismos aún desconocidos que contribuyen a la falta de respuesta a los TKIs. El objetivo de este trabajo fue investigar si existe una relación entre la sensibilidad de líneas celulares de LMA al sorafenib y el transportoma o perfil de expresión de proteínas de membrana implicadas en la captación y exportación de fármacos antitumorales.

Métodos: Se utilizaron las líneas HL-60, MOLM-13, HEL y K-562 derivadas de leucemia mieloide humana. El efecto del sorafenib sobre la viabilidad celular se determinó mediante el test de formazán y el grado de apoptosis mediante el kit anexina V/7-AAD tras 72 h de exposición a distintas concentraciones del fármaco. Los niveles de mRNA de los genes de interés se determinaron por RT-QPCR, los niveles de proteína por western blot e inmunofluorescencia y su funcionalidad por citometría de flujo, utilizando sustratos fluorescentes e inhibidores específicos.

Resultados: El orden de sensibilidad al sorafenib de las líneas celulares fue MOLM-13>>HL-60>HEL>K-562. La expresión del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) fue mayor en las células MOLM-13 que en las HL-60 y no detectables en HEL ni en K-562. En cuanto a las bombas capaces de expulsar sorafenib, MDR1 estaba sobre-expresada en las células HEL>K-562>MOLM-13 y no se detectó en las HL-60, la expresión de BCRP fue moderada en células HEL>K-562>HL-60>MOLM-13, los niveles de expresión de la bomba MRP3 fueron bajos en las células MOLM-13 y K-562 y no se detectaron en HL-60 ni en HEL, y todas las líneas presentaron elevada expresión de MRP4, especialmente las HEL. Las células MOLM-13, además de la mutación de FLT3-ITD presentaron niveles más de 1000 veces superiores al resto de líneas celulares. Los resultados de funcionalidad de los transportadores confirmaron la relación entre la mayor capacidad de las células de retener sorafenib y su sensibilidad a este TKI.

Conclusiones: Junto con los niveles de las dianas del fármaco y la presencia de mutaciones, la expresión de proteínas de captación y exportación que definen el transportoma para el sorafenib juega un papel importante en la sensibilidad de las células de LMA a este fármaco.

Financiación: Fundación Mutua Madrileña (Convocatoria 2015) y Junta de Castilla y León (BIO/SA52/15).

PC-159

TRAMETINIB POTENCIA LA RESPUESTA FRENTE A INHIBIDORES TIROSINA QUINASA EN MODELOS PRECLÍNICOS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Linares María¹, Morales María Luz¹, Arenas Alicia¹, Zagorac Ivana², Ayala Rosa María¹, Castro Nerea¹, Rapado Inmaculada¹, Quintela-Fandino Miguel Ángel², Martínez-López Joaquín¹

¹Servicio de Hematología, Hospital 12 de Octubre, ²Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) es la leucemia aguda más comúnmente diagnosticada en adultos y la segunda en niños con una supervivencia global menor del 35% y 60% respectivamente. La resistencia al tratamiento es el mayor responsable del fallo del mismo, siendo más elevada que la mortalidad por la toxicidad asociada a la quimioterapia. Uno de los marcadores moleculares asociados a refractariedad y recaída en la LMA es la presencia de mutaciones en el dominio yuxtamembrana del receptor tirosina quinasa FLT3 (del inglés, Fms-Related Tyrosine Kinase 3), presentes en el 30% de los pacientes de LMA. Aunque se han desarrollado distintos inhibidores tirosina quinasa, estudios recientes indican el desarrollo de resistencias tras su uso en monoterapia. Uno de los avances más prometedores es la inhibición dual de FLT3 y otras rutas pro-supervivencia. Por ello, en este estudio se han analizado nuevas combinaciones para el tratamiento de la LMA con este tipo de mutaciones.

Métodos: La eficacia de las combinaciones ensayadas entre los inhibidores multiquinasa pazopanib y sorafenib y los inhibidores trametinib, volasertib, doramapimod y FHPI se ha realizado mediante el ensayo

WST-8 en la línea MOLM-13 (FLT3-ITD+). Las IC50s de dichos fármacos en monoterapia se han calculado mediante el paquete estadístico Graphpad Prism 5 y los índices de combinación (CI) se calcularon utilizando el programa Calcsyn. Así mismo, se ha estudiado el efecto de dichos tratamientos sobre distintas rutas diana de FLT3 mediante estudios fosfoproteómicos.

Resultados: Debido a la asociación observada entre la activación de la vía ERK1/2 y la resistencia frente al tratamiento con sorafenib, se ha estudiado la combinación de distintos inhibidores de posibles rutas alternativas de activación de ERK1/2 (trametinib, volasertib, doramapimod, FHPI) con los inhibidores multiquinasa sorafenib y pazopanib. Ambos inhibidores multiquinasa mostraron un efecto sinérgico con el inhibidor trametinib, mientras que el resto de combinaciones no mostraron sinergia en ninguna de las dosis ensayadas. El estudio de la vía ERK1/2 mostró una completa inhibición de fosfo-ERK1/2 tras el tratamiento con ambas combinaciones, así como la inhibición de fosfo-STAT-5 tras la combinación de sorafenib con trametinib.

Conclusiones: En resumen, estos estudios han mostrado que las combinaciones de trametinib con los inhibidores multiquinasa sorafenib y pazopanib presentan un efecto sinérgico en modelos *in vitro* de LMA. Ambas combinaciones parecen prometedoras para el tratamiento clínico de LMA. Actualmente se están realizando ensayos clínicos en fase I/II con el inhibidor trametinib que muestran resultados favorables en pacientes de LMA refractaria o en recaída, con lo que su uso en combinación podría evitar el desarrollo de resistencias a los fármacos multiquinasa en monoterapia. Por otro lado, teniendo en cuenta que la fosforilación de STAT 5 está asociada a mutaciones en el dominio yuxtamembrana del receptor y que dicha fosforilación es inhibida tras el tratamiento de sorafenib + trametinib, esta combinación parece ser óptima para el tratamiento de pacientes que presenten este tipo de mutaciones.

M.L. disfruta de una ayuda del Ministerio de Economía y Competitividad (FPDI-2013-16409) y M.L.M. de una ayuda para estudios postobligatorios Universitarios del Ministerio De Educación, Cultura y Deporte (REF-91442).

Síndromes mieloproliferativos crónicos

PC-160

RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA BCR-ABL EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA

Paz Núñez Yizel, Silva Carreras F Gabriela, Vaitsekhovich Victoria, Mba Cecile, Cornago Navascués Javier, Steegmann Olmedillas Juan Luis

Hospital Universitario La Princesa

Introducción: Los inhibidores de tirosinquinasa BCR-ABL (ITC) son el tratamiento inicial de elección de la leucemia mieloide crónica (LMC) en su fase crónica (FC). Dado que muchos de los pacientes actuales fueron tratados previamente con Interferón alfa (IFN- α), resulta útil saber cuál ha sido la diferencia de resultados a largo plazo entre aquellos que recibieron ITC tras IFN- α (IFN) y los que los recibieron de entrada, bien con Imatinib (Im) o con inhibidores de segunda generación (ITC2G)

Objetivos: Exponer la experiencia de nuestro centro en el tratamiento con ITC de la LMC en FC, centrándonos en particular en la obtención de respuesta molecular mayor (RMM), respuesta molecular completa (RMC, definida como una respuesta RM4 o mejor), y su estabilidad.

Métodos: Analizamos los pacientes con LMC-FC tratados con ITC en nuestro centro, sin trasplante previo.

Tabla 1.

| | IFN Previo | Imatinib de entrada | ITC 2G entrada |
|---|-------------------|---------------------|--|
| ITC inicial | Imatinib | Imatinib | 14 Nilotinib 3 Dasatinib 1 Bosutinib |
| N | 57 | 44 | 18 |
| Edad al inicio de ITC | 53(16-77) | 51(25-88) | 44(22-86) |
| % RMM con 1º ITC | 36/57 (63,16%) | 31/44 (70,45%) | 17/18 (94,44%) |
| TRMM con 1º ITC (meses) | 32,2(3,4-85,9) | 16,52 (3 -61,9) | 5,9 (1,9-27,4) |
| % RMC con 1º ITC | 13/57 (22,8%) | 17/44 (38,6%) | 8/18 (44,4%) |
| TRMC con 1º ITC (meses) | 54,6 (0,46-117,5) | 20,3 (0,2-116,6) | 12,1 (3,4-44,6) |
| Precisaron un 2º ITC | 21 | 12 | 7 |
| Precisaron un 3º ITC | 9 | 4 | 0 |
| Precisaron un 4º ITC | 3 | 3 | 0 |
| Precisaron un 5º ITC | 1 | 0 | 0 |
| Al menos RMM como última respuesta | 43 (75,4%) | 31 (77,5%) | 17 (94,4%) |
| RMC como última respuesta | 31 (54,4%) | 25(62,5%) | 13 (72,22%) |
| Nº transformados | 5 | 3 | 0 |
| Vivos/Muertos | 47/10 | 29/15 | 16/2 |
| LMC fue causa de muerte en | 5 | 3 | 0 |
| Supervivencia en los pacientes fallecidos (meses) | 61,8(2,7-139,8) | 31,7 (0,8-142,9) | 42 (30,6-53,5) |
| Supervivencia en los pacientes vivos (meses) | 161,6 (50-182,4) | 127 (20,4-176,8) | 51,6 (24,2-89,5) |

Resultados: 119 pacientes fueron incluidos. La mediana de edad fue de 52 años (16-88) con un predominio de varones (80/39). El porcentaje de pacientes con riesgo de Sokal bajo, intermedio y alto fue de 51%, 28%, y 8%, respectivamente (desconocido en 13%). Cincuenta y siete pacientes recibieron IFN previo, y 62, ITC de entrada, bien con Im (44), bien con ITC2G(18). El seguimiento mediano fue de 13, 10 y 4 años, respectivamente. La Tabla muestra los resultados más importantes, que son los siguientes. El porcentaje de RMM con el primer ITC fue mayor en el grupo que comenzó con ITC2G (94,4%) y menor en los pacientes que comenzaron con Im de entrada (70,4%) o tras IFN- α (63,2%). Lo mismo se puede afirmar para RMC, con porcentajes de 44,4%, 38,6%, y 23%, respectivamente. Si consideramos RMM como última respuesta, respuesta definida como óptima por las recomendaciones de ELN2013, el porcentaje de pacientes que tenían esta respuesta en la última evaluación

fue mayor en los pacientes con ITC2G de entrada (94%), y menor en los pacientes con Im de inicio (77%) o Im post- IFN (75%). Si consideramos RMC como última respuesta, los porcentajes eran de 72%, 62% y 54%, respectivamente, a pesar de que el seguimiento era dos y tres veces menor en el grupo de ITC2G de inicio, respectivamente. Es destacable que ningún paciente del grupo de ITC2G de inicio sufrió transformación. Las causas de muerte en nuestra serie son mayoritariamente no debidas a la LMC.

Conclusiones: Los resultados de nuestra serie muestra que el uso de imatinib, sin o con ulterior rescate de ITC2G, puede conseguir respuestas óptimas en tres cuartos de los pacientes. No obstante, si se persiguen respuestas óptimas, o respuestas moleculares completas, el uso de ITC2G parece ser preferible.

PC-161

EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOSIS REDUCIDAS DE DASATINIB EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA: EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Segura Díaz Adrián, Ferrer Garrido Gonzalo, Godoy Molias Ana Cristina, Espinosa Lara Natalia, Lacalle Aicua Laura, Rubio Martinez Araceli, Caballero Navarro Gonzalo, Delgado Beltran Pilar

Hospital Universitario Miguel Servet

Introducción: la leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa crónica, cuyo tratamiento se basa en los inhibidores de la tirosin quinasa (ITKs). La llegada de los ITKs ha producido un cambio revolucionario de esta enfermedad y de la calidad de vida de estos paciente. Existe un interés actual en la suspensión del tratamiento con ITKs, aunque no está indicado en la práctica habitual.

Objetivos: evaluar la eficacia y tolerabilidad del tratamiento con Dasatinib a dosis de 50mg cada 24h en pacientes afectados de LMC controlados en nuestro centro.

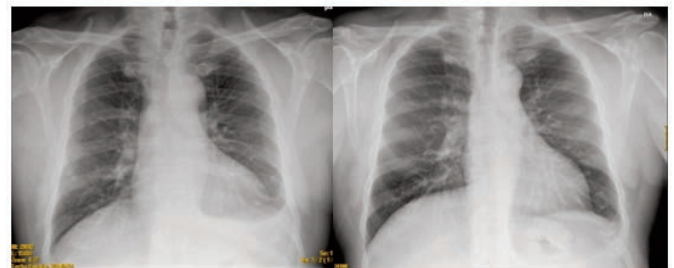


Figura 1: Imagen izq: Derrame pleural dasatinib a dosis plenas. Imagen dcha: mejoría del derrame con dasatinib a dosis reducidas en el mismo paciente.

Figura 1.

Tabla 1.

TABLA RESUMEN DE PACIENTES TRATADOS CON DASATINIB A DOSIS REDUCIDAS

| Nº | SEXO | EDAD | 1ª LÍNEA | RMM | 2ª LÍNEA | TIEMPO RMM (DASATINIB 100MG/DIA) | RM (EI) (DASATINIB 50MG/DIA) | MEJORIA DEL DERRAME PLEURAL |
|----|------|------|-----------|-----|-----------|----------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 1 | V | 56 | NILOTINIB | NO | DASATINIB | 6 meses | RMM | SI |
| 2 | V | 51 | IMATINIB | NO | DASATINIB | 3 meses | RMM | SI |
| 3 | V | 60 | IMATINIB | NO | DASATINIB | 6 meses | NO RMM | NO |
| 4 | M | 68 | IMATINIB | SI | DASATINIB | 3 meses | RMM | SI |
| 5 | V | 41 | IMATINIB | NO | DASATINIB | 3 meses | RMM | SI |
| 6 | M | 83 | NILOTINIB | NO | DASATINIB | 6 meses | RMM | SI |
| 7 | M | 44 | IMATINIB | NO | DASATINIB | 3 meses | RMM | SI |

Métodos: Se analizaron de manera retrospectiva 7 pacientes diagnosticados de LMC en fase crónica entre los años 2002 y 2012 en el Hospital Universitario Miguel Servet que en algún momento de la evolución de su enfermedad recibieron Dasatinib a dosis reducida (50mg/día). Se evaluaron las siguientes características: edad, sexo, fármacos empleados anteriormente, respuesta citogenética, respuesta molecular (RM) según escala internacional (EI), toxicidad a los diferentes ITKs empleados, motivo de reducción de dosis de Dasatinib y mantenimiento de la RM.

Resultados: La mediana de edad fue de 56 años (44-84). 4 hombre (57,1%) y 3 mujeres (42,9%). 5 pacientes (71,4%) recibieron Imatinib como tratamiento de primera línea y 2 pacientes (28,6%) Nilotinib. 4 de

los pacientes tratados con Imatinib no alcanzaron RM entre los 6 y 12 primeros meses y 1 paciente presentó toxicidad cutánea. Los dos casos tratados con Nilotinib presentaron intolerancia digestiva e hipertransaminemia respectivamente. Por ello 6 pacientes iniciaron tratamiento de segunda línea con Dasatinib a 100mg/día excepto 1 paciente de 84 años que recibió dosis reducidas. La mediana de tiempo en alcanzar la respuesta molecular mayor (RMM) fue de 4.5 meses. El efecto adverso mas frecuente fue el derrame pleural, objetivado en el 85,7% (n=6), con una mediana de aparición de 22 meses, que motivó el ajuste de dosis. Tras la reducción de dosis, 5 pacientes (83.3%) presentaron mejoría del derrame pleural sin pérdida de la RMM. 1 paciente perdió la RMM, con persistencia del derrame pleural.

Conclusiones: Dasatinib es una opción válida de tratamiento en paciente con LMC, como se ha demostrado en estudios previos. El derrame pleural fue el efecto secundario mas frecuente en nuestros pacientes. Los pacientes tratados con Dasatinib a dosis reducidas presentaron mejoría de efectos adversos con mantenimiento de RMM. La disminución de dosis de Dasatinib podría ser una estrategia terapéutica útil en pacientes en RMM hasta que la suspensión del tratamiento forme parte de la práctica habitual. Son necesarios estudios prospectivos randomizados que permitan confirmar estos resultados.

lotinib 27%, dasatinib 21.3%. Primera línea: imatinib 43.8% (mediana de seguimiento 96 meses), nilotinib 14.6% (39 meses), dasatinib 11.2% (29 meses). 2ª línea: 9 nilotinib (10%), 9 dasatinib (10%), 6 imatinib (6.7%). 3 nilotinib en tercera línea y 1 imatinib en cuarta.

Aceptación Discontinuación

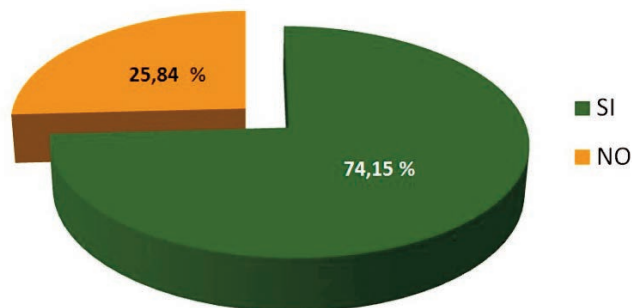


Figura 2.

Resultados: Los pacientes expresan muy buena convivencia con la enfermedad (ME=4.10, DT=1.02), apoyada por una escasa frecuencia de efectos adversos (36% muy de vez en cuando y 32.6% nunca). El principal motivo de preocupación sobre la enfermedad es la posibilidad de progresión de la misma (71%) y en cuanto al tratamiento crónico, los posibles eventos adversos no conocidos hasta ahora (32.6%). Los pacientes muestran muy buena adherencia al tratamiento (ME=4.57, DT=0.84) señalando el 71% que nunca olvidan tomar la medicación. Esta adherencia es consolidada por el profesional en todas las visitas (76%) y por la consulta de los problemas de los pacientes a su médico referente (78%). Un 74% de los pacientes estarían dispuestos a discontinuar el tratamiento siempre bajo control de su equipo médico habitual, posibilidad de discontinuación que conocen por su hematólogo en el 78% de los casos. En cuanto al beneficio de la interrupción del tratamiento, la sensación de sentirse curados (45.3%) junto con la mejora global de la calidad de vida (20.6%) y evitar los efectos adversos (19.4%) serían las principales ventajas expresadas por nuestros pacientes.

Beneficio de la Discontinuación

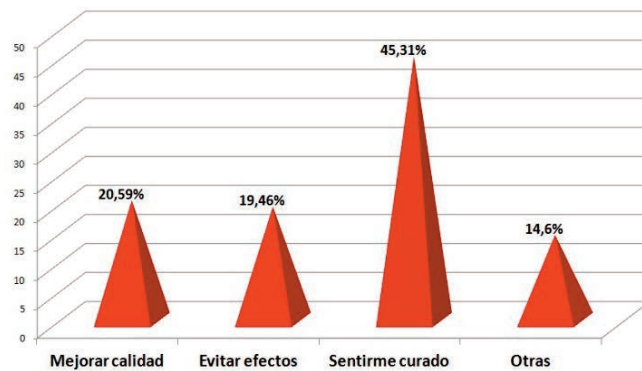


Figura 3.

PC-162

PERCEPCIÓN SOBRE LA ENFERMEDAD Y DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO ITK EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA DEL GRUPO ANDALUZ DE LMC

Puerta Puerta Jose Manuel¹, De Linares Fernandez Soledad¹, Ferrer Chaves Carmen², García Pérez María José³, Avellaneda Molina Carmen⁴, Portero Frías María Ángeles⁵, Perez Marfil Nieves⁶, Lopez Garrido Pilar¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Granada, ²Hospital San Juan de la Cruz de Úbeda, ³Complejo Hospitalario Torrecárdenas de Almería, ⁴Hospital San Agustín de Linares, ⁵Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, ⁶Facultad de Psicología. Universidad de Granada

Introducción: Los esperanzadores resultados de los primeros ensayos clínicos de evaluación de la discontinuación del tratamiento ITK en pacientes con LMC, ha puesto en debate el enfoque terapéutico de esta hemopatía. Muchos pacientes que hoy por hoy no pueden beneficiarse de participar en estudios de discontinuación expresan su verdadero deseo de interrupción de la terapia crónica.

Objetivos: Conocer la opinión de los pacientes sobre la posibilidad de discontinuación del tratamiento ITK y analizar otros factores relacionados, como la convivencia con la enfermedad y el tratamiento, así como sus preocupaciones y dificultades percibidas.

Preocupación por la Enfermedad

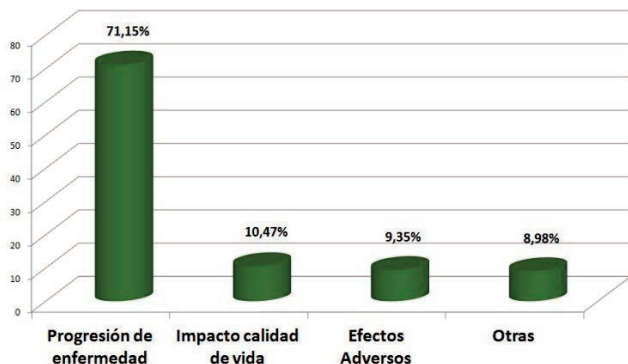


Figura 1.

Métodos: Se ha creado una encuesta específica conformada por ítems de múltiples respuestas y de Escala Lickert (0 a 5), que recoge la percepción de los pacientes sobre el impacto de la enfermedad en su vida diaria, la adherencia y tolerancia al tratamiento e información sobre la posibilidad de discontinuación. 89 pacientes con LMC y tratamiento ITK de 5 hospitales del GALMC. Mediana de edad 55 años (26-87). 55 varones (61.8%) y 34 mujeres (38.2%). Tratamiento actual: imatinib 51.7%, ni-

Conclusiones: Los pacientes con LMC presentan en general una buena convivencia con la enfermedad y su tratamiento, a pesar del temor a la progresión de la misma y a los eventos secundarios desconocidos. La escasa frecuencia de efectos adversos percibidos, la consulta ante cualquier problema del paciente y el fomento de la adherencia por parte de los profesionales, está ayudando a que los pacientes se adapten mejor a las consecuencias de padecer una enfermedad crónica y de largo tratamiento. A pesar de ello, una amplia mayoría de nuestros pacientes (74%) estarían dispuestos a interrumpir su tratamiento con el objetivo de alcanzar la curación de su hemopatía.

PC-163**ASOCIACIÓN DE VARIANTES DE SLC22A1 (OCT1) CON LA RESPUESTA A IMATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA**

Pérez-Encinas Manuel¹, Barros Angueira Francisco², Rabuñal Martínez M José¹, Ulibarrena Redondo Carlos¹, Díaz Varela Nicolas¹, Quintero García Celsa², González Martínez Teresa², Gonzalez Pérez Sonia¹, Alonso Vence Natalia¹, Bendaña López Angeles¹, Díaz Arias Jose¹, Abuin Méndez Isabel¹, Abuin Blanco Aitor¹, Bao Pérez Laura¹, Mosquera Orgeira Adrian¹, Bello López José Luis¹

¹Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, ²Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica

Introducción: La farmacocinética de los ITK muestra una gran variabilidad interindividual y ello puede explicar parte de la diferencias en la respuesta. La medida de la actividad funcional de OCT-1 es un excelente indicador pronóstico de la respuesta a imatinib. Nuestra aproximación es el estudio de las variantes genéticas de OCT1

Métodos: Pacientes: 57 tratados con imatinib 400 en primera línea. Dado el amplio periodo de estudio y carácter retrospectivo el criterio de respuesta ELN fue modificado, considerando respuesta no óptima si menos que RCC a 12 meses, o >1% BCR-ABL a 12 meses o menos que RMM en cualquier momento, o cambio de ITK por respuesta insuficiente. Se excluyeron los cambios por intolerancia o respuesta no óptimas asociados a mala adherencia. La respuesta a imatinib fue óptima en 38 (67%), no óptima en 19 (33%). OCT-1: se estudiaron tres regiones polimórficas del exón 7 de *SLC22A1*: rs113569197, rs628031 y rs628031 seleccionadas en base a estudios previos.

Resultados: Respuesta y rs113569197. En 17 casos se encontró homocigosis para la inserción de 8 bp TGGTAAGT, 23 en con la inserción en heterocigosis y 17 sin inserción (denominamos 8+8+, 8+8- y 8-8- respectivamente). De los 17 casos 8+8+, 15 tuvieron una respuesta óptima y solo 2 no óptima, frente a 23 óptimos y 17 no óptimos en el conjunto de las otras variantes (p=0.022). Respuesta y rs628031. Se encontraron 17 casos en homocigosis AA (SNP 1222G>A;408V>M), 23 en heterocigosis AG y 17 en homocigosis GG. Estos grupos coincidieron con los mismos pacientes que tenían la variante 8+8+, 8+8- y 8-8- de rs113569197 respectivamente. Por lo tanto, se observó la misma asociación al comparar la respuesta del grupo AA frente a no AA. Respuesta y rs35191146. En 13 casos se encontró una delección en heterocigosis de tres nucleótidos ATG (M420del) y en 43 no presentaban la delección, que denominaremos ATG/3- y ATG/ATG respectivamente. En un caso no pudo determinarse. No se encontró ningún caso con delección en homocigosis ATG. Entre los 13 casos con la variante ATG/3- hubo 8 con respuesta óptima y 5 no óptima, frente a 28 óptima y 14 no óptima en aquellos ATG/ATG (p=0.468). Respuesta y combinaciones de variantes polimórficas. Dada la coincidencia de las variantes en rs113569197 y rs628031 se prescindió de este último polimorfismo. Se analizaron cuatro grupos, 8+8+ sin ATG/3- (n=9, 8 con respuesta óptima), 8+8+ con ATG/3- (n=8, 7 con respuesta óptima), ATG/3- sin 8+8+ (n=5) y N para aquellos sin 8+8+ ni ATG/3- (n=34). La variante 8+8+ se asoció a buena respuesta a imatinib con independencia de la asociación con ATG/3-

Conclusiones: La variante 8+8+ de rs113569197 ó la variante 1222G>A (408V>M) de rs628031 del gen *SLC22A1* (OCT-1) se presentó en un 31% de pacientes con LMC, y parece asociarse a una alta probabilidad de respuesta óptima a imatinib. El estudio de los polimorfismos genéticos de OCT-1, combinado con otros factores podría mejorar el criterio de elección del ITK. Sin embargo hay una marcada discrepancia con otros estudios lo que limita la aplicación fuera del ámbito de la población estudiada.

PC-164**EL HALVING TIME Y LA REDUCCIÓN LOGARÍTMICA SON BUENOS PREDICTORES DE RESPUESTA MOLECULAR EN ENFERMOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON RESPUESTA ALARMA A LOS 3 MESES**

Mendes Maria João, Coucelo Margarida, Simões Ana Teresa, Ferreira Gisela, Pereira Alexandra, Almeida José Carlos, Duarte Marta, Ribeiro Maria Letícia

Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Introducción: Los enfermos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) con

respuesta alarma a los 3 meses (QPCR>10%) presentan peor pronóstico y se piensa que pueden beneficiarse del cambio temprano de tratamiento. Sin embargo, algunos de estos enfermos pueden responder favorablemente sin cambio de ITC. La tasa de disminución del transcrito BCR-ABL1, valorado a los 3 meses, puede ayudar a distinguir los enfermos con respuesta alarma que alcanzarán respuestas óptimas posteriormente y los que necesitarán de cambiar de tratamiento para ITC de 2ª generación. Metas. Analizar las diferencias entre pacientes con LMC con respuesta óptima y respuesta alarma a los 3 meses de tratamiento. Determinar el valor predictivo de halving time y de la reducción logarítmica en la respuesta molecular óptima a los 6 y 12 meses en enfermos con respuesta alarma.

Métodos: Análisis retrospectiva de 24 pacientes con LMC fase crónica tratados con Imatinib 400mg id en primera línea entre Enero de 2006 y Agosto de 2014. El halving time a los 3 meses fue calculado de acuerdo con la fórmula propuesta por Branford et al (2014), $c = -\ln(2)/k$, donde c corresponde al valor de halving time, k ($k = [\ln(b) - \ln(a)]/d$) la reducción de transcrito BCR-ABL1/ABL entre la cuantificación inicial (a) y la de los 3 meses (b), dividido pelo número de días (d) entre las cuantificaciones. El valor predictivo fue calculado por el area under the curve (AUC), utilizando el programa estadístico MedCal. Se calcularon los cut-offs ideales por el Youden (J) Index.

Resultados: 16 hombres (66,7%) y 8 mujeres (33,3%), edad media de 57,71 años ($\pm 15,75$). Hallazgos al diagnóstico: Hb=12,42g/dL ($\pm 1,81$); Plts=452,92x10³/uL ($\pm 299,51$), Leuc=75,1x10³/uL (141), porcentaje basófilos periféricos=2,43% ($\pm 1,8$) y blastemia=2,3% ($\pm 2,07$); LDH media=1302,79U/L ($\pm 852,41$); bazo palpable medio=13cm ($\pm 5,97$). Se obtuvieron los índices de Sokal y EUTOS en 21/24 pacientes (Sokal: 3(14,3%) bajo; 9(42,9%) intermedio; 9(42,9%) alto. EUTOS: 19(90,5%) bajo; 2(9,5%) alto). A los 3 meses, 14 enfermos (48,3%) tenían respuesta óptima y 10 respuesta alarma (41,7%). El nivel de transcrito al diagnóstico fue significativamente mayor en el grupo alarma (127,33 \pm 70,62 vs 73,53 \pm 25,52; p=0,04), sin otras diferencias. En el grupo con respuesta alarma, el halving time fue altamente predictivo de respuesta molecular óptima a los 6 meses (AUC=0,93; p<0,0001) y de fallo de respuesta (AUC=0,83; p=0,02). La reducción logarítmica a los 3 meses fue altamente predictiva de respuesta óptima a los 6 meses (AUC=0,96; p<0,0001), a los 12 meses (AUC=0,83; p=0,03) y de fallo de respuesta a los 12 meses (AUC=0,85; p=0,01). Los valores de cut-off (J) más predictivos para el halving time y para la reducción logarítmica fueron los de respuesta óptima a los 6 meses (J=0,87). Un halving time de 22,59 días y una reducción de -1,1 log a los 3 meses fueran predictivos de respuesta molecular óptima a los 6 meses.

Conclusiones: Hemos demostrado que los pacientes con respuesta alarma a los 3 meses tenían un transcrito BCR-ABL1 basal significativamente mayor. En este grupo, un valor de halving time de 22,59 días y una reducción de -1,1 log fueran predictivos de respuesta óptima a los 6 meses. Así, la aplicación de parámetros de cinética de disminución de transcrito, de una forma temprana, ayudará a discriminar el pronóstico de los pacientes.

PC-165**EFFECTOS DE LA SUSPENSIÓN DE INHIBIDOR DE TIROSIN KINASA (ITC) EN PACIENTES CON LMC CON RESPUESTA MOLECULAR COMPLETA (RMC) PROLONGADA: ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD DE LA RMC Y DE LOS EFECTOS ADVERSOS ANTES Y DESPUÉS DE LA SUSPENSIÓN**

Silva Carreras F Gabriela, Paz Núñez Yizel, Cornago Navascués Javier, Vaitsekhovich Victoria, Mba Cecile, Steegmann Olmedillas Juan Luis

Hospital Universitario La Princesa

Introducción: El Imatinib puede ser suspendido en pacientes con LMC en RMC prolongada, la probabilidad de mantenerla sin tratamiento es aproximadamente 40% a los 5 años. La RMC prolongada obtenida tras otros ITC puede también ser estable tras su suspensión. Se sabe poco acerca de la evolución de los efectos adversos (EA) tras la suspensión.

Objetivos: Estudiar la estabilidad de la RMC tras la suspensión de ITC y la evolución de los EA.

Métodos: Dieciocho pacientes (9 varones y 9 mujeres) en los que los ITC fueron suspendidos tras RMC prolongada, definida como ausencia de transcritos bcr-abl. La causa de discontinuación fue por EA o por petición propia en 2 pacientes. La mediana de edad a la suspensión fue de 68 años (32-85).

Quince pacientes recibieron IFN previo a Imatinib. Cinco pacientes

precisaron de Dasatinib en 2º línea por intolerancia a Imatinib. Dos pacientes precisaron un tercer ITC, uno con Nilotinib y otro recibió Imatinib nuevamente. La duración del tratamiento con Imatinib fue de 113 meses (94-148), y de aquellos 5 pacientes que recibieron más de 1 ITC fue de 92 meses (91-129). La duración de la RMC alcanzada previa a la suspensión de ITC fue de una mediana de 70 meses (20-144 meses).

Resultados: Estabilidad de la respuesta En el seguimiento tras suspender el ITC hasta la última revisión, 14 pacientes han mantenido la RMC durante una mediana de 36 meses (1-80 meses) mientras que 4 de ellos presentaron una recaída molecular entre 4 y 17 meses. Los ratios en el momento de la recaída fueron de 0,008%, 0,15%, 0,37% y 0,03% (IS) respectivamente. Estos cuatro pacientes fueron retratados, tres con Dasatinib, obteniendo RM4,5 a los 3, 5 y 17 meses, y mantenida a los 8, 37 y 28 meses. Uno fue retratado con Imatinib, y obtuvo RMM a los 4, que mantiene. Dos pacientes fallecieron, uno a causa de sepsis secundaria a escaras y el otro paciente falleció sin documentarse la causa. Efectos secundarios: Mejoría tras la suspensión: Clínicos; edemas, calambres, espasmos musculares, hipopigmentación, exantema, diarrea, hemorragias esclerales, adelgazamiento, astenia. Analíticos; CK elevada, hipofosfatemia; Persistencia tras la suspensión: 3 pacientes con síndrome miasténico aparecido durante el tratamiento con imatinib; Nuevos eventos tras suspensión: 3 pacientes sufrieron un "síndrome de privación" de imatinib, consistente en artralgias sin artritis, astenia y dolores generalizados. Fue autolimitado en 2 de ellos, siendo necesario el uso de corticoides a dosis bajas en otro. Dos pacientes notaron disfonía al suspender el tratamiento con una exploración ORL normal. Uno de ellos tuvo que ser retratado por pérdida de la RMC, y la disfonía mejoró.

Conclusiones: La suspensión de imatinib en pacientes con RMC duradera se ha seguido de pérdida de RMC en 4 de 18 pacientes. El retratamiento obtuvo RMM en todos, y RM4,5 en tres. La mayoría de los EA mejoraron tras la suspensión, pero 3 de 18 pacientes desarrollaron un cuadro de privación de imatinib que debe ser conocido e informado antes de la suspensión de este fármaco.

PC-166

IDENTIFICACIÓN DE POLIMORFISMOS EN GENES RELACIONADOS CON EL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS ASOCIADOS A RESISTENCIA O TOXICIDAD A IMATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Estrada Natalia¹, Xicoy Blanca¹, Velez Patricia², Palomo Laura¹, Boque Concepción², De la Fuente Iris³, Sagües Miguel³, García Olga¹, Cabezon Marta¹, Cortes Montserrat⁴, Vallansot Rolando⁵, Buch Joan⁶, Plensa Esther⁷, Vela Dolors⁸, Ribera Josep-Maria¹, Feliu Evarist¹, Milla Fuensanta¹, Sureda Anna², Gallardo David³, Sarra Josep⁵, Zamora Lurdes¹

¹ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Josep Carreras Leukaemia Research Institute, ²ICO-Hospital Duran y Reynals, ³ICO-Hospital Josep Trueta, ⁴Hospital de Granollers, ⁵ICO-Hospital Joan XXIII, ⁶Hospital Sant Jaume de Calella, ⁷Hospital de Mataró, ⁸Hospital de Mollet

Introducción: Imatinib (IM) es un fármaco inhibidor tirosin-quinasa (ITK) que induce la apoptosis de las células BCR-ABL1 positivas. Aproximadamente el 20% de los pacientes no consiguen una respuesta óptima con IM y una elevada proporción desarrolla toxicidades a éste. La amplificación y la sobreexpresión del gen BCR-ABL1, las mutaciones en el dominio quinasa de BCR-ABL1 y la variabilidad genética (como los polimorfismos), entre otros, podrían explicar la resistencia a IM. El objetivo de este estudio es determinar la asociación entre ciertos polimorfismos (*single nucleotide polymorphisms*, SNP) relacionados con genes del metabolismo de los fármacos y la resistencia o toxicidad a IM en pacientes con LMC Ph+.

Métodos: En un estudio piloto con 45 pacientes afectados de LMC provenientes de 3 centros catalanes y tratados con IM en primera línea, se analizaron 1936 marcadores (SNPs) de 225 genes relacionados con el metabolismo de los fármacos y validados por la FDA, mediante una plataforma tecnológica que permite el análisis simultáneo de todos ellos (*Drug Metabolism Enzymes and Transporters*, DMET, array, Affymetrix). La respuesta se basó en las guías de la ELN2009 y la ELN2013. La toxicidad fue definida como la necesidad de un cambio de ITK. Los SNPs significativamente asociados a respuesta o toxicidad a IM fueron validados en un grupo independiente de 105 pacientes con LMC Ph+, provenientes de 8 centros de España. Para la validación de los SNPs, el genotipado se realizó mediante el array 96.96 *Dynamic Array* de la plataforma *BioMark HD Systems* (Fluidigm Corp., CA). Los datos fueron analizados mediante el software de la misma plataforma (*BioMark SNP Genotyping Analysis*

software). Mediante el test de Chi-cuadrado, se seleccionaron aquellos SNPs que cumplían el equilibrio de Hardy-Weinber. Para el estudio de asociación, se utilizó el paquete de R: SNPAssoc (www.r-project.com).

Resultados: En el estudio piloto se encontraron 76 SNPs significativamente asociados con respuesta o toxicidad al tratamiento con IM. En el grupo de validación, el análisis estadístico, utilizando el modelo log-aditivo, mostró una asociación estadísticamente significativa entre el fracaso al tratamiento con IM y los pacientes portadores de al menos una variante alélica para CYP2C8 (C), UGT2A2 (A), CYP19A1 (T), ABCC3 (A) y CYP2C8 (A). De la misma manera, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los genotipos AC y AA de CYP19A1 y los genotipos CT y TT de CYP11B1 y un menor riesgo a presentar toxicidad a IM (Tabla 1).

Tabla 1.

Tabla 1. SNPs significativamente asociados a resistencia o toxicidad a IM (Modelo Log-Aditivo).

| dbSNP ID (Gen) | Genotipo | Controles N (%) | Casos N (%) | OD (CI95%) | p-valor |
|-------------------------------------|----------|-----------------|-------------|---------------------|---------|
| rs10509681 ¹ (CYP2C8) | T/T | 56 (86.2) | 18 (64.3) | 2.76 (1.10-6.97) | 0.028 |
| | C/T | 8 (12.3) | 9 (32.1) | | |
| | C/C | 1 (1.5) | 1 (3.6) | | |
| rs4148304 ² (UGT2A2) | G/G | 49 (75.4) | 16 (57.1) | 2.38 (1.13-5.04) | 0.021 |
| | A/G | 15 (23.1) | 8 (28.6) | | |
| | A/A | 1 (1.5) | 4 (14.3) | | |
| rs700519 ³ (CYP19A1) | C/C | 54 (84.4) | 18 (64.3) | 2.71 (1.22-6.01) | 0.011 |
| | C/T | 9 (14.1) | 6 (21.4) | | |
| | T/T | 1 (1.6) | 4 (14.3) | | |
| rs11568591 ¹ (ABCC3) | G/G | 51 (78.5) | 16 (57.1) | 2.30 (1.18-4.45) | 0.012 |
| | A/G | 11 (16.9) | 6 (21.4) | | |
| | A/A | 3 (4.6) | 6 (21.4) | | |
| rs11572080 ⁴ (CYP2C8) | G/G | 56 (86.2) | 18 (64.3) | 2.76 (1.10-6.97) | 0.028 |
| | A/G | 8 (12.3) | 9 (32.1) | | |
| | A/A | 1 (1.5) | 1 (3.6) | | |
| rs4646 ⁵ (CYP19A1) | C/C | 48 (61.5) | 22 (81.5) | 0.48 (0.18-1.29) | 0.014 |
| | A/C | 30 (38.5) | 4 (14.8) | | |
| | A/A | 0 (0) | 1 (3.7) | | |
| rs1134095 ² (CYP11B1) | C/C | 15 (19.5) | 10 (37.0) | 0.50 (0.25-1.02) | 0.049 |
| | C/T | 45 (58.4) | 14 (51.9) | | |
| | T/T | 17 (22.1) | 3 (11.1) | | |

¹RESPUESTA. Datos disponibles de 93 pacientes (29 no consiguieron respuesta a IM)
²TOXICIDAD. Datos disponibles de 105 pacientes (27 presentaron toxicidad a IM)

Conclusiones: Los SNPs identificados en el presente estudio podrían servir como herramienta para la detección precoz de los pacientes con LMC en riesgo de desarrollar resistencia o toxicidad al tratamiento con IM, independientemente del riesgo Sokal de la enfermedad y, por lo tanto, candidatos a un ITK de segunda generación en primera línea. El análisis de polimorfismos podría ser incluido en la práctica clínica diaria como herramienta predictiva de respuesta y toxicidad al tratamiento con IM en el momento del diagnóstico de los pacientes con LMC.

Agradecimientos: Este proyecto ha sido posible gracias al financiamiento de Novartis Pharmaceutica SA.

PC-167

CMREGISTRY: UN REGISTRO OBSERVACIONAL, MULTICÉNTRICO Y PROSPECTIVO DEL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC) EN FASE CRÓNICA (FC) CON UNA ALTA PROBABILIDAD DE OBTENER UNA RESPUESTA MOLECULAR PROFUNDA Y ESTABLE >RM4 (IS)

Olavarria Eduardo¹, Rodriguez Calvillo Mercedes², Perez Encinas Manuel³, De Paz Arias Raquel⁴, Ayala Diaz Rosa María⁵, Casado Montero Luis Felipe⁶, Ferrer Marin Francisco⁷, Bautista Carrascosa Guiomar⁹, Conesa Garcia Venancio⁹, Silva Carreras Gabriela¹⁰, Steegmann Olmedillas Juan Luis¹¹

¹Haematology, Hammersmith Hospital, London, United Kingdom, ²NavarraBio-med, Fundacion Miguel Servet, Pamplona, Spain, ³Hospital Cli, ⁴nico Universitario, Santiago, ⁵Hospital La Paz, Madrid, ⁶Hospital 12 de Octubre, Madrid, ⁷Hospital Virgen de la Salud, Toledo, ⁸Hospital Morales Meseguer, Murcia, ⁹Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, ¹⁰Hospital General Universitario de Elche, Elche, ¹¹Hematología e IIS-IP, Hospital de la Princesa, Madrid

Introducción: En pacientes diagnosticados de LMC en FC, los inhibidores de tirosin cinasa (ITC) pueden inducir en muchos pacientes una respuesta molecular profunda, definida como una ratio BCR-ABL igual o menor al 0,01% (IS), i.e. RM⁴ o mejor, requisito habitual en ensayos de discontinuación.

Objetivos: Recoger los datos clínicos y moleculares en la escala internacional (IS) de pacientes diagnosticados de LMC en España que han alcanzado una respuesta molecular en distintos momentos del tratamiento con cualquiera de los ITC disponibles actualmente y monitorizar la res-

puesta progresiva hasta alcanzar una respuesta molecular profunda y estable >RM⁴ (IS). Estos datos pueden utilizarse para identificar a los pacientes candidatos a incluir en los estudios de discontinuación u otros estudios similares.

Métodos: Estudio observacional, multicéntrico, prospectivo y abierto a todos los pacientes diagnosticados de LMC que están recibiendo cualquier ITC y que pueden alcanzar (o que ya han alcanzado) una respuesta molecular profunda (>RM⁴ (IS)). Esta posibilidad de alcanzar >RM⁴ es definida para propósitos de este estudio como la ratio bcr-abl/abl de: 1) =1% a los 3 meses desde el inicio del ITC; 2)) =0.1% a los 6 meses del inicio, o 3)) =0.01% en cualquier momento del tratamiento. Se han usado CRDs creados exclusivamente para este estudio. Todos los datos se han registrado de forma anónima. Los ratios BCR-ABL en la escala IS han sido obtenidos en laboratorios estandarizados en España.

Resultados: Desde junio de 2014 hasta enero de 2016 se registraron 732 pacientes. La mediana de edad ha sido 55 años (18-78) y 440 pacientes fueron varones. Los grupos de riesgo Sokal fueron: 254 de bajo riesgo (BR) 230 de riesgo intermedio (RI) y 97 de alto riesgo (AR). La estratificación de riesgo Hasford (Euro) mostró 223 BR, 225 RI y 136 AR. En las categorías según Eutos se observaron 341 BR y 220 AR. 409 pacientes recibieron Imatinib, 82 pacientes Dasatinib, y 122, Nilotinib. Cinco pacientes recibieron Bosutinib, 1 paciente Ponatinib y 4 pacientes habían recibido Interferón. Hasta ahora 722 están vivos, 10 pacientes han fallecido por causas no relacionadas con la LMC como Carcinomas (3 pacientes), hemorragia cerebral, cardiopatía isquémica, insuficiencia respiratoria y sepsis (1 paciente respectivamente). Dos pacientes desarrollaron progresión, 1 a fase acelerada y 1 a crisis blástica. Actualmente 104 pacientes (14%) han alcanzado una RM⁴ y 70 pacientes (10%) una RM⁵, mientras que 176 pacientes (24%) han obtenido una respuesta molecular completa (transcritos bcr-abl indetectables con una sensibilidad de al menos 10-5).

Conclusiones: En esta población seleccionada por una respuesta supra-óptima, hemos identificado de forma prospectiva un 48% de pacientes que han logrado ya alcanzar una respuesta molecular completa y podrían ser candidatos potenciales para estudios de discontinuación.

PC-168

EL TRATAMIENTO CON RUXOLITINIB DISMINUYE LA RESPUESTA INMUNE, MEDIANTE LA REPRESIÓN DE LOS INTERFERONES TIPO I

Hernández-Sánchez Jesús M¹, Rodríguez Ana E¹, Lumbreras Eva², Abáigar María¹, Rodríguez Iglesias Irene¹, Gutiérrez Moreta Vanesa¹, Bastida Bermejo José María¹, González Porras José Ramón³, Benito Rocío³, Hernández-Rivas Jesús-María¹

¹Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, IBSAL, IBMCC-Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca, ²Department of Molecular and Clinical Pharmacology, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom, ³Servicio de Hematología, IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca

Introducción: La mielofibrosis (MF) se caracteriza por una hematopoyesis extramedular asociada a organomegalia y al aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias, lo que reduce drásticamente la calidad de vida de los pacientes. La mutación V617F en el gen *JAK2*, que activa el receptor constitutivamente, es recurrente en la MF y ha sido la base del desarrollo de fármacos inhibidores de esta ruta, que son también activos en enfermos sin mutación en *JAK2*. Ruxolitinib es el primer inhibidor selectivo de *JAK 1* y *2* aprobado para el tratamiento de la MF de riesgo intermedio-alto y destaca por mejorar de los síntomas constitucionales en estos pacientes. Sin embargo, los mecanismos moleculares subyacentes a sus efectos terapéuticos siguen sin esclarecerse.

Objetivos: Analizar los cambios en el perfil de expresión génica (PEG) y de miRNAs de pacientes con MF tratados con ruxolitinib. Identificar los genes diferencialmente expresados y las rutas metabólicas alteradas debido al tratamiento.

Métodos: Se analizó el PEG en veinte muestras correspondientes a diez pacientes con MF antes y durante el tratamiento con ruxolitinib (3-24 semanas, mediana 4 semanas) con el array *Human Gene 2.0 ST* (Affymetrix). Los resultados se analizaron con el software MultiExperiment Viewer 4 (MeV4), mediante un TTEST de muestras pareadas ($p=0.05$). El estudio funcional *in silico* de los genes afectados se realizó con el programa Ingenuity Pathway Analysis (IPA).

Resultados: (1) El estudio del PEG reveló cambios en la expresión de 1078 genes tras el tratamiento con ruxolitinib, 573 sobreexpresados y 505 infraexpresados. Destaca la infraexpresión de genes relacionados

con la ruta *JAK-STAT* como *IFI27*, *RSAD2*, *IFIT2*, *MX1*, *IFI6*, *IDO1* e *IRF7*, además de la sobreexpresión de genes implicados en la diferenciación de los linfocitos B como *CD22*, *CD79a* e inmunoglobulinas. (2) Sin embargo, el tratamiento con ruxolitinib no afectó al perfil de expresión de miRNAs. (3) Ruxolitinib indujo cambios en vías relacionadas con sistema inmune ($p=0,0006$), con la señalización de interferón ($p=0,003$) y con la hematopoyesis a partir de la célula stem hematopoyética ($p=0,004$). (4) Ruxolitinib modificó de manera sustancial la expresión de genes relacionados con la MF como *IFI44L*, *IFI27*, *DEFA5*, *CTSB*, *CCR6*, donde destaca la infraexpresión de *IFIT1*, *IFIT3* y *MX1*.

Conclusiones: El tratamiento con ruxolitinib modifica el perfil de expresión en los enfermos con MF mediante la infraexpresión de genes como *MX1*, *IFI27*, *IFI2* y *RSAD2*, lo que produce una disminución de la activación de la ruta *JAK-STAT*. La desregulación de la ruta de los interferones α/β podría estar relacionada con la rápida respuesta de los síntomas constitucionales observada en estos pacientes.

PC-169

ESTUDIO MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA DE LAS NEOPLASIAS MIELOIDES CON REORDENAMIENTO DE PDGFR β

Martín López Ana A¹, Robledo Cristina², Arefi Marian³, Benito Rocío², Hernández Sánchez Jesus M², Hernández Rivas Jesus M¹

¹Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, IBMCC (USAL-CSIC), ²Centro de Investigación del Cáncer (CIC) - IBSAL - Universidad de Salamanca, ³Hospital Rio Carrión (Palencia)

Introducción: Las neoplasias mieloides con reordenamiento de PDGFR β son un tipo de neoplasias mieloproliferativas (NMP) de baja incidencia y de predominio en varones, que se caracterizan por eosinofilia y esplenomegalia frecuente, con neutrofilia y monocitosis variables, y por su sensibilidad al tratamiento con imatinib. Desde el punto de vista molecular, la translocación t(5;12)(q33;p13)/ETV6-PDGFR β es la forma más frecuente de reordenamiento, habiéndose descrito múltiples variantes. Se desconoce si existen mutaciones en otros genes asociados a patología mieloides en esta entidad.

Objetivos: Analizar el perfil mutacional de pacientes con neoplasias mieloides con reordenamiento de PDGFR β .

Métodos: Se han analizado retrospectivamente 12 pacientes diagnosticados de neoplasia mieloides con reordenamiento de PDGFR β , según los criterios de la OMS 2008, entre el 2001 y 2014. En todos ellos se confirmó mediante FISH la presencia de 5q-PDGFR β . Se realizó la secuenciación mediante un panel específico de 99 genes asociados a patología mieloides por captura de secuencias génicas con 1555 sondas (Nextera Rapid Custom Enrichment) en un equipo MiSeq de Illumina.

Resultados: La mediana de edad al diagnóstico fue de 59 años (40-86), siendo la ratio H/M de 10/2. Los diagnósticos que se establecieron de forma inicial fueron: LMC atípica 2, SMP 3, LMMC 5, SMD 1 y MF 2. La mediana de % de PDGFR β mediante FISH fue de 54 (5-85). Se detectaron otras alteraciones citogenéticas en el cariotipo en 7 casos. La mayoría de los enfermos se trataron con imatinib (solo 1 caso con tratamiento de soporte), llegando a precisar TPH alogénico 1 de ellos. La respuesta fue óptima en el 80% de los casos, logrando respuesta citogenética completa. Se detectaron mutaciones en 8 pacientes (66.6%). Se observaron 19 variaciones génicas en 15 genes diferentes mutados. La mediana de nº de genes mutados por caso fue de 2 (1-4). El perfil mutacional determinado, en orden de frecuencia, fue el siguiente: *DNMT3A* 2 casos (16.6%), *GATA2* 2 casos (16.6%), *TP53* 2 casos (16.6%), *SRSF2* 2 casos (16.6%), *KIT* 1 caso (8.3%), *CTNNA1* 1 caso (8.3%), *KRAS* 1 caso (8.3%), *PTPN11* 1 caso (8.3%), *NF1* 1 caso (8.3%), *ASXL1* 1 caso (8.3%), *RUNX1* 1 caso (8.3%), *U2AF1* 1 caso (8.3%), *EP300* 1 caso (8.3%), *ZRSR2* 1 caso (8.3%) y *BCOR* 1 caso (8.3%).

Conclusiones: La secuenciación masiva (NGS) permite detectar mutaciones en genes relacionados con patología mieloides en pacientes con neoplasia asociada a reordenamiento PDGFR β , con una incidencia del 66.6%. Se requieren más estudios mediante NGS para determinar el significado de estas mutaciones en esta entidad.

PC-170

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA. ¿SON REALMENTE IMPORTANTES?

Osorio Santiago¹, Escudero Vicente², Revuelta José Luis², Redondo

Sara¹, González Elena¹, Bailén Rebeca¹, Pérez Isabel¹, Pérez Rus Gloria¹, Martínez Laperche Carolina¹, Sanjurjo Maria², Díez Jose Luis¹

¹Hospital Gregorio Marañón, Servicio de Hematología, ²Hospital Gregorio Marañón, Servicio de Farmacia

Introducción: Los inhibidores de la tirosinasa (ITK) controlan la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en la mayoría de los pacientes, con lo que han ganado interés problemas propios de enfermedades crónicas como adherencia al tratamiento o interacciones medicamentosas. Así, las principales guías las mencionan como posibles factores influyentes en toxicidad y resistencia. Sin embargo la información sobre la magnitud del problema y su impacto clínico es limitada no existiendo series publicadas.

Tabla 1.

Tabla 1: Grupos farmacológicos implicados.

| Clase farmacológica | Nº de interacciones (total 42) |
|----------------------|--------------------------------|
| Estatinas | 9 (21%) |
| Omeprazol | 3 (7%) |
| Benzodiacepinas | 4 (9,5%) |
| AINES y analgésicos | 7 (16,5%) |
| Sist cardiovascular | 7 (16,5%) |
| Fármacos para SNC | 5 (12%) |
| antifécciosos | 2(5%) |
| Aparato respiratorio | 4 (9,5%) |
| Aparato digestivo | 1 (2,3%) |

Tabla 2.

Tabla 2. Tipo de interacciones:

| Clasificación de tipos de interacciones por gravedad (total 42) | | | |
|--|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Tipo B ¹ : 1 (2,3%) | Tipo C ² : 34 (81%) | Tipo D ³ :4 (9,5%) | Tipo X ⁴ :3 (7%) |
| Clasificación por efecto farmacológico (total 42) | | | |
| Inhibición de metabolismo del tratamiento concomitante: 24 (57%) | | | |
| Inhibición del metabolismo del ITK: 6/42 (14%) | | | |
| Reducción de la absorción del ITK: 3/42 (7%) | | | |
| Inducción del metabolismo del ITK: 1/42 (2,3%) | | | |
| Otras: 8/42 (19%) | | | |

¹ Interacciones clase B : interacciones leves, sin intervención recomendada.
² Interacciones clase C: Interacciones con significación clínica, aunque los beneficios suelen superar los riesgos. Requiere monitorización y/o ajustes posológicos en una minoría de pacientes.
³ Interacciones clase D: Interacciones de importancia clínica. Valorar beneficio/riesgo. Requieren monitorización estrecha y valorar cambios posológicos y/o fármacos alternativos.
⁴ Interacciones clase X: Los Riesgos superan los beneficios. Estas asociaciones generalmente están contraindicadas

Métodos: Hemos revisado retrospectivamente las interacciones medicamentosas potenciales, los efectos adversos (EA) durante el 1º año de tratamiento y su posible relación con dichas interacciones en pacientes con LMC en fase crónica (FC) tratados con ITK entre 2009 y 2015 (N:42). Se seleccionaron 32 pacientes con datos farmacológicos fiables. La herramienta usada para definir y clasificar las interacciones fue Lexicomp® Interactions Module. Hudson, Ohio: Lexi-Comp.http://online.lexi.com/lco/action/help/interact

Resultados: De 32 pacientes 23 eran varones y la mediana de edad fue 70 años Treinta iniciaron Imatinib (IM) y 2 Nilotinib. La mediana de medicamentos concomitantes en el primer año fue de 5, IQR(2-11). Se detectaron 42 interacciones potenciales, en 19 pacientes (59% del total). La mediana de interacciones por paciente fue de 1, rango 0-4. De los 23 pacientes con tres o más medicamentos concomitantes, 19 (82%) presentaban interacciones potenciales. Se realizaron 4 modificaciones de tratamiento preventivas por potenciales interacciones: 2 suspensiones de medicación (omeprazol por dasatinib y metamizol por IM) y 2 modifi-

caciones de medicación (atorvastatina y simvastatina ambas por pravastatina). Se realizó una modificación de dosis de IM por una interacción con fenitoína. Se trataba de un paciente tratado con fenitoína que tras 3 meses con IM400mg por LMC FC Sokal intermedio, presentaba una PCR de *bcr-abl1* del 25%. Se descartaron mutaciones. Se sospechó reducción de niveles de IM por inducción de CYP3A4 por fenitoína, y se aumentó dosis a 600mg. Los niveles de IM fueron de 458ng/mL muy por debajo de los niveles medios publicados (400mg: 1200ng/mL, 600mg: 1935ng/mL), y por debajo de los descritos como asociados a buena respuesta (>1165ng/mL.). Se escaló IM a 800mg y los niveles aumentaron a 699 ng/dl (niveles medios descritos con 800mg, 2690ng/mL). A los 9 meses de la subida (al año del tratamiento), el paciente alcanzó RM4.5. No se documentaron EA atribuidos a las interacciones, ni aumento de EA en pacientes con interacciones. Estamos pendientes de analizar el posible impacto en la respuesta. Laclasificación de las interacciones y los fármacos implicados se resumen en la tabla 1 y 2.

Conclusiones: Hemos detectado interacciones medicamentosas potenciales en más de la mitad de nuestros pacientes con LMC tratados con ITK, pero en general no parecen haber tenido trascendencia clínica desde el punto de vista de la seguridad. Los inductores potentes del metabolismo de IM como la fenitoína pueden producir fallos al tratamiento sobre todo si se usa IM a dosis convencionales.

PC-171

RESPUESTA ÓPTIMA CON IMATINIB EN PACIENTE CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Y ENFERMEDAD DE GAUCHER A TRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO

Noya Pereira María Soledad¹, Giraldo Castellano Pilar², Rodríguez García Esther³, Irún Pilar², Andrade Marcio², López Fernández María Fernanda⁴

¹CHUAC. A Coruña. Servicio Hematología, ²Unidad Investigación Traslacional. CIBER.Zaragoza, ³CHUAC. Servicio Radiología, ⁴CHUAC.A Coruña. Servicio Hematología

Introducción: La enfermedad de Gaucher (EG) es un trastorno metabólico hereditario raro, donde la deficiencia de β-glucocerebrosidasa conduce a la acumulación de glucocerebrósido en lisosomas originando las células de Gaucher y los hallazgos analítico-clínicos. Se ha descrito una asociación con neoplasias hematológicas, principalmente gammapatía monoclonal y mieloma, pero solo se han descrito 2 casos de leucemia mieloide crónica (LMC) en EG, y previo al tratamiento con imatinib.

Caso clínico: Presentamos el caso de una paciente de 65 años diagnosticada en 2005 de EG tipo 1 (mutación N370S / L44P) debutando con fractura patológica, y presentando pancitopenia y hepatoesplenomegalia con nódulos esplénicos. En RM: infiltración difusa en el esqueleto axial. Actividad β-glucocerebrosidasa: 12%. Quitotriosidasa: 16608 Nm/ml/h. CCL18: 1969ng/mL. En 2006 inicia terapia enzimática sustitutiva con imiglucerasa, a dosis de 40 U/Kg, con buena respuesta: desaparición de síntomas, megalias y normalización de hemograma, así como reducción de la infiltración de la médula ósea en RM. En mayo 2015, continúa asintomática, pero presenta leucocitosis persistente (23.43x10⁹/L) con mielemia y basofilia, sin anemia ni trombopenia, y aumento de la GOT, GPT (<2N), GGT (9N) y LDH: (4,5N). En aspirado de médula ósea: hiperplasia granulocítica y células de Gaucher. En el cariotipo se detecta t (9; 22), y mutación BCR ABL1 p210 +, diagnosticándose de LMC en fase crónica, Sokal 0,7. Se inicia tratamiento con imatinib 400mg junto con imiglucerasa. Desarrolla rash cutáneo generalizado, intenso prurito e incremento de enzimas hepáticas, que obliga a reducir dosis de imatinib a 200mg los 3 primeros meses. Alcanza respuesta hematológica completa en el primer mes. En el mes 3 presenta respuesta citogenética: 12% Ph+, pero un BCR ABL 18%. En RM se evidencia aumento de infiltración medular por EG. Se mantiene imatinib, ahora a dosis plenas, y se reduce la dosis de imiglucerasa a 30 UI / kg, guiados por parámetros biológicos. En el mes 6 alcanza respuesta óptima: BCR ABL1 0,3% y respuesta citogenética completa en cariotipo. BCR ABL1 en mes 9 es 0,18%, sin toxicidad.

Conclusiones: Presentamos el primer caso en el registro español de EG en terapia enzimática y LMC. No hay casos publicados tratados con imatinib. Algunos estudios implican la glucosilceramida sintasa en la resistencia de las células LMC a la apoptosis inducida por imatinib, por la acumulación de ceramida. En nuestro caso, se logra una respuesta óptima para ambas entidades, pero si se pierde la respuesta, una opción sería administrar una terapia de reducción de sustrato para beneficiar a ambas entidades. Imatinib se había utilizado sin toxicidad previamente

en EG para tratamiento de la hipertensión pulmonar. En caso de fallo de LMC el cambio de ITK resultaría difícil, dada la posible interferencia de lípidos y toxicidad hepática con nilotinib, siendo quizá mayor opción el dasatinib. Se requiere una monitorización exhaustiva de ambas patologías, y una cuidadosa interpretación de los hallazgos: en RM se puede confundir la hiperplasia de la LMC con la infiltración por EG.

PC-172

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS PH NEGATIVAS

Sánchez-Raga José María, Knöpfel Nicole, Sartori Francesca, Escudero-Góngora María del Mar, Herráez Balanzat Inés, López Andrade Bernardo, Ballester Ruiz María del Carmen, Torres Juan Marta, Martín-Santiago Ana, Sampol Mayol Antonia, Durán Pastor María Antonia

Hospital Universitari Son Espases

Introducción: Las neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas (NMPc Ph-) pueden presentar manifestaciones clínicas dermatológicas en el momento del diagnóstico, así como durante el curso de la enfermedad. Por otra parte, también los tratamientos de las mismas pueden presentar efectos secundarios cutáneos. La mayoría de publicaciones al respecto son comunicaciones de casos clínicos aislados o series de casos. Por este motivo realizamos una revisión dermatológica de una cohorte de los pacientes en seguimiento en nuestro centro con el objetivo de valorar las manifestaciones cutáneas de estos pacientes.

GRÁFICA 1: Lesiones cutáneas detectadas expresadas en número absoluto de pacientes afectados.

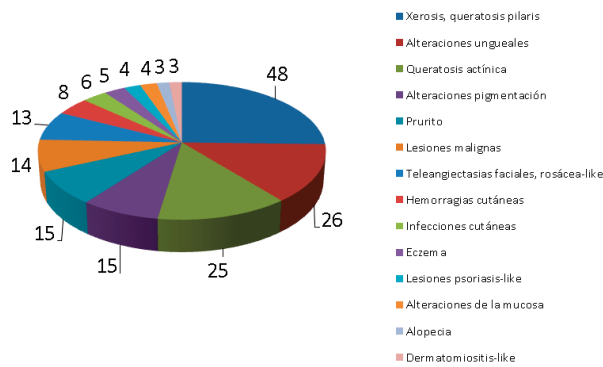


Figura 1.

Tabla 1.

| Tabla 1. Características epidemiológicas de la muestra | |
|--|----------------------------------|
| Total, n | 63 pacientes |
| Sexo | |
| • Varón | 27 pacientes (42.9%) |
| • Mujer | 36 pacientes (57.1%) |
| Edad | 67 años (37 - 89) |
| Diagnóstico | |
| • Trombocitemia esencial | 54 pacientes (85.7%) |
| • Policitemia vera | 9 pacientes (14.3%) |
| Seguimiento | 74 meses (4 - 309) |
| Exposición tratamiento citorreductor | |
| • Sí / no | 56 / 7 pacientes (88.9% / 11.1%) |
| • Hidroxicarbamida | 45 pacientes (71.4%) |
| • Anagrelide | 5 pacientes (7.9%) |
| • Exposición a >1 tto | 6 pacientes (9.5%) |
| • Duración exposición | 65 meses (3-237) |

Métodos: Se realizó una selección al azar de los pacientes con el diagnóstico de trombocitemia esencial y policitemia vera y se citaron en una consulta específica donde se realizó una anamnesis detallada de cada paciente (sexo, edad, inicio diagnóstico, signos y síntomas, tratamientos, duración) así como una exploración dermatológica exhaustiva. Se recogieron los datos en una base de datos tipo Excel y se analizaron utilizando el sistema SPSS.

Resultados: En total se han revisado 63 pacientes (54 TE y 9 PV). Las características de los pacientes se registran en la tabla 1. Las lesiones cutáneas más frecuentes encontradas fueron xerosis y/o queratosis pilaris (76.2% pacientes), alteraciones ungueales (41.3%), queratosis actínica (39.7%), alteraciones de la pigmentación (23.8%), prurito (23.8%) y lesiones cutáneas malignas (22.2%). En la gráfica 1 detallamos todas las alteraciones cutáneas encontradas expresadas como el número de pacientes afectados. Cabe destacar que el 100% de las alteraciones ungueales, lesiones malignas no melanocíticas y cuadros dermatomiositis-like se han detectado en el grupo de pacientes en tratamiento con Hydrea.

Conclusiones: Las manifestaciones dermatológicas en las NMPc Ph- son más frecuentes de lo esperado y se encuentran habitualmente infradiagnosticadas. Algunas de estas se podrían prevenir con el correcto tratamiento de su patología y medidas fotoprotectoras adecuadas. Los resultados obtenidos respaldan la recomendación de realizar una revisión anual por un dermatólogo de forma sistemática, especialmente en aquellos pacientes con mayores factores de riesgo: fototipo, regiones u ocupaciones laborales con alta exposición solar, antecedentes dermatológicos y tratamientos prolongados con fármacos de riesgo.

PC-173

¿AFECTA EL ESTADO MUTACIONAL DE LOS PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS FILADELFIA-NEGATIVAS A LOS HALLAZGOS MORFOLÓGICOS PRESENTES EN LA BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA?

Medina-Vega Lilian, Hernández-Nieto Luis, Alvarez-Argüelles Hugo, García-Hernández Sonia, Soria-Santabárbara Beatriz, Gutiérrez-Murillo Lorena, Martín-Santos Taida, Martín-MartínAlejandro, Lakhwani Sunil, González-Brito Gloria, Hernández-García Miguel Teodoro, Salido Eduardo, Raya Jose Maria

H.U. de Canarias, La Laguna (Tenerife) y Universidad de La Laguna

Introducción: Sabemos que puede existir una correlación entre una alteración genética o molecular y la presencia de cambios morfológicos característicos en médula ósea (por ejemplo, en el síndrome 5q-). En los últimos años, las mutaciones descritas en las neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia-negativas (NMP Fi-), sobre todo *JAK2* V617F, *calreticulina (CALR)* y *MPL*, han cobrado gran importancia diagnóstica y pronóstica. Nuestro objetivo fue analizar la posible influencia del estado mutacional de estas enfermedades en las características histomorfológicas presentes en la biopsia de médula ósea (BMO).

Métodos: Estudiamos retrospectivamente (1998-2013) 140 pacientes diagnosticados de NMP Fi-, incluyendo 44 casos de policitemia vera (PV, varones 61%, edad media 61 años, extremos 28-82), 78 de trombocitemia esencial (TE, mujeres 62%, edad media 54, extremos 16-81) y 18 de mielofibrosis primaria (MFP, varones 61%, edad media 63, extremos 46-95). Determinamos en ellos mutaciones para *JAK2* (V617F), *CALR* y *MPL*, y todos los pacientes tenían una BMO realizada al diagnóstico. Las muestras fueron analizadas microscópicamente por dos hematólogos y un patólogo con experiencia, y se evaluaron 18 variables histopatológicas: celularidad global y diferencial (eritroide, mieloides y megacariocítica), características de los megacariocitos (tamaño, disposición en agregados laxos y/o densos, morfología nuclear, presencia de núcleos "desnudos", y localización intrasinusoidal y paratrabecular o distópica), localización anómala de precursores inmaduros, presencia de nódulos linfoides, densidad de la microvasculatura, ectasia vascular, tinción de hierro, osteosclerosis, fibrosis colágena, precursores CD34+, y hematopoyesis intrasinusoidal. Concordancia entre observadores se consideró cuando el consenso se dio entre al menos dos de ellos. El análisis estadístico se realizó usando el software SPSS versión 17.0.

Resultados: La distribución de las mutaciones fue la siguiente: 1) PV: mutación *JAK2* V617F en 88.4% de casos y mutación *JAK2* exon 12 en 4.7%; 2) TE: mutación *JAK2* V617F en 43.4%, mutación de *CALR* en 26.4% y ninguno *MPL*; 3) MFP: mutación *JAK2* V617F en 37.5%, mutación de *CALR* en 31.2% y ninguno *MPL*. No encontramos diferencias morfológicas en las BMO de pacientes con diagnóstico de PV o TE teniendo en cuenta su estado mutacional. Sin embargo, algunos cambios se observaron en los pacientes afectados de MFP. En este último grupo de enfermos, la mutación *JAK2* V617F se asoció con un incremento significativo de la celularidad medular global cuando se comparó con los *CALR* mutados (éstos con BMO predominantemente normocelular) (p=0.025). Por su parte, los casos de MFP portadores de mutación en *CALR*, en comparación con aquéllos *JAK2* mutados, mostraron cambios en la lobula-

ción nuclear de los megacariocitos (mayoritariamente hiperlobulados en los primeros y normo- o hipolobulados en los segundos) (p=0.019). La emperipolesis fue significativamente más frecuente en MFP con mutación *JAK2 V617F* en comparación con los *JAK2* no mutados (p=0.024), y se observaron núcleos “desnudos” de megacariocitos más frecuentemente en *CALR* mutados que en *CALR* no mutados (p=0.035).

Conclusiones: En nuestra experiencia, el estado mutacional parece influir en cambios histopatológicos observados en médula ósea de pacientes con mielofibrosis primaria, pero no en policitemia vera o en trombocitemia esencial. Otros estudios que incluyan un mayor volumen de casos son necesarios para confirmar estos hallazgos.

PC-174

PEGIFN2A EN EL TRATAMIENTO DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS PH NEGATIVAS JAK2V617F POSITIVAS - EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Ferreira Gisela¹, Coucelo Margarida², Mendes Maria Joao¹, Pereira Alexandra², Duarte Marta¹, Almeida José Carlos¹, Ribeiro Leticia¹

¹Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, ²Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Introducción: La terapia estándar de las neoplasias mieloproliferativas (NMP) *Philadelfia*(Ph) negativas que han fracasado el tratamiento inicial sigue siendo controvertida. Recientemente, se introdujo interferón pegilado alfa-2a(PegIFN2a) y se encontró, además de una mejor tolerancia y menor toxicidad con respecto a interferón(INF) estándar, la capacidad de inducir remisiones clínico-hematológicas y moleculares.

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de PegIFN2a en un grupo de pacientes con NMP Ph negativas *JAK2V617F* positivas.

Métodos: Análisis retrospectivo de 23 pacientes [grupo Trombocitemia Esencial(gTE): 7; grupo Policitemia Vera(gPV): 12 y grupo Mielofibrosis(gMF): 4] tratados con PegIFN2a desde junio/2013 a mayo/2016. Mediana de edad al iniciar tratamiento: 54,83 años. Relación hombre:mujer 1,56:1. Carga alélica media(%) al inicio de PegIFN2a: 37,40 (gTE: 11,35%; gPV: 53,5%; gMF: 43%). Media de seguimiento de pacientes (n=20) en tratamiento durante el análisis de 96,28 meses (min: 12,5; max: 235,27). El análisis de carga alélica se realizó al diagnóstico o al inicio del tratamiento, y cada 3 a 6 meses usando reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. Efectos adversos(EA) clasificados según *Common Terminology Criteria for Adverse Events*. Evaluación de respuesta en PV y TE según los criterios de *Europe Leukemia Net*; respuesta en la MF según los criterios de *International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*. El análisis estadístico mediante *SPSS20*.

Tabla 1.

Tabla 1- Mejores respuestas al tratamiento con PegIFN-2a

| Tipo de Respuesta | TE | PV | MF |
|--------------------------------------|-------|-------|----|
| Clinico-hematológica (n=23) | | | |
| Respuesta Completa (RC) | 5 | 6 | - |
| Respuesta Parcial (RP) | 0 | 3 | 4 |
| Sin Respuesta (SR) | 2 | 1 | - |
| Molecular (n=17) | | | |
| RP (n) | 3 | 4 | 0 |
| Reducción media de carga alélica (%) | 62,64 | 29,12 | - |
| SR (n) | 3 | 5 | 2 |

Resultados: El intervalo entre el diagnóstico y el inicio del PegIFN2a fue 76,91 meses (min: 3,13; max: 228,47). La media de líneas previas de tratamiento fue 1,3 (min: 1; max: 3). La mediana de edad al inicio del PegIFN2a fue 60,15 años (gTE: 57,10; gPV: 64,10; gMF: 53,68). La media de duración del tratamiento fue de 40,19 meses (gTE: 39,74; gPV: 39,81; gMF: 44,88). Dos pacientes abandonaron PegIFN2a: uno por depresión y otro por progresión de su NMP. Se redujo la dosis del fármaco en un paciente por presentar astenia y anorexia. Las respuestas al tratamiento se detallan en la tabla 1. En cuanto a los pacientes SR molecular, se observó que los mayores de 65 años tenían una mayor carga alélica, 0,736 (p=0,037). Registráramos una muerte, sin relación directa con el tratamiento con PegIFN2a (neumonía grave).

Conclusiones: Sólo 3 pacientes de la cohorte total presentaron EA grado 3. 71,43% de los pacientes con TE, 91,67% de los pacientes con PV y el 100% de los pacientes con MF presentó respuesta clínica hematológica parcial o completa. El tratamiento con PegIFN2a disminuyó significativamente la proporción de células circulantes clonales en 41,18% de los

pacientes. Un seguimiento más prolongado es necesario para determinar la importancia clínica de la cinética de la respuesta molecular en las NMP *JAK2V617F* positivas. El tratamiento con PegIFN2a es factible con buenas tasas de respuesta y buena tolerancia en pacientes mayores de 65 años (43,50% de la cohorte), un subgrupo de pacientes que se considera como *unfit* para el tratamiento con IFN.

PC-175

DAÑO EN EL NICHOS MEDULAR VS MOVILIZACIÓN HACIA LA PERIFERIA COMO CAUSANTE DEL AUMENTO DE CD34+ EN LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS PH- (NMPC)

Acosta Fleitas Cynthia, Fiallo Suárez Dolly Viviana, Lemes Castellano Angelina, Gómez Casares María Teresa, González Pinedo Leslie, González Rodríguez Carlos, Santana Santana Guillermo, Déniz Marrero Isabel, Robaina Sánchez Esther Lidia, Sáez Salinas Alicia, Molero Labarta Teresa

Hospital Dr. Negrín

Introducción: Las NMPC presentan un tráfico aumentado de células CD34+ en sangre periférica (SP). Diferentes autores han demostrado que estas células con características de stem cell y de progenitores más diferenciados son movilizadas desde el compartimento medular hacia la periferia. En condiciones normales, las células CD34+ representan <0.1% de las células circulantes en SP y estudios previos han demostrado un incremento de su número en circulación, así como su compromiso mieloide en la Mielofibrosis Idiopática.

Objetivos: 1.- Esclarecer si existen diferencias en el número de células CD34+ circulantes entre las diferentes NMPC Ph- (PV, TE y MF), y con el grupo control. 2.- Estudiar la asociación entre la presencia de mutación *JAK2* y el n° de CD34+ en SP. 3.- Determinar si el n° de CD34+ es influenciado por el tratamiento. 4.- Analizar la relación entre DIPSS y el n° de CD34+ en SP. 5.- Valorar las diferencias del compromiso de las células CD34+ circulantes hacia línea mieloide/linfoide en las distintas NMPC y con respecto al control.

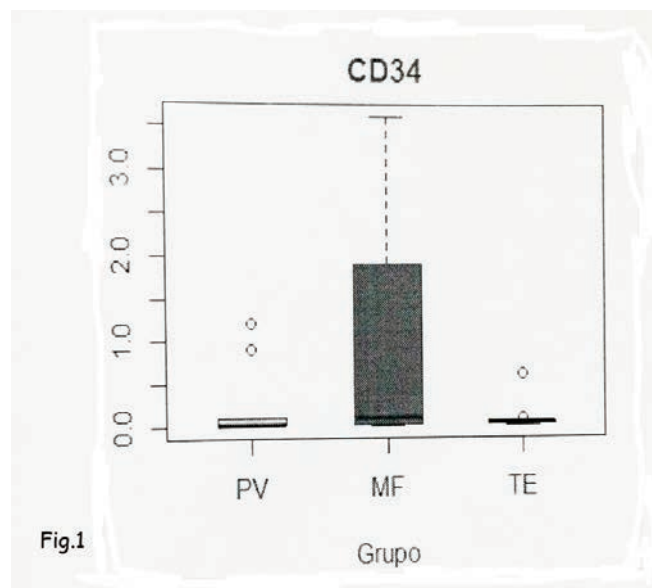


Figura 1.

Métodos: 39 pacientes, 24 casos (11 PV, 9 TE y 4 MF) y 15 controles con: leucocitosis reactiva (6 procesos infecciosos; 5 procesos isquémicos agudos; 1 shock hemorrágico, 1 post cirugía cardíaca), 1 SMD Mielofibrótico y 1 LMMC. La edad media de los controles fue 61.8a (49-77) y de los pacientes 62.8a (38-85). De los 24 casos, 18 recibían tratamiento y los 6 restantes no lo habían iniciado. Las alteraciones genéticas se estudiaron en el grupo de pacientes, presentando 19 *JAK2+* (mutado), 2 casos *CALR+* y 1 *MPL+*. La identificación y recuento de las CD34+ se realizó por citometría de flujo.

Resultados: No se hallaron diferencias significativas entre el n° de CD34+ entre las NMPC, si bien la tendencia de los datos evidencian un

mayor nº en las MFI (Fig.1). Las diferencias sí fueron significativas ($p=0.01$) entre casos y controles. No observamos diferencias significativas entre el nº de CD34⁺ circulantes y la mutación JAK2, el tratamiento recibido entre los pacientes ni con el tipo de tratamiento. Sin embargo, la mutación JAK2 a pesar de no alcanzar significación estadística tuvo tendencia a presentar menores recuentos (Fig.2). Se observó un mayor nº de CD34⁺ en pacientes con mayor DIPSS. Existe tendencia hacia la diferenciación mieloide, sin embargo, no se hallaron diferencias significativas entre el nº de células con compromiso mieloide/linfoide entre casos y casos/controles.

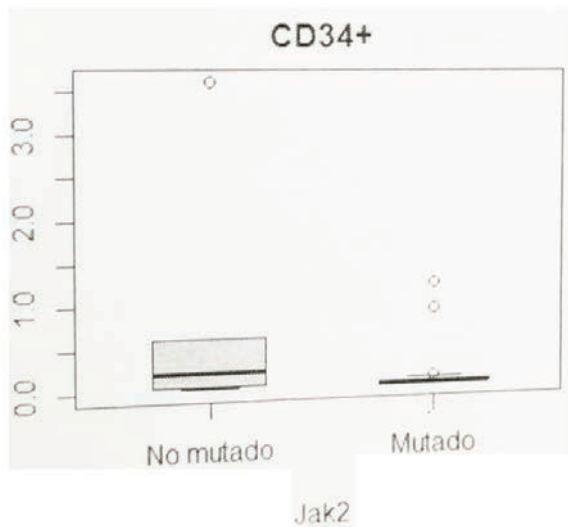


Fig.2

Figura 2.

Conclusiones: Como otros autores, observamos un incremento del nº de CD34⁺ circulante en las NMPC. Nuestros resultados sugieren que el aumento de CD34⁺ se produciría en consonancia con la progresión fibrótica de la enfermedad, dado los resultados obtenidos con el DIPSS. Ello nos hace pensar que pudiera ser un elemento predictor de evolución/transformación hacia fibrosis de las NMPC no MFI. Por último, la no existencia de diferencias en el compromiso del linaje celular de las CD34⁺ entre casos y controles y sí en el nº circulante, nos hace pensar más en una dificultad del retorno a un nicho medular dañado que una movilización del compartimento medular hacia la SP.

PC-176

VALOR DIAGNÓSTICO DE LA REALIZACIÓN DE IMPRONTAS DE MÉDULA ÓSEA EN EL ESTUDIO DE LOS SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS PHI NEGATIVOS

Leal Martínez Irene, Díez Gallarreta Zuriñe, Márquez Navarro José Antonio, Blázquez Ríos Beatriz, Intxausti Arregi Ana María, Tellaeché Achalandabaso Garbiñe, Olabarria Santurtun Iciar, Blanco González Angela, Uriarte Elguezabal Jasone, Barrenetxea Lekue Cristina, Hernández Vazquez Laura, Herráez Rodríguez Susana, Barreña Oceja Beatriz, Cacho Hernandez Gorka, Dávila De Las Fuentes Bernabé, Isusi Gorbea Paloma, Marco de Lucas Fernando

Hospital Universitario Basurto

Introducción: En el estudio de los síndromes mieloproliferativos crónicos Philadelphia negativos (SMPC Phi-) el aspirado medular comporta dificultades añadidas frente a otras patologías, por la tendencia a la coagulación de la muestra por trombocitosis o poliglobulia o por escasa obtención de progenitores ligada a la mielofibrosis. Como resultado, es frecuente que la citología del aspirado solo ofrezca una evaluación parcial y artefactada de la hemopoiesis. La impronta es un tipo de preparación por la que se obtiene una capa unicelular por contacto directo del portaobjetos con la superficie de sección del órgano, sin realizar raspado o exfoliación previa. Mediante la impronta del cilindro óseo puede conseguirse una valoración más adecuada de la celularidad medular que con el aspirado. Mediante este estudio pretendemos evaluar de forma

prospectiva el rendimiento de las improntas del cilindro de MO en el estudio de SMPC Phi-.

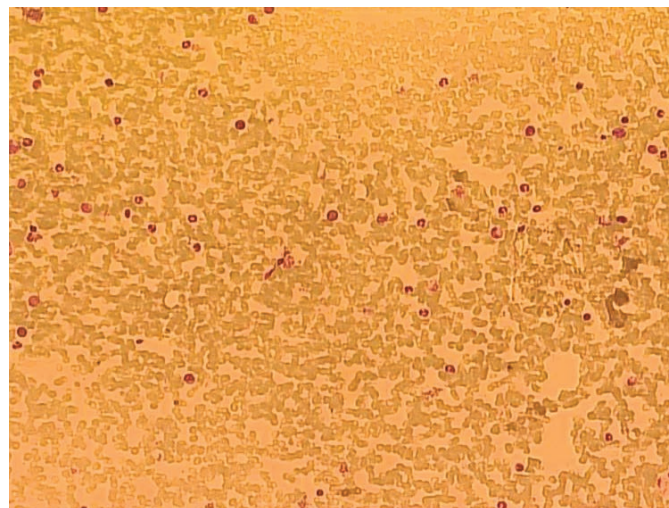


Figura 1.

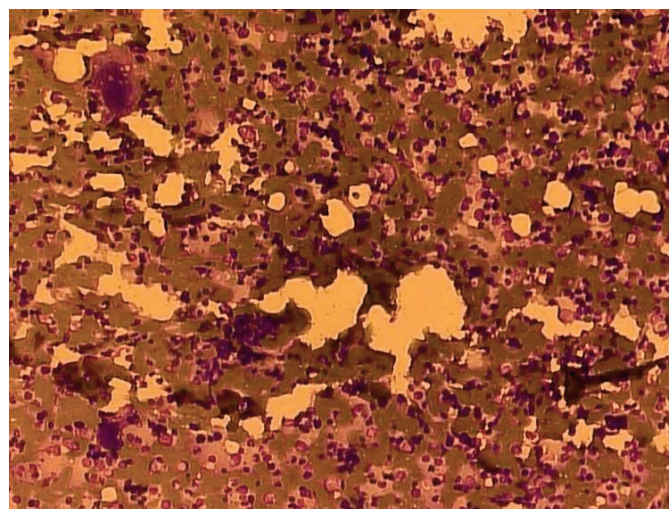


Figura 2.

Métodos: Entre Abril de 2015 y Abril de 2016 en el H.U. Basurto se realizaron improntas del cilindro de médula ósea de todas las biopsias consecutivas de pacientes con sospecha o diagnóstico de SMPC Phi-. Las improntas se realizaron a pie de cama del paciente y se remitieron al laboratorio junto con las extensiones del aspirado. Se evaluaron de forma paralela a la citología del aspirado, empleando la misma tinción (May-Grunwald-Giemsa) y comparando los resultados con la propia citología del aspirado, la anatomía patológica y el resto de pruebas que se lleven a cabo en la muestra del aspirado medular (inmunofenotipo, citogenética o molecular según práctica clínica habitual del laboratorio). Se estudiaron 26 pacientes (14 hombres y 12 mujeres) con mediana de edad de 71 años (41-84 años). El diagnóstico final fue de TE en 8 pacientes (30.7%), Mielofibrosis idiopática en 6 (23%), SMD en 3 (11.5%), LAL en 2 (7.7%), Poliglobulia Secundaria en 2 (7.7%), 1 LMC (3.85%), 1 Mielofibrosis probable (3.85%), 1 PV (3.85%), 1 Trombocitosis reactiva (3.85%) y 1 SMPC no identificado (3.85%).

Resultados: En comparación con los aspirados las improntas mostraron una celularidad global superior y una mejor representación de la megacariopoyesis (interpretadas como hiper/normo/hipocelular) en 7 de los 26 casos (26.8%) siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$). Las diferencias fueron especialmente reseñables en los casos de mielofibrosis idiopática (5/6 casos) y trombocitemia esencial (3/3). Respecto a la celularidad blástica, en las improntas se observó una media de 9.3% blastos frente a 0.7% en el aspirado ($p=0.065$). Las im-

prontas mostraron también mayor riqueza que los aspirados en el recuento de serie roja nucleada (24.4% vs 17.9%, $p=0.005$). En la comparación entre los resultados de las improntas y la anatomía patológica del cilindro óseo la diferencia de celularidad global no fue estadísticamente significativa.

Conclusiones: Concluimos que la realización de improntas de cilindro de médula ósea es una técnica altamente recomendable en la evaluación de la médula ósea de pacientes con diagnóstico o sospecha de SMPC Phi-, al obtener una celularidad más abundante que el aspirado y con mejor representación especialmente de la megacariopoyesis y eritropoyesis, permitiendo en numerosos casos adelantar los hallazgos de la anatomía patológica del cilindro óseo.

PC-177

VALORACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO MUTACIONAL EN PACIENTES CON SOSPECHA DE SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS PHILADELPHIA NEGATIVOS

Piñán Francés María Ángeles¹, Ancin Arteaga Idoia María¹, Landeta Callejo Elena¹, Arrizabalaga Amuchastegui Beatriz¹, Moreto Quintana Ana¹, Sierra Aisa Cristina¹, Iglesias Perez Ana¹, Diez Zubia Helena¹, Vara Pampliega Miriam¹, Posada Alcon Laura¹, Gomez Perez Clara¹, Martín Martitegui Xabier¹, García-Ruiz Juan Carlos¹, Martínez Bilbao Cristina², Cortes Fernandez Maria Cristina², Etxeguren Urkixo Ianire², Ojanguren Bergaz Jesus Maria², Olivares Salaverri Matxalen², Menchaca Echevarria Maria del Carmen³, Mendizabal Abad Arantza³, Perez Persona Ernesto³, Campeny Najara Beatriz Andrea³, Angulo Rosa Ana³, Hernandez Hernandez Jose Julio⁴, Quintana Raczka Miguel⁵
¹Hospital Universitario Cruces, ²Hospital de Galdakao, ³Hospital Universitario Araba, ⁴Hospital San Eloy, ⁵Hospital Alto Deba

Introducción: Entre Enero y Diciembre de 2015 se hizo un cribado de mutaciones para descartar Síndromes Mieloproliferativos Philadelphia negativos (SMP Ph-) en 605 pacientes procedentes de cinco centros hospitalarios de la Comunidad Autónoma Vasca.

Métodos: Se extrajo ADN de sangre total anticoagulada con EDTA, según el método de QIAamp DNA mini kit para instrumento de Qiacube. La determinación Jak2V617F se hizo por Melting de alta resolución y/o AS-PCR y para la Calreticulina (CALR), Jak2exon12 y MPL se utilizaron técnicas de análisis de fragmentos que se efectuaron escalonadamente, teniendo en cuenta la exclusión entre las mutaciones Jak2V617F, CALR y MPL en las sospechas de Trombocitemia Esencial (TE) y Mielofibrosis Primaria (MFP) o Jak2 exon12 en los casos de Policitemia Vera (PV).

Resultados: En 846 determinaciones se encontraron 121 mutaciones: 58 Jak2V617F, 44 CALR (25 de tipo 1, 14 de tipo 2, 1 de tipo 26 y 2 inserciones-delecciones complejas), 14 MPL (11 W515L, 2 W515K y 1 S505S) y 5 Jak2 exon12. Las mutaciones se distribuyeron según la tabla:

Tabla 1.

| Diagnóstico | Determinaciones | | | | Total |
|--------------|-----------------|-----------|------------|---------------|------------|
| | Jak2V617F + | CALR + | MPL + | Jak2 exon12 + | |
| TE | 37 (41.5%) | 41 (46%) | 11 (12.3%) | | 89 |
| PV | 11(68.75%) | | | 5 | 16 |
| MF | 5 | 3 | 1 | | 9 |
| Otros | 5 | | 2 | | 7 |
| Total | 58 | 44 | 14 | 5 | 121 |

De los 484 pacientes sin mutaciones, 222 fueron citosis reactivas (152 poliglobulias, 50 trombocitosis y 20 leucocitosis), 99 correspondían a otras patologías, y 123 aún no tienen un diagnóstico. 40 casos se diagnosticaron de SMP triples/dobles negativos ya que cumplían el resto de los criterios: 32 TE, 4 MFP y 4 PV.

Conclusiones: Nuestros resultados se aproximan a los publicados por otros autores, excepto la incidencia para la mutación Jak2V616F, que es más baja y pudiera justificarse por el corto período de tiempo evaluado. En cambio la incidencia de TE en pacientes triples negativos es más alta de la aportada en la literatura (26% versus 15%). Un 36% de los pacientes se diagnosticaron de patologías reactivas y es previsible que aumente con la clasificación OMS 2016. La incorporación de las mutaciones Jak2, MPL y CALR en los últimos once años ha cambiado

la aproximación diagnóstica de los SMP Ph- pero aún sigue habiendo un número importante de pacientes en los que son necesarias otras exploraciones antes de asegurar un diagnóstico. El estudio morfológico de la médula ósea resulta imprescindible para la TE/MFP triples negativos o para distinguir la TE de la PV enmascarada o MF prefibrotica. La introducción de nuevos marcadores moleculares en la práctica diaria (TET2, AXL1, EZH2...) también podría ayudar.

Bibliografía

1. Ayalew Tefferi, MD, and Tiziano Barbui, MD. Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera: Focus on Clinical Practice. Mayo Clin Proc. 2015; 90(9):1283-1293.
2. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Stefano A. Pileri, Nancy Lee Harris, Harald Stein, Reiner Siebert, Ranjana Advani, Michele Ghielmini, Gilles A. Salles, Andrew D. Zelenetz, and Elaine S. Jaffe. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127(20): 2375-90.

PC-178

LA INFLUENCIA DEL ESTADO MUTACIONAL SOBRE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CITORREDUCTOR EN PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL

Cortez Clemente Susan, Kerguelen Fuentes Ana, Martínez Velandia Angélica, Gasior Kabat Mercedes, Reguera Ortega Juan, Canales Albendea Miguel, Jiménez Yuste Victor

Hospital La Paz

Introducción: La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa crónica que se caracteriza por un aumento de la proliferación megacariocítica. Hasta el momento se han descrito tres marcadores moleculares "driver" que están implicados en la patogenia de la TE, la mutación JAK2 V617F que está presente en 60% de los casos, la mutación del exón 9 de CALR en 50% y la mutación W515L en el exón 10 del gen MPL en 5%. En varios estudios se ha descrito la influencia del estado mutacional, sobre la evolución clínica y biológica en los pacientes con trombocitemia esencial.

Objetivos: Analizar las características clínico biológicas de los pacientes con TE, así como la respuesta al tratamiento citorreductor según su estado mutacional.

Materiales y Métodos: Se analizaron retrospectivamente 114 pacientes desde 2010 hasta el 2015 con diagnóstico de TE, según los criterios vigentes al diagnóstico por la World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues 2008. A todos los pacientes se les realizó análisis mutacional secuencial de los genes JAK2, MPL y CALR mediante PCR y secuenciación. Todos los pacientes presentaban criterios de tratamiento citorreductor (hidroxicarbamida y anagrelide). La respuesta al tratamiento fue evaluada según los criterios propuestos por la European Leukemia Net (ELN).

Resultados: La media de edad de los pacientes fue de 65 años (32-91), 65% fueron mujeres y 35% hombres. Setenta y dos pacientes (63%) fueron JAK2 (+), de aquellos pacientes que fueron JAK2 V617F negativos, 25 (22%) fueron CALR (+) y 3 (2.6%) MPL (+). Doce pacientes (10,5%) de toda la población fueron triple negativos. Veinticuatro pacientes presentaron un episodio trombótico, de este subgrupo 22 pacientes eran JAK2 V617F (+), 4 CALR (+) y 1 MPL (+). La media de cifra de plaquetas fue de $652 \times 10^3/\mu\text{L}$, se observó una media más alta en pacientes con CALR (+). Ciento nueve pacientes (96%) recibieron tratamiento con hidroxicarbamida dado que presentaron en su mayoría manifestaciones hiperproliferativas, solo 5 (4%) pacientes recibieron tratamiento con anagrelide. La tasa de respuesta completa (RC) fue de 4%, de respuesta parcial (RP) 83%, no se obtuvo respuesta en 2% y 11% progresaron. La tasa de respuesta global (RC+RP) en los pacientes con mutación JAK2 (+) fue de 57%, CALR (+) 18% y MPL(+) 2%.

Conclusiones: Hemos confirmado que los pacientes con TE CALR (+) tienen cifras más altas de plaquetas, y menor incidencia de trombosis. La tasa de respuesta global al tratamiento citorreductor ha sido más alta en pacientes JAK2 (+), mientras que los pacientes con mutación CALR y MPL han tenido una respuesta más baja de forma estadísticamente significativa, este resultado es concordante con lo publicado previamente. Se precisarían más estudios para determinar si los pacientes portadores de CALR o MPL que no responden a los tratamientos convencionales, podrían ser candidatos a otras alternativas terapéuticas tales como interferón o inhibidores de JAK2.

PC-179

MUTACIONES “DRIVER” EN LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL: INFLUENCIA DE LOS MARCADORES MOLECULARES EN EL FENOTIPO DE LA ENFERMEDAD Y EN LAS CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LA BIOPSIA OSEA

Campo Palacio Heidy Johana¹, Ramirez Sanchez Maria Jose¹, Rodriguez Fernandez Antonio Millan¹, Hermosin Ramos Lourdes¹, Belloso Beatriz², Carrillo Estela³

¹Hospital Jerez De La Frontera, ²Hospital Del Mar De Barcelona, ³Hospital Universitario Virgen Del Rocío

Introducción: Las mutaciones “driver”, por lo general mutuamente excluyentes de los genes JAK-2, CALR y MPL, se integran actualmente en los criterios diagnósticos de la WHO de las Neoplasias Mieloproliferativas crónicas (NMPC). En la Trombocitemia Esencial (TE) el 60% de los pacientes son JAK-2+, 22% CALR+, 3% MPL+ y 15% no presentan ninguna mutación: Triples negativos (TN). Se ha comunicado en diversos estudios que el estatus mutacional se asocia con el fenotipo de la enfermedad y podría ser interesante analizar si existe correlación entre dichos marcadores clonales y las características histológicas de la biopsia ósea.

Objetivos: Analizar las características clínico-biológicas e histológicas de acuerdo al estatus mutacional (JAK2, CALR, MPL).

Tabla 1.

Table with 6 columns: VARIABLES, TODOS PACIENTES (n=76), JAK2+ (n = 46, 72%), CALR + (n = 12, 15.7%), TRIPLE NEGATIVO (= n = 9, 11.8%), and p. Rows include EDAD EN AÑOS, IDAD > 60 años, MUJERESHOMBRES, HEMOGLOBINA, LEUCOCITOS, PLAQUETAS, RIESGO BAJO / INTERMEDIO / ALTO, TROMBOSIS ANTES DEL DIAGNOSTICO SINO, TROMBOSIS DESPUES DEL DIAGNOSTICO SINO, and TRANSFORMACION A NEOPLASIA HEMATOLOGICA SINO.

Tabla 2.

Table with 6 columns: CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS, TOTAL BIOPSIAS (n=44), JAK-2 + (n= 33), CALR + (n=8), TRIPLE NEGATIVO (n=5), and p. Rows include CELULARIDAD, RELACION GRANULOS/ESTRIBROIDE, CANTIDAD DE MEGACARIOCITOS, AGRUPACION MEGACARIOCITOS, LOCALIZACION PARATRABECULAR, CARACTERÍSTICAS MEGACARIOCITO, and GRADO FIBROSIS.

Métodos: Se incluyeron 76 pacientes diagnosticados de TE según los criterios de la WHO 2008, diagnosticados entre Enero 2005 y Diciembre 2015. Las características clínico-biológicas analizadas se exponen en la tabla 1. Se revisaron 44 biopsias de médula ósea valorables, por un patólogo experto en NMPC, incluyendo las variables que se exponen en la tabla 2. Las mutaciones JAK2 CALR y MPL fueron analizadas a través de técnicas de secuenciación directa tipo Sanger y PCR en “tiempo real”.

Resultados: La mediana edad al diagnóstico fue de 70 años (25-98), 65.5% >de 60 años y 58% eran mujeres. La mediana de cifra de plaquetas al diagnóstico fue 690x10⁹/L (471-2677) y sólo 6.5% tenían >1000

x10⁹/L. El 72%(55) eran JAK2+, 15.5%(12) CALR+, 1,8%(1) MPL+ y 11,8%(9) TN. Un 75% pertenecían al grupo de alto riesgo, 23%(18) pacientes presentaron un evento trombótico antes del diagnóstico y sólo 5.3%(4) después del diagnóstico. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los marcadores moleculares y variables como edad, sexo, cifra de hemoglobina y estratificación del riesgo (Tabla 1). El 83% de los pacientes JAK-2+ pertenecían al grupo alto riesgo. De los 18 pacientes que tuvieron un evento trombótico antes del diagnóstico 89%(16) así como 100%(4) pacientes que tuvieron trombosis después del diagnóstico eran JAK-2+. Cuando se evaluaron las características histológicas en relación al estatus mutacional, hubo diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de grupos laxos de megacariocitos y el tipo de mutación. Sin encontrarlas en el resto de variables histológicas analizadas. La revisión histológica permitió reclasificar 6 pacientes: uno como estadio prefibrótico de MF, otro como Policitemia Vera enmascarada y 4 como MF. Con una mediana de seguimiento de 4 años (0.3-11) 6 pacientes fallecieron, todos >60 años y JAK-2+. Se han transformado 2 pacientes; uno a MF y otro a SMD a los 66 y 44 meses del diagnóstico respectivamente.

Conclusiones: En nuestra serie podemos afirmar que existen diferencias estadísticamente significativas entre las variables, edad, sexo, cifra de hemoglobina, estratificación del riesgo de trombosis y el tipo de mutación, siendo necesario un mayor tamaño muestral para establecer múltiples comparaciones entre ellas. Desde el punto de vista histológico, se encontraron diferencias significativas entre la presencia de grupos laxos de megacariocitos y los marcadores moleculares, no observándose en las otras características analizadas, quizá por el escaso número de biopsias disponibles para el análisis.

PC-180

ANÁLISIS DE LOS PATRONES DE CITORREDUCCIÓN EN PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL EN UN SOLO CENTRO (1990-2015): EFECTIVIDAD Y CORRELACIÓN CON EL CURSO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD

Raya Jose Maria¹, González-Carrasco Ivanna, González-Toledo Gabriel, Martín-Martín Alejandro, González-Brito Gloria, Hernández-Nieto Luis, Hernández-García Miguel Teodoro², Lakhwan Sunil³

¹H.U. de Canarias, La Laguna (Tenerife) y Universidad de La Laguna, ²H.U. de Canarias y Universidad de La Laguna, ³H.U. de Canarias, La Laguna y Universidad de La Laguna

Introducción: El tratamiento citorreductor en la trombocitemia esencial (TE) está indicado en pacientes con alto riesgo trombótico, siendo la hidroxiurea (HU) el fármaco más utilizado durante décadas. Desde 2005 disponemos además de la anagrelida (ANA), la cual disminuye la cifra de plaquetas inhibiendo la maduración de los megacariocitos y que, a diferencia de lo que se piensa con la HU, carece de riesgo leucemógeno. Nuestro objetivo fue analizar retrospectivamente los patrones de tratamiento citorreductor y los resultados clínicos obtenidos en pacientes con TE de nuestro servicio, en los últimos 25 años.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de los pacientes diagnosticados de TE en nuestro centro entre 1990 y 2015, recogiendo las diferentes variables observadas tanto al diagnóstico como terapéuticas y evolutivas. El análisis estadístico se llevó a cabo en la Unidad de Investigación, mediante el programa SPSS 17.0 para Windows.

Resultados: Se recogieron 132 pacientes (edad media 59 años, mujeres 63%) con una cifra media de plaquetas al diagnóstico de 867 x10⁹/L (extremos 402-1844), estratificados inicialmente por riesgo trombótico “clásico” en bajo riesgo (40,2%) y alto riesgo (59,8%). El 93,9% de los pacientes recibió tratamiento antiagregante. Un total de 107 (81,1%) requirieron citorreducción: 63 recibieron sólo HU (58,9%), 20 sólo ANA (18,7%) y 24 recibieron ambos secuencialmente (HU/ANA o ANA/HU) (22,4%). Aun en contra de ficha técnica (ANA está indicado en caso de intolerancia/resistencia a HU), un total de 30 pacientes (28%) recibieron ANA de primera línea, siendo 40 años la edad media de este grupo, frente a los 72 de aquéllos en los que se empezó con HU (p<0.001). Si bien no significativo, se consiguió un control de plaquetas (cifra <450 x10⁹/L) superior en pacientes tratados sólo con ANA (64% de los hemogramas), frente al 56% de sólo HU, y 45% de tratamiento secuencial (p=0.187), y éste último grupo fue además el que presentó una mayor tasa de complicaciones trombóticas y hemorrágicas evolutivas, rozando la significación estadística (p=0.08). La dosis acumulada recibida de HU no guardó relación con la aparición de leucemia aguda (p=0.402), pero

sí la dosis media semanal del fármaco (p=0.029). La dosis acumulada recibida de ANA se relacionó con un mayor probabilidad de aparición de mielofibrosis (p=0.048). Por último, se utilizó a un mismo tiempo HU y ANA (terapia “combinada”) en cuatro pacientes (3,7%), si bien con una elevada tasa de suspensión de alguno de los dos fármacos por citopenias o toxicidad.

Conclusiones: 1) El factor “edad del paciente” es determinante en la elección del citorreductor, prefiriéndose claramente ANA en sujetos más jóvenes. 2) El grupo que se trató con ambos fármacos secuencialmente presentó el peor control en la cifra de plaquetas y la mayor tasa de trombosis y hemorragias. 3) Coincidiendo con el estudio EXELS, parece existir una mayor probabilidad de aparición de leucemia aguda con HU, mientras que el tratamiento con ANA podría guardar relación con la aparición de mielofibrosis. 4) Finalmente, como en EXELS, la terapia “combinada” (HU+ANA, simultáneas) puede tener un papel en un subgrupo de enfermos en los que la monoterapia no resulte satisfactoria.

PC-181

2 FENOTIPOS DIFERENTES EN TROMBOCITEMIA ESENCIAL: MUTACIÓN JAK2 V617F O CALR

Vilches Moreno AS¹, Guerrero Fernández L², Latorre González A¹, Monteagudo Saiz D¹, Robles Marina V², Andreu Costa A¹, Ayala Díaz R³, Martínez López J³

¹Hospital Universitario de Móstoles, ²Hospital Universitario de Cabueñes, ³Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: La trombocitemia esencial es una neoplasia mieloproliferativa crónica en la cual se detecta la mutación JAK2 V617F en un 60% de los pacientes, la mutación en el gen de la calreticulina (CALR) en el 20-25% y la mutación W515L/K de MPL en un 1-4%. Estudios recientes describen las características clínicas y analíticas en trombocitemia esencial demostrando que existen diferencias entre pacientes según el tipo de mutación detectada y establecen fenotipos con clínica y pronóstico distintos.

Objetivos: El objetivo de este estudio es identificar las características clínicas y hematológicas de pacientes con mutaciones JAK2 V617F y CALR, incluyendo eventos trombóticos y hemorrágicos, y comparar los diferentes fenotipos en trombocitemia esencial.

Tabla 1.

| | JAK2 mutated | CALR mutated | p |
|--|------------------|-------------------|--------------|
| Age at diagnosis, years | 63 (range 24-90) | 52 (range 28-83) | 0,007 |
| Gender (Male) | 40% | 60% | |
| Hemoglobin, (g/dL, mean ± SD) | 14,3 ± 1,6 | 13,8 ± 1,4 | 0,227 |
| Leukocytes (10 ⁹ /L, mean ± SD) | 9,7 ± 3,5 | 9,4 ± 2,7 | 0,721 |
| Platelets (10 ⁹ /L, mean ± SD) | 707,794 ± 256,3 | 1.006,950 ± 482,2 | 0,001 |
| Hematocrit (Percentage, mean ± SD) | 42,4 ± 4,4 | 42,6 ± 3,1 | 0,914 |
| Cardiovascular risk factors | | | |
| - Hypertension | 45% | 55% | 0,044 |
| - Mellitus Diabetes | 85% | 15% | 1 |
| - Dyslipidemia | 69% | 31% | 0,084 |
| - Obesity | 92% | 8% | 0,712 |
| - Smoking | 67% | 33% | 0,832 |
| Thrombosis | 68,3% | 31,7% | 0,020 |
| Bleeding | 10% | 90% | 0,012 |
| Antiaggregation | 54,5% | 45,5% | 0,343 |

Métodos: Se han analizado retrospectivamente una serie de 101 casos con trombocitemia esencial diagnosticados entre 1990 y 2015. Se ha evaluado la frecuencia de mutaciones JAK2 V617F y CALR, las características clínicas (edad, sexo, eventos trombóticos y hemorrágicos) y las características hematológicas (plaquetas, leucocitos y niveles de hemoglobina) así como la supervivencia global de estos pacientes. La mutación JAK2 V617F se ha realizado mediante PCR cuantitativa en tiempo real y para la detección de la mutación del exón 9 de CALR se utilizó el análisis de fragmentos. El análisis estadístico fue realizado mediante SPSS software.

Resultados: En nuestro estudio, el 80% de los pacientes presentaba la mutación JAK2 V617F y un 20% tenían mutación CALR (tipo 1, 70%; tipo 2, 25%; y otras mutaciones, 5%). La edad media de los pacientes CALR positivos fue de 52 años (rango 28-83) y de los pacientes JAK2 positivos fue de 63 años (rango 24-90). En el grupo de pacientes CALR positivo había más hombres (60%) que en el grupo JAK2 (40%) y eran más jóvenes al diagnóstico (P=0,007). El grupo CALR positivo presentaba

cifras de plaquetas más elevadas (1.006,950±482,2 x10⁹/L versus 707,794±256,3L; p=0,001) y niveles más bajos de hemoglobina y de leucocitos, sin alcanzar significación estadística. Los eventos trombóticos arteriales y venosos fueron más frecuentes en los pacientes JAK2 (30%; p=0,030) los cuales además asociaban más factores de riesgo cardiovascular. En estos pacientes, los episodios trombóticos no se relacionaron con la cifra de plaquetas. Los eventos hemorrágicos fueron más frecuentes en los pacientes CALR (90%; p=0,012), claramente asociados a cifras elevadas de plaquetas (p=0,001). La supervivencia global fue similar en ambos grupos.

Conclusiones: En nuestro estudio, los pacientes con mutación CALR son más jóvenes, tienen cifras de plaquetas más elevadas que el grupo de pacientes JAK2 y mayor riesgo de presentar eventos hemorrágicos. Los pacientes con mutación JAK2 presentan mayor riesgo de eventos trombóticos y se asocian a una mayor cifra de leucocitos y a la presencia de más factores de riesgo cardiovascular. En resumen, este estudio confirma que en trombocitemia esencial existen fenotipos diferenciados en función del tipo de mutación subyacente, lo cual podría ser útil en un mejor conocimiento del pronóstico y tratamiento de esta enfermedad.

PC-182

TROMBOCITEMIA ESENCIAL: ESTUDIO RETROSPECTIVO PARA EVALUAR LOS “NUEVOS” FACTORES DE RIESGO Y VALIDACIÓN DEL IPSET-THROMBOSIS SCORE

Lakhwani Sunil, Gonzalez Toledo Gabriel, González Carrasco Ivanna, Hernández Nieto Luis, Martín Martín Alejandro, Hernández García Miguel T, Raya Sánchez José María

Hospital Universitario de Canarias

Introducción: La morbilidad y mortalidad de la trombocitemia esencial viene determinada fundamentalmente por la mayor incidencia de eventos trombóticos. Clásicamente los factores de riesgo (FR) para trombosis en estos pacientes son la edad >60 años y el antecedente de trombosis. En los últimos años han aparecido, aunque con resultados poco concluyentes, unos “nuevos” FR trombótico: mutación de JAK2, leucocitosis al diagnóstico y los FR cardiovascular clásico (FRCV). En 2012 se publicó un sistema de puntuación (IPSET-thrombosis score) que intentaba ponderar adecuadamente los FR clásicos y “nuevos”. Nosotros decidimos evaluar el papel de cada uno de estos nuevos FR y el IPSET-thrombosis score en nuestros pacientes.

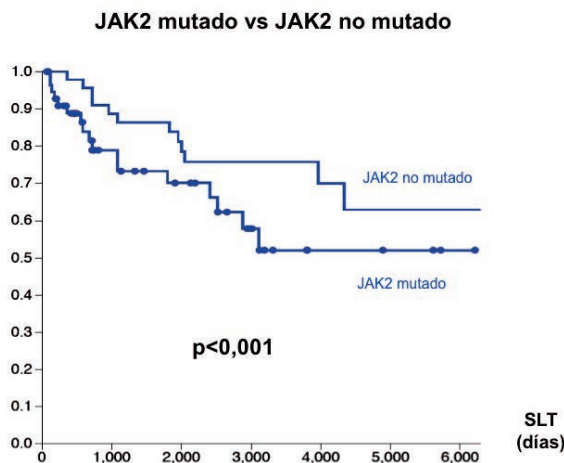


Figura 1.

Métodos: Analizamos de forma retrospectiva los pacientes con TE tratados en nuestro centro entre 1990 y 2015 recogiendo los diferentes FR así como los eventos trombóticos y supervivencia.

Resultados: Reunimos 132 pacientes, 49 hombres y 83 mujeres, con una edad media al diagnóstico de 59,1 años (rango 12-89). Al diagnóstico 70 pacientes (53%) tenían >60 años, 28 tenían antecedente trombótico (21,2%), 45 (35,2%) leucocitosis y 96 pacientes (72,7%) tenían al menos un FRCV. En 57 pacientes de 105 estudiados (54%) se evidenció la mutación V617F JAK2. Evaluamos si cada uno de estos FR tenía repercusión en la incidencia de trombosis, en la supervivencia global (SG) y en la su-

pervivencia libre se trombosis (SLT). Tal y como esperábamos tanto la edad como el antecedente de trombosis se asociaron a una menor SG ($p=0,01$ y $p=0,04$ respectivamente) y SLT ($p=0,002$ y $p=0,007$ respectivamente). Sin embargo no encontramos mayor incidencia de eventos trombóticos asociado a estos FR. En cuanto a los “nuevos” FR encontramos que la mutación de JAK2 se asoció a una menor SG ($p<0,001$) y menor SLT ($p>0,001$, ver gráfico 1). La presencia de FRCV condicionó una tendencia a menor SG y SLT ($p=0,13$ y $p=0,09$) sin ser estadísticamente significativa. Ni la mutación de JAK2 ni los FRCV se asociaron a una mayor incidencia de eventos trombóticos. La leucocitosis al diagnóstico es probablemente el FR más controvertido en la literatura. Nosotros encontramos una tendencia a una mayor incidencia de eventos trombóticos ($p=0,09$) y ausencia de asociación con SG y SLT. Por otro lado en nuestra serie pudimos comprobar como al clasificar los pacientes por el *IPSET-thrombosis score* se separaban tres grupos con SG y SLT claramente diferentes (ver gráfico 2). Encontramos que durante la evolución un 17,4% de los pacientes sufrieron alguna trombosis y el 52% de estos pacientes eran de bajo riesgo según la clasificación clásica. Decidimos evaluar si el *IPSET-thrombosis score* podía discriminar mejor estos pacientes de bajo riesgo clásico y así fue encontrando que los pacientes que pasaban a riesgo intermedio o alto tenía una menor SG ($p=0,026$) y menor SLT ($p=0,015$; ver gráfico 3).

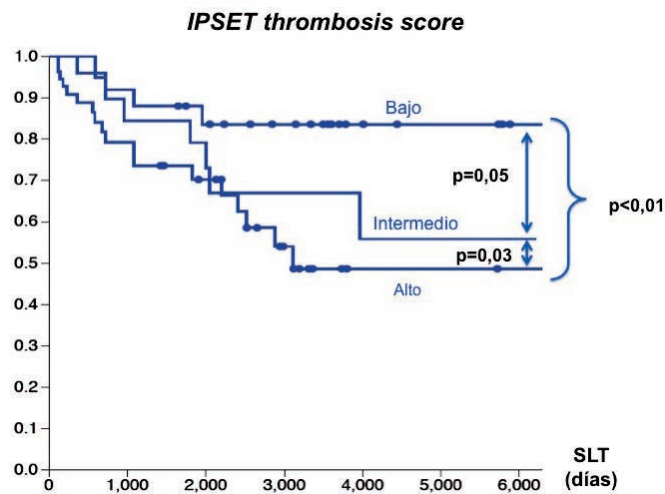


Figura 2.

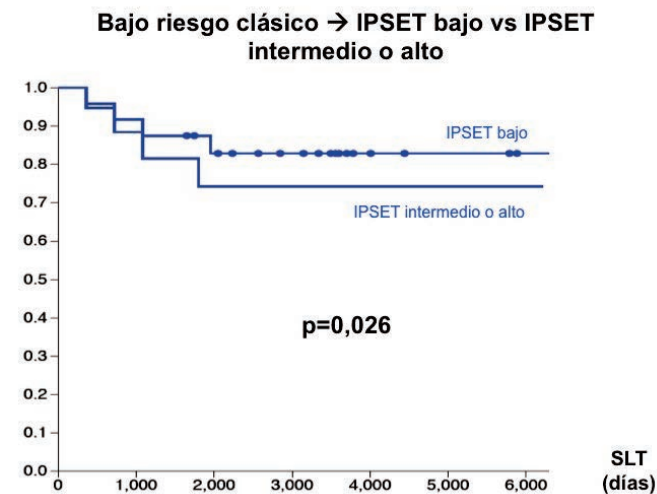


Figura 3.

Conclusiones: De los “nuevos” FR la mutación de JAK2 tiene el mayor impacto en supervivencia en nuestra serie. Hemos verificado la validez del *IPSET-thrombosis score* en nuestra muestra. Este score permite discriminar mejor el riesgo de los pacientes clasificados clásicamente como bajo riesgo.

PC-183

CONSENSO ACERCA DEL DIAGNÓSTICO, ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON POLICITEMIA VERA: ENCUESTA DEL GRUPO ESPAÑOL DE ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS FILADELFIA NEGATIVAS (GEMFIN) EMPLEANDO EL MÉTODO DELPHI Y VERIFICACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA REAL

Montesdeoca Sara¹, Redondo Santiago², Besses Carles¹, Hernández Boluda Juan Carlos³, Kerguelen Ana⁴, Pérez-Encinas Manuel⁵, Álvarez Larrán Alberto¹

¹Hospital del Mar, Barcelona, ²Departamento Médico, Novartis Oncología, Barcelona, ³Hospital Clínico de Valencia, ⁴Hospital La Paz, Madrid, ⁵Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela

Introducción: La policitemia vera (PV) es una enfermedad en la que en los últimos años ha existido un progreso constante en la investigación sobre su patogenia, en la identificación de subtipos de riesgos de pacientes, y en la evaluación de nuevas terapias. Sin embargo, gran parte de la evidencia disponible en esta patología no procede de ensayos clínicos controlados y aleatorizados y se basa en recomendaciones de expertos, motivo por el cual muchos de estos aspectos continúan sujetos a controversia.

Tabla 1.

| | Consenso Delphi N=23 | Práctica habitual registro PV N=1397 |
|---|----------------------|---|
| DIAGNÓSTICO | | |
| Diagnóstico de PV mediante criterios OMS 2008 | Imprescindible | Hb< 18,5/16,5 y masa eritrocitaria no realizada n=448 (32%) |
| Determinación de EPO sérica | Imprescindible | Baja 687 (49%) Normal 281 (20%) ND 429 (31%) |
| Determinar la mutación de JAK2V617F | Imprescindible | Mutado 1188 (85%) No mutado 99 (7%) ND 86 (6%) |
| Realizar mutación JAK2 exón 12 si JAK2V617F es negativa | Imprescindible | Mutado 10 (10%) No mutado 30 (30%) ND 59/99 (60%) |
| Biopsia de médula ósea como habitual en el diagnóstico | Opcional | Realizada 740 (53%) |
| ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO | | |
| Presencia o no de trombosis en la HP clínica | Imprescindible | Historia de trombosis SI 280 (20%) No 1053 (77%) Historia hemorragia 37(3%) |
| Clinica microvascular | Imprescindible | Clinica microvascular 455 (33%) Cefalea 258 (57%) Parestesias 103 (23%) Eritromelalgia 83 (18%) Visuales 39 (9%) Otra 100 (22%) |
| Edad > 60 años | Imprescindible | ≥ 60 años 953 (68) < 60 años 408 (29) |
| Carga alélica de JAK2V617F | Recomendable | Alta carga 283 (24%) Baja carga 365 (31%) ND 749 (45%) |
| TRATAMIENTO | | |
| Riesgo-beneficio de antiagregación | Imprescindible | Antiagregantes n=1126 (81%) |
| Riesgo-beneficio de anticoagulación en pacientes con trombosis previa | Imprescindible | Anticoagulación oral N=198 (14%) |
| Valoración alto o bajo riesgo según edad > 60 años y/o trombosis previa | Imprescindible | Tratamiento con hidroxiurea N=1100 (79%) Indicación hidroxiurea Edad > 60 años 655 (60%) Trombosis 147 (13%) Hemorragia 13 (1%) Sint. Microvasculares 57 (5%) Trombocitosis 90(8%) Otra 77 (7%) ND 61 (5%) |
| Mala tolerancia a las flebotomías como criterio de citorreducción | Imprescindible | |
| Elevada necesidad de flebotomías como criterio de citorreducción | Recomendable | |
| Esplenomegalia como criterio de tratamiento | Recomendable | |
| Sintomatología atribuible a la PV como causa de cambio de tratamiento | Recomendable | |

Métodos: Con objeto de elucidar discrepancias en el diagnóstico, valoración del riesgo del paciente, y tratamiento, el grupo de trabajo de neoplasias mieloproliferativas (GEMFIN) de la Sociedad Española de Hematología, ha realizado un cuestionario sobre estos temas. Un total de 23hematólogos clínicos con experiencia en PV respondieron mediante un cuestionario electrónico un total de 73 preguntas agrupadas en 3 bloques: diagnóstico, estratificación del riesgo y tratamiento. Las preguntas

contemplaban cuatro opciones categóricas: imprescindible, recomendable, opcional, no es necesario. A partir de las respuestas obtenidas se elaboró una recomendación a cada una de las preguntastras la realización de una conferencia de consenso. En un segundo paso se estudió si las recomendaciones elaboradas por consenso se seguían en la práctica clínica habitual. Para ello se analizaron los datos de una serie de 1396 pacientes diagnosticados a partir del año 2000 e incluidos en el registro español de policitemia vera.

Resultados: En la tabla se presenta un resumen de los resultados considerados como más representativos.

Conclusiones: Los expertos consultados han mostrado ajustarse a los criterios diagnósticos vigentes según la OMS 2008 y a las recomendaciones ELN. En la práctica clínica real se observa un seguimiento moderado en la aplicación de los criterios OMS a la hora de establecer el diagnóstico de PV.

PC-184

TRATAMIENTO CON ANAGRELIDE EN PACIENTES CON POLICITEMIA VERA

Ramis Francisca¹, Senín Alicia¹, Gómez Casares M^a Teresa², Hernández Boluda Juan Carlos³, Pérez Encinas Manuel⁴, Ramírez M^a José⁵, Kerguelen Ana⁶, Martínez Joaquín⁷, Raya José M^o, Besses Carlos¹, Álvarez-Larrán Alberto¹

¹Servicio Hematología, Hospital del Mar-IMIM, UAB, Barcelona, ²Servicio Hematología, Hospital Dr Negrín, las Palmas de Gran Canaria, ³Servicio de Hematología, Hospital Clínico, Valencia, ⁴Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, ⁵Servicio de Hematología, Hospital de Jerez, ⁶Servicio de Hematología, Hospital La Paz, Madrid, ⁷Servicio de Hematología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, ⁸Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife

Introducción: Anagrelide es una terapia de primera y segunda línea aplicada en pacientes con trombocitemia esencial para el control de la trombocitosis. No existen estudios que hayan evaluado su papel en la policitemia vera (PV).

Métodos: Se evaluaron 36 pacientes con PV (15 hombres, 21 mujeres) tratados con anagrelide durante una mediana de tiempo de 33 meses. Once (33%) pacientes recibieron anagrelide como tratamiento de primera línea y 24 (67%) de segunda línea. Las indicaciones de anagrelide fueron: trombocitosis n=9, respuesta inadecuada a hidroxiurea n=12, intolerancia hidroxiurea n=12, otra n=3. Se definió respuesta en el hematocrito (RH) como la consecución de un hematocrito <45% sin necesidad de flebotomías. Se definió respuesta plaquetaria (RP) como la normalización de la cifra de plaquetas y respuesta hematológica completa (RHC) como la normalización del hemograma con hematocrito <45% sin flebotomías y ausencia de esplenomegalia. El tiempo hasta la respuesta y la duración de la misma se calculó mediante el método de Kaplan y Meier usando el test de log Rank para las comparaciones.

Resultados: La mediana de edad antes de iniciar el anagrelide fue de 66 años (extremos: 19-88). Cinco pacientes (14%) tenían historia de trombosis. La mediana del hematocrito pre-anagrelide era 43% (Extremos: 34-57) mientras que la de plaquetas era de $728 \times 10^9/L$ (extremos: 252-1407). El porcentaje de pacientes con Hematocrito <45% y plaquetas $<450 \times 10^9/L$ antes de empezar el anagrelide era del 55% y el 11%, respectivamente. La RH se alcanzó en 17 pacientes (51%) siendo la probabilidad de mantener dicha respuesta a los 5 años del 55%. La normalización de la cifra de plaquetas se consiguió en 19 pacientes (53%), cuatro de ellos perdieron la RP durante el seguimiento siendo la probabilidad de tener una RP mantenida a los 2 y 5 años del 83% y 66%, respectivamente. Se objetivó una RHC en 4 pacientes (11%). No hubo diferencias significativas en la probabilidad de respuesta ni en la duración de la misma entre los pacientes que recibieron anagrelide como primera o segunda línea. Durante los primeros 5 años de tratamiento se registraron 3 eventos trombóticos y 2 hemorragias. La probabilidad de trombosis y hemorragia a 5 años fue del 8% y 6%, respectivamente. La dosis inicial mediana fue de 1mg/día mientras que la dosis de mantenimiento osciló entre 1.5 y 2mg/día. Doce pacientes (33%) requirieron tratamiento citorreductor concomitante, generalmente con hidroxiurea. Dieciocho (50%) pacientes recibieron tratamiento con antiagregante y 2 (5%) con anticoagulantes orales. Se reportó toxicidad por anagrelide en 13 pacientes (36%) siendo la cefalea y las palpitaciones los efectos adversos reportados con mayor frecuencia. El tratamiento con anagrelide fue suspendido en 23 pacientes, en 5 de ellos por toxicidad, 5 por falta de

respuesta, 6 por progresión de la enfermedad y los 7 restantes por otras causas. La probabilidad de mantener el tratamiento con anagrelide a 3 y 5 años fue del 66% y 48%, respectivamente.

Conclusiones: El anagrelide puede ser una alternativa terapéutica eficaz en pacientes seleccionados con PV.

PC-185

¿ES EL GRADO DE ANISOCITOSIS PREDICTOR DE SUPERVIVENCIA EN LOS PACIENTES CON MIELOFIBROSIS?

Sánchez-Raga José María, Sartori Francesca, López-Andrade Bernardo, Lo Riso Laura, Ballester Ruiz Maria del Carmen, Torres Juan Marta, Gutiérrez García Antonio Manuel, Sampol Mayol Antonia, Durán Pastor Maria Antonia

Hospital Universitari Son Espases

Introducción: La supervivencia de los pacientes con mielofibrosis varía desde meses hasta años y la estratificación del riesgo se realiza utilizando varios sistemas de valoración pronóstica; el International Prognostic Scoring System (IPSS) es el preferido para realizar en el momento diagnóstico. Recientemente un grupo croata ha comunicado que el grado de anisocitosis (RDW) en el momento diagnóstico predice la supervivencia de los pacientes con mielofibrosis primaria. El objetivo de nuestro trabajo es comprobar la validez externa de la comunicación en una muestra de pacientes de nuestro centro y también en pacientes con mielofibrosis secundarias.

Métodos: Hemos seleccionado todos los casos de mielofibrosis primarias y secundarias del registro del hospital. Hemos revisados las historias clínicas y analíticas en el momento del diagnóstico. Para el análisis estadístico hemos utilizado el programa SPSS versión 18. Hemos utilizado test U de Mann-Whitney, correlación de Pearson y test χ^2 test de Fisher, cuando eran apropiados. Para el análisis de supervivencia hemos empleado el método de Kaplan-Meier, el test de log-rank y análisis de regresión de Cox.

Gráfica 1. Supervivencia global por RDW. Se observa una disminución clínicamente significativa en la supervivencia global de los pacientes con RDW más elevado (>21.65%) en el momento del diagnóstico. Log-rank test.

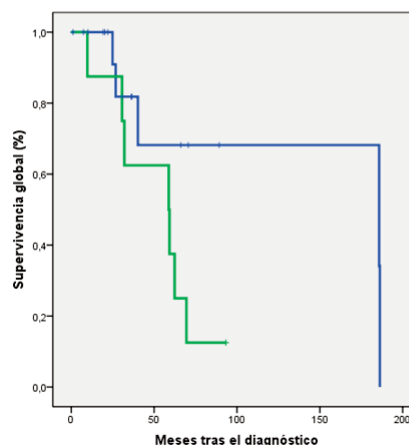


Figura 1.

Resultados: En total hemos recogido 25 pacientes diagnosticado de mielofibrosis entre 1995-2016 en nuestro centro. Las características epidemiológicas de los pacientes y de laboratorio en el momento del diagnóstico se resumen en la tabla 1. En el análisis de supervivencia univariante ha salido significativo el RDW>21.65% (HR 3.37 (0.87-13.1); p=0.063), la presencia de blastos en sangre periférica (HR 4.26 (IC: 1.07-16.88); p=0.039), PCR (HR 3.41 (IC: 1.04 - 11.18); p=0.043) y la clasificación IPSS (HR 2.79 (IC: 1.31-5.92), p=0.008). Todos los pacientes excepto 3 tenían el RDW elevado en el momento del diagnóstico. La mediana de RDW calculada mediante curva de ROC es de 21.65%. La mediana de supervivencia global (SG) de los pacientes ha sido de 62 meses (rango: 7-186 meses). La mediana de SG de RDW <21.65 es de 186 meses (IC95%: 0-368) y las de RDW >21.5 DE 51 meses (IC95%: 21-97).

Tabla 1.

| CARACTERÍSTICAS | VALOR | ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA UNIVARIANTE |
|--------------------|----------------------------|---------------------------------------|
| Total, n | 25 | |
| Sexo | | NS |
| Varón | 18/25 (72%) | NS |
| Mujer | 7/25 (28%) | NS |
| Edad, años | 65 (42-84) | NS |
| Mielofibrosis | | NS |
| primaria | 16 (64%) | NS |
| post-PV | 5 (20%) | NS |
| post-TE | 4 (16%) | NS |
| Hb (g/dl) | 9.8 (4.7-16.7) | NS |
| RDW (%) | 19.5 (12 - 30.2) | NS |
| RDW > 21.65% | | HR 3.37 (IC: 0.87-13.1) (p=0.063) |
| Leucocitos (uL) | 8.900 (2.400 - 70.100) | NS |
| Plaquetas (uL) | 358.000 (27.000 - 999.000) | NS |
| % blastos en sp | 14/25 (56%) | HR 4.26 (IC: 1.07 - 16.88), p = 0.039 |
| PCR (mg/L) | 0.9 (0.1 - 3.3) | HR 3.41 (IC: 1.04 - 11.18), p = 0.043 |
| LDH (U/L) | 554 (226 - 2526) | NS |
| Ferritina (ug/L) | 186 (4 - 1442) | NS |
| JAK2 V617F + | 19/25 (76%) | NS |
| Grado de fibrosis | | NS |
| 1 | 3 (12%) | NS |
| 2 | 15 (60%) | NS |
| 3 | 5 (20%) | NS |
| IPSS riesgo, n (%) | | HR 2.79 (IC: 1.31 - 5.92), p = 0.008 |
| Bajo | 4 (16%) | NS |
| Intermedio-1 | 8 (32%) | NS |
| Intermedio-2 | 5 (20%) | NS |
| Alto | 7 (28%) | NS |

Tabla 1. Características de los pacientes en el momento del diagnóstico

Conclusiones: Un nivel elevado de RDW es un nuevo marcador pronóstico que puede reflejar un proceso inflamatorio subyacente en el momento del diagnóstico. Se correlaciona con la escala pronóstica ya validada (IPSS) y podría ser de ayuda para una identificación rápida de los pacientes con pronóstico desfavorable. A pesar de que en la cohorte de nuestro centro no sea estadísticamente significativa, debido a falta de potencia del estudio por el reducido tamaño de la muestra, se aprecia una tendencia claramente desfavorable en la supervivencia de los pacientes con RDW más elevado. Sería interesante comprobar esta hipótesis en registros nacionales o internacionales para verificar con mayor potencia los resultados obtenidos.

PC-186

MASTOCITOSIS SISTÉMICA. REVISIÓN RETROSPECTIVA EN NUESTRO CENTRO

Salido Fiérrez Eduardo José¹, Cabañas Perianes Valentín¹, Perez-Lopez Raúl¹, Garcia-Candel Faustino¹, Berenguer Piqueras Mercedes¹, Cerezo Manchado Juan José¹, García-Hernández Ana María¹, Melero Amor Antonia¹, Moya Arnao María¹, Martínez Marin Amelia¹, Fernandez Poveda Elena¹, Navarro Almenzar Begoña¹, Sanchez-Muñoz Laura², Alvarez-Twose Ivan², Moraleda Jimenez Jose Maria¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, ²Centro de Estudios de Mastocitosis de Castilla La Mancha, Hospital Virgen del Valle, Toledo.

Introducción: Las mastocitosis sistémicas (MS) son un grupo heterogéneo de NMPC caracterizadas por la presencia de mastocitos anormales (clonales) asociados a la presencia de una mutación activadora de c-KIT, que se acumulan en diversos órganos o tejidos. Las manifestaciones clínicas son dos tipos: las que se producen como consecuencia de la liberación de mediadores mastocitarios y las debidas a la infiltración tisular. En la práctica, distinguimos dos tipos: las mastocitosis cutáneas (MC), limitadas a piel y las MS cuando los mastocitos se acumulan en al menos un órgano extracutáneo, con o sin evidencia de afectación cutánea. La OMS clasifica las MS en MS indolente (MSI), MS asociada a enfermedad hematológica clonal de línea no mastocítica (MS-EHCNM), sistémica agresiva (MSA), leucemia de mastocitos, sarcoma de mastocitos y mastocitoma extracutáneo. Sin embargo la REMA (Red Española de Mastocitosis) incluye dos formas clínicas de mastocitosis sistémicas no consideradas en la clasificación de la OMS: la mastocitosis sistémica bien diferenciada (MSBD) y la mastocitosis sistémica sin lesión cutánea asociada a anafilaxia o colapso vascular. El criterio diagnóstico mayor

(OMS) se basa en la detección de los acúmulos de mastocitos en la biopsia del órgano diana, sin embargo, a veces esto no es posible, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad ya que se trata de una enfermedad muy poco proliferativa. Por ello resulta imprescindible detectar mastocitos con inmunofenotipo aberrante con fines diagnósticos. Además, el patrón inmunofenotípico de maduración así como el estatus mutacional se asocian a distintas formas de la enfermedad y determinan el pronóstico (tabla 1).

Tabla 1.

Tabla 1. Patrones inmunofenotípicos de las MS.

| PERFIL | PRONÓSTICO | FORMAS CLÍNICAS más frecuentes |
|---------------------|------------|--------------------------------|
| ACTIVADO CD25+ CD2+ | BUENO | MSI y SD de activación clonal |
| INMADURO CD25+ CD2- | POBRE | MSA y Leucemia de mastocitos |
| MADURO CD25- CD2- | INCIERTO | MSBD |

Tabla 2.

Tabla 2. Resultados. Características clínicas de los pacientes con MS.

| Nº | FECHA NAC. | AÑO Dx | EXCLUS | TIPO (OMS) | FENOTIPO | Mutación D816V (uL) | AGRESIVIDAD CLÍNICA | SINTOMAS LIB. MEDIADORES |
|----|------------|--------|------------|--------------------|-----------------|-----------------------|---------------------|--------------------------|
| 1 | 19/10/1971 | 2011 | NO | MSI | ACTIVADO | RESTRINGIDA MASTOCITO | + | +++ |
| 2 | 11/06/1973 | 2013 | NO | MSI | ACTIVADO | RESTRINGIDA MASTOCITO | - | +++ |
| 3 | 27/02/1985 | 2015 | NO | MSBD | MADURO (NORMAL) | NO SE DETECTA | - | ++ |
| 4 | 10/07/1944 | 2008 | 17/04/2013 | MS-EHCNM (EMAC-2) | INMADURO | MULTILINEAL | ++ | - |
| 5 | 21/05/1945 | 2014 | NO | MS-EHCNM (EMAC-1) | INMADURO | MULTILINEAL | ++ | - |
| 6 | 17/05/1948 | 2014 | NO | MSI | INMADURO | MULTILINEAL | + | +++ |
| 7 | 10/04/1990 | 2015 | NO | MS-EHCNM (SMD) | INMADURO | MULTILINEAL | ++ | - |
| 8 | 23/06/1935 | 2006 | 04/03/2006 | MS-EHCNM (LEC/SHE) | INMADURO | MULTILINEAL | +++ | - |
| 9 | 22/03/1934 | 2005 | 16/03/2006 | MSA | INMADURO | MULTILINEAL | +++ | - |

Objetivos: Revisar la incidencia, subtipos, características clínicas y evolución de las MS del adulto diagnosticadas en los últimos 10 años en nuestro centro y correlacionar los hallazgos inmunofenotípicos y moleculares con las formas clínicas de la enfermedad.

Métodos: Se han analizado de forma retrospectiva los casos diagnosticados de MS en nuestro servicio, haciendo énfasis especialmente en los datos inmunofenotípicos y evaluando la presencia de la mutación KIT (D816V) en mastocitos y en otras series hematopoyéticas.

Resultados: Se ha diagnosticado 9 casos en 10 años. Los resultados se muestran en la tabla 2. Hemos confirmado la presencia de la mutación del KIT en todos los pacientes (excepto en un paciente con MSBD, de momento con mutación desconocida y pronóstico indeterminado). Los pacientes patrón inmunofenotípico activado (CD25+CD2+) suelen tener la mutación KIT (D816V) restringida a mastocito sin expresarse en otras líneas hematopoyéticas, presentan más clínica de liberación de mediadores sin otra afectación. En los pacientes con patrón inmaduro (CD25+CD2-), dicha mutación se expresa en otras líneas hematopoyéticas, los síntomas derivados de la liberación de mediadores son más leves o ausentes y se asocian a formas clínicas más desfavorables (visceromegalias, ascitis,...) o progresivas.

Conclusiones: La MS es una enfermedad rara, probablemente infradiagnosticada y con múltiples formas clínicas. Por ello, en caso de sospecha clínica, aparte de la histología (criterio mayor) es importante analizar el patrón inmunofenotípico de maduración así como el estatus mutacional (criterios menores), tanto con fines diagnósticos como pronósticos. Confirmamos que nuestros datos se correlacionan con lo publicado.

Síndromes linfoproliferativos crónicos

PC-187

DESCRIPCIÓN DE UNA SERIE DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC) EN UN SOLO CENTRO Y APLICABILIDAD DEL ÍNDICE PRONÓSTICO DE WIERDA Y COLS

Martínez-Serra Laia¹, Gimeno Eva¹, García-Pallarols Francesc¹, Eugenia Abella¹, Espinet Blanca², Puiggros Anna², Blanco Gonzalo², Gómez-Llonin Andrea¹, Ferraro Mariana¹, Sánchez-Gonzalez Blanca², Ferrer Ana¹, Besses Carles¹, Salar Antonio

¹Servei d'Hematologia Clínica. Grup de Recerca en Neoplàsies Hematològiques-Parc de Salut Mar, Barcelona., ²Servei de Patologia. Laboratori de citogenètica. Hospital del Mar-Parc de Salut Mar, Barcelona.

Introducción: La LLC es una enfermedad muy heterogénea tanto en su curso clínico como en su pronóstico. Se han descrito diferentes índices pronósticos (IP) que incorporan datos de citogenética/moleculares que mejoran la estimación de la supervivencia global (SG) respecto a IP más clásicos pero que incluyen parámetros no disponibles en la práctica estándar por lo que su aplicabilidad es dificultosa. Otros IP como el de Wierda y cols, incluyen variables clínico-biológicas aplicables en todos los centros.

Tabla 1.

| VARIABLE | SERIE local | SERIE WIERDA y cols. |
|---|-------------|----------------------|
| Edad (Mediana) | 68 | 58 |
| RAI 0-1 (%) | 86.1 | 28.0 |
| BINET A (%) | 83.0 | 61.0 |
| No adenopatías (%) | 72.0 | 32.0 |
| Linfocitos totales, x10 ⁹ /mcl (Mediana) | 10.4 | 20 |
| Beta 2 MG, mg/L (Mediana) | 2.15 | 2.50 |

Tabla 1. Comparativa entre series de acuerdo a distintas variables.

Tabla 2.

| SERIE LOCAL | Distribución (%) | Supervivencia 5 años | Supervivencia 10 años | SERIE WIERDA y cols | Distribución (%) | Supervivencia 5 años | Supervivencia 10 años |
|-------------------|------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|------------------|----------------------|-----------------------|
| Riesgo Bajo | 35 | 0.97 | 0.80 | Riesgo Bajo | 12 | 0.97 | 0.80 |
| Riesgo Intermedio | 63 | 0.89 | 0.76 | Riesgo Intermedio | 76 | 0.80 | 0.52 |
| Riesgo Alto (*) | 2 | ND | ND | Riesgo Alto | 12 | 0.55 | 0.26 |

(*) Dada la baja prevalencia de la categoría de Riesgo Alto, se recodificó para los datos de supervivencia junto con la categoría de riesgo Intermedio.

Tabla 2. Características serie local y la serie de Wierda y cols, de acuerdo con el IP de Wierda y cols.

Objetivos: a) Describir las características clínico-biológicas, tiempo hasta el primer (TPT) y segundo tratamiento (TST), SG y causas de muerte en 140 pacientes diagnosticados de LLC-B en un solo centro. b) analizar el TPT y SG en el grupo de pacientes >75 a. c) Aplicar el IP de Wierda en nuestra serie de pacientes.

Métodos: Se analizaron 140 pacientes (81H/59M) de forma retrospectiva desde 1992 hasta abril 2016. AL diagnóstico: Mediana edad: 68.5 (30-88) años (a), el 36% de los pacientes era >75 a. 83% estadio A (Binet)/86% estadio 0-1 (Rai). El 34% tenían alteraciones por citogenética convencional y por FISH: del13q 46%; +12 18%; del11q 5%; delTP53 8%. 57 pacientes (41%) recibieron 1 o más líneas de tratamiento.

Resultados: El TPT y TST fue de 12 y 4,5a, respectivamente. Con una mediana de seguimiento de 6,7 a, la mediana de SG fue de 16,7 a. En el grupo de pacientes con edad >75a, el TPT fue de 9 vs 17 a en el grupo <75a, p=0,003, la SG fue de 9 vs 21 a en el grupo <75a, p=0,001. Fallecieron 33 pacientes (5 progresión LLC-B, 8 infección, 8 segundas neoplasias, 8 otras causas, 4 desconocido). Se aplicó el índice de Wierda en nuestra serie. Las características y la distribución de nuestra serie y la serie de Wierda se muestran en la tabla 1 y 2. Dada la baja prevalencia

de pacientes en la categoría de riesgo alto, se unificaron los grupos riesgo intermedio y riesgo alto. La nueva recodificación permitió clasificar nuestra serie en dos grupos de riesgo: bajo e intermedio. En nuestra serie la SG a 5a en el grupo de riesgo bajo fue 97%, superponible al grupo riesgo bajo de Wierda. En el grupo de riesgo intermedio la SG a 5a fue 89% vs 80% en el grupo riesgo intermedio de Wierda. La mediana de TPT en el grupo de riesgo bajo fue de 21,5 versus 7,3 a en el grupo intermedio, p=0,041.

Conclusiones: La mediana de SG y TPT en pacientes >75a fue significativamente menor que en pacientes jóvenes en nuestra serie. La mediana de SG en nuestra serie para el grupo Intermedio fue superior a la descrita en la serie de Wierda, probablemente porque las características clínico-biológicas de las dos series no fueron superponibles. Las diferencias en el TPT en los grupos de riesgo bajo e intermedio fueron estadísticamente significativas. Una limitación importante del IP Wierda y cols es que no incorpora datos de citogenética, que han demostrado ampliamente su valor como factor pronóstico independiente.

PC-188

LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y LINFOCITOSIS B MONOCLONAL DE ELEVADO RECUENTO MUESTRAN RESPUESTAS ESPECÍFICAS FRENTE A VIRUS INCREMENTADAS, ASOCIADAS A INMUNODEFICIENCIA FRENTE A NEUMOCOCCO Y DESCENSO GLOBAL DE INMUNOGLOBULINAS PLASMÁTICAS

Criado García Ignacio¹, Muñoz-Criado Santiago², Rodríguez-Caballero Arancha¹, Nieto Wendy Grey¹, Teodosio Cristina¹, Romero Furones Alfonso³, Fernández-Navarro Paulino⁴, Alcoceba Miguel⁵, Contreras San Feliciano Teresa⁶, González Marcos⁵, Almeida Julia¹, Orfao Alberto¹

¹Centro de Investigación del Cáncer (IMBCC, CSIC-USAL), Dpto. de Medicina Universidad de Salamanca, e IBSAL (Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca), Salamanca, España., ²Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España., ³Gerencia de Atención Primaria de Salud, Centro de Atención Primaria Miguel Armijo, Sanidad Castilla y León (SACYL), Castilla y León, España., ⁴Centro de Atención Primaria Ledesma, Sanidad Castilla y León (SACYL), Castilla y León, España., ⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, e IBSAL, Salamanca, España., ⁶Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.

Introducción: los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) presentan una incidencia elevada de infecciones (especialmente del tracto respiratorio) asociada a alteraciones del sistema inmune, cuyas causas y mecanismos no se conocen actualmente de forma precisa. Recientemente se ha descrito que incluso en las fases previas de la enfermedad (como en la linfocitosis B monoclonal de elevado recuento, LBM^{hi}) los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir infecciones vs la población general. El objetivo de este trabajo ha sido evaluar el estado del sistema inmune en la LLC y en las situaciones consideradas previas de la enfermedad (LBM^{hi} y LBM de bajo recuento -LBM^{lo}-), mediante la cuantificación de anticuerpos específicos frente a patógenos asociados a infecciones respiratorias.

Métodos: se han incluido 276 sujetos (136 varones/140 mujeres, edad de 68±11 años) clasificados en cuatro grupos: controles sanos (n=99), LBM^{lo} (n=84), LBM^{hi} (n=31) y LLC (n=62; 35 en estadio A de Binet y 27 en estadios B/C de Binet). El análisis inmunofenotípico de los linfocitos B clonales se realizó en sangre periférica, mediante citometría de flujo de alta sensibilidad de 8 colores. Los niveles plasmáticos totales de IgG e IgM se cuantificaron por nefelometría, y los niveles de inmunoglobulinas específicas frente a CMV, EBV, virus de la gripe y *S. pneumoniae* se determinaron mediante kits comerciales de ELISA/quimioluminiscencia.

Resultados: observamos una reducción progresiva de los niveles de inmunoglobulinas totales desde la fase de LBM^{hi} a la LLC, más acusada en los estadios B/C. En el mismo sentido, comprobamos que los niveles de IgG específica frente a *S.pneumoniae* estaban significativamente reducidos en pacientes con LBM^{hi} y LLC respecto a controles y LBM^{lo}. Por el contrario, llamaba la atención que en ambos grupos de pacientes los niveles plasmáticos de IgG específicos frente a CMV, virus de la gripe A+B y antígeno de la cápsida del EBV estaban proporcionalmente más altos (p<0.05) vs controles/MBL^{lo}. Nuestros resultados sugieren que las infecciones producidas por virus ubicuos generarían respuestas incrementadas que podrían conducir a una desprotección frente a otros agentes.

Conclusiones: teniendo en cuenta que las reactivaciones de CMV y EBV

son frecuentes en pacientes con LLC (especialmente durante y después del tratamiento) y que la principal estrategia para evitar infecciones es la vacunación, se hace necesario conocer mejor la respuesta inmune de los pacientes con LLC/LBM^{hi} frente a diferentes patógenos, con la finalidad de mejorar su manejo clínico.

PC-189

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA CON AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL CON TRANSFORMACIÓN A SÍNDROME DE RICHTER. APORTACIÓN DEL ESTUDIO INMUNOFENOTÍPICO DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO Y RESPUESTA A IBRUTINIB

Abella Eugenia¹, Martín-Martín Lourdes², Orfao Alberto², Calvo Xavier², Medrano Santiago⁴, Gimeno Eva⁵, Ferraro Mariana⁵, Puigros Anna³, Espinet Blanca³, Sánchez-González Blanca⁵, Salar Antonio⁵, Ben Azaiz Ben Lashen Randa⁵, Martínez-Serra Laia⁵, Torres Elena⁵, Besses Carles⁵

¹Hospital del mar-IMIM Barcelona, ²Centro de investigación del cáncer (IBMCC, USAL-CSIC), IBSAL, Servicio de Citometría (NUCLEUS), Universidad de Salamanca., ³Laboratorios de Citología Hematológica, Biología Molecular y Citogenética, Servicio de Patología. Hospital del Mar-GRETNHE-IMIM. Barcelona, ⁴Servicio de Neuroradiología, Hospital del Mar, Barcelona, ⁵Servicio de Hematología, Hospital del mar- IMIM, Barcelona

Introducción: La afectación del sistema nervioso central (SNC) en leucemia linfática crónica (LLC) es infrecuente. En un estudio reciente en pacientes con LLC y síntomas neurológicos, la alteración del líquido cefalorraquídeo (LCR) por estudio citológico y por citometría de flujo multiparamétrica (CMF) y/o de las pruebas de neuroimagen (RM) demostró que sólo un 0,4% de los casos presentaban infiltración por LLC y un 0,3% por síndrome de Richter (SR) en SNC, asociándose con supervivencias cortas. Asimismo el estudio del LCR demostró gran sensibilidad (89%) pero escasa especificidad para diferenciar LLC de otras causas. Si bien los diversos tratamientos empleados han obtenido supervivencias cortas, recientemente se ha publicado la eficacia de ibrutinib en LLC con afectación del SNC, existiendo pocos datos acerca de la eficacia de ibrutinib en SR.

Caso clínico: Paciente afecto de LLC en estadio C y delección (del) gen TP53 (58%) con tumoración subcutánea parietotemporal (SCPT)). La RM craneal mostró afectación paquimeníngea, de calota y base craneales. El inmunofenotipo de sangre y de médula ósea descartó transformación. La biopsia de la tumoración SCPT demostró infiltración por LLC con sobreexpresión de TP53, Ki67 30-40% y ausencia de transformación. El estudio por CMF del LCR estabilizado mostró linfocitos B grandes patológicos con características fenotípicas compatibles con SR (82% celularidad total (CT)). Tras 4 ciclos de rituximab-metilprednisolona y tratamiento intratecal (TIT) se obtuvo una respuesta parcial sistémica y en LCR (2,3% CT). Se administraron 2 ciclos de poliquimioterapia esquema VIA y TIT con resolución de la afectación neurológica por RM y por inmunofenotipado del LCR. A los 7 meses presentó progresión con tumoración SCPT de 8x5 cm, nuevas lesiones en RM e infiltración de LCR por SR (29% CT). Se inició ibrutinib; A las 3 semanas no se palpaba la tumoración craneal y el porcentaje de infiltración de células SR en LCR había disminuido (18%CT).

Conclusiones: La afectación del SNC en LLC es infrecuente pero debe sospecharse en pacientes con síntomas neurológicos. Su diagnóstico debería basarse en la presencia de células LLC por CMF en muestras de LCR estabilizado. Ibrutinib ha demostrado eficacia en pacientes con afectación del SNC secundaria a linfoma del manto, macroglobulinemia de Waldenstrom y en LLC. Asimismo en los pocos casos descritos de SR tratados con ibrutinib existen respuestas aunque de corta duración; sin embargo, hasta este momento no se habían descrito casos de LLC con células SR en LCR y alteración de TP53 tratados con ibrutinib. Los datos presentados, aunque preliminares, podrían indicar actividad del fármaco en estas condiciones.

PC-190

DELECCIÓN DEL 17P FRENTE A OTRAS ALTERACIONES CITOGENÉTICAS EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: ESTUDIO DESCRIPTIVO TRAS 30 AÑOS DE SEGUIMIENTO EN UN CENTRO

Marí Jiménez Pilar, Vico Herrera Irene, Álvarez Sánchez Ana, Yébenes Ramírez Manuel, Díez López Gustavo, Arqueros Martínez Víctor, Molina Hurtado Jose Ramón, García Castellanos Jose Manuel, Martín

Palanco Vanesa, Fernández de la Mata Margarita

Hospital Universitario Reina Sofía

Introducción: La leucemia linfática crónica (LLC) es una enfermedad variable. Los estudios de alteraciones citogenéticas mediante FISH han favorecido modelos pronósticos y nuevos algoritmos terapéuticos. La delección del 17p13.1 (del17p) aunque menos frecuente, es la que peor pronóstico confiere. Se desconoce el mecanismo por el que infiere mayor agresividad.

Objetivos: Analizar pacientes con LLC y del 17p frente a aquellos que no presentan esta alteración.

Métodos: Estudio retrospectivo de 212 pacientes, 127 (59.9%) hombres y 85 (40.1%) mujeres, (mediana de edad de 65.8 años (42-95)), diagnosticados de LLC y con estudio citogenético mediante FISH de enero de 1986 a enero de 2016 en el Hospital Reina Sofía de Córdoba. Se dividió a los pacientes en dos grupos: 31 (14.6%) con delección 17p (del17p) y 181 (85.4%) sin alteración del 17p. Las características del diagnóstico en la tabla 1.

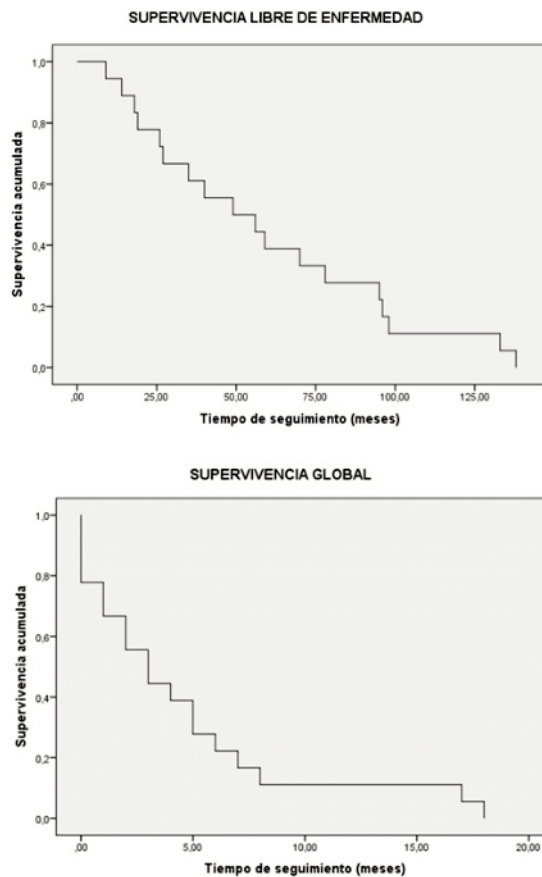


Figura 1.

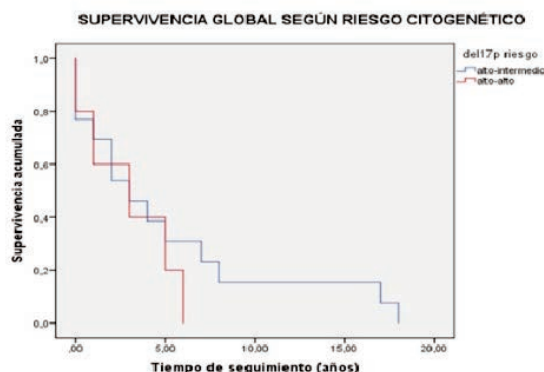


Figura 2.

Resultados: De los pacientes con del17p, 25 (80.6%) inician tratamiento (mediana desde diagnóstico a tratamiento: 39.3 meses (0-302)). La inmunoterapia es la primera línea de tratamiento (Clorambucilo (C): 56%, Fludarabina (F): 24% y Rituximab±FC: 16%). En el subgrupo sin del 17p inicia tratamiento 81 (44.8%). De los pacientes con del17p tratados, alcanzan respuesta 19 (79%), recaen 18 (94.7%). El tiempo medio desde fin de tratamiento a recaída fue 26.9 meses (7-68). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) al año y a los 5 años fue 94.4%(±5.4) y 38.9%(±11.5) [figura 1]. Reciben una mediana de 3.68 líneas de tratamiento (1-7). Fue frecuente repetir el régimen de inmunoterapia al rescate (C: 17.74%, F: 12.9%, R±FC: 22.58%; R-Bendamustina: 14.52%). 12 (19.35%) recibieron nuevos agentes (inhibidores de tirosin kinasa, lenalidomida, anticuerpos monoclonales) en situación de progresión y refractariedad. Se realizaron 3 (9.7%) TPH, todos con respuesta completa. 22 (88%) desarrollan una LLC refractaria; mientras que en el grupo sin del17p solo 33 (40.7%) refractarios. En el último seguimiento del grupo del17p: 2 (6.5%) sin tratamiento, 17 (54.8%) exitus, 2 (6.5%) respuesta completa, 5 (16.1%) respuesta parcial, 1 (3.2%) progresión y 4 (12.9%) refractariedad. Mientras que en el grupo sin del17p hay 85 (47%) pacientes sin tratamiento y 48 (26.5%) fallecidos. Con una mediana de seguimiento del grupo del17p de 86.09 meses (1-360), fallecen 18 (58.06%): 11 (61.1%) progresión, 5 (27.8%) infecciones y 2 (11.1%) no relacionadas. La supervivencia global (SG) al año y a los 5 años fue 81.9% (±3.6) y 48.3% (±4.6) [figura 1]. En el subanálisis según el riesgo citogenético: SG riesgo alto-intermedio (del17q sola, del13q, trisomía12) al año y a los 5 años fue 69.2% (±12.8) y 30.8% (±12.8), alto-alto riesgo (del11q y complejo) fue 60% (±21.9) y 20% (±17.9) [figura 2].

Tabla 1.

Tabla 1. Características clínico-biológicas del grupo de pacientes con LLC y del17p frente a pacientes con LLC sin del17p.

| VARIABLES | DELECCION 17p | OTRAS ALTERACIONES CITOGENETICAS SIN DEL17p |
|--|-------------------------|---|
| N | 31 | 181 |
| Sexo: hombre / mujeres | 22 (71%) / 9 (29%) | 105 (58%) / 76 (42%) |
| Edad | 63.19 (42-88) | 66.29 (42-95) |
| • Menores de 60 años | 13 (41.9%) | 54 (29.8%) |
| • Entre 60-75 años | 13 (41.9%) | 87 (48.1%) |
| • Mayores de 75 años | 5 (16.1%) | 40 (22.1%) |
| Síntomas B: | | |
| • Asintomático | 19 (61.3%) | 154 (85.1%) |
| • Sintomático | 12 (38.7%) | 27 (14.9%) |
| Adenopatías palpables: | | |
| No | 8 (25.8%) | 97 (53.6%) |
| Menos de 2 áreas linfáticas | 12 (38.7%) | 57 (31.5%) |
| Más de 3 áreas linfáticas | 11 (35.5%) | 27 (14.9%) |
| Hepatomegalia palpable: no / sí | 25 (80.6%) / 6 (19.4%) | 173 (95.6%) / 8 (4.4%) |
| Esplenomegalia palpable: no/sí | 19 (61.3%) / 12 (38.7%) | 151 (83.4%) / 30 (16.6%) |
| Anemia (Hb < 11 gr/dl): no / sí | 22 (71%) / 9 (29%) | 169 (93.4%) / 12 (6.6%) |
| Anemia hemolítica: no / sí | 30 (96.8%) / 1 (3.2%) | 179 (98.9%) / 2 (1.1%) |
| Trombocitopenia (plaqs < 100.000/mm3): no / sí | 25 (80.6%) / 6 (19.4%) | 171 (94.5%) / 10 (5.5%) |
| LDH (U/L) | 485.6 (135-2111) | 373.5 (125-1995) |
| • Normal | 18 (58.1%) | 147 (81.2%) |
| • Alterada (>250 U/L) | 13 (41.9%) | 34 (18.8%) |
| β2 microglobulina | 4.37 (1.94-7.18) | 3.02 (1.05-7.52) |
| Morfología en frotis de sangre periférica | | |
| • Típica | 26 (83.9%) | 151 (83.4%) |
| • Atípica | 5 (16.1%) | 30 (16.6%) |
| Infiltración de médula ósea: | | |
| • Moderada | 8 (25.8%) | 40 (22.1%) |
| • Masiva (>70%) | 6 (19.4%) | 22 (12.2%) |
| • No consta | 17 (54.8%) | 119 (65.7%) |
| Score de Matutes por CMF | | |
| • 5/5 | 26 (83.9%) | 145 (80.1%) |
| • Otros | 5 (16.1%) | 36 (19.9%) |
| Estatus | | |
| • "go-go" | 19 (61.3%) | 111 (61.3%) |
| • "slow-go" | 8 (25.8%) | 61 (33.7%) |
| • "no-go" | 4 (12.9%) | 9 (5%) |

Conclusiones: La delección 17p confiere una mayor refractariedad al tratamiento, peor SG y cortos periodos de remisión frente a otras alteraciones citogenéticas. Los avances están llevando a individualizar el manejo terapéutico según las características clínico-biológicas de la enfermedad, consiguiendo mejorar las respuestas en grupos de alto riesgo.

PC-191

ANÁLISIS DEL ESTADO MUTACIONAL IGVH EN UNA COHORTE HISTÓRICA DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC)

Ferrer Lores Blanca¹, Serrano Alcalá Alicia¹, Martín Castillo Ivan¹, Teruel Casasús Anabel¹, Ballester Garcia Sandra², Mauricio Campos Ana³, Lis Chulvi Maria José⁴, Navarro Gonzalo Isabel⁵, Blesa Lujan Sebastian², Solano Vercet Carlos¹, Chaves Martínez Francisco Javier², Navarro Cubells Blanca¹, Terol Casterá Maria José¹

¹Hospital Clínico Universitario de Valencia, ²Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Universidad de Valencia, ³Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy, ⁴Hospital de Gandía, ⁵Hospital de Sagunto

Introducción: El estado de las mutaciones somáticas en la región variable del gen de las inmunoglobulinas (IGVH) es un factor pronóstico relevante en la LLC. Los pacientes con ausencia de mutaciones en IGVH a menudo presentan alteraciones genéticas de alto riesgo, curso agresivo y supervivencia inferior, frente a las formas mutadas de la enfermedad. En ese sentido, recientemente se ha propuesto un nuevo modelo pronóstico internacional (CLL-IPI) capaz de discriminar cuatro subgrupos pronósticos en base a: edad, estadio clínico de Rai y Binet, del(17p)/mutTP53, estado mutacional y β₂-microglobulina. No obstante la complejidad de la técnica ha dificultado su incorporación a la práctica clínica.

Objetivos: Estudiar la frecuencia, distribución de familias y el impacto pronóstico del estado mutacional IGVH en una cohorte de 89 pacientes diagnosticados de LLC y su correlación con otros parámetros pronósticos.

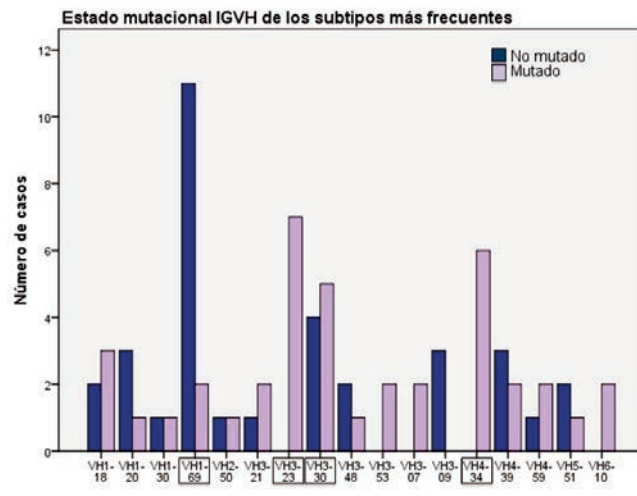


Figura 1.

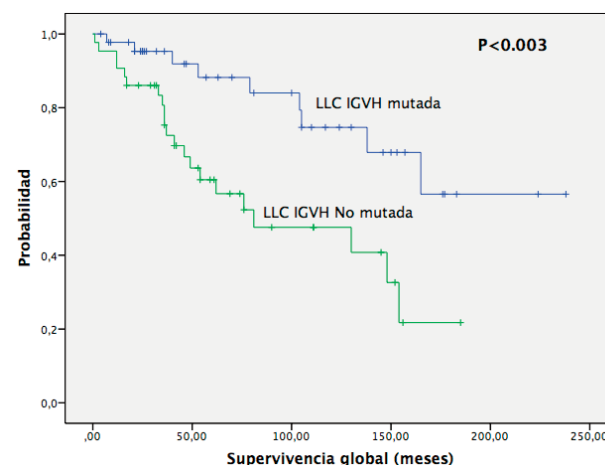


Figura 2.

Métodos: Hemos analizado un total de 89 pacientes con una mediana de seguimiento de 81 meses. La mediana de edad fue de 67 años [32-90 años]. 52 eran varones (58.4%). Al diagnóstico, un 87,6% fueron estra-

tificados como estadio A de Binet. El estudio mutacional ha sido realizado con la metodología propuesta en BIOMED-2 (la homología >98% con la línea germinal define los no mutados). Para el análisis estadístico hemos empleado la prueba de Chi-cuadrado (relación entre variables categóricas) y la de Kaplan-Meier para la supervivencia global (SG) y Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y el long-rank test para su comparación, con significación estadística definida en $P < 0,05$.

Resultados: De los 89 pacientes analizados, 45 eran LLC-mutados (LLC-M) y 44 no mutados (LLC-NM). La familia más frecuente fue *IGVH3*: (n=36, 40%), seguido de *IGVH1*: (n=25, 28%) y *IGVH4*: (n=18, 20%) que suman el 90.81% de los casos analizados. *IGVH1* se encontró predominantemente en casos LLC-NM, en cambio *IGVH3* y *IGVH4* fueron más prevalentes en LLC-M sin que dicha diferencia alcanzara significación estadística. El subtipo *IGHV1-69* fue más frecuente en la forma NM ($P=0.013$) (Figura 1). Destaca por frecuencia el subtipo *IGVH3-30* (n=9), mientras *IGVH3-23* (n=7) y *IGVH4-34* (n=6) se expresa más a menudo como LLC-M. Tres pacientes evolucionaron a síndrome de Richter, dos LLC-M (*IGVH1-18* y *IGVH3-23*) y uno LLC-NM (*IGVH3-48*). Los pacientes con delección 13q pertenecían con mayor frecuencia al grupo LLC-M ($P=0,061$), en cambio la trisomía 12 se asoció al grupo LLC-NM ($P=0,003$). El porcentaje de pacientes con expresión CD38 >30% y ZAP70 >20% (n=34) fue significativa mayor ($P=0,04$ y $P=0,006$) en la LLC-NM. La SG y la SLP del grupo NM fueron significativamente inferiores al grupo M, con una mediana de 22 meses e IC 95% de [1,04 - 42,99], respectivamente ($P=0,003$ y $P=0,023$) (Figura 2).

Conclusiones: Los resultados reafirman el valor pronóstico del estado mutacional *IGVH* como uno de los predictores moleculares más importantes en la LLC, con un impacto en la SG y la SLP que aconseja su implementación en la práctica clínica. El grupo de LLC-NM acumula los principales factores pronósticos negativos (CD38, ZAP70 y citogenética adversa). La identificación de subtipos *IGVH* aporta información adicional sobre el curso clínico de la enfermedad.

PC-192

EL IMPACTO DE CAMBIOS CITOGENÉTICOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS EN LOS HALLAZGOS CLÍNICO-LABORATORIALES Y EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA-B

Ferreira Rodolfo¹, Ferreira Gisela², Figueiredo João³, Lénia Jorge², Ribeiro Leticia¹, Paiva Artur³, Caseiro Armando², Rofrigues Fernando⁴

¹Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, ²Coimbra Health School, ³Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, ⁴UGOC- Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Introducción: La análisis genómica de las células de la leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) ha permitido el entendimiento de los mecanismos responsables por su aparición, progresión y resistencia al tratamiento. El descubrimiento de ciertas alteraciones citogenéticas permitió la estratificación de la enfermedad de acuerdo con su pronóstico (bueno, intermedio o malo), sin embargo, la adquisición de alteraciones citogenéticas secundarias aún no está claramente asociada a una menor supervivencia libre de tratamiento o supervivencia global.

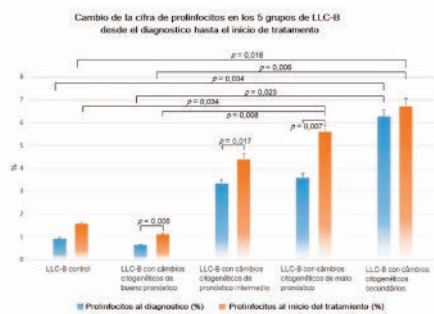


Figura 1.

Objetivos: Identificar los cambios citogenéticos primarios y secundarios en una población con LLC-B, su correlación con parámetros clínicos y de laboratorio, la supervivencia libre de tratamiento y la supervivencia global.

Métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo de 227 pacientes (130 hombres, 97 mujeres) con LLC-B y caracterización citogenética al diagnóstico. Los pacientes fueron divididos en 5 grupos según presencia y tipo de cambios citogenéticos: 1) Grupo control: LLC-B sin cambios citogenéticos al diagnóstico (n =73), 2) LLC-B con cambios citogenéticos al diagnóstico de buen pronóstico (n =58), 3) LLC-B con cambios citogenéticos al diagnóstico de pronóstico intermedio (n =37), 4) LLC-B con los cambios citogenéticos al diagnóstico de malo pronóstico (n =59), 5) LLC-B con anomalías citogenéticas secundarias (n =26). El análisis estadístico ha sido realizado con el programa *IBM SPSS Statistics 21*.

Conclusiones: La ausencia de cambios citogenéticos y la presencia de del (13q14) están asociados con los estadios Rai de bajo riesgo; la trisomía 12 se asocia con estadios Rai de riesgo intermedio, mientras que la presencia de alteraciones citogenéticas del (11q), del (17p) y alteraciones citogenéticas secundarias están asociadas con estadios Rai de alto riesgo. La presencia de alteraciones citogenéticas del (13q14), trisomía 12, del (11q), del (17p) se asocia a la presencia de hipogammaglobulinemia, anemia hemolítica autoinmune, menor supervivencia libre de tratamiento y menor supervivencia global. La ausencia de estas alteraciones citogenéticas se asocia a una alta supervivencia global. El ascenso de cifras de leucocitos y linfocitos previamente al inicio de tratamiento, está estadísticamente correlacionado con la presencia y tipo de cambios citogenéticos. La presencia/ausencia de alteraciones citogenéticas del (13q14), trisomía 12, del (11q), del (17p) se asocia al recuento de prolinfocitos al diagnóstico o al inicio de tratamiento, por lo que es un importante factor a tener en cuenta en la evaluación inicial y en la progresión de la enfermedad.

PC-193

EVALUACIÓN DE LA RUTA FANCA EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y SU CORRELACIÓN CLÍNICO-GENÉTICA

Yáñez San Segundo Lucrecia, Bravo Navas Sara, Carrera Sanchez Dámaso, Romón Alonso Iñigo, Pipaón González Carlos

H.U. Marques de Valdecilla

Introducción: La ruta de señalización Fanconi está principalmente implicada en la reparación del ADN y coordina otros eventos de respuesta al daño celular interactuando con otros puntos de control del ciclo celular como son ATM y p53. En la leucemia linfocítica crónica (LLC) la delección 11q23 se asocia con grandes masas adenopáticas y junto con la delección 17p13 se asocia a una mayor rapidez de progresión.

Objetivos: El objetivo de este trabajo es evaluar la expresión de genes de la ruta FANCA (A, B, D2, F,I) en pacientes con LLC y analizar si existe correlación entre ésta y la presencia de alteraciones cromosómicas (del13q14, trisomía 12, del11q23 (ATM) y del17p13 (p53)) así como con la supervivencia libre de progresión.

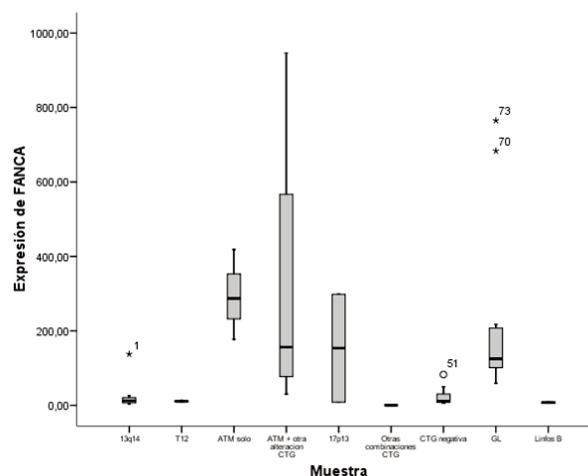


Figura 1.

Métodos: No entiendo el número de muestras que pones entre paréntesis ¿no se analizaron todos los genes en todas las muestras? Se evaluó la expresión de FANCA, FANCF, FANCI, FANCD2y FANCB por medio

de RT-PCR cuantitativa. Las muestras procedían de la sangre periférica (SP) de 46 pacientes con LLC en diferentes momentos de la enfermedad. Los resultados se relativizaron a la expresión de GAPDH para poder realizar los cálculos. Como control se utilizaron linfocitos B purificados por CliniMacs de ganglios linfáticos (GL) y de SP. Se incluyó el estudio cromosómico realizado por FISH durante la progresión ó al diagnóstico en aquellos pacientes que no progresaron. El estudio estadístico comparativo se realizó con los test de T de student, ANOVA y Kaplan-Meier.

Resultados: En todas las muestras se observó expresión de los genes analizados. Los pacientes que progresaron presentaban niveles más altos de expresión de FANCA (103.64 vs 13.35), FANCF (128.75 vs 79.74), FANCB (6.58 vs 4.60) y FANCD2 (2.26 vs 2.08) sin embargo estas diferencias sólo fueron significativas para FANCA ($p=0.018$). La supervivencia libre de progresión a los 5 años del diagnóstico fue menor entre los pacientes que presentaban niveles de FANCA mayores de la mediana (38.1% vs 78.5%, $p=0.040$). Desde el punto de vista citogenético, los 7 y 2 pacientes con del11q23 y del17p13, respectivamente, presentaban mayores niveles de FANCA que aquellos que no presentaban dichas alteraciones (310.30 vs 20.18, $p=0.046$ y 153.48 vs 20.18, $p=0.527$). No se encontraron otras correlaciones citogenéticas significativas entre los genes estudiados y las alteraciones cromosómicas. De manera interesante, los linfocitos B de GL presentaban niveles más elevados que los linfocitos B de SP (221.42 vs 7.43).

Conclusiones: En nuestro estudio hemos observado un incremento de expresión de FANCA en aquellos pacientes con LLC que presentan alteraciones citogenéticas de mal pronóstico y que se relaciona con una progresión más rápida. El hecho de que este gen se encuentre más elevado en ganglios linfáticos nos ha llevado a investigar si existe relación entre la expresión de FANCA y el ambiente tumoral.

PC-194

LOS NIVELES DE EXPRESIÓN DE FC ϵ RIIB PREDICEN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Bosch Rosa¹, Vicente Eva Puy², Mora Alba¹, Ferrer Gerardo², Martino Rodrigo¹, Damle Rajendra², Gorlatov Sergey³, Rai Kanti, Montserrat Emili³, Nomdedeu Josep⁴, Blanco Laura⁵, Pratorcorona Marta⁶, Delgado Julio⁷, Sierra Jorge⁷, Chiorazzi Nicholas⁷, Moreno Carol⁶

¹Laboratorio de Hematología Oncológica y Transplante, Institut Recerca Hospital de Sant Pau, IIB Sant Pau, Barcelona, España, ²y Departamento de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, España, ³Karches Center for Chronic Lymphocytic Leukemia Research, The Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, New York, United States, ⁴MacroGenics, Inc., Rockville, MD, United States, ⁵Hematology/Oncology, Oncology LIJ Medical Center, Lake Success, NY, United States, ⁶Departamento de Hematología, Instituto de Hematología y Oncología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España, ⁷Laboratorio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Introducción: Fc ϵ RIIB es un receptor que inhibe la activación de las células B normales mediante su coligación con el receptor de células B (RCB). Teniendo en cuenta que las células de la leucemia linfática crónica (LLC) se encuentran activadas de manera constitutiva, el estudio de la expresión de Fc ϵ RIIB puede aportar información no sólo sobre los mecanismos que regulan la activación de las células leucémicas sino también sobre el pronóstico de esta enfermedad.

Métodos: Se analizó la expresión de Fc ϵ RIIB en muestras criopreservadas de sangre periférica de 34 donantes sanos y de 162 pacientes con LLC que no habían recibido tratamiento previamente. Dicha expresión se determinó mediante citometría de flujo con un anticuerpo específico para el Fc ϵ RIIB humano conjugado con Alexa488 en las siguientes combinaciones: Fc ϵ RIIB/CD38/CD19/CD5 y Fc ϵ RIIB/CD49d/CD19/CD5. Los resultados se expresaron en base al ratio entre la MFI del Fc ϵ RIIB y la MFI del isotipo correspondiente (MFIR). Los test de Fisher y de Mann-Whitney se utilizaron para comparar grupos. La supervivencia libre de tratamiento (SLT) se determinó como el intervalo entre la fecha de diagnóstico y la fecha de tratamiento, muerte o último seguimiento. Las correlaciones entre la expresión de Fc ϵ RIIB y la SLT fueron analizadas por el método de Kaplan-Meier y regresión de Cox. El punto de corte para Fc ϵ RIIB se estableció mediante curvas ROC.

Resultados: Los niveles de expresión de Fc ϵ RIIB fueron similares en células leucémicas CD5+CD19+ y células B normales CD19+ [MFIR mediana: 47.3 (8.3-153.4) vs 49.4 (30.8-73.2), $p=0.946$]. Sin embargo, la

expresión de Fc ϵ RIIB fue más elevada en células de LLC CD38+ o CD49d+ que en aquellas CD38- o CD49d- [MFIR mediana: 52.2 (11.2-125.5) y 45.3 (8.0-159.2) vs 49.5 (9.8-155.4) y 42.5 (7.0-103.0), respectivamente, $p<0.01$ en ambos casos]. Dentro de los pacientes con LLC, 91 (56%) mostraron una expresión elevada (MFIR=45.4) y 71 (44%) una expresión baja (MFIR<45.4) de Fc ϵ RIIB. La expresión de Fc ϵ RIIB no se correlacionó con marcadores pronóstico conocidos, excepto CD49d ($p=0.002$). Sin embargo, esta correlación fue débil ($\rho=0.192$) mostrando concordancia en un 57% de los casos. Después de un seguimiento medio de 6.4 (0.1-38.7) años, 35 pacientes (21%) habían recibido tratamiento. Aquellos pacientes con expresión baja de Fc ϵ RIIB presentaron una SLT más corta que aquellos con expresión elevada (mediana 151.4 meses vs no alcanzada; log-rank $p=0.059$). En un análisis multivariado en el que se incluyeron la expresión de Fc ϵ RIIB, ZAP70, CD38 y CD49d, el estado mutacional de IGHV y la citogenética (FISH), sólo la expresión baja de Fc ϵ RIIB [HR: 2.4; 95% (95% CI: 1.2-4.9; $p=0.012$), y la ausencia de mutaciones en IGHV (HR: 6.6; 95% CI: 3.2-13.6; $p=0.000$) demostraron tener valor pronóstico independiente para predecir una SLT más corta.

Conclusiones: Los niveles de expresión de Fc ϵ RIIB predicen SLT en pacientes con LLC, subrayando la importancia de este receptor en la progresión de la enfermedad. Estos resultados invitan a investigar cuáles son los mecanismos por los cuales Fc ϵ RIIB controla la activación de las células de LLC y a descubrir la cooperación funcional de Fc ϵ RIIB con otras moléculas, particularmente CD49d.

PC-195

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA: UN MODELO PRONÓSTICO SIMPLE EMPLEANDO ÚNICAMENTE DOS BIOMARCADORES REPRODUCE LOS RESULTADOS DEL CLL-IPI

Delgado Julio¹, Doubek Michael², Baumann Tycho¹, Kotaskova Jana², Mozas Pablo¹, Rivas Alfredo¹, Pospisilova Sarka², Montserrat Emili¹

¹Hospital Clínic Barcelona, ²Brno University Hospital

Introducción: La evaluación pronóstica de los pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) se basa en las clasificaciones de Rai y Binet que, aunque sencillas, tienen muchas limitaciones. Recientemente se ha propuesto un nuevo sistema pronóstico (CLL-IPI) mucho más preciso, pero también más complejo, de manera que es discutible que se llegue a implementar de manera universal. El objetivo de este estudio fue el desarrollo de un sistema pronóstico más sencillo y al menos igualmente eficaz que el CLL-IPI.

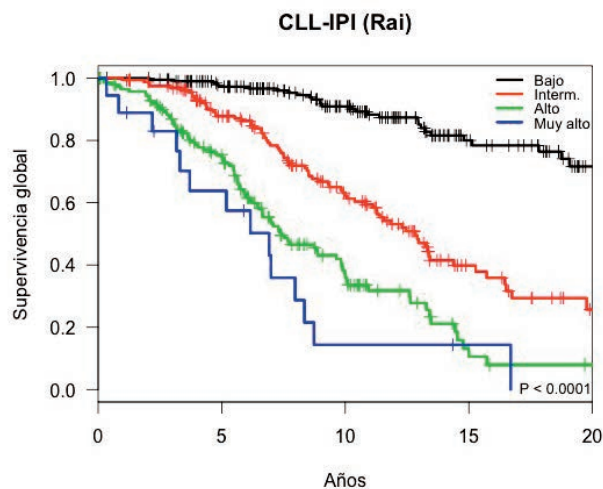


Figura 1.

Métodos: De las bases de datos de nuestros centros, extrajimos todos los pacientes con información sobre todas las variables incluidas en el CLL-IPI (Rai/Binet, edad, mutaciones de IGHV, delección de 17p por FISH y beta2-microglobulina [B2M]). El objetivo del estudio era supervivencia global, analizada mediante curvas de Kaplan-Meier y regresión de Cox. La capacidad discriminativa de los diversos modelos se estimó mediante el índice c de Harrell. También se calculó la supervivencia relativa de los pacientes respecto a la población española y checa, respectivamente, mediante un modelo de regresión aditiva (método de Poisson).

Resultados: Identificamos 524 pacientes en una base de datos (serie de entrenamiento) y 417 en otra base independiente (serie de validación). El análisis multivariado confirmó que las 5 variables del CLL-IPI tenían valor pronóstico independiente en la serie de entrenamiento (Figura 1), y el índice c fue 0.70. Las dos variables con un coeficiente más alto fueron IGHV y FISH. Se evaluaron otros modelos más sencillos, incluyendo un modelo clínico-biológico (FISH + IGHV + Rai) y uno puramente biológico (FISH + IGHV), y este último tenía un índice c muy similar (0.68) (Figura 2). Los modelos sin FISH o IGHV se descartaron por ser claramente inferiores. Al igual que con el CLL-IPI, los pacientes de buen pronóstico según el modelo biológico tenían una supervivencia comparable a la de la población general española. Al analizar el modelo biológico en la serie de validación encontramos un índice c algo inferior, aunque igualmente adecuado (0.64). El modelo biológico también tenía el mismo impacto en la supervivencia relativa en la serie de validación, en este caso comparado con la población general checa.

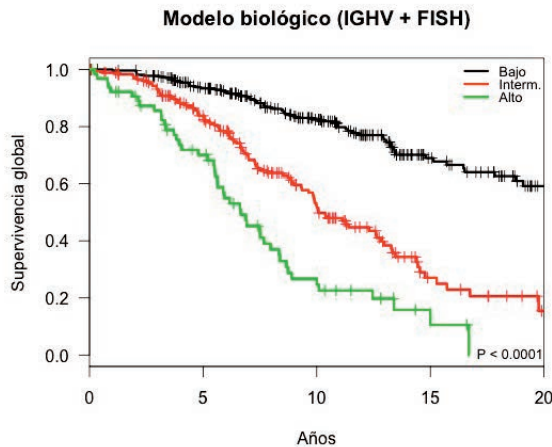


Figura 2.

Conclusiones: Es posible simplificar el CLL-IPI sin perder información relevante, aunque es imprescindible el uso de biomarcadores (IGHV y FISH). Tanto el CLL-IPI como el modelo biológico identificaron un grupo de pacientes cuya supervivencia era superponible a la de la población general.

Este trabajo se realizó gracias a RD06/0020/002051, RD12/0036/0023, PI08/0304, ICGC-CLL y 2009SGR1008.

PC-196

LAS PÉRDIDAS DE 8P Y GANCIAS DE 8Q SE ASOCIAN A LA PRESENCIA DE CARIOTIPO COMPLEJO EMPEORANDO EL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y ALTERACIONES DE TP53

Blanco Gonzalo¹, Puiggros Anna², Baliakas Panagiotis³, Athanasiadou Anastasia⁴, García-Malo M^a Dolores⁵, Collado Rosa⁶, Xochelli Alikí⁷, Rodríguez-Rivera María², Ortega Margarita⁸, Calasanz M^a José⁹, Luño Elisa¹⁰, Vargas M^a Teresa¹¹, Grau Javier¹², Martínez-Laperche Carolina¹³, Valiente Alberto¹⁴, Cervera José¹⁵, Hernández-Rivas Jesús M^a¹⁶, Gimeno Eva¹⁷, Ortuño Francisco José⁵, Ferrer Ana², González Marcos¹⁶, Bosch Francesc³, Abrisqueta Pau⁸, Stamatopoulos Kostas¹⁸, Espinet Blanca²

¹Laboratori de Citogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia, Hospital del Mar / Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Programa de Recerca en Càncer, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM) / Departament de Ciències Experimentals y de la Salut, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, ²Laboratori de Citogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia, Hospital del Mar / Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Programa de Recerca en Càncer, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, ³Department of Immunology, Genetics and Pathology, Science for Life Laboratory, Uppsala University, Uppsala, Suecia, ⁴Hematology Department and HCT Unit, G. Papanicolaou Hospital, Thessaloniki, Grecia, ⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia, ⁶Servicio de Hematología, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia, ⁷Institute of Applied Biosciences, CERTH, Thes-

saloniki, Grecia, ⁸Laboratorio de Citogenética y Servicio de Hematología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, ⁹Servicio de Citogenética, Departamento de Genética, Universidad de Navarra, Pamplona, ¹⁰Servicio de Hematología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, ¹¹Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla, ¹²Servei Laboratori Hematologia, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras (IJC), Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, ¹³Laboratorio de Genética Hematológica, Servicio de Hematología, Hosp. G.U. Gregorio Marañón, Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, ¹⁴Servicios de Genética y Hematología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, ¹⁵Unidad de Genética, Hospital Universitario La Fe, Valencia, ¹⁶Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, IBMCC, Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca, CSIC, Salamanca, ¹⁷Servei d'Hematologia, Hospital del Mar, Barcelona, ¹⁸Hematology Department and HCT Unit, G. Papanicolaou Hospital / Institute of Applied Biosciences, CERTH, Thessaloniki, Grecia

Introducción: Los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) y alteraciones de TP53 (deleciones y/o mutaciones, TP53alt) se asocian a mal pronóstico, aunque representan un grupo heterogéneo. Las pérdidas de 8p (8p-) y ganancias de 8q (8q+) son más frecuentes en estos pacientes y se han relacionado con un pronóstico aún más adverso. El objetivo del estudio fue establecer la prevalencia de 8p- y 8q+ en pacientes con LLC y TP53alt, caracterizar su perfil clínico-biológico y evaluar su valor pronóstico.

Figura 1. Estimación de Kaplan Meier para la supervivencia global a los 10 años en pacientes con A) 8p-, B) 8q+, C) cariotipo complejo, D) ≥ 80% de células con del(17p) o E) cariotipo complejo con 8q+ o 8qN.

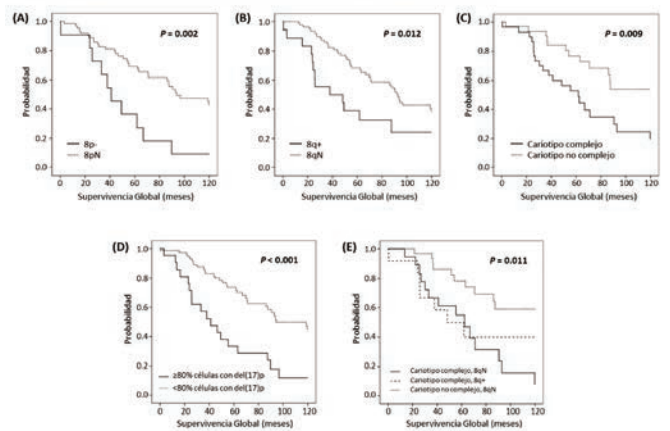


Figura 1.

Tabla 1.

Tabla 1. Cariotipos y resultados de FISH en los pacientes con alteración del cromosoma 8.

| ID | Cariotipo | % del(17p) | FISH | |
|----|--|------------|-------|-----------|
| | | | % | Patient* |
| 1 | 46,XX,del(8)(p21),add(17)(p13),del(17)(p13)-2ac[5] | 80 | 20 | 1030 |
| 2 | 47,XX,+12,add(17)(p13),del(18)(q21),add(22)(q13) | 95 | 75 | 1026 |
| 3 | 46,XX,add(6)(q24),add(14)(q32.3),17(10)(616),XX[8] | 95 | 75 | 1026 |
| 4 | 48,X,-17,+mar[13]/44,X,-X,del(6)(q23),-9,-13,-17,-21,+3mar[3]/46,XX[4] | 86 | 50 | 1026 |
| 5 | 45,XY,-5,-9,-15,add(17)(p13),-18,-21,+2mar[13]/46,XY[3] | 70 | 17 | 1026 |
| 6 | 44,X,-6,der(13:15)(q10;q10),add(17)(p13),-20,+mar[13]/46,XX[7] | 95 | 23/10 | 1026/1030 |
| 7 | 46,X,der(X),add(8)(p23),del(13)(q12q22),add(17)(p13)[11]/46,XX[1] | 10 | 32 | 1030 |
| 8 | 45,XY,add(3)(q29),del(4)(q26q35),der(7)(p16p16p32:-7p22-7q32:-15q22-15q26),-8,der(9),del(13)(q21q34),-15,-17,-18,-19,add(19)(p13),+2mar,+ac[17]/46,XY[3] | 78 | 34/21 | 1016/1030 |
| 9 | 45,XY,add(3)(q29),del(4)(q26q35),der(7)(p16p16p32:-7p22-7q32:-15q22-15q26),-8,der(9),del(13)(q21q34),-15,-17,-18,-19,add(19)(p13),+2mar,+ac[17]/46,XY[3] | 95 | 64 | 1030 |
| 10 | 45,XY,add(6)(q22),del(11)(q11q23),-17[15]/44,XY,add(6)(q22),del(11)(q11q23),-17,-20,-22,+mar[2] | 87 | 40/24 | 1030/1026 |
| 11 | 46,XX,del(13)(q14q21),del(12)(p13),del(12)(p13),del(13)(q14q21),-14,-17[17]/46,XX[8] | 70 | 62 | 2030 |
| 12 | 46,XY[13] | 14 | 88 | 2030 |
| 13 | 46,XY[13] | 80 | 82 | 2030 |
| 14 | 47,XY,+12[8]/46,XY,add(13)(p34),add(2)(q34),[11:22]p14q11,-11,-22[15]/46,XY[11] | 75 | 18 | 2030 |
| 15 | 45,XY,add(6)(p11),-22[13]/46,XY,+17(10)(515),46,XY[16] | 16 | 57 | 2030 |
| 16 | 45,XY,del(8)(q7),-9,add(14)(q32),-22,+mar[9]/46,XY,del(6)(q7),add(17)(p13),add(19)(q13)[21] | 55 | 23 | 2030 |
| 17 | 43,X,-X,del(2)(p15),+4,-7,add(11)(q21),-12,-13,add(14)(q32),add(17)(p13),[11:61]646,XX[9] | 19 | 14 | 2030 |
| 18 | - | 70 | 66 | 2046 |
| 19 | - | 90 | 81 | 2060 |
| 20 | 43-44,X,-X,add(2)(q37),dic(13:11)(p21;q23),-8,add(8)(q24),add(16)(q24),-17,add(17)(p13),-18,+mar,1,+mar2(cg18),46,XY[11] | 68 | 18 | 30 |
| 21 | 45,XY,-15,add(17)(p13)[7]/45,XY,-15,add(17)(p13),add(21)(q13)[5]/44,XY,der(3)(q13):q26;q21,-4,-15,add(17)(p13)[2]/46,XY[10] | 53 | 15 | 30 |
| 22 | 42,X,-Y,del(4)(p12p15),-8,add(6)(q24),-13,add(14)(p13),-15,-17,add(21)(p13),+mar[17]/46,XY[8] | 38 | 77 | 30 |

*O: Señal de LPL (8p22) en naranja. G: Señal de MYC (8q24) en verde.

Métodos: Se incluyeron 101 pacientes con TP53alt de 17 instituciones españolas y griegas. Se estudiaron muestras de sangre periférica por FISH utilizando las sondas LPL (8p22) y MYC (8q24) (Abbott Molecular) en

75 y 101 casos, respectivamente. Se comparó el perfil clínico-biológico del grupo 8p- vs 8p normal (8pN) y 8q+ vs 8q normal (8qN).

Resultados: Un total de 11/75 pacientes (14,7%) mostraron 8p-, 18/101 (17,8%) 8q+ y 6/75 (8%) ambas anomalías (Tabla 1). En cuanto a las características al diagnóstico, 8p- y 8q+ no presentaron diferencias respecto a 8pN y 8qN, respectivamente. Sin embargo, 8p- mostró una mayor frecuencia de síntomas B (P=0,039) y porcentaje de del(17p) (P=0,001) que 8pN. Además, 8p- y 8q+ presentaron una mediana de aberraciones cromosómicas por citogenética convencional (CC) superior al grupo 8pN (7 vs 3, P=0,041) y 8qN (6,5 vs 2, P=0,001) y, por consiguiente, una mayor frecuencia de cariotipos complejos (P=0,006 y P=0,002, respectivamente). El análisis de supervivencia a 10 años reveló una supervivencia global (SG) más corta para 8p- y 8q+ (P=0,002 para 8p- vs 8pN y P=0,012 para 8q+ vs 8qN). Presentar =80% de células con del(17p) por FISH (*cut-off* óptimo) o un cariotipo complejo también tuvo impacto negativo en la SG (P<0.001 y P=0,009, respectivamente) (Figura 1). En el análisis multivariado, solamente presentar =80% de células con del(17p) y la complejidad cariotípica mantuvieron la significancia estadística (P=0,046, HR: 2,21 y P=0,027, HR: 2,47 respectivamente).

Conclusiones: 1. La prevalencia de 8p- y 8q+ en esta cohorte de pacientes con LLC y *TP53alt* es más elevada que en la población LLC normal. 2. La detección de 8p- y/o 8q+ por FISH en pacientes con LLC y *TP53alt* se asocia a la presencia de cariotipo complejo y ambos factores tienen un impacto negativo en el pronóstico. 3. El análisis multivariado demostró que el peor pronóstico en los pacientes con *TP53alt* y alteraciones en el cromosoma 8 es debido a la complejidad cariotípica asociada a este grupo. 4. La citogenética convencional debe ser implementada en la práctica clínica para identificar a aquellos pacientes con cariotipo complejo.

Agradecimientos: PI11/01621; PI15/00437; RD12/0036/0044, RD12/0036/0069 FEDER; 2014/SGR585; Fundació La Caixa.

PC-197

UN NUEVO TEST DE MEDICINA PERSONALIZADA EX VIVO UTILIZANDO MICROAMBIENTE NATIVO MUESTRA UNA ALTA CORRELACIÓN CLÍNICA CON RESPUESTAS A PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Montesinos Pau¹, Ballesteros Juan², Martínez Cuadrón David, Martínez López Joaquín³, Serrano Josefina⁴, Pérez de Oteyza Jaime⁵, Tormo Mar⁶, Bergua Juan⁷, Fernández Pascual⁸, Vidriales Belén⁹, Herrera Pilar¹⁰, Rodríguez Macías Gabriela¹¹, Vives Susana¹², García Raimundo¹⁵, Fernández M^a Ángeles¹⁴, Lavilla Esperanza¹⁵, Pérez Simón José Antonio¹⁶, Jimenez Santiago¹⁷, Gaspar Marta², Gorrochategui Julián², Rojas José Luis², Villoria Jesús¹⁸, Moscardó Federico¹, Troconiz Iñaki¹⁹, Sanz Miguel Ángel¹

¹Hospital Universitari i Policlínic La Fe, ²Vivia Biotech, ³Hospital Universitario 12 de Octubre, ⁴Hospital Universitario Reina Sofía, ⁵Hospital Universitario Sanchinarro, ⁶Hospital Clínico Universitario de Valencia, ⁷Hospital San Pedro de Alcántara, ⁸Hospital General Universitario de Alicante, ⁹Hospital Clínico Universitario de Salamanca, ¹⁰Hospital Universitario Ramón y Cajal, ¹¹Hospital Gregorio Marañón, ¹²Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, ¹³Hospital Universitario de Castellón, ¹⁴Hospital Xeral Cies, ¹⁵Hospital Lucus Augusti, ¹⁶Hospital Universitario Virgen del Rocío, ¹⁷Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, ¹⁸Medicxact, ¹⁹Universidad de Navarra

Introducción: Hemos superado las limitaciones de 40 años de pruebas ex vivo. El objetivo de este trabajo es determinar la capacidad del nuevo test de Vivia (basado en el estudio de la sensibilidad *ex vivo* a fármacos) para predecir las tasas de remisión completa (RC) después de la quimioterapia de inducción con citarabina (Ara-C) e Idarubicina (Ida) en 1ª línea de LMA

Métodos: Este es un ensayo clínico observacional donde se han incluido muestras de médula ósea (MO) de pacientes adultos diagnosticados con LMA de novo, procedentes de centros médicos españoles del grupo PETHEMA. Las muestras enteras de MO, incluyendo su microambiente nativo, se incubaron durante 48h en placas de 96 pocillos conteniendo Ara-C, Ida o su combinación. Las respuestas farmacológicas ex vivo, se calcularon utilizando modelos poblacionales. La respuesta de inducción se evaluó de acuerdo a los criterios de Cheson (2003). Los pacientes que alcanzaron una RC/ RCi se clasificaron como respondedores y los restantes como resistentes.

Resultados: Se han utilizado 390 muestras de pacientes para calcular las curvas de dosis respuesta (DR) de sólo Ara-C, sólo Ida y su sinergia. Para la correlación clínica se incluyeron 155 pacientes con una mediana

de edad de 56 años. Los predictores clínicos más fuertes fueron el área bajo la curva (AUC) de la DR para Ara-C (p=1.34E-05) y el AUC para Ida (p=3.9E-05). Los modelos GAM revelaron una relación significativa (R²=0.452 y variabilidad explicada=45%) entre estos predictores y una mayor probabilidad de resistencia post-inducción. La figura 1 muestra una tabla que ilustra la correlación entre los resultados clínicos (columnas) y las predicciones del test (filas). Utilizando el corte determinado por los modelos GAM, el test tiene una alta especificidad y valor predictivo positivo (95% y 83.3%) y una menor sensibilidad (53.2%) con una predicción general de un 82.58%. Curiosamente, los 5 casos que el test identificó como resistentes pero fueron clínicamente sensibles tuvieron un alto nivel de enfermedad mínima residual. Por otro lado, el test no identifica adecuadamente 22/155 que son clínicamente resistentes y los clasifica como sensibles. Este subgrupo de no coincidentes reproduce los problemas de los marcadores moleculares donde un clon resistente presente en una minoría de células leucémicas no se puede detectar y condiciona la respuesta del paciente.

| | | Respuesta clínica | | Subtotal |
|------------------|--------------|-------------------|-----------------|---------------------------|
| | | RESISTENCIA | SENSIBILIDAD | |
| Respuesta Exvivo | RESISTENCIA | 25 16,1% | 5 3,2% | 30 19,4% |
| | SENSIBILIDAD | 22 14,2% | 103 66,5% | 125 80,6% |
| | | Sensibilidad % | Especificidad % | Capacidad de predicción % |
| | | 53,19 | 95,37 | 82,58 |
| Subtotal | | 47 30,3% | 108 69,7% | N 155 100,0% |

Figura 1.

Conclusiones: Este nuevo test es capaz de predecir la respuesta clínica a la inducción de Ida+Ara-C con una correlación global y valores predictivos del 82.5%, siendo el porcentaje más alto nunca logrado. Teniendo en cuenta este resultado y la actual tasa de respuesta clínica del 66.7% (66.5% en este estudio), se pueden alcanzar unos claros beneficios clínicos con el uso de este test, representando una valiosa herramienta informativa para guiar el tratamiento en 1ª línea de los pacientes con LMA.

PC-198

ANÁLISIS INTEGRAL DE LOS CRITERIOS DEL NCI E IWCLL PARA INICIAR TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LLC

Vicente Pascual Eva Puy, Bosch Godia Rosa, Mora Raya Alba, Saavedra Gerosa Silvana, Granell Gorrochategui Miquel, García Cadenas Irene, Martino Bufarull Rodrigo, Sierra Gil Jordi, Moreno Atanasio Carol

Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Laboratorio de Oncología/Hematología y Trasplante, Instituto de Investigación Biomédica, IIB Sant Pau, Barcelona

Introducción: La necesidad de tratar a los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) se basa en los criterios recomendados por el NCI en 1996 posteriormente revisados por el IWCLL en 2008. Dichos criterios, sin embargo, se basan en la opinión de expertos y no han sido nunca validados.

Métodos: Se efectuó una evaluación retrospectiva de una serie de 511 pacientes con LLC diagnosticados entre los años 1979 y 2015. Los criterios para iniciar tratamiento analizados fueron los recomendados por el NCI en 1996 e IWCLL en 2008: 1. fallo medular progresivo (desarrollo o empeoramiento de anemia y/o trombocitopenia), 2. esplenomegalia progresiva (>6cm por debajo del reborde costal), 3. adenopatías en aumento de tamaño (>10 cm el diámetro longitudinal), 4. linfocitosis progresiva (incremento de más del 50% durante un periodo de 2 meses o TDL <6meses), 5. AHA1, y/o PTI con respuesta pobre a corticoides o tratamiento convencional, y 6. presencia de síntomas B.

Resultados: La mediana de edad de los pacientes fue de 65 años (r, 38-89) y 125 (55%) fueron varones. 229 (45%) pacientes fueron tratados después de una mediana de seguimiento de 89 meses (r, 1-402) desde el diagnóstico. Las causas de inicio de tratamiento se muestran en la siguiente tabla:

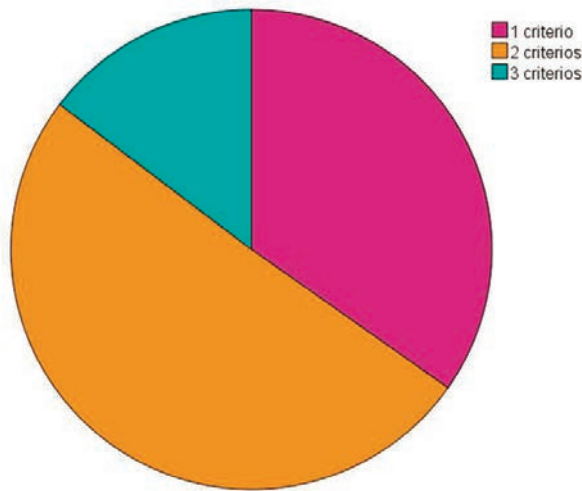


Figura 1.

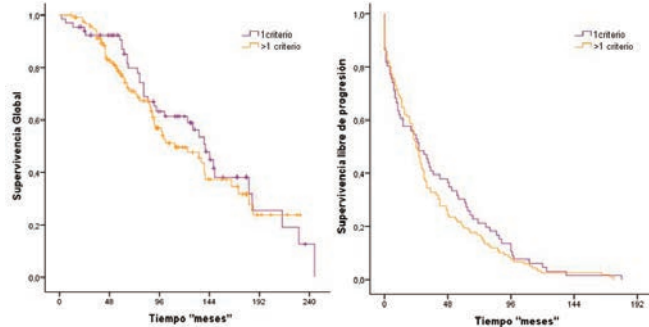


Figura 2.

Tabla 1.

| Causas de tratamiento | Frecuencia |
|------------------------------------|------------|
| Citopenias | 23 |
| TDL | 15 |
| Síntomas B | 3 |
| Adenopatías de tamaño creciente | 21 |
| AHAI/PTI con pobre respuesta al Rx | 2 |
| Varias causas de tratamiento: | 120 |
| - Citopenias | 38 |
| - TDL | 39 |
| - Síntomas B | 34 |
| - Adenopatías progresivas | 94 |
| - Organomegalia | 47 |
| - AHAI/PTI con pobre respuesta | 11 |
| Desconocida | 45 |

La SLP y SG en función del número de criterios para iniciar tratamiento (1 vs >1) se muestra en las siguientes curvas, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos (p=0.342 y p=0.411 respectivamente).

Conclusiones: En nuestra serie, la mayor parte de los pacientes iniciaron tratamiento debido a más de un criterio según las guías NCI e IWCLL. Además, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas,

en términos de SG, así como de SLP, en función de cuántas causas presentaran previo al inicio de una terapia. Estos resultados apoyan el mantener los criterios actuales para iniciar el tratamiento en los pacientes con LLC.

PC-199

DELECCIÓN 17P DE NOVO O POR EVOLUCIÓN CLONAL: ANÁLISIS DEL IMPACTO PRONÓSTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Marí Jiménez Pilar, Álvarez Sánchez Ana, Vico Herrera Irene, Díez López Gustavo, Yébenes Ramírez Manuel, Arqueros Martínez Víctor, Molina Hurtado Jose Ramón, García Castellanos Jose Manuel, Martín Palanco Vanesa, Fernández de la Mata Margarita

Hospital Universitario Reina Sofía

Introducción: La leucemia linfática crónica (LLC) es la hemopatía más frecuente de nuestro medio y se caracteriza por un curso clínico y pronósticovariable. Varios factores se han relacionado con una peor evolución, entre otros están algunas alteraciones cromosómicas recurrentes. Dentro de estas mutaciones, aunque la menos frecuente, la delección 17p13.1 (del17p) es la que confiere peor pronóstico. Varios estudios confirman que tanto la evolución como la fluctuación clonal son un fenómeno común en la LLC, llegando incluso a establecerse como factores de riesgo independientes.

SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES LLC Y DEL17p

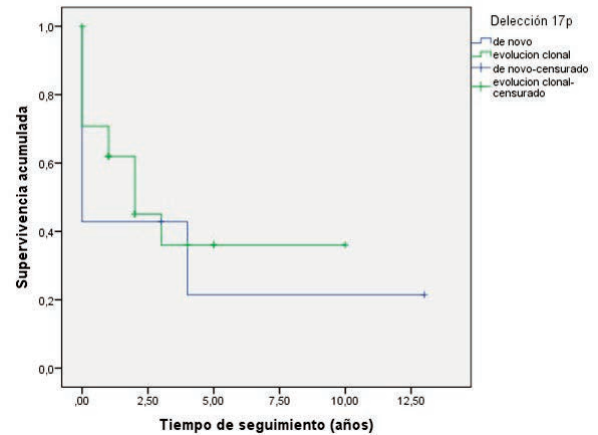


Figura 1.

Objetivos: Analizar el impacto pronóstico de la del17p según sea *de novo* o por evolución clonal (EC) en pacientes con LLC en nuestro centro.

Métodos: Estudio retrospectivo de 31 pacientes, 22 (71%) hombres y 9 (29%) mujeres, con una mediana de edad 63.19 años (42-88) con diagnóstico de LLC entre enero de 1986 y enero de 2016; que mediante FISH se diagnosticó del17p. Se dividió a los pacientes en tres grupos: 8 (25.8%) del17p de novo, 3 (9.7%) EC sin haber recibido tratamiento y 20 (64.5%) EC habiendo recibido tratamiento. Las características al diagnóstico en la tabla 1.

Resultados: Al comparar la presentación clínica entre los pacientes con del17p *de novo* y por EC destacó que en el primer grupo era más frecuente la presencia de anemia (Hb<10 gr/dl) (75% vs 10%; p=0.003), de síntomas B (62.5% vs 30%, p=0.029) y estadios más avanzados de la enfermedad según la clasificación de RAI: estadios III-IV (50% vs 20%, p=0.107) y de Binet: C (75% vs 20%, p=0.040). De los pacientes con del17p de novo 3 (42.9%) reciben tratamiento, siendo la inmunoterapia la primera línea de tratamiento (R-FC: 1 (25%) paciente, Clorambucilo: 2 (75%) pacientes). Reciben una mediana de 1.86 líneas de tratamiento (0-4). Responden al tratamiento 2 (75%) pacientes; aunque ambos recaen (100%) y se hacen refractarios. Fallecen 5 (71.4%) pacientes: 2 por progresión de LLC, 2 infecciones y 1 no relacionado con LLC. Del grupo con del17p por EC 22 (91.7%) reciben tratamiento, empleando esquemas similares de tratamiento (Clorambucilo: 12 pacientes, R-FC: 3 pacientes, Fludarabina: 6 pacientes). Reciben una mediana de 3.58 líneas de tratamiento (0-7). Responden al tratamiento 17 (77.3%) pacientes, aunque recaen 16 (94.7%). Se hacen refractarios 20 (83.3%) pacientes. Fallecen 13 (54.1%) pacientes: 9 por progresión, 3 por infección y 1 no

relacionado con LLC. Con una mediana de seguimiento de 86.09 meses (1-360); la SG al año y a los 4 años del grupo con del17p *de novo* frente a EC fue 42.9% (±18.7) vs 70.8% (±9.3) y 21.4% (±17.8) vs 36.1% (±12) (p=0.585) [Figura 1]. La SLE del grupo del17p *de novo* frente a la de EC al año y a los 4 años fue 66.7% (±27.2) vs 93.3% (±6.4) y 33.3% (±27.2) vs 53.3% (±12.9) (p=0.564) [Figura 2].

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD SEGÚN CUANDO SE EVIDENCIA LA DEL17p

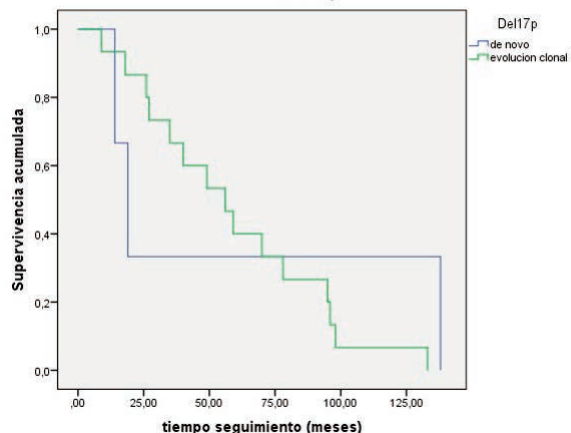


Figura 1.

Tabla 1.

| VARIABLES | Del 17p al diagnóstico | Del17p tras reevaluación SIN tratamiento previo | Del17p tras reevaluación CON tratamiento previo |
|--|---------------------------|---|---|
| N | 8 | 3 | 20 |
| Sexo | | | |
| • Hombre | 6 (75%) | 3 (100%) | 13 (65%) |
| • Mujer | 2 (25%) | 0 | 7 (35%) |
| Edad: mediana (rango) | 68.5 (42 - 88) | 66 (64 - 70) | 60.65 (45 - 79) |
| • < 60 años | 3 (37.5%) | 0 | 10 (50%) |
| • 60 - 75 años | 1 (12.5%) | 3 (100%) | 9 (45%) |
| • > 75 años | 4 (50%) | 0 | 1 (5%) |
| Linfocitos al diagnóstico | 58826.25 (13010 - 125300) | 18890 (9470 - 33000) | 42530.60 (4800 - 252798) |
| • < 50.000/mm3 | 4 (50%) | 3 (100%) | 16 (80%) |
| • > 50.000/mm3 | 4 (50%) | 0 | 4 (20%) |
| Adenopatías (no/sí) | 2 (25%) / 6 (75%) | 1 (33.3%) / 2 (66.7%) | 5 (25%) / 15 (75%) |
| • ≤ 2 áreas linfáticas | 2 (25%) | 0 | 10 (50%) |
| • ≥ 3 áreas linfáticas | 4 (75%) | 2 (100%) | 5 (25%) |
| Hepatomegalia: no / sí | 6 (75%) / 2 (25%) | 2 (66.7%) / 1 (33.3%) | 17 (85%) / 3 (15%) |
| Esplenomegalia: no / sí | 4 (50%) / 4 (50%) | 0 / 3 (100%) | 15 (75%) / 5 (25%) |
| Anemia (Hb <10 gr/dL): no / sí | 2 (25%) / 6 (75%) | 2 (66.7%) / 1 (33.3%) | 18 (90%) / 2 (10%) |
| Trombopenia (placas <100.000/mm3): no / sí | 5 (62.5%) / 3 (37.5%) | 2 (66.7%) / 1 (33.3%) | 18 (90%) / 2 (10%) |
| LDH: mediana (rango) | 741.8 (348 - 2110) | 162.5 (135 - 190) | 415 (150 - 608) |
| • Normal | 3 (37.5%) | 3 (100%) | 12 (60%) |
| • Alterada | 5 (62.5%) | 0 | 8 (20%) |
| B2 microglobulina: mediana (rango) | No consta | No consta | 4.37 (1.94 - 7.18) |
| Síntomas B: no / sí | 3 (37.5%) / 5 (62.5%) | 2 (66.7%) / 1 (33.3%) | 14 (70%) / 6 (30%) |
| Astenia: no / sí | 3 (37.5%) / 5 (62.5%) | 1 (33.3%) / 2 (66.7%) | 11 (55%) / 9 (45%) |
| Estadio RAI: | | | |
| • O | 1 (12.5%) | 0 | 6 (30%) |
| • I | 2 (25%) | 1 (33.3%) | 8 (40%) |
| • II | 0 | 0 | 1 (5%) |
| • III | 1 (12.5%) | 1 (33.3%) | 0 |
| • IV | 4 (50%) | 1 (33.3%) | 5 (20%) |
| Estadio Binet: | | | |
| • A | 2 (25%) | 1 (33.3%) | 14 (70%) |
| • B | 0 | 1 (33.3%) | 1 (5%) |
| • C | 6 (75%) | 1 (33.3%) | 5 (20%) |
| Score Mastocitos en CMF | | | |
| • 4/5 | 0 | 1 (33.3%) | 4 (20%) |
| • 5/5 | 0 (100%) | 2 (66.7%) | 16 (80%) |
| Infiltración de médula ósea: | | | |
| • Moderada | 1 (12.5%) | 2 (66.7%) | 5 (25%) |
| • Masiva | 2 (25%) | 0 | 4 (20%) |
| • No consta | 5 (62.5%) | 1 (33.3%) | 11 (45%) |
| Estatus pre-tratamiento | | | |
| • "no-ec" | 3 (37.5%) | 2 (66.7%) | 14 (70%) |
| • "relucido" | 1 (12.5%) | 1 (33.3%) | 6 (30%) |
| • "no-ec" | 4 (50%) | 0 | 0 |

Conclusiones: La del17p es un factor pronóstico adverso independiente en la LLC, pero no todos los pacientes que lo presentan evolucionan igual. El presentar una del17p *de novo* parece implicar peor SG y SLE, que si surge como resultado de una evolución clonal.

PC-200

PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO BENDAMUSTINA-RITUXIMAB EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

De la fuente Adolfo¹, Terol Maria Jose², Gutierrez Antonio³, Callejas Marta⁴, García Marco Jose Antonio⁵, García Malo María Dolores⁶, De la Serna Javier⁷, González Gascón⁸, Marin Isabel⁹, García Sanchis Laura⁹, Ballesteros Mónica¹⁰, Benavente Celina¹¹, Jarque Isidro¹²,

Ochoa Gullón Juliana¹¹, Beneit Paola¹³, De Oña Raquel¹, Montalban Carlos¹, Estevez Monica¹, Iglesias Rebeca¹, Prieto Elena¹⁴, Diaz-Lopez Antonio¹⁵, Baltasar Patricia¹⁶

¹MD Anderson CC Madrid, ²H. Clínico de Valencia, ³H. Son Espases Palma de Mallorca, ⁴H. U. Príncipe de Asturias Alcala de Henares, ⁵H. U. Puerta de Hierro Majadahonda Madrid, ⁶H. G. U. Morales Meseguer Murcia, ⁷H. U. 12 de Octubre Madrid, ⁸H. Infanta Leonor Madrid, ⁹H. General de Castellón, ¹⁰H. G. U. Gregorio Marañón, ¹¹H. Clínico San Carlos Madrid, ¹²H. U. La Fe de Valencia, ¹³H. San Juan de Alicante, ¹⁴H. Fundación Jiménez Díaz Madrid, ¹⁵Fundacion MD Anderson, ¹⁶H. U. La Paz

Introducción: Bendamustina-Rituximab (BR) ha sido comparado con FCR como primera línea en LLC, resultando en una inferior PFS pero con menor toxicidad y sin diferencias significativas en OS (Eichhorst et al Blood 2016). La experiencia con BR como primera línea en práctica diaria es limitada.

Objetivos: El objetivo de este estudio es evaluar la toxicidad y efectividad de BR como primera línea de tratamiento en pacientes con LLC y analizar factores con posible impacto pronóstico.

Métodos: Hemos realizado un estudio multicéntrico, observacional y retrospectivo. Criterios de inclusión: Edad =18 años, diagnóstico LCC (definida según criterios NCI) tratados con BR (B 90mg/m2 día 1 y 2 cada 28 días y R 375mg/m2 día 1 del primer ciclo y 500mg/m2 día 1 de los siguientes ciclos) en el periodo 01/01/2009 a 31/12/2014. Evaluamos efectividad según criterios IWCLL y toxicidad con escala CTCAE v4 del NCI, supervivencia global (OS) y supervivencia libre de progresión (PFS) mediante Kaplan-Meier. Estudio aprobado por la AEMPS código MDA-LLC-2015 -02

Resultados: Ciento un pacientes (H70/M31) han sido incluidos en el MDA-LLC-2015-02, mediana edad 71 (41-84), factores de riesgo edad=65a: 71p, edad>70a: 60p, ECOG=2: 7p, LDH elevada: 39p, β2 microglobulina elevada: 69p, Binet C: 31p, creatinina >1.3mg/dL: 14p, del17p: 9p, del11q: 7p, del13q: 38p, trisomía 12: 19p. Toxicidad: Con un total de 518 ciclos administrados (media 5.13) se han registrado 25 episodios de neutropenia febril con ningún caso de *exitus* relacionado con el tratamiento. Efectividad: Tasa de respuestas globales 89%, Mediana OS 51.5 y PFS 42.2 meses, (3yOS 87%) han precisado iniciar segunda línea 25p. Binet C (p0.01) resulta en diferencias para OS y se observa una tendencia con del17p (p0.08) y del13q (p0.06). No se observan diferencias con las restantes variables, edad (=65a, =70a), ECOG=2, LDH, β2 microglobulina, creatinina >1.3mg/dL, trisomía 12 ni del11q y solo ECOG=2 (p0.018) resulta en diferencias para PFS.

Conclusiones: Este estudio con una ORR del 89%, PFS 42.2 meses, 3yOS del 87% confirma en práctica diaria los resultados del ensayo CLL10. El perfil de baja toxicidad sugiere a BR como opción en pacientes no candidatos a FCR.

La combinación BR no está aprobada en primera línea en LLC. Estudio realizado sin patrocinio.

PC-201

LEUCEMIA DE LINFOCITOS GRANDES GRANULARES: ESTUDIO DE 42 PACIENTES

Linares Mònica¹, Rodríguez-Hernández Ines¹, García Olga¹, Virgili Lluís¹, Juncà Jordi¹, Zamora Lurdes¹, Marcé Sílvia¹, Cabezón Marta¹, Granada Isabel¹, Cisneros Adela¹, Ruiz-Xivillé Neus¹, Xandri Marisol¹, Gassiot Susana¹, Maluquer Clara¹, Abril Laura¹, Sarrate Edurne¹, Triguero Ana¹, Pineda Alberto¹, Sorigué Marc¹, Sitges Marta¹, Peña Marta¹, Navarro Tomás¹, Millá Fuensanta¹, Ribera Josep Maria¹, Feliu Evarist¹

¹Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia - Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras. Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducción: La leucemia de linfocitos grandes granulares (LLG-T) representa un 2-3% de las leucemias de linfocitos T maduros; suele presentar un curso indolente con supervivencia superior a 10 años, y requiere tratamiento en un bajo porcentaje de casos. Los criterios diagnósticos no están bien establecidos; la OMS propone considerar para el diagnóstico: esplenomegalia, linfocitos >2x10⁹/l, receptor de células T clonal y citometría de flujo característica. Diversos autores recomiendan usar también como criterio diagnóstico la presencia de >0,5x10⁹/l linfocitos grandes granulares (LGG) en sangre periférica. El objetivo es realizar una revisión de las LLG-T diagnosticadas en un centro.

Métodos: Se recogieron de forma retrospectiva los pacientes con diagnóstico de sospecha o definitivo de LLG-T en el Hospital Germans Trias i Pujol entre 2007 y 2016. Como criterios diagnósticos se seleccionaron a pacientes con TCR clonal y con la presencia en sangre periférica de $>0,5 \times 10^9$ LGG/L.

Resultados: Se detectaron 42 pacientes con LLG-T, 38 de los cuales no habían requerido tratamiento, Veintisiete eran varones (64%), con una mediana de edad de 62 años (26-88). Cuatro de los pacientes presentaban esplenomegalia, 4 hepatomegalia y 3 adenopatías periféricas. La mediana de leucocitos en el diagnóstico era de $11,2 \times 10^9/L$ (4,3-61,6), linfocitos $4,8 \times 10^9/L$ (1,6-48,6), neutrófilos $4,3 \times 10^9/L$ (0,8-9,7), hemoglobina 14,3g/dL (7,1-17,8) y plaquetas $248 \times 10^9/L$ (29-451). En 32 pacientes (76%) se realizó el estudio citométrico completo (Tabla 1). Seis pacientes presentaban neoplasia hematológica asociada, 7 neoplasias sólidas, 7 procesos autoinmunes y 3 infecciones víricas (Tabla 2). En los 38 pacientes no tratados no hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores hemoperiféricos entre el diagnóstico y el último hemograma de control, con una mediana de seguimiento de 43,4 meses (límites 1-98). Ningún paciente recibió tratamiento con fármacos citotóxicos. Dos pacientes se trataron con EPO con buena respuesta. Dos pacientes recibieron, además de la EPO, tratamiento con CsA. Uno respondió al tratamiento y el otro realizó segunda línea con micofenolato mefotetilo sin respuesta. La probabilidad de supervivencia global a 4 años fue de 91% (IC 95% [82%:100%]).

Tabla 1. Citometría de flujo en sangre periférica.

| | Marcadores de células LLG - T | Pacientes (%) |
|------------------------|---|---------------|
| Inmunofenotipo típico | Positivas: CD3, CD8, TCR- $\alpha\beta$, CD57 Ocasionalmente: CD56+ Pérdida de marcadores: CD7 | 24 (75%) |
| Inmunofenotipo atípico | Positivas: CD4, TCR- $\gamma\delta$ Ocasionalmente: población CD8+/CD4+ o CD8-/CD4- | 6 (19%) |
| Inmunofenotipo normal | Sin alteraciones en la distribución de poblaciones linfocitarias | 2 (6%) |

Tabla 2. Enfermedades asociadas.

| | | |
|--------------------------|-----------------------------------|---|
| Neoplasias hematológicas | Mieloma múltiple | 2 |
| | GMSI | 1 |
| | Tricoleucemia | 1 |
| | LAM | 1 |
| | Linfoma folicular | 1 |
| Neoplasia sólidas | Leiomiocarcinoma | 1 |
| | Carcinoma mucinoso de mama | 1 |
| | Carcinoma renal de células claras | 1 |
| | Adenocarcinoma de pulmón | 1 |
| | Carcinoma urotelial | 1 |
| | Carcinoma de lengua | 1 |
| | Carcinoma in situ de colon | 1 |
| Procesos autoinmunes | Anemia perniciosa | 2 |
| | Colitis ulcerosa | 1 |
| | Hipotiroidismo | 1 |
| | PTI | 1 |
| | eritroblastopenia | 1 |
| | AHAI | 1 |
| Infecciones víricas | CMV y VIH | 1 |
| | VHC | 2 |

Conclusiones: Las características de los pacientes de ésta serie concuerdan con lo referido en la bibliografía. Más de un tercio de los pacientes con LLG-T presentaron neoplasias o enfermedades autoinmunes asociadas. La mayoría de los pacientes no precisaron de tratamiento.

PC-202

ACCIÓN SINÉRGICA DE LA COMBINACIÓN DE DEGUELINA Y FLUDARABINA EN LA LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA

Losada Fernández Ignacio¹, Martínez González Andrea Ruth¹, Pérez Chacón Gema², Rebolledo López Nerea¹, Morado Arias Marta³, Vargas Núñez Juan Antonio⁴, Pérez Aciego Paloma¹

¹Fundación LAIR, Madrid, ²Instituto de investigaciones Biomédicas Alberto Sols,

CSIC-UAM, Madrid, ³Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, ⁴Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda

Introducción: La fludarabina se utiliza como tratamiento de primera línea en la Leucemia linfocítica Crónica (LLC) desde los años 90. En la actualidad su uso en combinación con ciclofosfamida y anti CD20 (Rituximab) proporciona elevadas tasas de respuesta hematológica y molecular. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tratados recaen y eventualmente desarrollan quimiorresistencia. Esta resistencia se ha relacionado con la activación de rutas que favorecen la supervivencia, como la de la fosfatidilinositol 3-kinasa (PI3K/Akt/NF-kB) y el aumento de la expresión del oncogen cMyc. La deguelina es un rotenoide con actividad frente a diversas líneas tumorales y células primarias de LLC que inhibe de forma efectiva la vía de PI3K/Akt/NF-kB. Previamente hemos descrito, utilizando sistemas de cocultivo con células estromales, que la deguelina ayuda a revertir la resistencia a fludarabina generada por la activación de la vía PI3K/Akt/NF-kB (1). El objetivo de este trabajo es el estudio del mecanismo de la acción sinérgica entre deguelina y fludarabina en células primarias de LLC.

Métodos: Células mononucleares de sangre periférica procedentes de 3 pacientes de LLC se cultivaron en presencia o ausencia de monocapas de células 3T3 transfectadas de forma estable con CD40LG. La apoptosis inducida por fludarabina, deguelina o la combinación de ambas se cuantificó mediante tinción con Anexina V/Ioduro de propidio y análisis por citometría de flujo. Además, la activación de dianas de la vía PI3K/Akt/NF-kB y de la histona γ H2AX se determinó mediante la detección de formas proteicas fosforiladas por Western blot y/o tinción intracelular con anticuerpos monoclonales y citometría de flujo.

Resultados: El cultivo de células primarias de LLC con células estromales generaba resistencia a la acción de la fludarabina e inducía la activación de AKT, p65NF κ B, la inactivación de GSK3 β , y la inducción de la expresión de cMyc. La adición de deguelina a los cultivos anteriores revertía tanto la resistencia a fludarabina como la inducción de las proteínas indicadas. Esto lleva a un incremento en el daño en el DNA inducido por fludarabina, en paralelo con el incremento en apoptosis causado por la combinación de deguelina y fludarabina.

Conclusiones: Estos resultados son compatibles con el mecanismo descrito para la deguelina, que tiene como dianas en la célula la el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial y la chaperona Hsp90, que une y estabiliza varias de las proteínas implicadas en la resistencia a fludarabina como AKT, cMyc, proteínas de reparación del DNA o proteínas antiapoptóticas como la survivina, de forma que puede limitar la capacidad de reparación del daño en el DNA generado por la fludarabina, a la vez que limita la capacidad de contrarrestar la señal proapoptótica generada por el daño en el DNA.

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por: Fundación LAIR y FIS: PI13/01607

Referencias

1. Rebolledo, N. PLoS One. 2016 Apr 21;11(4):e0154159. doi: 10.1371/journal.pone.0154159

PC-203

EXPERIENCIA DE USO DE IDELALISIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA FUERA DE ENSAYO CLÍNICO

Marquet Palomanes Juan, López González Sandra, Méndez Navarro Gala, García Vela Jose Antonio, López Jiménez Francisco Javier
Hospital Ramón y Cajal

Introducción: El tratamiento de la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) ha cambiado de forma sustancial desde la introducción de los fármacos orales inhibidores de la señal del receptor de la célula B. Idelalisib es un inhibidor reversible de la fosfoinositol-3 kinasa (PI3K) que se administra de forma oral en combinación con Rituximab y está indicado en pacientes con LLC en situación de recaída/refractoriedad. El objetivo del siguiente estudio es describir nuestra experiencia en pacientes diagnosticados de LLC que recibieron Idelalisib como tratamiento de segunda o posterior línea fuera de ensayo clínico.

Pacientes y métodos: Analizamos de forma retrospectiva los datos de los pacientes tratados con Idelalisib en nuestro centro, cuyas características

al inicio del tratamiento se muestran en la tabla 1. Todos los pacientes iniciaron Idelalisib a 150mg cada 12 horas y realizaron profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* con pentamida inhalada o cotrimoxazol.

Resultados: La mediana de duración del tratamiento fue de 13 meses (rango: 4 a 19 meses). Dos de los pacientes fallecieron durante el tratamiento por motivos diferentes a progresión de LLC (diagnóstico de neoplasia sólida e infección respiratoria). De los 6 pacientes, 4 de ellos (66%) alcanzaron respuesta parcial según los criterios de la IWCLL, uno logró respuesta completa mientras que el otro paciente no fue reevaluado. Un paciente presentó linfocitosis inicial en relación al tratamiento con Idelalisib sin objetivar progresión de la enfermedad, resolviéndose a los 2 meses. En cuanto a las toxicidades, hemos observado neutropenia grado III/IV en el 50% de los pacientes. Además 3 de 6 de los pacientes presentaron diarrea grado III. Dichas complicaciones requirieron ajuste de dosis según ficha técnica o interrupción temporal del tratamiento. 5 de los 6 pacientes han presentado complicaciones infecciosas, siendo 8 los episodios totales: 3 casos de infección respiratoria (por *Pneumocystis*, *Aspergillus spp.*, y *Rothia mucilaginosa*) requiriendo dos de ellos ingreso en unidad de cuidados intensivos e intubación orotraqueal; 2 casos de diarrea infecciosa por *Campylobacter jejuni*; 1 caso de pielonefritis gangrenosa por *Pseudomonas aeruginosa*; 1 infección del tracto urinario por *Klebsiella pneumoniae* y 1 bacteriemia por *Escherichia coli*. Uno de los pacientes presentó, en el contexto de tratamiento con Idelalisib, reactivación de citomegalovirus determinada por PCR.

Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes al inicio del tratamiento con Idelalisib

| | Edad (años) | Sexo (V/M) | Hemoglobina (g/dl) | Linfocitos (10 ³ /mcl) | Neutrófilos (10 ³ /mcl) | Plaquetas (10 ³ /mcl) | Estado mutacional TP53 (FISH/Sanger) | Mutación IGHV | Líneas de tratamiento previas (número) |
|------------|-------------|------------|--------------------|-----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---------------|--|
| Paciente 1 | 65 | Varón | 14 | 334000 | 4100 | 30000 | No mutado | No mutada | 1 |
| Paciente 2 | 74 | Varón | 11,9 | 25500 | 1800 | 137000 | No mutado | Mutadas | 1 |
| Paciente 3 | 83 | Varón | 8,9 | 32100 | 1160 | 52000 | Delección 17p | Mutadas | 4 |
| Paciente 4 | 62 | Mujer | 13,6 | 52500 | 1450 | 200000 | Mutación TP53 (SQ) | No mutadas | 3 |
| Paciente 5 | 69 | Mujer | 9,2 | 108000 | 4370 | 257000 | Delección 17p | Mutadas | 1 |
| Paciente 6 | 77 | Mujer | 8,8 | 172000 | 730 | 86800 | Delección 17p | No mutadas | 1 |

Conclusiones: En nuestra experiencia las complicaciones más relevantes del tratamiento con Idelalisib han sido los episodios infecciosos, algunos de ellos por gérmenes oportunistas que requirieron ingreso en unidad de cuidados intensivos. Destaca también la toxicidad intestinal no infecciosa que supone una repercusión importante en la calidad de vida del paciente. En nuestra serie de pacientes la mayoría alcanzó al menos respuesta parcial, por lo que consideramos que Idelalisib es una buena alternativa para el tratamiento de la LLC, principalmente en pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva.

PC-204

IBRUTINIB EN LA VIDA REAL: EXPERIENCIA EN TRES CENTROS HOSPITALARIOS

Cardos Gómez Virginia¹, Gil Fernández Juan José¹, García Marco José Antonio², Baltasar Patricia³, Luts Iryna¹, Callejas Charavía Marta¹, Martín Guerrero Yolanda¹, Magro Mazo Elena¹, Gutiérrez Jomarrón Isabel¹, López Rubio Montserrat¹

¹Hospital Universitario Príncipe de Asturias, ²Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda., ³Hospital Universitario la Paz

Introducción: Ibrutinib es un inhibidor oral de la Tirosin Kinasa de Bruton, aprobado en leucemia linfática crónica (LLC), linfoma del manto (LM) y en macroglobulinemia de Waldenström (MW). Obtiene altas respuestas globales (la mayoría parciales) con escasos eventos adversos (EA) severos. Los EA no hematológicos más frecuentes son diarrea, infecciones, diátesis hemorrágica y fibrilación auricular. Es frecuente el aumento de linfocitos transitorio. Revisamos los resultados de eficacia y EA del Ibrutinib en pacientes tratados fuera de ensayos clínicos.

Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo y multicéntrico de 14 pacientes tratados con ibrutinib (10 LLC, 2 LM y 2 MW), en tres centros hospitalarios. Evaluamos los EA en todos los pacientes y la respuesta en aquellos con seguimiento >6 meses.

Resultados: 10 pacientes con mediana de seguimiento de 7 meses desde el Ibrutinib (4 pacientes 16-24 meses). Al diagnóstico 3 casos presentaron del P53; 3 del 11q y 4 casos del 13q (1 asociado a del 11q). El Ibrutinib se administró en 1ª línea a 1 paciente con del P53; 4 pacientes en 2ª línea, 2 en 3ª línea y 3 en 4ª línea. Todos presentaban adenopatías (3 casos >5

cm), y organomegalias en 7. La mediana de linfocitos al inicio del Ibrutinib fue 15850/uL (2110-188550), linfocitosis máxima de 39740/uL (3500-421000) entre 1 y 12 semanas del inicio del tratamiento. La respuesta es evaluable en 6 pacientes: 1 respuesta completa y 5 respuestas parciales. En todos hubo disminución de adenopatías y organomegalias, excepto 1 paciente (del P53) con adenopatías persistentes, pero resolución de esplenomegalia. Ninguno de los pacientes ha perdido la respuesta. Cinco han presentado complicaciones infecciosas, requiriendo ingreso en 2 pacientes. Dos pacientes refirieron diarrea transitoria y un paciente equimosis leve; este último fue intervenido de hemiorrafia inguinal y biopsia prostática, sin complicaciones tras la suspensión temporal del ibrutinib. Ninguno de los pacientes presentaba fibrilación auricular previa ni tras el Ibrutinib. Pacientes con linfoma del manto y macroglobulinemia de Waldenström: 2 pacientes con LM recibieron Ibrutinib en 4ª línea de tratamiento (15 y 5 meses de seguimiento) y 2 con MW, uno en 2ª línea tras cladribina y otro en 4ª línea de tratamiento (2 y 4 meses seguimiento). Tres pacientes con hipogammaglobulinemia IgG han presentado complicaciones infecciosas, obligando a la suspensión del tratamiento por infecciones de repetición en un paciente. No han presentado linfocitosis significativa, diarrea, diátesis hemorrágica ni fibrilación auricular. El único caso evaluable en respuesta, es un LM con enfermedad estable a los 15 meses de tratamiento.

Conclusiones: El Ibrutinib es un fármaco eficaz en síndromes linfoproliferativos, con respuestas parciales en la mayoría de pacientes. El fármaco es bien tolerado, con escasos EA. Dada la inmunosupresión previa de los pacientes, es importante realizar profilaxis antibiótica y administración de Ig iv en pacientes con hipogammaglobulinemia, para evitar en la medida de lo posible las complicaciones infecciosas.

PC-205

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE EN PACIENTES CON LLC EN TRATAMIENTO CON IBRUTINIB

Gaviria Moreno Rocío, Berruezo Salazar Maria Jose, Campo Palacio Heidi Johana, Jimenez Pichardo Lucia, Garzon Lopez Sebastian

Hospital Jerez De La Frontera

Introducción: La anemia hemolítica autoinmune (AHA) es una complicación frecuente en el curso clínico de la leucemia linfática crónica (LLC), siendo en ocasiones desencadenada por la administración de fármacos utilizados de forma habitual en su tratamiento como la Fludarabina. No existen muchos datos de la posible relación entre nuevos fármacos como ibrutinib, de reciente introducción en el tratamiento de LLC, y la aparición de AHA.

Objetivos: Analizar y caracterizar la aparición de 2 casos de AHA en pacientes con LLC en tratamiento con ibrutinib.

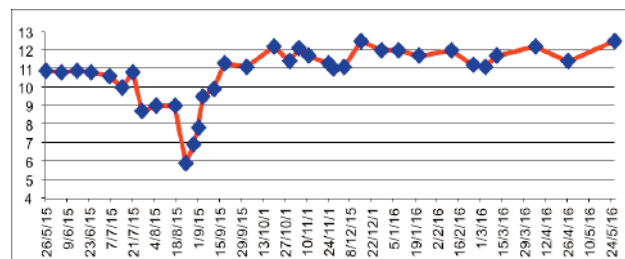


Figura 1.

Métodos: Estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de LLC en tratamiento con ibrutinib (mayo 2015-mayo 2016). En cada visita se registraron los valores de hemoglobina y se realizó un seguimiento de su evolución, asimismo se registraron los antecedentes previos de citopenias autoinmunes. En los pacientes que presentaron una disminución de las cifras de hemoglobina (Hb), se estudiaron parámetros de hemólisis y si procedía estudios para caracterizar dicha hemólisis (reticulocitos, bilirrubina total, bilirrubina indirecta, LDH, haptoglobina, tests de Coombs directo, estudio de eluido). Se utilizó el algoritmo del Sistema Nacional de Farmacovigilancia para valorar la relación de causalidad entre la administración de ibrutinib y la generación del efecto adverso.

Resultados: De los 10 pacientes tratados con ibrutinib en el periodo analizado, 6 presentaron disminuciones de cifras de Hb y en 2 de ellos

se detectó AHAI. En el paciente 1 los niveles basales de Hb eran 10.9 gr/dL, tras iniciar el tratamiento los valores se mantuvieron estables pero disminuyeron tras 3 meses de tratamiento a 5.9 gr/dL. El paciente presentaba los siguientes valores analíticos: reticulocitos 7.5%, BT 2.11 gr/dL, BI 1.16 gr/dL, LDH 1247 U/l, haptoglobina <7.44mg/dL. El test de coombs directo fue positivo identificándose en el eluido auto anti e. En el paciente 2 los niveles basales de Hb eran 10.2 gr/dL. Al mes de iniciar el tratamiento disminuyeron a 7.4 gr/dL. El paciente presentaba los siguientes valores analíticos: reticulocitos 4.31%, BT 2.43, gr/dL BD 0.17 gr/dL, LDH 2167 U/l, haptoglobina <7.44mg/dL. El test de coombs directo fue negativo. En ambos casos la anemia se categorizó como recaída de AHAI en pacientes con LLC en tratamiento con Ibrutinib. Los dos pacientes tenían antecedentes previos de AHAI, pero en ninguno de ellos la enfermedad estaba activa al inicio del tratamiento con ibrutinib. El tratamiento con Ibrutinib fue suspendido y se inició tratamiento con corticoides con resolución del cuadro anémico. Posteriormente pudo ser reintroducido en el paciente 1 sin que reapareciera de nuevo la AHAI. El paciente 2 lo mantiene suspendido por complicaciones infecciosas. Según el algoritmo del Sistema Español de farmacovigilancia, la reacción fue clasificada como posible (puntuación=5).

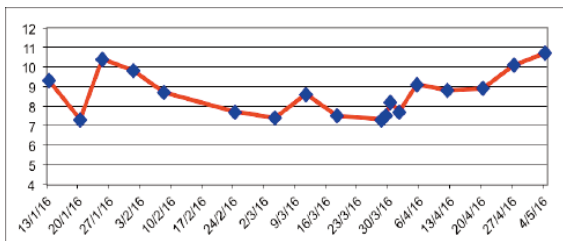


Figura 2.

Conclusiones: La incidencia de recaída de AHAI en los pacientes en tratamiento con ibrutinib fue mayor que la notificada en el análisis conjunto de 271 pacientes tratados con ibrutinib en 3 ensayos clínicos (0,7%), aunque el número de pacientes es muy limitado para extraer **Conclusiones:** Consideramos que es necesario realizar un estrecho seguimiento de la toxicidad relacionada con los fármacos de reciente introducción en la práctica clínica.

PC-205B

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS POST-TRASPLANTE: DESCRIPCIÓN DE UNA SERIE DE 50 PACIENTES EN UN ÚNICO CENTRO

De Miguel Jiménez Carlos, Navarro Matilla Belén, Martín López Javier, Martín Acosta Paloma, Anze Barrientos Grace, Alarcón Tomás Ana, De Laiglesia Lorenzo Alमुdena, Forés Cachón Rafael, Duarte Palomino Rafael, Bellas Menéndez Carmen, Cabrera Marín José Rafael
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Introducción: Los síndromes linfoproliferativos post-trasplante (SLPT) suponen una complicación poco frecuente de los trasplantes de órganos sólidos (TOS) y de progenitores hematopoyéticos (TPH) y representan un grupo muy heterogéneo tanto en su presentación clínica como en su morfología.

Métodos: Evaluamos un total de 50 pacientes diagnosticados entre 1995 y 2016. Se analizó el tipo de trasplante, motivo del trasplante, inmunosupresión (IS) utilizada, tiempo desde el trasplante hasta el diagnóstico, estadio clínico, respuesta al tratamiento y supervivencia. Se clasificaron siguiendo los criterios de la WHO, aplicando técnicas inmunohistoquímicas y moleculares, incluyendo positividad para el virus de Epstein Barr (EBERs).

Resultados: De los 50 pacientes, 30 eran varones y 20 mujeres. Los SLPT tras TOS fueron 43 (86%), de los cuales 14 correspondieron a T. cardiaco (32.6%), 14 hepático (32.6%), 9 pulmonar (21%), 4 renal (9.3%) y 2 doble (cardiaco-pulmonar y cardiaco-renal) (4.6%). Hubo 7 SLPT tras TPH (6 alogénicos y 1 autólogo). Fueron linfomas B 46 (92%) - 26 linfomas B difusos de célula grande (LBDCG) (56.5%), 7 polimórficos (15.2%), 5 de bajo grado (10.9%), 4 linfomas de Burkitt (8.7%), 1 linfoma de Hodgkin (2.2%) y 3 no clasificables-. Otros 4 fueron linfomas T (6%) - 2 anaplasicos, 1 linfoma T/NK y 1 linfocitosis T ϵ -d-. De los 50, 35 fueron EBV+ (70%). La IS más usada en la inducción fue ciclosporina (en combinación)

en el T. cardiaco, renal y TPH, micofenolato en el hepático y tacrolimus en el pulmonar. En el mantenimiento la droga más usada fue everolimus en el T. cardiaco y hepático y tacrolimus en el resto. La mediana de tiempo de IS hasta el diagnóstico del SLPT fue de 123 meses en el T. renal, 85.5 en el cardiaco, 80 en el hepático, 51 en el pulmonar y 3 en el TPH. Por tipo histológico fue de 96 meses en los linfomas T y 80 en los linfomas B, siendo de 51 meses en los EBV+ y 124 en los EBV-. El 76% de los pacientes (38) presentaron un estadio clínico III/IV al diagnóstico. De los 50, 44 recibieron tratamiento, 8 sólo con Rituximab (16%) y 36 con inmunopoliquimioterapia (72%). Tres respondieron a reducción de la IS (6%) y 3 no llegaron a recibir tratamiento por muerte precoz (6%). A fecha de hoy, 17 pacientes permanecen vivos (34%) y 33 han fallecido, con una mediana de supervivencia de 19.5 meses (0-189).

Conclusiones: Los SLPT constituyen un grupo muy heterogéneo. El subtipo más frecuente en nuestra serie es el LBDCG. La mayor parte de los linfomas de bajo grado aparecieron en el T. hepático, bien en relación con virus C o con enfermedades autoinmunes. Tienen, en general, mal pronóstico, con una supervivencia sensiblemente menor que la de otros SLP primarios. Su aparición es mucho más precoz en el TPH que en el TOS y, dentro de éste último grupo, más precoz en el T. pulmonar y más tardía en el renal. La gran mayoría están en relación con el VEB, por lo que su monitorización post trasplante resulta fundamental.

PC-206

INMUNOTERAPIA: DISMINUCIÓN DE LINFOCITOS NATURAL KILLER (NK) INDUCIDA POR OBINUTUZUMAB EN MONOTERAPIA PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC)

García-Muñoz Ricardo¹, Feliu Jesus¹, Jorge del Val Lorena², Panizo Carlos³, Aguinaga Lorea², González Aida⁴, Píson Carlos², Pichardo Lisbeth⁴, Serrano Andra⁵, Carrillo Laura⁵, Campeny Andrea², Rabasa Pilar¹, Domínguez-Garrido Elena⁶

¹Servicio de Hematología, Hospital San Pedro, ²Servicio de Hematología, Hospital San Pedro, ³Departamento de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, ⁴Servicio de Hematología, Hospital San Pedro, ⁵Departamento de Farmacia Hospitalaria, Hospital San Pedro, ⁶Unidad de Diagnóstico Molecular, Fundación Rioja Salud. CIBIR

Introducción: La citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) esta generada principalmente por las células NK, ya que poseen receptores para la porción FC de las IgG (Fc γ RIII). Recientemente hemos demostrado *in vitro* que el porcentaje de NK se correlaciona directamente con la ADCC inducida por Obinutuzumab frente a líneas celulares de linfoma (García-Muñoz R, *et al. Immunol Res* 2016; 64: 548-57). Se desconoce el impacto del tratamiento con Obinutuzumab en monoterapia sobre los linfocitos y NK de pacientes con LLC.

Objetivos: Determinar el impacto del tratamiento con Obinutuzumab en las poblaciones linfocitarias y NK de sangre periférica en pacientes con LLC.

Métodos: Se detectaron 8 pacientes con LLC en tratamiento con Obinutuzumab en monoterapia que han completado al menos tres ciclos de tratamiento y se ha reevaluado la respuesta al tratamiento. En estos pacientes se realizó una determinación por medio de citometría de flujo de linfocitos T CD4, CD8, CD19 y NK previo al tratamiento de Obinutuzumab y a las 24-72 horas de finalizada la primera infusión. Posteriormente se monitorizaron las poblaciones celulares previas a cada infusión de Obinutuzumab. El análisis estadístico se realizó con pruebas no paramétricas (U Mann-Whitney y test de los signos de Wilcoxon).

Resultados: La media de edad fue 71 años (58-87 años). Los 8 pacientes que recibieron cuando menos tres ciclos. El 62% (5/8) son de alto riesgo (por presentar una LLC no mutada, del(11q) o ZAP-70+). 3 pacientes fueron tratados en primera línea con Obinutuzumab en monoterapia y 5 pacientes recibieron Obinutuzumab en ensayo clínico o por uso compasivo en LLC en recaída/refractaria. En 5 pacientes están en RC (unocon EMR- en MO) y tres pacientes están en RP. No se observó ninguna reactivación viral tipo CMV o VEB ni infecciones por gérmenes oportunistas. El tratamiento con Obinutuzumab indujo una disminución estadísticamente significativa de linfocitos T CD4 y CD8 (p<0.05) a las 24-72 horas de la primera infusión, la cual se mantuvo en el tiempo. Sin embargo, los CD4 y CD8 se mantuvieron en niveles absolutos dentro de parámetros normales. No siendo así las células NK en las que se detecta una disminución severa ya que previo al tratamiento la media fue de 490 cl/mm³ y a las 24-72 horas la media fue de 50 cl/mm³, mante-

niéndose en estos niveles hasta el ciclo 3 de tratamiento en el que se observa una ligera recuperación con una media de 79cls/mm³ (p=0.01) (valores de referencia de NK en sangre periférica 87-505 cls/mm³). En los linfocitos B CD19 se observa una disminución estadísticamente significativa con el tratamiento de Obinutuzumab (p<0.001) en todos los ciclos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de neutrófilos durante el el tratamiento.

Conclusiones: Obinutuzumab induce una disminución de linfocitos NK que podría estar en relación con ADCC sobre una gran carga tumoral. La combinación de Obinutuzumab con NK debería explorarse en ensayo clínico como una estrategia de inmunoterapia.

PC-207

EXPERIENCIA DE UN CENTRO EN EL EMPLEO DE BENDAMUSTINA EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y LINFOMAS NO HODGKIN INDOLENTES

Navas Elorza Begoña¹, Jahangosha Nura², Nistal Gil Sara¹, Alaez Uson Concha¹

¹H Moncloa, ²Universidad Europea

Introducción: En este trabajo se recoge la experiencia en nuestro centro del empleo de Bendamustina en Sd linfoproliferativos en los últimos cinco años (2011-2015). Se han revisado 99 pacientes evaluables diagnosticados de Leucemia linfática crónica B (n 53), L folicular (n 30), L manto/zona marginal (16 pacientes). Los objetivos del trabajo han sido evaluar la eficacia del tratamiento y la toxicidad más frecuente observada (hematológica/cutánea). Los resultados son comparables a los estudios previamente publicados.

Objetivos: Evaluar la experiencia de tratamiento con Bendamustina (+/- Rituximab) en el tratamiento de LLC y LNH indolentes en nuestro centro.

Métodos: Análisis descriptivo, retrospectivo de los pacientes tratados entre 2011 y 2015.

Resultados:

Tabla 1.

EXPERIENCIA DE UN CENTRO EN EL EMPLEO DE BENDAMUSTINA EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y LINFOMAS NO HODGKIN INDOLENTES.

NAVAS ELORZA, B., JAHANGOSHA, N., NISTAL GIL, S., ALAEZ USÓN, C.

OBJETIVO: Evaluar la experiencia de tratamiento con Bendamustina (+/- Rituximab) en el tratamiento de LLC y LNH indolentes en nuestro centro.

MATERIALES Y MÉTODOS: Análisis descriptivo, retrospectivo de los pacientes tratados entre 2011 y 2015.

RESULTADOS:

| Característica | Todos (n=99) | LLC-B (n=53) | FOLICULAR (n=30) | L MANTO/ MARGINAL (n=16) |
|--------------------|--------------|--------------|------------------|--------------------------|
| SEXO, n (%) | | | | |
| MASCULINO | 52 (52) | 32 (60) | 13 (43) | 7 (44) |
| FEMENINO | 47 (47) | 21 (40) | 17 (57) | 9 (56) |
| EDAD, n (%) | | | | |
| <65 | 17 (17) | 7 (13) | 9 (30) | 1 (6) |
| ≥65 | 82 (83) | 46 (87) | 21 (70) | 18 (94) |
| ESTADIO, n (%) | | | | |
| I/II | 21 (21) | 19 (36) | 1 (3) | 1 (6) |
| III/IV | 78 (79) | 34 (64) | 29 (97) | 15 (94) |
| TIPO PREVIO, n (%) | | | | |
| <2 | 75 (75) | 41 (77) | 28 (93) | 9 (56) |
| ≥2 | 24 (24) | 12 (23) | 1 (3) | 7 (44) |
| TIPO, n (%) | | | | |
| Combinado (n=4) | 84 (84) | 44 (83) | 28 (97) | 14 (88) |
| Monoterapia | 15 (15) | 9 (17) | 4 (13) | 2 (12) |

RESPOSTA AL TTO:

100%
80%
60%
40%
20%
0%

■ R COMPLETA
■ R PARCIAL
■ PROGRESIÓN
■ ORR

ALL, CLL, FL, MCL/MZL

Toxicidad Grado III/IV

■ HEMATOLÓGICA
■ CUTÁNEA
■ AMBAS

CONCLUSIÓN: Bendamustina ha resultado ser un tratamiento eficaz para pacientes con neoplasias B en monoterapia/combinación. Nuestros resultados son comparables a los de los estudios publicados.

Bibliografía:

1. Cheson B, Byrd DM, Barralier M. Bendamustine: Rebirth of an Old Drug. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;27(19):2480-2502.
2. Hussain Osman A, Masood N. Single centre study of using bendamustine in the treatment of B-cell malignancies. *J Pak Med Assoc*. 2013;63(5):5.
3. Rai R, Sigurdson S. Overview of the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *uptodate*. 2016.

Conclusiones: Bendamustina ha resultado ser un tratamiento eficaz para pacientes con neoplasias B en monoterapia/combinación. Nuestros resultados son comparables a los de los estudios publicados.

PC-208

FRECUENCIA DE INFILTRACIÓN DE MÉDULA ÓSEA POR LINFOMA NO HODGKIN SEGÚN DIVERSAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Serrano Martínez Ana, Picó Rico Lorena, Palacios Torres Cynthia, García-Alcalá Hernández María, García Fernández Francisco Javier, Da Silva Cabañero Beira, Manso Mercado José Félix, Algarra Algarra Jesús Lorenzo, Romero Macías Juan Ramón, Gómez García Juan Carlos

Hospital General Universitario de Albacete

Introducción: La frecuencia de infiltración de médula ósea (MO) en los linfomas no Hodgkin está descrita entre el 30% y el 50%, variando

según las series y el tipo histológico de linfoma (hasta el 90% para los linfomas de bajo grado). La técnica estándar para el diagnóstico continúa siendo la biopsia de médula ósea (BMO), aunque otras técnicas que se realizan conjuntamente a ésta también tienen valor en el diagnóstico.

Objetivos: Analizar la frecuencia de infiltración de MO al diagnóstico de los linfomas no Hodgkin por distintas técnicas (BMO, citometría de flujo y citología) y el grado de concordancia entre ellas.

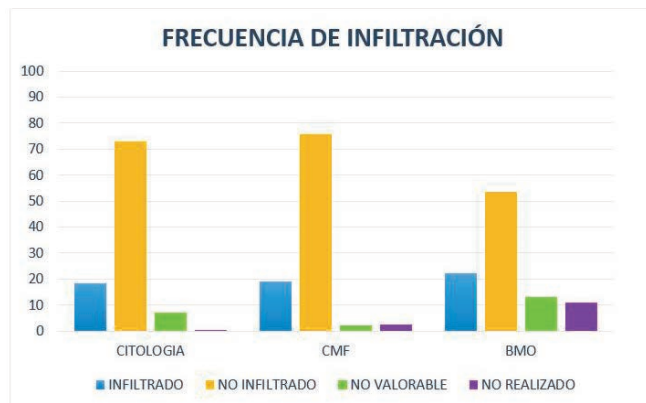


Figura 1.

Métodos: Estudio retrospectivo en el que se analizaron los casos de linfoma no Hodgkin (LNH) diagnosticados entre enero de 2013 y marzo de 2016 en el hospital General Universitario de Albacete. Los datos se obtuvieron del análisis de la base de datos del registro de médulas óseas y de las historias clínicas. El criterio de inclusión fue haber sido diagnosticado de LNH en ese periodo de tiempo, excluyendo del análisis las neoplasias de células plasmáticas y los linfomas de Hodgkin.

Tabla 1.

| | CITOLOGIA | CMF | BMO |
|---------------|------------|------------|------------|
| INFILTRADO | 34 | 35 | 41 |
| NO INFILTRADO | 135 | 139 | 98 |
| NO VALORABLE | 13 | 4 | 24 |
| NO REALIZADO | 1 | 5 | 20 |
| TOTAL | 183 | 183 | 183 |

Resultados: Del total de casos analizados, en un 79% (139 de 183) se pudo confirmar o descartar infiltración por BMO (22% fueron positivos, 54% negativos). De los 41 casos afectados, en 19 de ellos las tres pruebas fueron positivas (46.3%), mientras que en 14 sólo se detectó por biopsia (34.1%). De los 98 casos negativos para infiltración en la BMO, 92 también fueron negativos en el resto de pruebas (93.8%). La BMO y la citología coincidieron en el 82% de los casos (114 de 139), en 92 casos ambas negativas y en 22 ambas positivas. La BMO y la CMF coincidieron en el 84.9% de las ocasiones (118 de 139), en 95 casos ambas negativas y en 23 ambas positivas. Del total de casos, 24 fueron no valorables por BMO (muestra insuficiente, artefactada o muy deteriorada), de los cuales 4 eran sugestivos de afectación por CMF y dos por citología, con similares resultados a la hora de descartar la infiltración (21 casos negativos por CMF y 20 por citología). Los casos en los que no se realizó CMF fueron por aspirado seco.

Conclusiones: El análisis de los datos de nuestro hospital es similar a lo descrito en la bibliografía internacional. Tras el análisis de los casos no valorables por BMO, y teniendo en cuenta el alto porcentaje de casos en los que la BMO y la CMF concuerdan, se concluye que la CMF puede ser más sensible a la hora de demostrar infiltración que el análisis citológico (el estudio de MO por CMF podría seguir siendo posible a pesar de que la muestra esté deteriorada para examen morfológico). Si bien las tres técnicas son necesarias y complementarias, el examen histológico de la BMO sigue siendo el método estándar para detectar o descartar infiltración.

Referencias

- Shi, Y. F., Li, X. H., Song, Y. Q., Song, W. W., & Lai, Y. M. (2015). Involvement of bone marrow in lymphoma: pathological investigation in a single-center from northern China. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(6), 7102.
- Zhang, Q. Y., & Foucar, K. (2009). Bone marrow involvement by Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Hematology/oncology clinics of North America*, 23(4), 873-902.

PC-209

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA UTILIDAD DE LA BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA VS OTRAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS EN LINFOMAS NO HODGKING EN EL ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Terán Benzaquen Claudia¹, Gómez Crespo M^a José², Soto de Ozaeta Carlos¹, Serrano Cristina¹, Rodríguez Pinilla María Socorro², Lopez Lorenzo Jose Luis², Villaescusa de la Rosa Teresa², Llamas Sillero Pilar²

¹Fundación Jimenez Díaz, ²Fundación Jiménez Díaz

Introducción: El diagnóstico de extensión de los LNH incluye la realización de una BMO (biopsia de médula ósea) y técnicas de imagen para poner de manifiesto la infiltración a distancia. En el momento actual el PET-TC (Tomografía por emisión de positrones-TC) ha demostrado su superioridad con respecto a otras técnicas convencionales de diagnóstico por imagen. No obstante, la imagen obtenida tiene limitaciones en cuanto a la detección de la enfermedad de muy bajo grado de malignidad; asimismo puede mostrar zonas de elevada actividad celular de causa benigna, como la inflamación, que serían potenciales falsos positivos.

Objetivos: Realizar un estudio descriptivo de una serie de LNH y comparar la capacidad de detectar infiltración de médula ósea al diagnóstico por citometría de flujo (CMF), histología y PET-TC.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de 114 pacientes diagnosticados de LNH en el HU Fundación Jiménez Díaz desde enero de 2011 hasta diciembre de 2015. Se han comparado los resultados obtenidos por histología, CMF y PET-TC para evaluar infiltración medular al diagnóstico. Los datos han sido analizados en el sistema SPSS v 23.

Resultados: Del total de 114 pacientes incluidos, la edad estaba comprendida entre 19 y 87 años; un 52.6% eran varones y el 47.4% mujeres. El subtipo histológico más frecuente ha sido el Linfoma folicular (34.2%; n=39), seguido del Linfoma B Difuso de Célula Grande (18.4%; n=23) y del Linfoma del Manto (9.6%; n=11). Se demostró infiltración medular por alguna técnica en el 26.3% de los casos (n=30). De los 30 pacientes que presentaban infiltración en médula ósea, en 20 se documentó infiltración por histología y por CMF; 10 tenían infiltración por histología y no por CMF. De los 30 pacientes, en 11 se había realizado PET-TC. De ellos, 3 tenían un PET-TC positivo y 8 PET-TC negativo. De los 84 pacientes que no tenían infiltración por médula ósea por histología, 54 tenían PET-TC realizado: 8 no estaban infiltrados por histología y tenían con PET-TC positivo; y 46 pacientes tenían PET-TC e histología negativa. De 25 pacientes que tenían infiltración de médula ósea por CMF 5 tenían histología negativa. En relación al PET-TC 2 resultados fueron positivos y en 8 se detectó un PET-TC negativo.

Conclusiones: En nuestra muestra el LNH con infiltración medular más frecuente, como describe la literatura es el Linfoma Folicular. Se observa mayor infiltración de médula ósea por anatomía patológica con un total de 30 pacientes respecto a 25 pacientes que tienen infiltración por CMF. En cuanto a la correlación con el PET-TC, 3 pacientes con histología positiva tienen PET-TC positivo y 8 con histología negativa tienen un PET-TC positivo. Lo que pondría de manifiesto la utilidad del PET-TC en casos donde la Anatomía patológica es negativa. Sería interesante ampliar la muestra para valorar si se reproducen los hallazgos.

PC-210

LINFOMA NO HODGKIN B (LNH-B) DE ALTO GRADO, INMUNOCOMPETENCIA Y REACTIVACIÓN VIRAL

Fernández-Maqueda Cristina, Subirá Dolores, De Miguel Dunia, Sanromán Isabel, Vázquez Alejandro, Díaz Miguel, Golbano Nuria, Morales Dolores, Arbeteta Jaime, Herrero Sonia, Guillén Helga, Pinedo Blanca

Hospital Universitario de Guadalajara

Introducción: en pacientes con LNH-B de alto grado hay algoritmos para prevenir la reactivación del virus B de la hepatitis pero no recomen-

daciones específicas para infecciones por herpes simplex (VHS) o varicela zoster (VVZ). Esta abstención terapéutica sería discutible si el estado inmunológico inicial es deficiente.

Objetivos: describir el estado inmune basal de dichos pacientes y describir su relación con complicaciones virales tras el inicio de tratamiento.

Pacientes: 42 (19 mujeres, 23 varones; mediana de edad 69,5 años) diagnosticados entre enero 2012 y abril 2016 de LNH-B de alto grado: 25 en estadios III-IV, 17 con IPI intermedio-alto. La distribución según la OMS fue LBDCG (n=31, 8 con antecedentes de LNH-B de bajo grado), LNH-B folicular grado 3 (n=6), LNH-B inclasificable (n=4; 2 con rasgos intermedios entre linfoma de Burkitt y LBDCG, 2 con rasgos intermedios entre linfoma de Hodgkin y LBDCG) y LNH-B CD30+ (n=1). Los pacientes recibieron esquemas R-CHOP (n=15), R-EDOCH (n=11), CO-DOXM/IVAC (n=8) y otros (n=8). La mediana de seguimiento fue 333 días (4-1367) desde el inicio de tratamiento. Tres pacientes recibieron profilaxis con aciclovir. Nuestra serie excluye LNH de Burkitt, pacientes HIV+, con esteroides, no candidatos a quimioterapia o con pérdida de seguimiento y aquellos sin evaluación inmune inicial.

Métodos: al diagnóstico se realizó una cuantificación de gammaglobulinas, IgG, IgA e IgM y un estudio de subpoblaciones linfocitarias. Se determinó la cifra absoluta de linfocitos, linfocitos T, TCD4, TCD8, linfocitos NK y linfocitos B policlonales.

Tabla 1.

| | Edad ≥60 años | Estadio III/IV | LDH >400 U/L | TCD4 <400/mm ³ | TCD8 <200/mm ³ | B <100/mm ³ | NK <100/mm ³ | TCD4<400/mm ³ + NK<100/mm ³ |
|----------------------|---------------|----------------|--------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|-------------------------|---|
| Sin infección (n=24) | 16 | 14 | 20 | 9 | 3 | 16 | 4 | 1 |
| Infectados (n=18) | 15 | 11 | 16 | 10 | 3 | 11 | 8 | 7 |
| P | ns | ns | ns | ns | ns | ns | 0,08 | 0,005 |

Resultados: El 71,4% de pacientes tenía =1 parámetro inmunológico alterado al diagnóstico de linfoma. Dieciocho pacientes (43%) tuvieron complicaciones virales documentadas con PCR y/o lesión visible: 14 por VHS, 2 VVZ, 1 gripe A e infección visceral por CMV y 1 infección por VHS y VVZ. El tiempo medio de aparición de la infección fue 41 días desde inicio del tratamiento. No se encontró asociación significativa entre una cifra baja de linfocitos totales, linfocitos T, TCD4, TCD8, NK, B o de gammaglobulinas y las complicaciones virales posteriores. Sin embargo, sí se identificó una asociación estadísticamente significativa en los pacientes que de forma simultánea tenían una cifra baja de linfocitos TCD4 (<400/mm³) y de linfocitos NK (<100/mm³) [RR 1,63 (CI 95% 1,09-2,45; p=0,005)]. Otros parámetros (edad, sexo, IPI, estadio, LDH >400 U/L, ³² localizaciones extraganglionares e infiltración medular o esplenomegalia), no presentaron asociación con la infección viral.

Conclusiones: más de la mitad de los pacientes con LNH-B de alto grado presenta algún tipo de alteración inmune antes de recibir tratamiento. Los datos de esta serie apoyan que un recuento de linfocitos TCD4 y NK al diagnóstico facilitaría la selección de pacientes en los que la profilaxis antiviral estaría justificada. Son necesarios estudios más amplios para confirmar estos hallazgos.

PC-211

EL INHIBIDOR DE HISTONAS DEACETILASA ROMIDEPSINA INDUCE DIFERENCIACIÓN EN LINFOMAS DE ORIGEN CENTROGERMINAL A TRAVÉS DE LA REGULACIÓN DE BCL6

Batlle-López Ana¹, Cortiguera M Gabriela², García-Gaipo Lorena², Insunza Andrés¹, Colorado Mercedes¹, León Javier², Delgado M Dolores²

¹Servicio de Hematología-IDIVAL, Hospital U.M. Valdecilla. Santander. Spain., ²Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC), Universidad de Cantabria, CSIC. Santander. Spain

Introducción: BCL6 es un represor transcripcional indispensable para la generación del centro germinal linfoide. La expresión desregulada de BCL6 está implicada en el desarrollo de linfomas. Nuestro grupo ha demostrado que BCL6 se regula epigenéticamente en células de linfoma. La romidepsina es un inhibidor de histona deacetilasas aprobado para el tratamiento de algunos tipos de linfoma de células T, pero su potencial frente a los linfomas de células B no ha sido investigado en profundidad. El objetivo de este trabajo es analizar los efectos de la romidepsina en

apoptosis, ciclo celular y diferenciación, así como estudiar la regulación epigenética de *BCL6* mediada por este fármaco en líneas celulares de linfoma de origen centro germinal.

Métodos: Los efectos de distintas concentraciones de romidepsina y a distintos tiempos se evaluaron en una variedad líneas celulares derivadas de pacientes con linfoma de Burkitt o de linfoma difuso de célula grande (LDCGB). Se llevaron a cabo estudios de proliferación, análisis de apoptosis (unión de Annexina V) y ciclo celular (ioduro de propidio). Los niveles de RNA y proteína se analizaron mediante RT-PCR y western blot, respectivamente. Se estudiaron marcadores de superficie propios de los diferentes estadios de diferenciación de células B por citometría de flujo. El efecto directo de la romidepsina sobre la regulación de la actividad represora de *BCL6* se midió mediante ensayos luciferasa y el análisis de la acetilación de *BCL6* por inmunoprecipitación de proteína. Finalmente, se analizó la regulación de *BCL6* en presencia de romidepsina, mediada por el factor de transcripción CTCF, utilizando la técnica de inmunoprecipitación de cromatina (ChIP).

Resultados: El tratamiento con romidepsina induce apoptosis en las en la mayoría de las líneas de linfoma de origen centrogerminal, aunque con un grado variable de respuesta y de forma dosis y tiempo dependiente. Todas las líneas analizadas muestran una parada del ciclo celular en fase G0/G1 seguido de apoptosis y/o diferenciación. Las líneas de linfoma de Burkitt mostraban una disminución en la expresión de *BCL6*, acompañada del aumento de alguno de sus genes diana (*CCND2*, *P21* y *P27*), junto con la bajada de los niveles de otros genes de centro germinal como *PAX5* y *BACH2*. Al mismo tiempo se observó un incremento en genes propios del programa de diferenciación a célula plasmática como *PRMD1/BLIMP1*. En las líneas de linfoma difuso de célula grande, se produce disminución de *BCL6*, sin cambios importantes en los genes del programa de diferenciación plasmática. Este efecto va acompañado de un aumento del marcador de superficie CD138 indicador de diferenciación plasmática. Por otro lado, en presencia de romidepsina se observa un aumento en la acetilación de *BCL6* y una disminución su actividad represora. CTCF regula positivamente a *BCL6* mediante su unión al exon1 del gen, acompañado de marcas de cromatina activa. En presencia de romidepsina, esta unión es revertida y se incorporan marcas de cromatina represiva.

Conclusiones: Nuestros resultados indican que la romidepsina induce apoptosis en los LNH de origen centrogerminal y desencadena el programa de célula plasmática. La regulación epigenética de *BCL6* está implicada en este proceso

PC-212

IMPACTO DEL GENOTIPO KIR EN LA DURACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB EN PACIENTES CON LINFOMA NO-HODGKING (LNH)

García-Ramírez Patricia¹, Soria Elena², Pena Esther¹, Sanchez-Anton Piva¹, Viguria M^a Cruz¹, Zudaire Maite¹, Arguiñano Jose M^a, Ramirez Natalia², Panizo Angel³, Rodríguez-Calvillo Mercedes¹, Bandres Eva⁴

¹Servicio De Hematología, Complejo Hospitalario De Navarra, ²Grupo De Onco-Hematología, Navarrabiomed, Fundación Miguel Servet, Idisna, ³Servicio De Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario De Navarra, ⁴Unidad De Inmunología, Servicio De Hematología, Complejo Hospitalario De Navarra

Introducción: La incorporación de Rituximab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de LNH ha supuesto un importante avance en su tratamiento. Sin embargo, existen diferencias en la duración de la respuesta que puede estar ligada a las características genéticas del paciente. La actividad ADCC mediada por las células NK es uno de los mecanismos por el cual el Rituximab ejerce su acción y polimorfismos genéticos en receptores Fc se ha asociado con la respuesta. Nuestro estudio pretende comprobar si los receptores KIR de las células NK o la pérdida de sus ligandos pueden asociarse con la duración de la respuesta.

Métodos: En este estudio retrospectivo se incluyeron 60 pacientes diagnosticados de LNH (LF, n=30 y LDCGB, n=30). Todos los pacientes fueron tratados con Rituximab más quimioterapia. Los pacientes con LF recibieron Rituximab de mantenimiento. El genotipado HLA de clase I (HLA-A, B, C) y KIR fueron realizados con los kits Lifecodes SSO typing kit (Immunocor). Los alelos HLA-B y C se clasificaron en ligandos de KIR como HLA-Bw4, Bw6, C1 (HLA-C^{Asn80}) y C2 (HLA-C^{Lys80}). Los haplotipos A y B de los genes KIR en los segmentos centroméricos y teloméricos fueron analizados según lo descrito en la literatura (Cooley et al, Blood 2010). Se analizó el impacto de las variantes genéticas en rela-

ción a la duración de la respuesta a la primera línea de tratamiento (SLP) y supervivencia global (SG) mediante el método de Kaplan-Meier y regresión de Cox, estratificando por diagnóstico.

Resultados: Con una mediana de seguimiento de 91.5 meses, se detectaron 16 recaídas (26,7%). El porcentaje de recaídas fue mayor en aquellos pacientes con niveles elevados de LDH (p=0.048) y con afectación extranodal al diagnóstico (p=0.056). La ausencia de ligandos para los genes inhibidores KIR o la presencia de genes activadores KIR en la región telomérica no se asoció con la SLP. Sin embargo los pacientes con genes centroméricos activadores, Cen Bx, tuvieron menor incidencia de recaída comparados con los pacientes con el haplotipo Cen AA (log-rank, p=0.053). A los 6 años, la incidencia acumulada de recaída fue de 8% versus 38% en LDCGB o 14% versus 35% en LF (Cen AA versus Cen Bx). El análisis multivariante sugiere que el haplotipo KIR Cen-Bx y la afectación extranodal ejerce mayor influencia sobre el riesgo de recaída. Este efecto en la duración de la respuesta a la primera línea de tratamiento se tradujo en un beneficio en la supervivencia global del paciente. A los 10 años, la tasa de supervivencia comparando genotipos Cen AA y Cen Bx fue de 37% vs 92% en LDCGB ó 68% vs 100% en LF (log-rank, p=0.023).

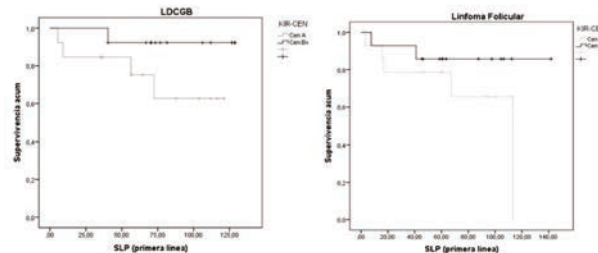


Figura 1.

Conclusiones: Este estudio preliminar debe confirmarse en una mayor cohorte de pacientes pero sugiere que el genotipo KIR puede ayudarnos a identificar aquellos pacientes que pudieran beneficiarse de nuevos anticuerpos anti-CD20 con mayor actividad ADCC.

PC-213

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE RESPUESTA AL ESQUEMA QUIMIOTERÁPICOBENDAMUSTINA-RITUXIMAB COMO TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN Y RESCATE EN EL LINFOMA NO HODGKIN INDOLENTE. EXPERIENCIA EN NUESTRO SERVICIO

Pérez González Jose Andrés, García Martín Paloma, Puerta Puerta Jose Manuel, Jurado Chacón Manuel

Complejo Hospitalario Universitario de Granada

Introducción: Tras la publicación de los resultados del estudio Stil-NHL-01 en el que participaron más de 500 pacientes con linfoma no hodgkin indolente (LNHi) y linfoma de células del manto (LCM), que no habían recibido ningún tratamiento previo, demostrando eficacia y seguridad de la bendamustina asociada al rituximab (B-R) en el tratamiento de estos pacientes, son numerosos centros los que han incorporado el protocolo como terapia de inducción y rescate en pacientes no candidatos a quimioterapia basada en fludarabina.

Objetivos: Analizar la eficacia del esquema quimioterápico B-R en los LNHi de bajo grado como terapia de inducción y rescate. Tasas de respuestas completa, parcial y progresión junto supervivencias global (SG) y libre de progresión (SLP).

Métodos: 44 pacientes con una mediana de edad de 66 años (39-83) y distribución por sexo de 45% hombres y 55% mujeres. La enfermedad hematológica de base en la que se ha administrado este esquema quimioterápico se distribuye de la siguiente manera: 24 (54,5%) LLC-B, 15 (34,2%) linfoma folicular (LF), 3 (6,8%) LCM y 2 (4,5%) linfoma MALT. 24 tratamiento en LLC-B: primera línea 6 (25%), segunda línea 10 (41,7%), tercera línea 5 (20,8%), cuarta línea 3 (12,5%). 15 tratamientos en LF: primera línea 2 (13,3%), segunda línea 12 (80%), cuarta línea 1 (6,7%). 3 tratamientos en LCM: primera línea 1, segunda línea 1, tercera línea 1. 2 tratamientos en linfoma MALT: primera línea 1, tercera línea 1.

Resultados: De los 44 pacientes analizados, 9 exitus (20,5%) y 35 (79,5%) vivos a última fecha de seguimiento. 25 pacientes (56,8%) completaron esquema con 6 ciclos cada 28 días. La mediana de seguimiento

de los pacientes ha sido 16,5 meses. El efecto secundario principal reportado fue neutropenia grado III que condicionó suspensión del tratamiento en 13 pacientes (29.5%). Tasa de respuesta completa global al tratamiento con B-R en 72,7% de los 44 casos tratados, respuesta parcial 13,6% y progresión en un 11,4%. Tratamiento de primera línea en LLC-B (6 pacientes): 6 (100%) alcanzan remisión completa (RC) sin progresión. En segunda línea (10 pacientes), 5 (50%) consiguieron RC, 3 (30%) respuesta parcial y 1 (10%) progresión y SLP 25.2 meses (IC 95% 15.6-34.8). 2 pacientes con LF obtuvieron RC en primera línea sin progresión durante el seguimiento. En segunda línea (12 pacientes), 10 (83%) consiguieron RC, 1 (8%) respuesta parcial y 1 (8%) progresión y SLP 31 meses (IC 95% 25.6%-36.5%). De los 3 pacientes con LCM, 2 consiguen RC (primera y tercera línea) y 1 RP en segunda línea. Los 2 pacientes con linfoma MALT hacen RC (en primera y tercera línea). La tasa de SG 31,4 meses (IC 95% 27,2-35,5), y SLP 29 meses (IC 95% 24-34).

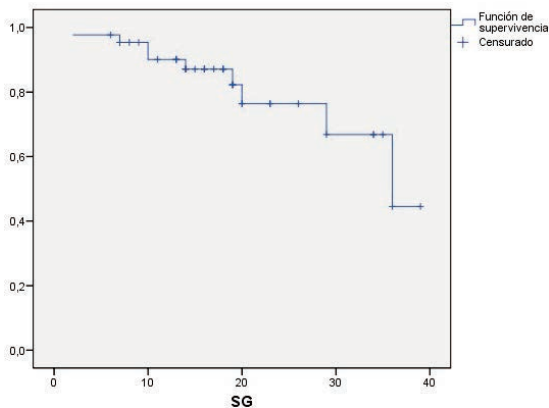


Figura 1.

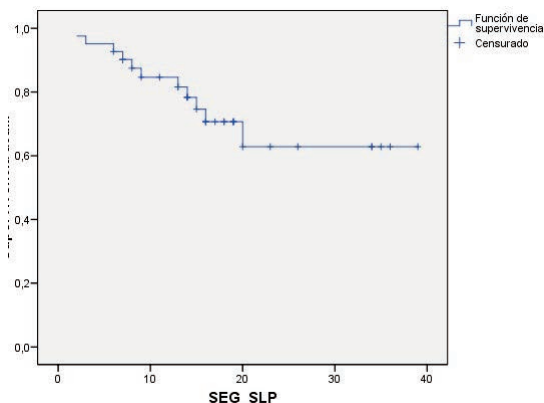


Figura 2.

Conclusiones: Bendamustina-Rituximab podría ser empleado como buena alternativa terapéutica en LNH de bajo grado en pacientes "slow go" no candidatos a regímenes agresivos y como tratamiento de rescate, con altas tasas de RC, SG y SLP y escaso porcentaje de efectos secundarios que condicionen suspensión del tratamiento.

PC-214

PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR DOBLE REFRACTARIO

Sorigue Marc¹, Mercadal Santi², Alonso Sara³, Fernández-Álvarez Rubén⁴, García Olga¹, Moreno Miriam¹, Pomares Helena², Alcoceba Míquel³, González-García Esther⁴, Motlló Cristina¹, Martín Alejandro³, Grau Javier¹, González-Barca Eva², Sureda Anna², Caballero Dolores³, Ribera Josep-María¹, Sancho Juan-Manuel¹

¹Servicio de Hematología Clínica. ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Institut de Recerca Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, ²Servicio de Hematología. ICO-Duran y Reynals, Hospital de Llobregat, ³Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, ⁴Servicio de Hematología, Hospital de Cabueñes, Gijón

Introducción: La mala respuesta a la inmunoterapia (IQT) de primera línea en el linfoma folicular (LF) se ha correlacionado con refractariedad a líneas de tratamiento sucesivas y una supervivencia global (SG) inferior a la del resto de los pacientes. El objetivo del presente estudio fue describir la evolución clínica y el pronóstico en los pacientes con LF refractarios a la primera y segunda línea de tratamiento (pacientes dobles refractarios, DR).

Métodos: Estudio retrospectivo de 4 centros españoles de los pacientes con LF en estadio II-IV tratados en primera línea con IQT (n=343). Se definió la refractariedad al tratamiento como progresión o recaída antes de los 6 meses del fin de la inducción y se analizó el subgrupo de pacientes DR. Se excluyeron los pacientes con transformación histológica (por biopsia o sospecha clínica) y aquellos que recibieron tratamiento paliativo en la primera recaída.

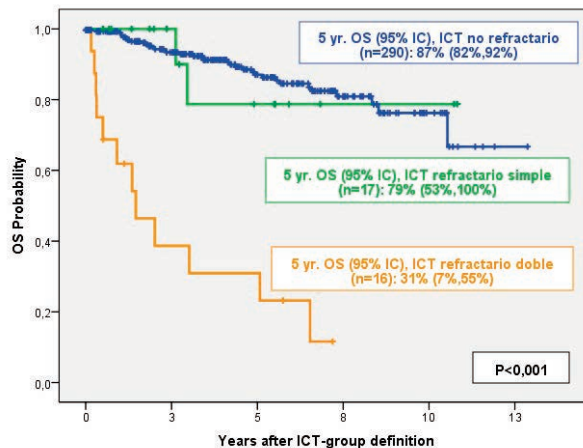


Figura 1.

Figura. Supervivencia global en los pacientes con linfoma folicular de acuerdo con la respuesta a las dos primeras líneas de tratamiento.

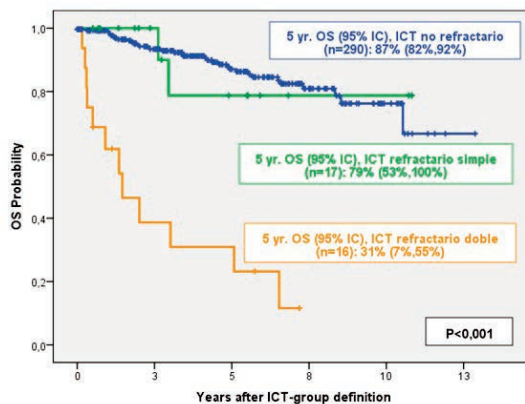


Figura 2.

Resultados: De los 343 pacientes, 53 (15%) fueron refractarios a la primera línea. De éstos, 16 (5% del total) fueron también refractarios a la segunda línea (DR), 18 fueron sensibles a la segunda línea de tratamiento, 11 recibieron tratamiento paliativo, 5 presentaron transformación histológica a la primera recaída y 3 no recibieron tratamiento de segunda línea. Al diagnóstico, los pacientes DR presentaban frecuentemente síntomas B (9/16, 56%), elevación de la LDH (11/13, 85%) y beta2-microglobulina sérica (10/13, 77%) e índice FLIPI de alto riesgo (11/12, 92%). Recibieron tratamiento de primera línea con RCHOP (12 pacientes), RCVP (n=3) y pautas basadas en bendamustina (n=2) y de segunda línea con pautas basadas en fludarabina (7 pacientes), RESHAP (n=4), pautas basadas en bendamustina (n=2), RCHOP (n=2) y metotrexato a dosis altas (n=1). De los 16 pacientes DR, 8 recibieron tratamiento de tercera línea para el LF (pautas basadas en platino [n=4 pacientes], pautas basadas en fludarabina [n=3] y taxol/topotecan/rituximab [n=1]), de los que 7 (88%) fueron re-

fractarios. Los otros 8 pacientes no recibieron tratamiento por transformación en la segunda recaída (4 pacientes), muerte sin tratamiento (n=3) y progresión asintomática (n=1). Con una mediana de seguimiento de 3,4 años, la probabilidad de supervivencia global a los 5 años en subgrupo de pacientes DR fue de 31% (IC 95%: 7% - 55%) frente a 87% (IC 95%: 82% - 92%) en los pacientes no refractarios y 79% (IC 95%: 53% - 100%) en los refractarios simples (figura).

Conclusiones: En esta serie de pacientes con LF tratados con IQT, la frecuencia de DR fue baja, con características clínicas y analíticas de mal pronóstico al diagnóstico. Los respuesta de los pacientes DR a la tercera línea de fue pobre y la supervivencia fue inferior a la de los pacientes no refractarios y a la de los refractarios simples.

Financiado en parte por RD12/0036/0029 del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RTICC, FEDER); SGR225 (GRE) Generalitat de Catalunya; ayuda económica de la Fundació Internacional Josep Carreras y de la fundación "La Caixa"

PC-215

CARACTERIZACIÓN Y MANEJO TERAPÉUTICO DEL LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL: EXPERIENCIA EN UN CENTRO

De Miguel Jiménez Carlos, Navarro Matilla Belén, Bellas Menéndez Carmen, Llorente González Laura, Losa Maroto Azucena, Martín López Javier, Lerma Verdejo Ana, Pérez de Camino Gaisse Begoña, Martín Acosta Paloma, De Laiglesia Lorenzo Almuena, Forés Cachón Rafael, Duarte Palomino Rafael, Cabrera Marín José Rafael

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Introducción: Los linfomas de la zona marginal son un subgrupo relativamente infrecuentes en nuestro medio, cuyas células derivan de linfocitos B de la "zona marginal" de los folículos linfoides secundarios. El objetivo de este estudio es revisar nuestra serie evaluando la epidemiología, presentación clínica, caracterización morfológica, inmunohistoquímica, molecular y el manejo terapéutico en un hospital terciario.

Métodos: Evaluamos un total de 51 pacientes diagnosticados entre 2008 y 2016. Se recogieron sus datos epidemiológicos y clínicos, incluida la localización, estadio clínico, FLIPI y riesgo asociado, estímulo antigénico, sintomatología al diagnóstico (ECOG, síndrome constitucional, síntomas B) y respuesta al tratamiento. Se revisaron los niveles de LDH, beta2microglobulina, VSG, inmunofenotipo en sangre periférica (SP) y se estudiaron las características morfológicas, inmunohistoquímicas y moleculares (traslocación MALT1 y reordenamiento de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (CDR2/CDR3 de la IgH)) de la SP, la medula ósea y los órganos afectados. Se clasificaron según la WHO. Además, realizamos un test de autoinmunidad en la mayoría de los pacientes.

Resultados: De los 51 pacientes, 24 eran hombres (47.1%) y 27 mujeres. La edad media al diagnóstico fue de 64.5 años (37-92). El subtipo más frecuente fue el marginal esplénico (17 pacientes, 33.3%), seguido del MALT: 9 pulmonar (17.6%), 8 gástrico (15.7%), 5 cutáneo (9.8%), 4 región ORL (7.8%), 3 ganglionar (5.9%), 2 orbitario (3.9%), 1 hepático, 1 tiroideo y 1 lacrimal (2%). Presentaban multilocalización al diagnóstico 4 de ellos (7.8%). El 51% (26) presentaban un estadio clínico III/IV. Presentaban un riesgo bajo (FLIPI 0-1) 29 (56.9%). Se encontró un estímulo antigénico en 10 (*Helicobacter pylori*, síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto). Se analizó por fish la traslocación MALT1 en 20 pacientes, siendo en 3 de ellos (15%) positivo. En 5 de 12 casos (41.7%) se mostró reordenamiento de IgH. Los anticuerpos antinucleares resultaron positivos en 15 de 32 pacientes (46.9%). Precisarón tratamiento 42 (82.4%), de los cuales 33 alcanzaron una remisión completa (RC) (78.6%) y 8 remisión parcial (RP) (18.6%) en primera línea. De éstos, 14 recibieron inmunoterapia (33.3%), 9 inmunoterapia (21.4%), 8 cirugía (19%), 7 antibioterapia (16.7%) y 4 radioterapia (9.5%). Hubo 7 recaídas (16.7%) y 3 progresiones (7.1%), alcanzando con el tratamiento de rescate RC en 7 (70%) y RP en 3 (30%). Sólo hubo un caso de transformación a un linfoma de alto grado (2%), resultando el único paciente fallecido de la serie (2%), con una mediana de seguimiento de 61 meses.

Conclusiones: El linfoma marginal es un linfoma indolente, con buena respuesta al tratamiento y pronóstico favorable. Para mejorar el conocimiento de este tipo de linfoma deberá sistematizarse el estudio tanto de los agentes infecciosos como de los fenómenos autoinmunes que preceden al desarrollo del linfoma. Es imprescindible un correcto estadiaje y caracterización para optimizar su manejo terapéutico.

PC-216

TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO EN RECAÍDA O REFRACTARIO. ESTUDIO UNICÉNTRICO

Sorigue Marc¹, Sancho Juan-Manuel¹, Virgili Lluís¹, Moreno Miriam¹, Motlló Cristina¹, Tapia Gustavo², Gassiot Susanna¹, Pineda Alberto¹, Mate José-Luis², Abril Laura¹, Linares Mónica¹, Maluquer Clara¹, Sarrate Edurne¹, Triguero Ana¹, Ruiz-Xivillé Neus³, Torrent Anna⁴, Vives Susana¹, Ferrà Christelle¹, Xicoy Blanca¹, Batlle Montserrat¹, Ibarra Gladys¹, Portal Immaculada⁴, Navarro José-Tomás³, Feliu Evarist³, Ribera Josep-María¹

¹Servicio de Hematología Clínica. ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Institut de Recerca Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, España, ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, España, ³Servicio de Hematología. ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Institut de Recerca Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, España, ⁴Servicio de Hematología. ICO-Hospital Espíritu Santo, Santa Coloma de Gramenet, España

Introducción: Antes de la aparición de nuevos fármacos dirigidos contra dianas específicas, las opciones terapéuticas para el linfoma de células del manto (LCM) en recaída eran escasas y el pronóstico desfavorable. El objetivo del presente estudio fue describir el tratamiento de segunda línea y la supervivencia tras la recaída en los pacientes con LCM.

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico de los pacientes diagnosticados de LCM entre 1998 y 2013 que han recibido tratamiento no paliativo. Se analizaron las características demográficas, clínicas y analíticas basales, así como los tratamientos de primera y segunda línea y la respuesta a éstos.

Tabla 1.

Tabla. Tratamiento y respuesta de segunda línea en una serie de linfomas de células del manto

| Pauta | Número de pacientes (n=22) | Respuesta | |
|--|----------------------------|------------------|--------------------|
| | | Respuesta global | Respuesta completa |
| RGEMOX | 7* | 5 | 3 |
| RESHAP | 4** | 4 | 3 |
| HyperCVAD/MA | 3*** | 2 | 2 |
| Rituximab+ clorambuclo | 2 | 0 | 0 |
| RCOP | 1 | 1 | 0 |
| Radioterapia | 1 | 1 | 1 |
| Temsilolimus | 1 | 1 | 0 |
| Ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona | 1 | 0 | 0 |
| Rituximab + bortezomib + dexametasona | 1 | 0 | 0 |
| Trasplante alogénico de progenitores | 1 | 1 | 1 |

RGEMOX: Rituximab, gemcitabina y oxaliplatino. RESHAP: rituximab, etopósido, cisplatino, citarabina y prednisona. HyperCVAD/MA: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona con dosis altas de metotrexato y citarabina. TAPH: Trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos. RCOP: rituximab, ciclofosfamida, vincristina, prednisona

*seguido de trasplante alogénico en 1 paciente y TAPH en 2

**seguido de TAPH en 3

***seguido de TAPH en 2

Resultados: De 34 pacientes que recibieron tratamiento de primera línea con pautas basadas en citarabina a dosis altas (21 pacientes) o con pautas como RCHOP y similares (n=13), 12 no recibieron tratamiento de segunda línea, 7 pacientes por encontrarse aún en primera remisión y 5 por muerte, progresión (2 pacientes) o infección (3 pacientes). Así, 22 pacientes recibieron tratamiento de segunda línea, con una mediana de edad al diagnóstico de 62 años, 71% varones, con un MIPI de 6,18 (5-7,67). El 80% había respondido a la primera línea (36% respuestas completas [RC]). A la recaída la mediana de edad fue de 64,5 años, con un MIPI de 5,7 (5-6,5). La tabla muestra los tratamientos administrados en segunda línea y la respuesta obtenida. La tasa de respuesta global (RG) fue 71% (15/21 pacientes evaluables) con RC 48%. Con una mediana de seguimiento de 34 meses, las medianas de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) desde el inicio de la segunda línea fueron de 0,8 años (IC 95% 0,4-1,2) y 5,1 años (IC 95% 1,5-8,8) respectivamente. En el subgrupo de pacientes tratados con

regímenes basados en platino (RESHAP o RGEMOX) la tasa de RG fue 81% (9/11) con RC 54%, y las medianas de SLP y SG desde la segunda línea de 2,5 (0,5-5,5) y 5,1 años (IC 95% NA).

Conclusiones: En esta serie, el tratamiento de rescate para LCM fue heterogéneo y basado en pautas con platino en la mitad de los pacientes. Aunque la tasa de respuestas fue alta, su duración fue corta, lo que pone de manifiesto la necesidad de nuevos tratamientos para esta enfermedad. Sin embargo, las pautas de quimioterapia basadas en platino se asociaron a una SLP más prolongada por lo que podrían ser una opción terapéutica a considerar. La SG tras la recaída de toda la serie fue más prolongada que la descrita en otros estudios, probablemente debido a la selección de pacientes (al excluir los pacientes tratados de forma paliativa tanto en primera como en segunda línea), pero también al uso de nuevos fármacos en recaídas sucesivas.

Financiado en parte por RD12/0036/0029 del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RTICC, FEDER); SGR225 (GRE) Generalitat de Catalunya; ayuda económica de la Fundació Internacional Josep Carreras y de la fundación "La Caixa".

PC-217

ANALIZANDO LA CRIOGLOBULINEMIA MONOCLONAL Y SU ASOCIACIÓN CON ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

González-Arias Elena, Dorado Nieves, Navarro-Capistegui Joaquin, Encinas Cristina, Osorio Santiago, Bastos Mariana, Font Patricia, Ballesteros Mónica, Pérez-Sánchez María Isabel, Díez-Martín Jose Luis HGUGM

Introducción: La crioglobulinemia (CG) es una patología infrecuente, con una incidencia aproximada de 1 caso por cada 100.000 hab/año, definida por la precipitación reversible de inmunoglobulinas (Ig) a temperaturas inferiores a37°C. De ellas, la CG tipo I supone entre un 5 y un 10%, y se caracteriza por la presencia de Ig monoclonales. Clásicamente se ha relacionado con la existencia de enfermedades hematológicas (EH) subyacentes, principalmente el mieloma múltiple (MM) y la Macroglobulinemia de Waldenström (MW). El objetivo de este estudio es analizar la incidencia, características y manifestaciones clínicas de dicha patología en nuestro centro.

Métodos: A partir de la base de datos del laboratorio de inmunología de nuestro centro, se analizaron un total de 976 test positivos para crioglobulinas en el periodo comprendido entre Enero de 2008 y Marzo de 2016, obteniendo 518 pacientes con diagnóstico de CG. De ellos, 377 (72.7%) presentaban CG tipo III, 129 (25%) GC tipo II y sólo 12 (2.3%) CG tipo I.

Resultados: De los 12 pacientes con CG tipo I, en el 25% de los casos (3/12) no se pudo demostrar una EH de base. Un 50% (6/12) se relacionaron con GMSI, un 8.33% (1/12) con MM, un 8.33% (1/12) con MW y un 8.33% (1/12) con Leucemia linfática crónica. Las características de estos pacientes se muestran en la tabla 1. Sólo 3 de los pacientes (25%) presentaron manifestaciones clínicas relacionadas con la CG, cuyas características se recogen en la tabla 2. En el caso de los pacientes 7 y 9, dicha sintomatología fue el primer indicio que llevó al diagnóstico de su EH de base. Tanto el paciente 2 como el 7 no cumplían criterios de tratamiento por su EH de base, y fueron tratados sólo por los síntomas derivados de la CG. A destacar que en el 3º brote del paciente 7, el criocrito permaneció inalterado tras el tratamiento, a pesar de la desaparición de las manifestaciones clínicas.

Tabla 1.

| CASO | SEXO | ENFERMEDAD DE BASE | | | CRIOGLOBULINEMIA | | | ESTADO ACTUAL | | | | | |
|------|-------|--------------------|------|------|----------------------------|------|------------|---------------|------------|---|------------|--------------|----------|
| | | Año | Edad | Tipo | Año | Tipo | Criterio | Clínica | Enfermedad | Crioglobulinemia | Criterio | | |
| 1 | Mujer | 1997 | 72 | MW | IgM Kappa | 2008 | IgM kappa | 12% | No | Vivo | Estable | Asintomática | 25% |
| 2 | Varón | 2010 | 75 | LLC | IgM Kappa | 2012 | IgM kappa | 11.5% | SI | Vivo | Progresión | Asintomática | Negativo |
| 3 | Mujer | 2011 | 72 | GMSI | IgM Kappa 0.55 g/dl | 2011 | IgM Kappa | 2% | No | Vivo | Estable | Asintomática | 6.5% |
| 4 | Varón | 2008 | 75 | GMSI | IgG Lambda 1.59 g/dl | 2008 | IgG Lambda | 6% | No | Exitus por LAM en 2014 | | | |
| 5 | Mujer | 2008 | 78 | GMSI | IgG Lambda 0.52 g/dl | 2008 | IgG Lambda | 3.5% | No | Vivo | Estable | Asintomático | 12% |
| 6 | Mujer | 2011 | 57 | GMSI | IgM Kappa límite detección | 2011 | IgM kappa | 7.5% | No | Vivo | Estable | Asintomático | 14% |
| 7 | Varón | 2006 | 77 | GMSI | IgG Lambda 0.20 g/dl | 2006 | IgG Lambda | 10% | SI | Exitus en 2012 por causas no relacionadas | | | |
| 8 | Varón | 2007 | 72 | GMSI | IgM Kappa 0.7 g/dl | 2016 | IgM Kappa | 1% | No | Exitus en 2010 por causas no relacionadas | | | |
| 9 | Varón | 2016 | 88 | MM | IgG Kappa 3.09 g/dl | 2016 | IgG Kappa | 100% | SI | Vivo | En tto | Asintomático | Negativo |

MW: Macroglobulinemia de Waldenström. LLC-B: Leucemia linfática crónica B. GMSI: Gammapatía monoclonal de significado incierto. LMA: Leucemia mieloide aguda. MM: Mieloma múltiple. Ig: inmunoglobulina. Tto: tratamiento.

Tabla 2.

| CASO | AÑO | BASE | ENFERMEDAD DE BASE | CÚLICAS | LABORATORIOS | | TIPO | TRATAMIENTO EXPERIMENTAL PARA CG | | | RESPUESTA | | |
|----------|------|------------------|---|---|----------------|-------------|-------|--|----------|----------|------------|----------------|----------|
| | | | | | CM | Ig Criterio | | Inicio | Fin | Clínica | CM | Criterio | |
| 2 | 2012 | LLC estable | Sme Hiperviscosidad* | Úlceras maleolares externas | IgG K 0,84g/dl | IgM 1920 | 11.5% | Plasmaféresisx4 | Junio/12 | Agos/12 | Resolución | Negativo | 5% |
| 1º brote | 2008 | GMSI estable | Úlceras maleolares externas | Úlceras y lesiones necróticas en MHD y MSD | IgG A 0,12g/dl | IgG 689 | 10% | Esteroides Interferón Ciclofosfamida | Mayo/06 | Sep/06 | Resolución | IgG A 0,08g/dl | 4% |
| 2º brote | 2007 | GMSI estable | Úlceras y lesiones necróticas en MHD y MSD | Úlceras maleolares externas en MII y necrosis distal bilateral en ambos MMII. | IgG A 0,14 | IgG 710 | 18% | Esteroides Ciclofosfamida | 2007 | 2009 | Resolución | Negativo | 1% |
| 3º brote | 2011 | GMSI estable | Úlceras maleolares externas en MII y necrosis distal bilateral en ambos MMII. | Úlceras necróticas en MMII | IgG A 0,24g/dl | IgG 968 | 10% | Esteroides Ciclofosfamida | Dic/11 | Feb/12 | Resolución | IgG A 0,23g/dl | 10% |
| 9 | 2016 | Criterios de tto | Úlceras necróticas en MMII | Úlceras necróticas en MMII | IgG K 3,09g/dl | IgG 5090 | 100% | Plasmaféresis x7 Ciclofosfamida 50mgx5 | Marzo/16 | Abril/16 | Resolución | IgG K 0,85g/dl | Negativo |

*Síndrome de hiperviscosidad: alteración del nivel de consciencia + ataxia + hipooxia + alteración agudeza visual + trombosis bilateral de vena central de la retina.

Conclusiones: La CG tipo I es una patología muy poco frecuente, asociada a EH. En nuestro centro supone un 2.3% de las CG y su asociación más frecuente es con la GMSI. La aparición de manifestaciones clínicas es infrecuente, y en nuestra experiencia no se correlaciona con el tipo de EH subyacente ni con el criocrito, por lo que éste es una determinación poco útil en la monitorización del tratamiento. No hay tratamiento estándar para la CG. Se debe individualizar en función de la severidad de la clínica y el tipo de EH subyacente.

PC-218

LA EXPRESIÓN EN SANGRE PERIFÉRICA ES UN HECHO FRECUENTE EN LA GMSI IGM Y EN LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM CON MUTACIÓN L265P DE MYD88

Montesdeoca Sara¹, Calvo Xavier², Arenillas Leonor, Abella Eugènia, Navarro Rosa, Clarós Miquel, Bellosillo Beatriz, Vela Mari Carmen, Puiggrós Anna, Salido Marta, Espinet Blanca, Colomo Lluís, Florensa Lourdes², Ferrer Ana²

¹Laboratori de Citologia Hematològica, Biologia Molecular i Citogenètica. Servei d'Hematologia Clínica, Hospital del Mar, Barcelona, ²Laboratori de Citologia Hematològica, Biologia Molecular i Citogenètica. Servei de Patologia, Hospital del Mar, Barcelona. GRETNHE- Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona.

Introducción: La Macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una neoplasia de células B maduras (NCBM) caracterizada por la presencia en médula ósea (MO) de linfocitos, linfoplasmocitos y células plasmáticas junto con un componente monoclonal (CM) IgM (clasificación OMS 2008). El 90% de casos se asocian a la mutación L265P de MYD88 (MYD88mut). La gammapatía monoclonal de significado incierto IgM (GMSI IgM) se define por la presencia de CM IgM de cualquier concentración sin infiltración de MO (International Workshop WM, 2003) o por un CM <30g/L e infiltración <10% (criterios C. Mayo). La detección de MYD88mut en el 60% de GMSI IgM la sitúa como una entidad más próxima a las NCBM que a las GMSI IgG e IgA MYD88wt (revisión OMS 2016). Apenas existen datos sobre la expresión en sangre periférica (SP) de la GMSI IgM y MW (GMSI IgM/MW). El objetivo del estudio fue analizar la frecuencia de expresión morfológica e inmunofenotípica (IF) en SP en pacientes diagnosticados de GMSI IgM/MW MYD88mut en nuestro centro.

Métodos: Se analizaron muestras de SP de 23 pacientes con GMSI IgM/MW MYD88mut. El criterio de inclusión fue la disponibilidad de estudio IF en SP. Dos observadores revisaron las extensiones de SP (200 células,mgG). El panel de AcMo utilizado fue el habitual para el estudio de las NCBM (4 colores). Se adquirieron 100.000 eventos en un citómetro FACScan II (BD) y se analizaron con el programa Infinicyt (Cytognos). El estudio de la mutación L265P de MYD88 se realizó mediante PCR alelospecífica.

Resultados: La Tabla 1 muestra las características clinicobiológicas de los pacientes. El motivo de consulta fue la detección del CM en un control rutinario (20/23 casos, 87%), síndrome constitucional (1), dolor abdominal (1) y anemia (1). La mediana de tiempo hasta el estudio fue 6 meses (1-120). Se realizó aspirado de MO en 18 casos. 4/23 pacientes cumplían criterios de MW sintomática. Las Tablas 1 y 2 muestran los resultados de los estudios morfológico, fenotípico y molecular en SP. Se observó expresión morfológica en 16/23 casos (70%) y por IF en 16/23 (CD19+^dCD22+^dCD25+^d cadena ligera monotípica) con 6 casos discor-

dantes. Se detectó MYD88mut en SP en 13 casos con IF+ y en 2 con IF- (uno con 1% linfocitos atípicos).

Tabla 1. Características de los 23 pacientes al diagnóstico.

| Característica | Porcentaje (%) | |
|---|----------------|---------------|
| Edad mediana (rango) | 75 (60-89) | |
| Sexo (varones) | 14 | 61% |
| ECOG ≤1 | 20 | 87% |
| Adenopatías ^a | 4 | 22% |
| Hepatomegalia ^a | 1 | 4% |
| Esplenomegalia ^a | 1 | 4% |
| Leucocitos (x10 ⁹ /L) | 7,6 (4,5-15,2) | |
| Linfocitos (x10 ⁹ /L) | 2,5 (0,7-8,3) | |
| Linfocitos >4 x 10 ⁹ /L | 3 | 13% |
| Hemoglobina (g/dL) | 13 (10,6-16) | |
| Plaquetas (x10 ⁹ /L) | 240 (108-342) | |
| LDH elevada (U/L) | 1 | 4% |
| β ₂ -microglobulina elevada (mg/L) | 13/22 | 56% |
| Proteínas totales (g/L, rango) | 73 (66-87) | |
| Componente monoclonal sérico (g/L, rango) ^a | 14,3 (9,6-36) | |
| Componente monoclonal sérico <15 g/L | 12/22 | 54% |
| Componente monoclonal sérico >30 g/L | 2/22 | 9% |
| Tipo de componente monoclonal sérico ^a | | |
| Kappa | 18 | 72% |
| Lambda | 7 | 28% |
| Inmunofijación en orina positiva | 3/18 | 17% |
| Expresión en SP por morfología | 16 | 70% |
| Linfocitos atípicos en SP, mediana (rango) ^b | | 3% (1-55) |
| Linfocitos atípicos en SP >5% | 5/16 | 31% |
| Expresión inmunofenotípica en SP ^c | 16 | 70% |
| Linfocitos CD19 en SP, mediana (rango) ^b | | 13% (2-73) |
| Linfocitos CD19 patológicos en SP, mediana (rango) ^{b,u} | | 77,5% (15-98) |
| Expresión de CD5 | 5/16 | 31% |
| Linfocitos en MO ⁻ | | 21% (10-45) |
| Células plasmáticas en MO ⁻ | | 4,5% (1-14) |
| Biopsia de MO | 5 | 22% |
| Cariotipo alterado ^d | 4/18 | 22% |
| MYD88 mutado en SP | 15/18 | 83% |

^a Determinadas por exploración física o pruebas de imagen

^b No cuantificable en 1/23 pacientes

^c Dos pacientes con >1 componente monoclonal sérico (IgM kappa + IgM lambda + cadenas kappa libres)

^d En los 16 pacientes con linfocitos atípicos en SP

^e En tres pacientes se detectó >1 población de IF anómalo (de fenotipo LLC en 2 casos y fenotipo inespecífico en 1)

^f Respecto de los linfocitos totales

^g Población anómala no cuantificable en dos pacientes

^h Aspirado medular realizado en 18/23 pacientes

ⁱ Cariotipos alterados: 47,XY,+18(4)/46,XY[18]; 45,X,-Y[15]/46,XY[5]; 46,XY,inv(9)(p11q12)c,t(14;18)(q32;q21)[21]/46,XY,inv(9)(p11q12)c[18]; 45,X,-Y[4]/46,XY[16]

¹Hospital Universitario Reina Sofia. IMIBIC. Universidad de Córdoba, ²Hospital Infanta Margarita de Cabra, Córdoba

Introducción La leucemia de células peludas o tricoleucemia (ICD-O-9940/3) es una neoplasia de células B. Se caracteriza por la presencia de linfocitos maduros, de aspecto monocitoide y proyecciones vellosas en toda la superficie celular, que infiltran la médula ósea y la pulpa roja del bazo. Su incidencia es baja (2% de las leucemias linfoides). Suele cursar con pancitopenia y esplenomegalia, teniendo generalmente un curso indolente, con buena respuesta a tratamiento, aunque es ocasiones, puede ser refractaria.

Objetivos: Analizar los pacientes con diagnóstico de tricoleucemia Córdoba y área sur de Córdoba.

Métodos: Estudio retrospectivo de 26 pacientes diagnosticados de tricoleucemia desde mayo 1997 hasta Abril de 2016 en el Hospital Reina Sofía de Córdoba (N=22) y en Hospital Infanta Margarita de Cabra (N=4). Mediana de edad al diagnóstico 56 años (30-79 años), 80.8% varones. Al diagnóstico, mediana de: Hb 12.05g/dl (5.4-15-8g/dL), plaquetas 83.000/mm³ (20.000-363.000/mm³), linfocitos 1900/mm³ (500-33600/mm³). El 65.4% presentaba el subtipo clásica, mientras que el 34.6% el subtipo variante. Todos los pacientes presentaban un cariotipo normal, salvo uno [46XY, del(20)q(11.2)]. El 34.6% presentaba síntomas B, 92.3% esplenomegalia, 3.8% hepatomegalia y 30.8% adenopatías (50% con =3 áreas ganglionares afectas). Un paciente debutó con lesiones líticas al diagnóstico. El 80.8% de los pacientes precisó tratamiento (66.7% clásica vs 33.3% variante). 6 de ellos iniciaron tratamiento en cuanto se completo el diagnóstico, el resto se mantuvo en "watch and wait" hasta progresión (mediana días hasta inicio de tratamiento: 48 días (8-1051 días)). Todos los pacientes recibieron cladribidina como primera línea, precisando además esplenectomía el 19%.

Resultados: Con una mediana de seguimiento de 32 meses (1-227 meses), la Supervivencia Global (SG) a los 5 años es del 88.5%+/-6.3% y la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) es del 88.2%+/-7.8%. Todos los pacientes alcanzaron remisión completa tras el tratamiento de primera línea. El 85.7% presentó algún efecto adverso durante la cladribidina: 81% citopenias grado 3-4, 14.3% eritema grado 1-2 y 23.8% infección (2 pacientes grado 1-2 vs 3 pacientes grado 3-4). El 15.4% presentó una recaída de la enfermedad [mediana de recaída: 55 meses (16-182 meses)], siendo rescatados: 1 con pentostatina+rituximab y 3 nuevamente con cladribidina. Todos ellos alcanzaron nuevamente remisión completa. Con respecto al estado actual de los pacientes, 4 han fallecido (1 por proceso infeccioso, resto por causas ajenas a la enfermedad), 2 pérdida de seguimiento por cambio de centro, 3 paciente se encuentran actualmente recibiendo tratamiento, 1 paciente se encuentra en progresión, 4 pacientes en "watch and wait" y el resto se encuentra en remisión.

Conclusiones: La tricoleucemia es una enfermedad con una evolución indolente, que generalmente suele tener una buena respuesta a los análogos de las purinas. La tolerancia es aceptable, aunque los pacientes suelen presentar efectos adversos. La SG es elevada y las recaídas pocas y tardías, respondiendo generalmente bien a segundas líneas terapéuticas.

PC-220

VEMURAFENIB EN TRICOLEUCEMIA REFRACTARIA: EXPERIENCIA DE USO EN UN CENTRO

Casas-Avilés Ignacio, Sigüenza Raul, Perez Leal Francisco, Caceres Sara, Carnicero Fernando, Arcos M Jose, Bañas M Helena, Ibañez Fatima, Cabrera Carmen, Bergua Juan

Hospital San Pedro Alcántara, Cáceres

Introducción: La tricoleucemia es un proceso linfoproliferativo crónico de células B que en la actualidad presenta largas supervivencias en la mayoría de los casos con tratamientos de quimioterapia (QT) clásicos. Los avances en biología molecular han permitido hallar nuevas dianas terapéuticas para los casos refractarios a QT convencional. Es el caso de la mutación vBRAF600, ampliamente estudiada en melanoma y recientemente descrita en tricoleucemia, con una frecuencia cercana al 100% de los casos. Nuestro objetivo es evaluar la efectividad de un inhibidor de la kinasa BRAF del gen mutado vBRAF600 (Vemurafenib) como tratamiento de rescate en paciente con diagnóstico de tricoleucemia de larga evolución y refractaria a QT convencional.

Métodos: Presentamos a una paciente mujer de 63 años de edad. ECOG 1. Tricoleucemia de 31 años de evolución, esplenectomía y 9 líneas de tratamiento previas entre las que se encuentran: Cladribina, Pentostatina

Tabla 2. Resultados de los estudios morfológico, inmunofenotípico y molecular de SP en los 23 pacientes con GMSI IgM/MW MYD88mut.

| | | Estudio IF en SP | | |
|-------------------------|--------------|------------------|----------|-------|
| | | Positivo | Negativo | Total |
| Morfología de SP | Positiva | 13 | 3* | 16 |
| | Negativa | 3 | 4 | 7 |
| | Total | 16 | 7 | |
| Estudio molecular en SP | MYD88mut | 13 | 2* | 15 |
| | MYD88wt | 0 | 3 | 3 |
| | No realizado | 3 | 2 | 5 |
| | Total | 16 | 7 | |

*Un paciente con MYD88mut en SP, IF normal y 1% linfocitos atípicos en el estudio morfológico

Conclusiones: 1-En nuestra serie de GMSI IgM/MW MYD88mut, la expresión en SP fue un hecho frecuente. 2-Se observó una buena correlación entre IF+ y MYD88mut en SP. 3-La GMSI IgM MYD88mut, la MW asintomática y sintomática comparten perfil clinicobiológico, probablemente representan fases de una misma entidad y los criterios disponibles para diferenciarlas, además de discordantes, son arbitrarios.

Agradecimientos: P110/00366, 14/SGR585.

PC-219

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE TRICOLEUCEMIA

Álvarez Sánchez Ana Isabel¹, Martínez-Losada M^o Carmen¹, Llamas Poyato M^o Jose², Serrano Lopez Josefina¹, Sánchez-García Joaquín¹

+ Rituximab, Interferon A, Bendamustina x 2. R- CHOP, FCR, Cloram-bucilo. Refractaria a todas ellas y sin tratamiento de mantenimiento tras la última. En la última evaluación se observa progresión de la enfermedad. Presenta: Linfocitosis 93.000mil/mm³. Citopenias (Hb 9.6 gr/dl. Plaquetas 35.000. Neutrófilos: 900mil/mm³). Frotis sangre periférica (SP): 95% Tricoleucocitos. Biopsia M.O: Infiltración masiva por células estirpe linfocítica B. También síndrome constitucional de un mes de evolución y cuadro poliadenopático de novo. Utilizamos como tratamiento de rescate Vemurafenib (VF) a dosis de 960mg/día durante un tiempo máximo de 28 semanas (tiempo de tratamiento y dosis ya descritas recientemente en ensayos clínicos para este tipo de enfermedad y en otras indicaciones del tratamiento como melanoma metastásico)

Resultados: Tras 15 semanas de tratamiento encontramos: Normalización parámetros hematológicos. Frotis SP: sin presencia de tricoleucocitos. No adenopatías palpables. Citometría flujo médula ósea (M.O): Infiltrado tricoleucocitos 33% celularidad total. TAC: Disminución del tamaño de las adenopatías, reducción del 50-75% del tamaño inicial. Pendiente reevaluación biopsia M.O. Como efectos adversos encontramos: Empeoramiento estado ECOG a grado 2, astenia intensa. Síndrome depresivo. Artralgias intensidad moderada-grave. Diarrea ocasional. Exantema maculopapular severo extenso (Efectos adversos ya descritos en ensayos clínicos de tratamiento con VM para este tipo de enfermedad y en otras indicaciones del tratamiento como melanoma metastásico). Este hecho requiere la suspensión temporal de medicación y reinicio a dosis menores, actualmente 1 comprimido cada 12 horas (480mg/día).

Conclusiones: Pese a no haber completado aún en tiempo en plan inicial de tratamiento, se observa una respuesta parcial al fármaco, confirmando su eficacia en pacientes politratados refractarios a QT clásica como tratamiento de rescate. Puede presentar efectos adversos manejables pero significativos. La eficacia a largo plazo es desconocida. Tiene un llugar terapéutico por definir.

PC-220B

RELACION ENTRE INMUNOFENOTIPO Y MUTACIONES RECURRENTE EN LEUCEMIA LINFATICA CRÓNICA: BAJA EXPRESIÓN DE CD25 EN PRESENCIA DE MUTACIONES EN NOTCH1

Castillo Rodríguez Miriam, Hurtado Ana Maria, Chen Liang Tzu-Hua, Muñoz-Ballester Julia, Garcia Malo Maria Dolores, De Arriba Felipe, Teruel-Montoya Raúl, Ortuño Francisco Jose, Vicente Garcia Vicente, Jerez Cayuela Andrés

Hematología y oncología médica, Hospital universitario Morales Meseguer, centro regional de hemodonación, IMIB- Arrixaca, Murcia.

Introducción: Nuestro grupo, junto con otros, hemos comunicado recientemente no sólo la importancia de la presencia de mutaciones recurrentes en la patogénesis y el manejo clínico de los pacientes con LLC, sino la necesidad de utilizar técnicas de secuenciación de alto rendimiento (NGS) para incrementar la sensibilidad de la detección e incorporar datos sobre la estructura clonal o subclonal de las alteraciones. El objetivo de nuestro estudio consiste en detectar asociaciones entre niveles de expresión mediante citometría de flujo de un amplio panel de antígenos usados en el diagnóstico de LLC y la presencia de mutaciones somáticas en genes recurrentemente mutados detectadas mediante NGS.

Métodos: Tres criterios de inclusión: i) no requerir tratamiento al diagnóstico, ii) haber sido diagnosticados usando un mismo panel con combinaciones de 4 anticuerpos monoclonales fijas incluyendo sIg γ , (sIg α) γ , CD19, CD5, CD11b, CD81, CD10, Cd79b, CD29, CD38, FMC7, CD22, CD45, CD103, CD11c, CD25, ZAP70, CD11a, CD24; y iii) disponer de ADN de la muestra de diagnóstico que permitiera la secuenciación dirigida en profundidad de 13 genes recurrentemente mutados en LLC.

Resultados: Incluimos 131 pacientes (88% dentro de los estadios 0 y I de Rai), con predominio masculino y una edad media de 68 años (33-95). Cuarenta y siete pacientes presentaron mutaciones, siendo NOTCH1 el gen alterado con más frecuencia (n=13), seguido de ATM (n=10), SF3B1 (n=8) y TP53 (n=8). Encontramos una relación significativa entre la baja expresión de CD25 y la presencia de mutaciones en NOTCH1 (25 vs 45; en mutados y no, respectivamente, p=0.001). Además, una elevada expresión de CD5 y de las cadenas ligeras (265 vs.219, p=0.05; 90.5 vs 58.6, p=0.04), así como un mayor porcentaje de células CD38+ (37 vs 19%, p=0.006) se asoció con presentar, al menos, una mutación somática, independientemente del gen afectado. No validamos en nuestra cohorte la recientemente comunicada relación entre la baja

expresión de CD20 y la presencia de mutaciones en NOTCH1, de hecho, la IFM de CD20 en pacientes con mutación fue de 176 y de 135 en los no mutados con una p de 0,2. La naturaleza clonal de las mutaciones de NOTCH1 frente a la subclonal en caso de TP53 podría explicar la asociación con una expresión inmunofenotípica medida en el conjunto de la población leucémica.

Tabla 1.

TABLA 1a: DISTINTOS NIVELES DE INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA MEDIA PARA CADA UNO DE LOS ANTÍGENOS UTILIZADOS EN EL PANEL INMUNOFENOTÍPICO DIAGNÓSTICO, SEGÚN LA PRESENCIA O NO DE MUTACIONES RECURRENTE.

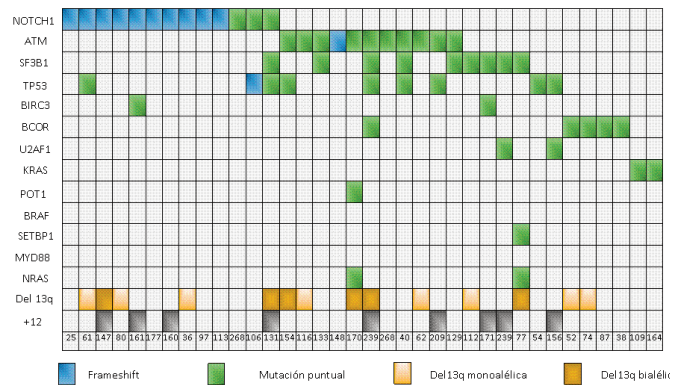
| | CD19 | CD81 | CD23 | CD19 | CD5 | CD10 | CD79b | CD28 | CD38 | %CD38 |
|-----------------------|------|-------|---------|---------|---------|------|-------|---------|-------|-------|
| Mutación sitio | 8/6 | 41/37 | 770/268 | 212/208 | 264/194 | 8/3 | 34/18 | 157/131 | 53/33 | 97/90 |
| PS3 | 10/6 | 41/35 | 308/265 | 203/210 | 201/236 | 3/5 | 52/23 | 211/134 | 63/39 | 18/27 |
| NOTCH1 | 6/7 | 30/36 | 306/264 | 184/212 | 180/240 | 2/5 | 18/25 | 176/35 | 53/39 | 29/26 |
| ATM | 8/7 | 54/34 | 280/267 | 265/205 | 301/228 | 3/5 | 46/23 | 208/134 | 34/41 | 29/26 |
| 13q | 6/7 | 31/38 | 264/280 | 211/208 | 278/208 | 3/5 | 17/30 | 121/151 | 24/51 | 23/29 |
| Del12 | 10/6 | 40/35 | 118/288 | 212/209 | 192/234 | 3/5 | 43/22 | 274/120 | 29/42 | 29/26 |

| | FMC7 | CD22 | CD45 | CD103 | CD11c | %CD11c | CD25 | CD11a | CD24 | Intensidad cadenas |
|-----------------------|-------|---------|---------|-------|-------|--------|-------|-------|---------|--------------------|
| Mutación sitio | 21/26 | 118/131 | 415/426 | 4/3.2 | 4/3.8 | 54/57 | 47/36 | 9/8 | 198/202 | 90.5/58.6 |
| PS3 | 39/23 | 142/124 | 514/414 | 3/3 | 48/39 | 57/55 | 33/41 | 17/7 | 332/190 | 94/69 |
| SF3B1 | 27/24 | 239/124 | 534/414 | 3/3 | 53/39 | 66/55 | 57/39 | 9/8 | 391/186 | 105/67 |
| ATM | 30/24 | 150/123 | 500/414 | 3/4 | 55/39 | 70/55 | 54/39 | 7/8 | 383/184 | 110/67 |
| 13q | 18/28 | 93/147 | 392/440 | 4/3 | 37/41 | 53/57 | 47/37 | 8/8 | 188/224 | 75/68 |
| Del12 | 32/23 | 155/121 | 455/417 | 3/4 | 43/40 | 56/56 | 41/41 | 17/17 | 267/192 | 143/60 |

Nota: En negrita y cursiva valores de significativos.

Tabla 2.

TABLA 1b. Distribución de las mutaciones



Conclusiones: Las relaciones fenotipo-genotipo descritas sugieren potenciales vías patogénicas a explorar en LLC, particularmente la relación CD25-NOTCH1, con una significativa menor expresión de CD25 en caso de la presencia de mutaciones somáticas activadoras de la vía de NOTCH1. El sentido de esta relación, inverso al hallado en condiciones fisiológicas, ha sido descrito en leucemia linfoblástica T. Estudios independientes deben validar el potencial papel de CD25 como biomarcador indirecto del estado mutacional de NOTCH1, así como de la recién descrita mejor respuesta a Rituximab en presencia de estas mutaciones.

Linfomas

PC-221

VALORACIÓN DE ÍNDICES PRONÓSTICO EN LINFOMA DE HODGKIN AVANZADO

Guinot Segarra Marta, Andreu Lapiedra Rafa, Sanz Caballer Jaime, Osorio Zuluaga Julieta, Saus Carreres Ana, Melian Sosa Marcos, Jarque Ramos Isidro, Arnao Herrainz Mario, Gomez Codina Jose, Sanz Alonso Miguel Ángel

La Fe

Introducción: A pesar de que el linfoma de Hodgkin (LH) presenta una alta tasa de curación, en las formas avanzadas de la enfermedad alrededor de un 20% de los pacientes recaen o son refractarios al tratamiento y fallecen por la enfermedad. El índice pronóstico internacional (IPI-7; Hasenclever, *et al.* 1998) de pacientes con LH avanzado fue diseñado de forma retrospectiva en una serie tratada de forma heterogénea y no ha sido validado en estudios recientes. Recientemente se ha desarrollado un índice pronóstico simplificado (IPI-3; Dieffenbach, *et al.* 2015) que parece tener un valor similar.

Objetivos: Describir las características clínicas y la evolución de una serie de pacientes con LH en estadios avanzados y comparar el valor pronóstico de los índices IPI-7 e IPI-3.

Métodos: Estudio observacional y retrospectivo de 51 pacientes con LH avanzado diagnosticados de forma consecutiva entre los años 2005 y 2015. Se consideraron como avanzados los estadios II-B, III y IV. En relación al IPI-7 se definió como bajo riesgo (BR) una puntuación menor de 5 y como alto riesgo (AR) el resto. En el IPI-3 se consideraron tres variables (edad, cifra de hemoglobina y estadio) y 3 grupos de riesgo: BR (0 puntos), riesgo intermedio (RI) (1-2 puntos) y AR (3 puntos).

Resultados: La mediana de edad fue de 45 años (extremos, 19-90). El subtipo histológico fue esclerosis nodular en 24 casos (47%), celularidad mixta en 16 (30%), predominio linfocítico nodular y depleción linfoide en 4 casos cada uno (8%), rico en linfocitos en un caso (2%) y no especificado en 2 (4%). Catorce (27%) pacientes tenían un estadio II, 16 (31%) estadio III y 23 (45%) estadio IV. Existía masa voluminosa en 15 (29%) y 38 (74%) presentaban síntomas B. El IPI-7 fue de BR en 44 pacientes y de AR en 7 y la distribución por el IPI-3 fue BR 13 pacientes, RI 36 y AR 2 casos. Todos los pacientes recibieron poliquimioterapia (ABVD) y 10 de ellos consolidación con radioterapia. La mediana de ciclos administrados fue de 6 (extremos, 1-8). La tasa de respuesta global en 46 pacientes evaluables fue de 95% (91% respuestas completas). Tres pacientes recayeron. Con una mediana de seguimiento de 54 meses, la supervivencia global (SG) estimada a los 8 años es de 72% en la serie global, 77% en IPI-7 BR y 38% en IPI-7 AR ($p=0,0178$) y 100% en IPI-3 BR, 66% en IPI-3 RI y 50% en IPI-3 AR ($p=0,0051$). Trece pacientes fallecieron, 10 de ellos en relación con la enfermedad.

Conclusiones: El IPI-3 permite la distribución de los pacientes con LH avanzado en grupos de riesgo con diferencias en la supervivencia y parece identificar un subgrupo de pacientes con muy buen pronóstico. Su valor en AR está condicionado en nuestra serie por el bajo número de pacientes.

PC-222

VARIACIONES GENÉTICAS EN LA VÍA PIWI/PIRNA TIENEN IMPACTO PRONÓSTICO EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN EL LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO

Cordeiro Anna¹, Navarro Alfons¹, Gaya Anna², Martínez Carmen², Díaz-Beyá Marina², Gonzalez-Farré Blanca², Castellano Joan Josep¹, Ruiz-Martínez Marc¹, Santasusagna Sandra¹, Muñoz Carme¹, Martínez Antonio², Monzó Mariano¹

¹Universitat de Barcelona, ²Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: Los piwiRNAs son ARNs no codificantes pequeños cuya función principal es el mantenimiento de la estabilidad genómica. Recientemente, se han identificado como elementos clave durante el proceso de tumorigénesis. Tanto en su biogénesis como en su función son esenciales las proteínas PIWI. Variaciones genéticas en la secuencia de las proteínas PIWI pueden modular sus niveles y/o modificar su función. El presente estudio pretende evaluar si los piR-SNPs, polimorfismos de una sola base (SNPs) relacionados con la vía PIWI/piRNA, pueden ser de utilidad como biomarcadores en Linfoma de Hodgkin clásico (LHc).

Métodos: Se estudiaron 5 piR-SNPs (rs1106042, PIWIL1; rs4871990 y rs2290274, PIWIL2; rs508485 y rs57607909, PIWIL4) por discriminación alélica en 131 pacientes de LHc (edad media 38 años [rango 15-80]; 54.7% hombres; 15.6% VIH+; 41.8% VEB+) y en 3 líneas celulares (L428, L1236 y L540). Se analizó la expresión de las proteínas PIWI por PCR a tiempo real. Se evaluó respuesta a tratamiento y toxicidades asociadas, tiempo a la recaída (TR), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global.

Resultados: De los 131 pacientes evaluados, el 18.5% presentaron toxicidad neurológica asociada con el tratamiento. Los pacientes con el genotipo GG del piR-SNP localizado en el codón 527 de PIWIL1 (rs1106042) presentaban una mayor tasa de toxicidad neurológica en comparación con el genotipo AG (69.3% vs 30.7%; $p=0.01$). El piR-SNP de PIWIL2 (rs4871990) se asoció con TR y SLE. Los pacientes con el genotipo CT presentaron un TR más corto (109.4 vs 161.4 meses; $p=0.029$) y una peor SLE (112.3 vs 166.8; $p=0.017$) que los pacientes con genotipo CC. En el análisis multivariado el piR-SNP de PIWIL2 emerge como factor pronóstico independiente para TR (OR: 8.15; IC95%: 1.1–60.9; $p=0.041$) y SLE (OR: 4.64; IC95%: 1.1–19.8; $p=0.038$). Con el objetivo de determinar si el piR-SNP de la región promotora de PIWIL2 afectaba a sus niveles de expresión, correlacionamos los niveles de expresión de PIWIL2 con el genotipo de rs4871990. Al genotipar las líneas celulares de LHc, observamos que las líneas con genotipo CT (L1236 y L540) presentan una reducción promedia del 51% en los niveles de expresión de PIWIL2 en comparación con L428 (CC). Esto se confirmó en las muestras de pacientes, donde los pacientes con genotipo CT mostraron niveles inferiores de PIWIL2 (0.3154 vs 0.4687).

Conclusiones: El estudio de las variaciones genéticas asociadas a la vía PIWI/piRNA (piR-SNPs) puede ser de gran utilidad para identificar nuevos marcadores pronósticos en LHc.

Financiación: APIF-UB (AC, JJC, MRM, SS), SDCSD, AECC-Cataluña (2013).

PC-223

LINFOMA DE HODGKIN EN PACIENTES ANCIANOS - EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Pinto Ana Luisa, Mota Diana, Santos Mónica, Guilherme Raquel, Gomes Marília, Ribeiro Letícia

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Introducción: El Linfoma de Hodgkin clásico ocurre en el 20% de los pacientes mayores de 60 años. Las tasas de supervivencia para los pacientes ancianos con linfoma de Hodgkin (LHa) son desproporcionadamente inferiores en comparación con los pacientes más jóvenes. En general, el peor resultado se relaciona con enfermedad biológicamente más agresiva, la toxicidad del tratamiento y con las comorbilidades. Aunque ABVD es considerado como el estándar de cuidado para la mayoría de pacientes de edad avanzada con LH, todavía son necesarias estrategias de tratamiento ajustadas para esta población particular y se aguardan enfoques innovadores.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo que incluyó pacientes de edad avanzada (≥ 60 años) con LH clásico, tratados entre 1991 y 2015, en una institución de salud terciaria. Se caracterizó la población y analizó el impacto de los diferentes enfoques de tratamiento (respuesta al tratamiento, los resultados a largo plazo y la aparición de neoplasias secundarias).

Resultados: Fueron considerados cuarenta y seis pacientes LHa, mayoritariamente varones (58,7%) con una edad media de 70 años al momento del diagnóstico (60-80). El subtipo histológico más prevalente fue la esclerosis nodular ($n=30$; 65,2%). Según la clasificación Ann Arbor, se observó el estadio III / IV en 31 pacientes (67,4%). Síntomas B estuvieron presentes en 34 pacientes (73,9%) y enfermedad *bulky* en 2 (4,3%). La estratificación del riesgo (de acuerdo con los criterios de la EORTC) fue: estadios limitados $n=0$, estadios intermedios $n=15$ (32,6%) y los estadios avanzados $n=31$ (67,4%). Se realizó el régimen de tratamiento ABVD en 19 pacientes (47,5%); MOPP/MOPP-like en 10 pacientes (25%); otros regímenes de tratamiento en 9 pacientes (22,5%) y radioterapia sólo en 2 pacientes. Seis pacientes tuvieron un evento con muerte precoz. La tasa de respuesta global (TRG) fue del 72,5% (respuesta completa - RC 67,5%); con los esquemas ABVD, la TRG fue del 73,7%, todos con RC. Con una mediana de seguimiento de 39 meses (0,3-273,4), la supervivencia global a los 5 años fue del 46,8%. Entre los 33 pacientes fallecidos, 20 fue en resultado del LH. La mediana de supervivencia global fue su-

perior en los pacientes tratados con el régimen ABVD en comparación con otros enfoques terapéuticos (156,6 vs 61,3 meses, $p=0,007$). Con el uso de un análisis univariado, la mayoría de los factores del *International Prognostic Score* no mostraron valor pronóstico, aunque el análisis multivariante identificó la hemoglobina como un factor predictivo para la supervivencia (HR: 0,70; IC del 95%, 0,56-0,88; $p=0,002$). Cuatro pacientes presentaron neoplasias malignas secundarias tardías ($n=2$, ABVD, $n=2$, otros regímenes).

Conclusiones: ABVD sigue siendo un estándar de cuidado en LH. En nuestro estudio hemos observado que este régimen fue eficaz y puede mejorar la supervivencia global. El nivel de hemoglobina demostró ser un predictor independiente de la supervivencia global en esta población.

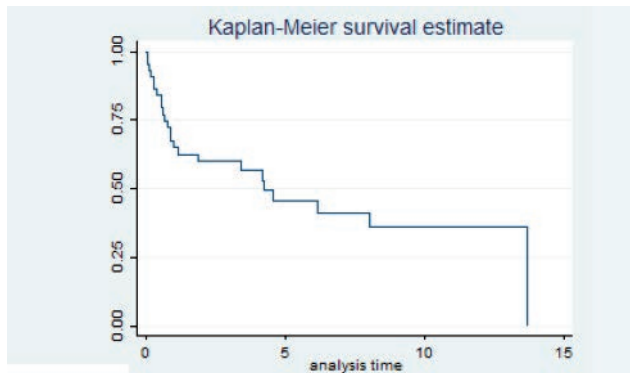
PC-224

ANÁLISIS DE LINFOMA DE HODGKIN (LH) EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS EN UN SOLO CENTRO

Cuevas Palomares Laida¹, Uranga Aguirregomezcora Alasne¹, Lopez Oreja Irene¹, Zubicaray Salegui Iosune¹, Robado Juez Naiara¹, Bizjak Angelo¹, Garcia Amaia², Leturia Maria², Urreta Iratxe¹, Arrizabalaga Hodei¹, Caminos Nerea¹, Sirvent Maialen¹, Perez Esther¹, Romero Pilar¹, Artola Teresa¹, Lobo Carmen¹, Ceberio Izaskun¹

¹H. U. Donostia, ²EHU/UPV

Introducción: Debido a los cambios demográficos, se espera que la incidencia del LH aumente en los próximos años en pacientes mayores, poniendo en evidencia la necesidad de estrategias terapéuticas diseñadas específicamente para la población geriátrica. El objetivo de este trabajo es describir y analizar las características, factores pronósticos y supervivencia de los pacientes >65 años diagnosticados de LH en nuestro centro durante la última década.



Gráfica 1

Figura 1.

Tabla 1.

| Tabla 1. Características | Nº de pacientes (%) |
|--------------------------------------|---------------------|
| Número de pacientes | 44 |
| Edad media (años)/rango | 75/64-91 |
| <80 años | 29 (67%) |
| ≥80 años | 15 (33%) |
| Sexo | |
| -Masculino | 22 (50%) |
| -Femenino | 22 (50%) |
| Subtipo de enfermedad: | |
| LH clásico: | |
| -Esclerosis nodular (EN) | 16 (36%) |
| -Celularidad mixta (CM) | 18 (41%) |
| - Rico en linfocitos (RL) | 4 (9%) |
| - Depleción linfoide (DL) | 1 (2%) |
| Predominio linfocítico nodular (PLN) | 1 (2%) |
| No especificado | 4 (9%) |
| Índice de comorbilidad | |
| <3 | 34 (77%) |
| ≥3 | 10 (23%) |
| Estadio | |
| I-II | 17 (39%) |
| III-IV | 27 (61%) |
| Síntomas B | |
| -SI | 18 (41%) |
| -NO | 26 (59%) |
| Bulky | |
| -SI | 1 (2%) |
| -NO | 39 (89%) |
| - No especificado | 4 (9%) |

Métodos: Se realiza un estudio observacional, de cohortes retrospectivo donde se incluyeron pacientes >65 años diagnosticados de LH desde mayo 2005 hasta diciembre 2015 (44 pacientes tras excluir 7 por información insuficiente). Se utilizó el índice de Charlson (IC) para evaluar las comorbilidades. Las características de los pacientes y de la enfermedad se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 2.

| Tabla 2. Tratamiento (tto) | N (%) |
|----------------------------|------------|
| Tratamiento | |
| -Si | 36 (82%) |
| -No | 8 (18%) |
| Tratamiento QT recibido | |
| -ABVD | 26 (59%) |
| -Otros | 11 (25%) |
| -No aplicable | 7 (16%) |
| RT | |
| -Si | 14 (32%) |
| -No | 30 (68%) |
| Respuestas al tto | |
| -Respuesta completa (RC) | 25 (58%) |
| -Respuesta parcial (RP) | 3 (7%) |
| -Progresión | 7 (16%) |
| -No valorable | 8 (19%) |
| Recaída | |
| -Si | 2 (5%) |
| -No | 25 (58%) |
| -No aplicable | 16 (37%) |
| Exitus | |
| -Si | 24 (54,5%) |
| -No | 20 (45,5%) |

Resultados: En la tabla 2 se recogen los datos en relación al tratamiento (tto) y la respuesta al mismo. El 58% de los pacientes obtuvo una RC. El 16% progresó durante el tratamiento (la mayoría con estadio avanzado). El 18% no recibió tto por comorbilidad o negación del paciente. De los pacientes que obtuvieron respuesta, solo hubo 2 recaídas. La mediana de supervivencia global (SG) a los 5 años fue del 45% (gráfica 1). La mortalidad fue del 54,5%: la mitad debido a la enfermedad, 27% a consecuencia de la toxicidad asociada al tto (destaca la afectación pulmonar postquimioterapia), 14% por otra neoplasia y 9% debido a diversas comorbilidades. En el análisis univariante los factores asociados a menor supervivencia fueron IC=3 y la edad >80 años con SG a los 5 años del 28% vs 51% ($p=0,003$) y del 8% vs 60% ($p=0,0002$) respectivamente. Dado el bajo tamaño muestral no se ha podido realizar análisis multivariante.

Conclusiones: A pesar de las limitaciones del análisis retrospectivo nuestros datos confirman lo publicado en la literatura: los pacientes mayores presentan más frecuentemente el subtipo celularidad mixta, consiguen una tasa de RC y SG inferior con mayor toxicidad asociada al tratamiento en comparación a los pacientes jóvenes. La causa fundamental de muerte sigue siendo la enfermedad. La edad >80 años e IC=3 se han relacionado con peor pronóstico. El manejo de pacientes con edad =80 años supone un importante reto terapéutico por la alta toxicidad y poca eficacia de los tratamientos actuales. Es importante incluir estos pacientes en ensayos clínicos que contemplen nuevos fármacos. Una valoración geriátrica integral permitiría adecuar de forma objetiva los criterios y dosis de tratamiento en esta población. Nuestro hospital tiene previsto iniciar un protocolo asistencial que contemple la valoración mediante las escalas CIRS-C y GAH.

PC-225

EXPERIENCIA DEL EMPLEO DE BRETXIMAB EN PACIENTES CON LINFOMA HODGKIN/NO HODGKIN EN RECAÍDA PREVIO A TPH EN NUESTRO CENTRO

Fernández Fernández Alfonso¹, García Fortes María¹, Espeso de Haro Manuel²

¹Hospital Universitario Virgen de la Victoria, ²Hospital Regional de Málaga

Introducción: El Linfoma de Hodgkin (LH), representa el 10% de todos los linfomas. Hasta un 30% de los pacientes con LH recaerán o serán refractarios al tratamiento de 1ª línea. Los pacientes quimiorresistentes ó en recaída tras autotrasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) tienen mal pronóstico y escasas opciones de tratamiento con una supervivencia global (SG) de 2.4 años. El alo-TPH con intensidad reducida es una opción curativa para estos pacientes con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 1 año de un 48%, pero con una elevada tasa de re-

caída si la enfermedad no está en remisión completa (RC). Por tanto, un control seguro y eficaz con minimización máxima de enfermedad previa podría mejorar los resultados del alo-TPH. Brentuximab es un anticuerpo monoclonal conjugado dirigido contra antígeno de superficie CD30, en indicación para pacientes adultos con LH CD30+ en recaída post-auto-TPH ó >2 líneas de tratamiento previas no candidato a TPH y para Linfoma Anaplásico de células grandes (LACG) sistémico en recaída o refractario.

Objetivos: Evaluar la efectividad de Brentuximab como tratamiento previo a HaploTPH en pacientes con LH CD30+ o LACG sistémico en recaída o refractario en nuestro centro.

Métodos: Se realiza un estudio retrospectivo descriptivo sobre el uso de Brentuximab en pacientes con LH CD30+ o LA sistémico en recaída o refractarios a tratamiento (al menos dos línea de QT o tras TPH) en el Ho (n=7), con descripción de los factores individuales de cada paciente (Tabla1).

Tabla 1.

| N | Edad | Sexo | Linfoma | Líneas | Resp | Brent | Resp-Brent | TPH | Seguimiento |
|---|------|------|-----------------------------|-------------|-------|-------|--------------------------|---------|---|
| 1 | 67 | F | LACG sist. | x5 | RP | - | Éxitus | - | - |
| 2 | 34 | M | LH Esclerosis-Nodular. II-A | x6 auto-TPH | RP | x6 | RC | Haplo | RC. +1 año |
| 3 | 60 | F | LH Celularidad Mixta. IV-B | x4 | RP | x5 | RP | Haplo | RC. +1 año |
| 4 | 46 | M | LH Esclerosis-Nodular. II-B | x6 | RC | x6 | RP >90% | Haplo | Recaída +180 Brent+ILD: BRP tras x3 RC tras x4. RC. +30 tras x16. |
| 5 | 39 | F | LH Esclerosis-Nodular. II-A | x2 auto-TPH | RC | x16 | RC | Rechaza | |
| 6 | 45 | F | LH Esclerosis-Nodular. IV-A | x3 | No R | x7 | RC tras x3 Enf. tras x7 | Haplo | RC. +90 |
| 7 | 22 | F | LH Esclerosis-Nodular. II-B | x3 | Prog. | x3 | RC tras x3 Prog. tras x6 | - | Otro QT |

Resultados: Se han analizado un total de 7 pacientes con linfoma CD30+ (6 LH y 1 LACG sistémico) refractario o en recaída tras más de 2 líneas de tratamiento o auto-TPH que inician tratamiento con Brentuximab, de los cuales 5 son mujeres y con una mediana de edad de 45 años (22-67). Han recibido tratamiento con una mediana de 4 líneas (2-6) de tratamiento QT, además dos pacientes se habían sometido a TPH. Uno de los sujetos (LACG) fallece al comenzar tratamiento con Brentuximab sin poder evaluar la respuesta por Síndrome de lisis tumoral. De los 6 restantes todos consiguen respuesta: 3 RC (en uno reaparece enfermedad) y 3 RP (uno progresa). El paciente con RC y reparación de enfermedad se incluye en TPH; el que progresa tras respuesta parcial (RP) se cambia de quimioterapia. Así, de los 7, son 5 los pacientes que alcanzan respuesta y son candidatos a TPH: 1 rechaza TPH y en los otros 4 se realiza Haplo-TPH. Seguimiento: 2 han completado un año post-TPH en RC, 1 se encuentra el día +90 en RC y 1 recae en el día +180, ante lo que se decide tratamiento de rescate con Brentuximab + infusión de linfocitos del donante (ILD) consiguiendo al 3º ciclo buena RP.

Conclusiones: Brentuximab se postula como una alternativa terapéutica útil en pacientes LH CD30+ refractarios o en recaída tras más de 2 líneas de tratamiento o TPH, tal como describe la literatura. Queda demostrada su utilidad como herramienta “puente” hacia aloTPH, con una respuesta óptima mejorando así los resultados de dicho procedimiento. A pesar de obtener resultados prometedores en nuestra experiencia, son necesarios estudios con mayor número de paciente y con seguimiento más prolongado.

PC-226

VALOR DE LA PET-TAC PARA DETECTAR AFECTACIÓN DE MÉDULA OSEA EN EL ESTADIAJE DE LOS PACIENTES CON LINFOMA

Hernández Ruiz Belén, Calle Primo Carmen, Buenasmañanas Cervantes Diana, Mayoralas Tendero Angel, Vanegas Uribe Raul, Nebro Luque Mar, Garcia Vicente Ana

Hospital General de Ciudad Real

Introducción: En el estudio de extensión de los pacientes con linfoma y en concreto en la valoración de la infiltración de médula ósea, las últimas recomendaciones de la clasificación de Lugano indican que si se dispone de PET, la biopsia de médula ósea puede evitarse en Linfoma de Hodgkin y LBDCG. En otras histologías los datos son insuficientes.

Métodos: Analizamos retrospectivamente el valor de la PET-TAC para detectar la infiltración de la médula ósea en el estadiaje de los pacientes con Linfoma B difuso de células grandes, linfoma de Hodgkin y linfoma

folicular de nuevo diagnóstico. Se analiza la sensibilidad, especificidad y concordancia de la PET-TAC respecto a la biopsia de médula ósea como prueba de referencia. En los casos discordantes revisamos si hubo cambios en el estadiaje.

Resultados: Desde enero de 2007 hasta diciembre de 2015, el estadiaje con PET-TAC y biopsia de médula ósea se realizó en 161 pacientes: 69 LBDCG (38V,31M, mediana de edad 59 años), 44 LH (24V,20M, me63a), 48 LF (23V,25M, me64a). De los 44 pacientes con LH, 4/44 tenían infiltración por biopsia (BMO+). La PET-TAC identificó a estos 4 pacientes. La PET-TAC detectó infiltración (PET+) en 7 de 40 pacientes con BMO-, en estos casos eran lesiones óseas no localizadas en cresta iliaca, 6/7 estaban en estadios avanzados independientemente de la afectación de médula ósea y un paciente presentaba afectación esternal por contigüidad. De los 69 pacientes con LBDCG, 7/69 tenían BMO+, 6 tenían LBDCG y 1 paciente tenía infiltración por LBDCG y linfoma folicular. En todos ellos, la PET-TAC detectó también afectación ósea. De los 69 LBDCG, 62/69 no tenían infiltración por biopsia (BMO-), de ellos 9 tenían una PET-TAC+. 7 de estos 9 ya estaban en estadio IV por afectación extranodal de otros órganos. Un paciente tenía afectación ósea primaria de rama mandibular y otro tenía afectación vertebral por contigüidad. De los 48 pacientes con LF, 14/48 tenían BMO+, 5 de estos 14 tenían PET- y 3 de los 5 no mostraban afectación extranodal a distancia. De los 34 con BMO-, 8 pacientes tenían PET-TAC+, 6/8 estaban en estadio IV.

Tabla 1.

| | n | BMO+ | | BMO- | | Sensibilidad | Especificidad | Concordancia |
|-------|----|------|------|------|------|--------------|---------------|--------------|
| | | PET+ | PET- | PET+ | PET- | | | |
| LH | 44 | 4 | 0 | 7 | 33 | 100% | 82,5% | 84% |
| LBDCG | 69 | 7 | 0 | 9 | 53 | 100% | 85% | 87% |
| LF | 48 | 9 | 5 | 8 | 26 | 64,2% | 86,6% | 72,9% |

Conclusiones: En nuestra serie se confirma que la PET es útil para detectar infiltración de médula ósea en el estadiaje del Linfoma de Hodgkin y LBDCG y permite evitar la biopsia de médula ósea en este tipo de linfomas. En el linfoma folicular, más de un tercio de los pacientes con infiltración en la biopsia de médula ósea presentaban PET-TAC negativo, resultados que apoyan el estudio histológico en el estadiaje.

PC-227

LOS NIVELES SÉRICOS DEL RECEPTOR SOLUBLE DE IL-2 (SIL-2R), INTERLEUKINA-6 (IL-6) Y EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF) SE CORRELACIONAN CON CARACTERÍSTICAS INICIALES ADVERSAS Y PEOR PRONÓSTICO EN EL LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B

Dlouhy Ivan¹, Filella Xavier¹, Magnano Laura¹, Rovira Jordina¹, Rivas-Delgado Alfredo¹, Baumann Tycho¹, Ortiz-Maldonado Valentín¹, Bastidas Gabriela¹, Balagué Olga¹, Giné Eva¹, Delgado Julio¹, Campo Elías², López-Guillermo Armando¹

¹Hospital Clinic Barcelona, ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)

Introducción: El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el paradigma de linfoma agresivo. El índice pronóstico internacional (IPI) es el índice clínico más utilizado para estratificar el riesgo de los pacientes, aunque su precisión es incompleta. Se está investigando la inclusión de nuevas variables biológicas que mejoren el valor predictivo del IPI. El objetivo del estudio fue determinar el significado pronóstico de los niveles séricos de sIL-2R, IL-6 y TNF en pacientes con LDCGB.

Métodos: Se incluyeron 197 pacientes (91 V/106 M; edad mediana 66 años), diagnosticados de LDCGB “de novo” entre 2002 y 2014 en un solo centro, tratados con inmunoterapia y con información de sIL-2R, IL-6 y TNF. Se excluyeron los casos transformados o relacionados con inmunosupresión, así como los linfomas primarios de SNC y los primarios de mediastino. La tasa de respuesta completa (RC), la supervivencia libre de progresión (SLP) y global (SG) a los 5 años fueron 70%, 50% y 61%, respectivamente. La determinación de citoquinas en suero se realizó mediante técnica de ELISA y se utilizaron los valores de normalidad del fabricante.

Resultados: sIL-2R, IL-6 y TNF estaban elevados en 133 (68%), 130 (66%) y 144 (73%) casos, respectivamente. 25 pacientes (13%) no presentaban ninguna citoquina elevada, 32 (16%), una; 45 (23%), dos; y 95 (48%) las 3. Las principales características clínico-biológicas y pronósti-

cas para cada citoquina se detallan en la tabla. Niveles elevados de cada una de las citoquinas se correlacionaron con mal estado general, presencia de síntomas B, estadio avanzado, LDH y B2-microglobulina elevadas ($P < .03$ en todos los casos), así como menor tasa de RC ($P < .001$). Niveles elevados de sIL-2R y TNF se asociaron de manera significativa a SLP y SG más cortas, mientras que niveles elevados de IL-6 sólo con peor SLP (figura 1). Hay que destacar la asociación entre muerte precoz.

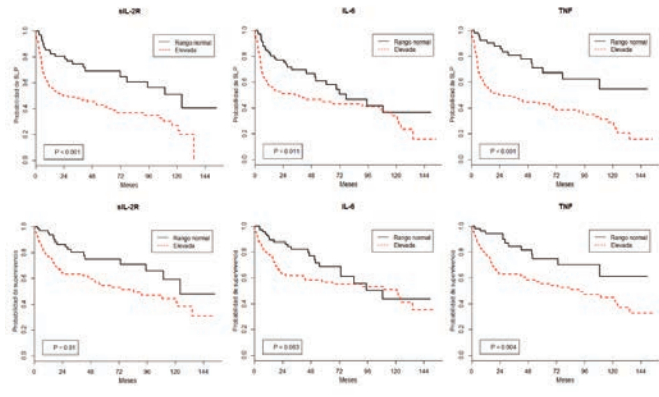


Figura 1.

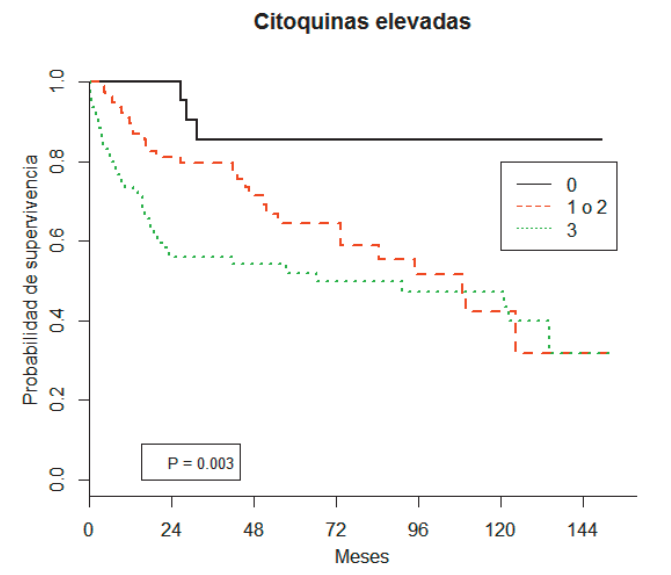


Figura 2.

Conclusiones: La determinación de citoquinas es de fácil implementación y aporta información adicional respecto a respuesta al tratamiento, riesgo de muerte precoz y supervivencia. De confirmarse en estudios prospectivos, la determinación de citoquinas al diagnóstico podría ser una herramienta importante para guiar el tratamiento.

PC-228

USO DE ANÁLOGOS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROFINAS (TRIPTORELINA) PARA LA PREVENCIÓN DEL FALLO OVÁRICO EN PACIENTES CON LINFOMA

Robredo Beatriz, Gogorza María Soledad, Tofé Santiago, Bento Leyre, Martínez-Serra Jordi, Ginés Jordi, García-Recio Marta, Ruiz-De Gracia Silvia, López Paloma, Daumal Jaime, Mestre Francesc, Sampol Antonia, Gutiérrez Antonio

Hospital Universitario Son Espases

Introducción: Las mujeres en edad fértil que son diagnosticadas de linfoma y han de someterse a un tratamiento quimioterápico gonadotóxico, pueden encontrarse en riesgo de fallo ovárico prematuro. Se han probado varias estrategias para preservar la fertilidad de estas pacientes incluyendo congelación de tejido ovárico u óvulos. Con este objetivo y para preservar la función del ovario se han probado otras alternativas

como el uso de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (triptorelina). Esta hormona produce una privación ovárica hormonal mediante un mecanismo de feed-back negativo, deteniéndose el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. De esta forma, el ovario queda en reposo y está protegido de la toxicidad que produce la quimioterapia. Nos proponemos analizar el papel de una estrategia basada en la triptorelina para la preservación de la función ovárica en pacientes con linfoma tratadas con quimioterapia en nuestro centro.

Tabla 1.

| Características de las pacientes | |
|--|------------|
| Mediana edad (rango) | 23 (13-36) |
| Diagnóstico: | |
| - Linfoma de Hodgkin clásico | 16 (80%) |
| - LDCGB | 3 (15%) |
| - Linfoma linfoblástico T | 1 (5%) |
| ECOG >1 | 1 (5%) |
| Estadio Ann Arbor: | |
| - I-II | 13 (65%) |
| - III-IV | 7 (35%) |
| R-IP1 | |
| - 0 | 12 (60%) |
| - 1-2 | 8 (40%) |
| - 3-5 | 0 (0%) |
| Tratamiento 1ª línea | |
| - ABVD | 16 (80%) |
| - DA-EPOCH | 2 (10%) |
| - R-CHOP | 1 (5%) |
| - R-HYPERCVAD/AM | 1 (5%) |
| Números de ciclos | |
| - 4 | 3 (15%) |
| - 5 | 1 (5%) |
| - 6 | 16 (80%) |
| Tratamiento de consolidación | |
| - NO | 14 (70%) |
| - RT | 4 (20%) |
| - TAPH | 1 (10%) |
| - TAPH + Radioterapia | 1 (10%) |
| Número de líneas de tratamiento | |
| - 1 | 16 (80%) |
| - 2 | 1 (5%) |
| - 3 | 3 (15%) |
| Anticonceptivo oral: | 11 (55%) |
| Regla post | |
| - SI | 18 (90%) |
| - NO | 2 (10%) |
| Gestación post | |
| - SI (aborto precoz) | 1 (5%) |
| - NO | 19 (95%) |
| Función ovárica: | |
| - Completa (FSH<10 y menstruación): | 15 (78,9%) |
| - Fallo ovárico parcial (FSH 10-40): | 3 (15,8%) |
| - Fallo ovárico prematuro (FSH>40 y amenorrea) | 1 (5,2%) |

Métodos: De forma retrospectiva seleccionamos a través de los registros de farmacia aquellas pacientes con linfoma en edad fértil que recibieron profilaxis ovárica con triptorelina. Se obtuvieron los datos de diagnóstico, factores pronósticos, tratamiento y evolución a partir de las historias clínicas. La profilaxis ovárica consistió en el uso de análogos liberadores de gonadotropinas (triptorelina), acetato de ciproterona para bloquear el efecto agonista inicial del tratamiento con triptorelina y en función de la tolerancia también anticoncepción oral con etinilestradiol/ciproterona. Definimos la preservación de la función ovárica completa como niveles de FSH tras finalizar tratamiento <10UI/L con presencia de menstruación y el fallo ovárico prematuro como FSH>40UI/L con amenorrea.

Resultados: Se incluyeron 20 pacientes con una mediana de edad de 23 años (13-36) con diagnóstico de linfoma de Hodgkin en 16 (80%), linfoma difuso de célula grande B en 3 (15%) y linfoma linfoblástico T en 1 (5%). En la Tabla 1 se presentan las principales características de la serie. La mediana de seguimiento fue de 35 (5-95) meses. Sólo hubo un caso (5.2%) de fallo ovárico prematuro (FSH>40UI/L) en una paciente que recibió 2 líneas de tratamiento incluyendo quimioterapia a altas dosis con esquema BEAM y trasplante autólogo, 3 casos (15.8%) de fallo ovárico parcial (FSH 10-40UI/L) y 15 casos (79%) de función ovárica preservada. La mediana de FSH tras finalizar el tratamiento fue de 4.75 (1.4-22.9). La mediana de FSH tras tratamiento fue significativamente menor en las 11 pacientes que recibieron además anticonceptivos orales(2.4) en

comparación con las que no lo llevaron (5.45) que presentaron una cifra 2,27 veces superior (p=0.04). El único caso de fallo ovárico completo de nuestra serie no llevó anticonceptivos orales.

Conclusiones: La profilaxis ovárica con triptorelina con o sin anticonceptivos orales se asoció a un nivel de preservación de la función ovárica completa o parcial en un 95% con solo un caso de fallo ovárico. La administración concomitante de anticonceptivos orales se tradujo en una recuperación significativamente mejor de la función ovárica en términos de niveles de FSH.

PC-229

IMPLICACIÓN DE LOS VALORES BASALES DE VITAMINA D EN LAS COMPLICACIONES CLÍNICAS DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN B

Martos Martínez Rafael¹, Morillo Giles Daniel¹, Bermejo Martínez Laura², Pascual Martínez Adriana², Beltrán Álvarez Pilar², Patrignani De La Fuente Noelia², Llamas Sillero Pilar³

¹Hospital General De Villalba, ²Hospital Universitario Infanta Elena, ³Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Introducción: La incidencia y prevalencia de Linfomas No Hodgkin-B (LNH-B) ha aumentado en los últimos años y con ello, el número de pacientes que reciben tratamiento poliquimioterápico así como los efectos secundarios al mismo. En muchos pacientes los valores de vitamina D al diagnóstico están descendidos, pudiendo relacionarse, tanto con el desarrollo tumoral, así como con la gravedad de los efectos adversos.

Pretendemos determinar la implicación de los valores de vitamina D en el desarrollo de complicaciones clínicas relevantes, en pacientes diagnosticados de LNH-B que reciben tratamiento, así como su evolución tras la corrección del déficit.

rango (23% vs 77%) (p<0,01). La neutropenia fue más severa (grado>2) en pacientes con niveles muy bajos de vitamina D(p<0,01). Ningún paciente con niveles de vitamina D óptimos presentó anemia severa (Hb<8g/dl) o trombopenia <70000/mm³, en relación con 24 casos de toxicidad grave que se diagnosticaron en los grupos deficitarios de vitamina D. En este grupo se documentó las dos únicas infecciones registradas (neumonía), mayor número de toxicidades gastrointestinales (82%), ingresos por complicaciones (66%) y el único exitus del estudio. Datos completos en *tabla 2*. Un estudio realizado por *MT Drake et al. (JCO;2010)* sobre 980pacientes, presenta datos similares, con una incidencia de complicaciones significativamente mayor en pacientes deficitarios en vitamina D. En nuestro estudio, tras tratamiento, se comprueba que el 76% (n=19) corrigieron niveles, presentando menor incidencia de toxicidad al tratamiento vs 24% (n=6) que no corrigieron niveles y presentaron mayor número de complicaciones (toxicidad hematológica) más complejas y duraderas. *Tabla 3*.

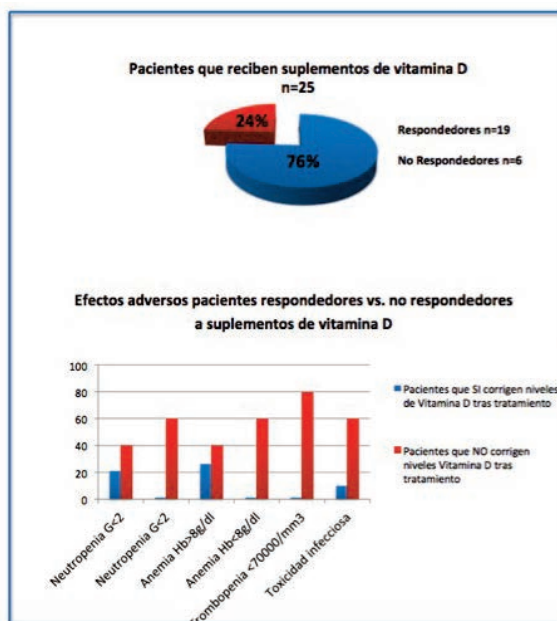


Tabla 3. Corrección de niveles de vitamina D y evolución de los efectos adversos.

Figura 2.

Tabla 1.

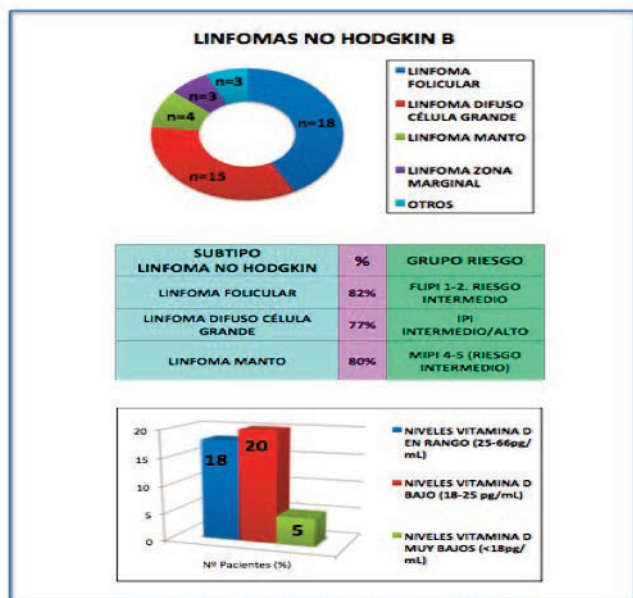


Tabla 1. Características de la población de estudio

Figura 1.

Métodos: Estudio retrospectivo (Enero 2013/Marzo 2016), que incluye pacientes diagnosticados de LNH-B. Analizamos parámetros demográficos (edad,sexo), subtipo histológico de LNH-B, grupo riesgo, valores de vitamina D (óptimo:25-66pg/mL; bajo:18-25pg/mL, y muy bajo<18pg/mL) y efectos adversos. Se realizó un subanálisis de complicaciones en pacientes con déficit de vitamina D y que recibieron tratamiento corrector.

Resultados: Se analizaron 54pacientes, siendo válidos 43casos(79%) por tener determinación de vitamina D en +/-8 semanas cercanas al diagnóstico. La distribución por sexos fue: 56%♀ (n=24)/46% ♂ (n=19), mediana de edad de 57años (rango:29-88 años). Los subtipos de LNH-B, grupos de riesgo y valores de vitamina D al diagnóstico se recogen en *tabla 1*. Las toxicidades hematológicas fueron mayores para el subgrupo con rangos de vitamina D descendido vs el subgrupo con niveles en

| | NIVELES VITAMINA D EN RANGO ¹ n=18 | NIVELES VITAMINA D BAJO ² n=20 | NIVELES VITAMINA D MUY BAJOS ³ n=5 | p |
|---|---|---|---|------------------|
| Toxicidad Hematológica⁴ | | | | |
| Neutropenia G<2 | n=7 | n=5 | n=9 | --- |
| Neutropenia G>2 | n=2 | n=2 | n=6 | p<0,01 |
| Anemia Hb<8g/dl | n=4 | n=6 | n=2 | --- |
| Anemia Hb<8g/dl | n=0 | n=4 | n=4 | p<0,01 |
| Trombopenia | n=2 | n=2 | n=8 | p<0,01 |
| Otras Toxicidades | | | | |
| Fiebre ⁵ | n=2 | n=3 | n=4 | --- |
| Infección ⁶ | n=0 | n=0 | n=2 | --- |
| Efectos adversos gastrointestinales (diarrea, vómitos...) | n=3 | n=5 | n=9 | p<0,01 |
| Otras (ICC, síncop, ademas...) | n=1 | n=1 | n=0 | --- |
| Ingresos | n=1 | n=0 | n=2 | n.a ⁷ |
| Exitus | n=0 | n=1 | n=0 | n.a ⁷ |

Tabla 2. Efectos adversos secundarios al tratamiento poliquimioterápico en función de los niveles de vitamina D. ¹ vitamina D rangos: normal 25-66pg/mL, bajo 18-25pg/mL, muy bajo <18pg/mL. ²Neutropenia, anemia, trombopenia. ³FN>20% trombopenia. ⁴Documentado microbiológicamente. ⁵no especifico.

Conclusiones: En nuestra serie, la deficiencia de vitamina D en pacientes con LNH-B, se ha correlacionado con una mayor incidencia de complicaciones médicas. Estos pacientes presentan mayor toxicidad hematológica y de mayor gravedad (p<0,01), más episodios infecciosos y mayor índice de ingresos. Estos efectos adversos son aún más acusados cuanto

más bajo son los niveles de vitamina D. Tras tratamiento con vitamina D, los pacientes que consiguen corregir niveles, presentan una evolución más favorable con menos complicaciones hematológicas e infecciosas ($p < 0,01$) en relación con aquellos pacientes en los que persiste el déficit vitamínico a pesar del tratamiento. Creemos que debería incluirse de forma rutinaria la determinación de los niveles de vitamina D al diagnóstico en pacientes con LNH-B, ya que al tratarse de un posible factor de riesgo modificable, su corrección podría traducirse en una disminución significativa de los efectos adversos.

PC-230

IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN DEL TRATAMIENTO DE LINFOMA FOLICULAR EN ESTADIOS TEMPRANOS: EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Toral Ibarra Dennisse Sharon, González Salinas Ana María, Ibarra Morales Mayumi, Bobes Fernández Alejandro, Torres Jimenez Williana, González Fernández Fernando Ataulfo, Polo Zarzuela Marta, Martínez Martínez Rafael

Hospital Clínico San Carlos

Introducción: El manejo óptimo del linfoma folicular en estadio I y II no está del todo definido, ya que, existen criterios heterogéneos para escoger una opción terapéutica determinada y con frecuencia la toma de decisiones suele estar basada en evidencias no controladas. La mayoría de guías de consenso recomiendan un amplio espectro de opciones que incluyen desde la observación a la radioterapia o la quimioterapia, sin una clara indicación para la elección de una de ellas, así, en la práctica clínica se utilizan múltiples alternativas de tratamiento sin un consenso definido. La actitud expectante se ha aceptado ampliamente para los estadios avanzados, en casos de enfermedad asintomática y estable, sin embargo, esta misma política no está igualmente establecida en estadios tempranos. Los resultados clínicos de los pacientes con linfoma folicular han mejorado desde la introducción del Rituximab en los esquemas terapéuticos, sin embargo, la radioterapia sigue ocupando la primera opción en las guías. El presente tiene por objeto comparar el tiempo de recaída en las tres principales opciones terapéuticas en la era Rituximab.

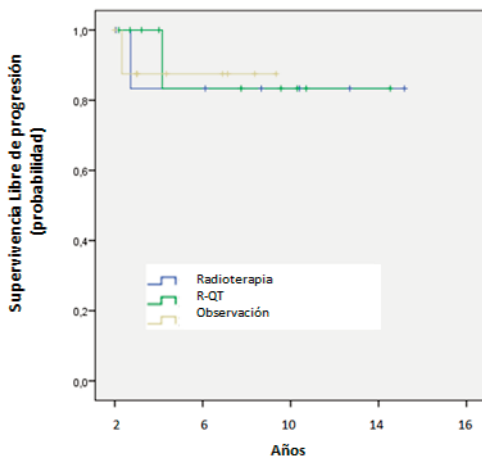


Figura 1.

Métodos: Todos los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular con estudio histológico y extensión confirmados, en estadio I y II fueron seleccionados de nuestra base de datos desde enero de 2000 a junio de 2015.

Resultados: Desde enero de 2000 a junio de 2015, 179 pacientes fueron diagnosticados de linfoma folicular en nuestro centro. 35 pacientes presentaron un estadio I y II, 5 pacientes fueron excluidos del análisis por no haber sido sometidos a un riguroso estadiage, que incluía estudio de biopsia medular y Body-TAC o PET-TAC, y 3 pacientes fueron excluidos por presentar una masa mayor de 6 cm (bulky). La edad media del diagnóstico fue 58 años (rango 29-78). Se realizó PET-TC en 52% de los pacientes. Las opciones terapéuticas que se ofrecieron fueron Rituximab-Quimioterapia [R-QT] (37%), que incluyeron esquemas tales como R-CHOP (ciclofosfamida [C], doxurubicina, vincristine [V] y prednisona [P]), R-CVP, R-FC (fludarabina [F]); quimioterapia sin inmunoterapia (3.7%); RT (25.9%); observación (29.6%), y otras (3.7%). Con una

media de seguimiento de 70 meses para supervivencia libre de progresión [SLP], 3 pacientes presentaron datos de progresión (11.11%). La SLP fue significativamente mejor en los pacientes que fueron solamente observados comparados con los pacientes que fueron tratados ya sea con R-QT o RT ($p=0.042$). No se mostraron diferencias estadísticamente significativas en la SLP a la división de grupos según FLIPI 1 o 2, grado histológico o expresión de BCL-6 en el análisis univariado. Tampoco hubo diferencias en la supervivencia global en estos grupos.

Tabla 1.

Datos demográficos v características clínicas: Todos los pacientes con estadio I y II

| Demografía Característica | Estadio I | | Estadio II | | Todos los estadios | |
|---------------------------|-----------|------|------------|------|--------------------|------|
| | # ptes | % | # ptes | % | # ptes | % |
| Edad, años | | | | | | |
| ≤60 | 9 | 60 | 5 | 41.7 | 14 | 51.9 |
| >60 | 6 | 40 | 7 | 58.3 | 13 | 48.1 |
| Hb, g/dL | | | | | | |
| <12 | 0 | 0 | 1 | 8.3 | 1 | 3.7 |
| ≥12 | 15 | 100 | 11 | 91.7 | 26 | 96.3 |
| LDH sérica | | | | | | |
| Normal | 15 | 100 | 10 | 83.3 | 25 | 92.6 |
| Elevada | 0 | 0 | 2 | 16.7 | 2 | 7.4 |
| FLIPI-1 | | | | | | |
| Buena | 15 | 100 | 10 | 83.3 | 25 | 92.6 |
| Intermedio/Mala | 0 | 0 | 2 | 16.7 | 2 | 7.4 |
| FLIPI-2 | | | | | | |
| Buena | 9 | 60 | 4 | 33.3 | 13 | 48.1 |
| Intermedio/Mala | 6 | 40 | 8 | 66.7 | 14 | 51.9 |
| Grado Histológico | | | | | | |
| 1 o 2 | 14 | 93.3 | 11 | 91.7 | 25 | 92.6 |
| 3 | 1 | 6.7 | 1 | 8.3 | 2 | 7.4 |
| Expresión de BCL-6 | | | | | | |
| Positivo | 3 | 20 | 2 | 16.7 | 5 | 18.5 |
| Negativo | 12 | 80 | 10 | 83.3 | 22 | 81.5 |
| Síntomas B | | | | | | |
| No | 15 | 100 | 10 | 83.3 | 25 | 92.6 |
| Si | 0 | 0 | 2 | 16.7 | 2 | 7.4 |
| PET-TC | | | | | | |
| No | 6 | 40 | 7 | 58.3 | 13 | 48.1 |
| Si | 9 | 60 | 5 | 41.7 | 14 | 51.9 |
| Tratamiento | | | | | | |
| Observación | 5 | 33.3 | 3 | 25 | 8 | 29.6 |
| RT | 7 | 46.7 | 0 | 0 | 7 | 25.9 |
| R-QT | 3 | 20 | 7 | 58.3 | 10 | 37 |
| QT | 0 | 0 | 1 | 8.3 | 1 | 3.7 |
| Otra | 0 | 0 | 1 | 8.3 | 1 | 3.7 |

Abreviaturas: FLIPI, índice pronóstico para linfoma folicular; LDH, lactato deshidrogenasa; RT, radioterapia; R-QT, Rituximab-Quimioterapia

Conclusiones: Este estudio retrospectivo unicéntrico sugiere que la actitud expectante podría ser también una alternativa válida para pacientes con linfoma folicular en estadios tempranos (excepto para II bulky) y no solamente para estadio III o IV. La SLP no mejoró con el tratamiento, incluso con esquemas que incluían Rituximab. Sin embargo, es necesario, un estudio prospectivo y aleatorizado en estos casos para obtener evidencias más concluyentes.

PC-231

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS DEL LINFOMA FOLICULAR EN ANCIANOS (>70 AÑOS) EN LA ERA RITUXIMAB: ANÁLISIS RETROSPECTIVO MULTICÉNTRICO DEL GRUPO ESPAÑOL DE LINFOMAS Y TRASPLANTE AUTÓLOGO DE MÉDULA ÓSEA (GELTAMO)

Alcoceba Miguel, Magnano Laura, Alonso-Álvarez Sara, Andrade-Campos Marcio, Rodríguez Guillermo, Sancho Juan Manuel, Mercadal Santiago, Salar Antonio, García-Pallarols Francesc, Arranz Reyes, Terol María José, Rodríguez Antonia, González de Villambrosía Sonia, Antelo Beatriz, López Lourdes, Monsalvo Silvia, Novelli Silvia, De Cabo Erik, Infante María Stefania, Pardal Emilia, Canales Miguel, González Marcos, Martín Alejandro, López-Guillermo Armando, Caballero M Dolores

Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO)

Introducción: El linfoma folicular (LF) es el linfoma indolente más frecuente, con una mediana de diagnóstico de 60 años. A pesar de afectar hasta al 25% de pacientes mayores de 70 años, no existen estrategias estandarizadas para este grupo de pacientes con mayor fragilidad y comorbilidad, disponiéndose de poca información sobre las características de la enfermedad y su pronóstico.

Objetivos: Describir las características clínicas, tratamiento y evolución clínica de LF >70 años en una serie retrospectiva de pacientes del Grupo Español de Linfomas (GELTAMO).

Métodos: Se incluyeron un total de 1802 pacientes diagnosticados de LF (grado I, II y IIIa) entre 2002 y 2012 en 19 centros españoles del Grupo GELTAMO. De ellos, 451 (25%) tenían más de 70 años al diagnóstico.

Resultados: La mediana de seguimiento de la serie fue de 6 años. En el grupo de pacientes con LF >70 años hubo un predominio de mujeres (61% vs 52%, p<0.001), histología 3a (23% vs 16%, p=0.002), β2microglobulina elevada (50% vs 27%, p<0.001) y un FLIPI de alto riesgo (48% vs 26%, p<0.001) en comparación con LF <70 años. Respecto al tratamiento, en LF >70 años hubo una mayor incidencia de pacientes en estrategia “esperar y ver” (13% vs 7%) o que recibieron un tratamiento paliativo (9% vs 1%, p<0.001). En los casos que recibieron tratamiento con intención curativa se observó menor empleo de adriamicina (42% vs 62%, p<0.001) y fludarabina (5% vs 21%, p<0.001) que en LF <70 años. Sin embargo, cuando se analizó la eficacia del régimen R-CHOP, la tasa de respuesta fue la misma (78%) en ambos grupos de edades. Además, aunque lógicamente la supervivencia global a 5 (70% vs 89%) y 10 años (47% vs 80%, p<0.001), fue significativamente inferior en el grupo de LF>70 años, la mortalidad debida al linfoma fue similar en ambos grupos.

Tabla 1. Características basales en función de la edad.

| Variable | <70 años n=1286 (75%) | ≥70 años n=435 (25%) | P value |
|----------------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Sexo mujer | 664 (52%) | 263 (61%) | 0.0007 |
| Grado histológico | | | 0.002 |
| 1-2 | 955 (84%) | 276 (77) | |
| 3a | 185 (16%) | 83 (23) | |
| Ann Arbor | | | NS |
| I-II | 295 (23%) | 110 (26%) | |
| III | 234 (18%) | 75 (18%) | |
| IV | 738 (58%) | 239 (56%) | |
| FLIPI | | | 1.0x10 ⁻¹⁸ |
| 0-1 (Bajo riesgo) | 459 (41%) | 77 (20%) | |
| 2 (Riesgo intermedio) | 376 (33%) | 126 (32%) | |
| 3-5 (Alto riesgo) | 291 (26%) | 189 (48%) | |
| B2-microglobulina elevada | 292 (27%) | 181 (50%) | 5.3x10 ⁻¹⁵ |
| Estrategia primera línea | | | 6.3x10 ⁻²² |
| Observación (W&W) | 93 (7%) | 55 (13%) | |
| Paliativo | 8 (1%) | 38 (9%) | |
| Curativo | 1177 (92%) | 340 (79%) | |
| con Rituximab | 866 (73%) | 262 (69%) | NS |
| con Adriamicina | 733 (62%) | 158 (42%) | 6.2x10 ⁻¹² |
| con Fludarabina | 250 (21%) | 18 (5%) | 6.5x10 ⁻¹⁴ |
| Respuesta a primera línea | | | 1.3x10 ⁻¹² |
| RC | 938 (79%) | 243 (65%) | |
| RP | 198 (17%) | 81 (21%) | |
| No respuesta / PGR | 46 (4%) | 51 (14%) | |
| Transformación | 81 (6%) | 25 (6%) | NS |

Conclusiones: Los pacientes con LF >70 años al diagnóstico presentan frecuentemente características clínicas desfavorables, recibiendo un tratamiento diferente que los LF <70 años debido a una mayor fragilidad. Sin embargo, dado que la eficacia de los regímenes quimioterápicos es similar independientemente de la edad del paciente, es necesario incluir índices de comorbilidad (i.e. CIRS), que permitan identificar aquellos subsidiarios de recibir tratamiento estándar.

PC-232

PRONÓSTICO EN LINFOMA FOLICULAR TRANSFORMADO AL DIAGNÓSTICO EN LA ERA RITUXIMAB

Alonso-Álvarez Sara, Alcoceba Miguel, Magnano Laura, Andrade-Campos Marcio, Rodríguez Guillermo, Sancho Juan Manuel, Mercadal Santiago, Salar Antonio, García-Pallarols Francesc, Arranz Reyes, Terol María José, Rodríguez Antonia, González de Villambrosía Sonia, Antelo Beatriz, López Lourdes, Monsalvo Silvia, Novelli Silvia, De Cabo Erik, Infante María Stefania, Pardo Emilia, Canales Miguel, González Marcos, Martín Alejandro, López-Guillermo Armando, Caballero M Dolores

Grupo Español de Linfoma y Transplante Autólogo de Médula Ósea (GEL-TAMO)

Introducción: Diferentes estudios han analizado el impacto de la trans-

formación histológica (TH) de linfoma folicular (LF) a linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) en la supervivencia del LF en la era rituximab. Sin embargo, la relevancia pronóstica de si dicha transformación se produce al diagnóstico del LF (*composite* o LF transformado *de novo*, dn-LFt) o a lo largo de la evolución del mismo, es escasa.

Objetivos: Analizar las características clínicas al diagnóstico y la supervivencia desde la transformación en un periodo de 5 años (SDT) en un grupo de pacientes con dn-LFt, en comparación con los LF que desarrollaron transformación histológica (LFt) en el mismo periodo de seguimiento a lo largo de la evolución.

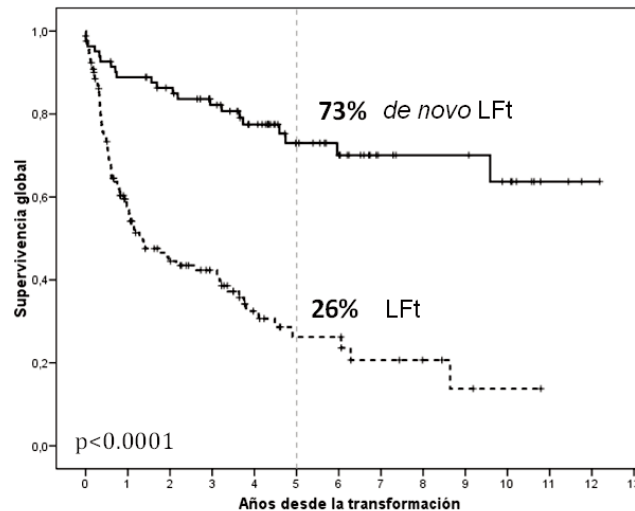


Figura 1.

Tabla 1. Características clínicas dn-LFt vs. LFt en el momento de la transformación.

| Variable | LFt n=140 | de novo LFt (LF+LDCBG) n=84 | P value |
|----------------------------------|--------------|-----------------------------------|-----------------------|
| Sexo mujer | 72 (51%) | 50 (60%) | 0.14 |
| Edad, mediana (rango) | 66 (35-93) | 64 (18-89) | 0.15 |
| Ann Arbor | | | 0.09 |
| I-II | 15 (13%) | 18 (24%) | |
| III | 23 (20%) | 15 (20%) | |
| IV | 76 (67%) | 41 (55%) | |
| FLIPI | | | 0.5 |
| 0-1 (Bajo riesgo) | 5 (15%) | 17 (23%) | |
| 2 (Riesgo intermedio) | 7 (21%) | 18 (24%) | |
| 3-5 (Alto riesgo) | 21 (64%) | 39 (53%) | |
| B2-microglobulina elevada | 47 (59%) | 24 (38%) | 0.009 |
| Primera línea tras TH | | | 6.2x10 ⁻¹¹ |
| Paliativo | 7 (5%) | 4 (5%) | |
| Curativo | 123 (95%) | 79 (95%) | |
| R-CHOP / R-CHOP-like | 58 (47%) | 73 (92%) | |
| R-ESHAP / R-GEMOX | 52 (42%) | 0 | |
| Otros | 13 (11%) | 6 (8%) | |
| Respuesta a primera línea | | | 8.6x10 ⁻⁶ |
| RC | 45 (39%) | 55 (70%) | |
| RP | 23 (20%) | 14 (18%) | |
| No respuesta / PGR | 48 (41%) | 9 (12%) | |

Métodos: Se incluyen dos poblaciones de pacientes diagnosticados entre 2002-2012 en 19 centros españoles del Grupo GELTAMO provenientes del estudio GEL-LFT-2014-01, en el que se reclutaron un total de 1877 pacientes: i) dn-LFt (n=84); ii) diagnóstico inicial de LF (grados I, II y IIIa) que sufrieron transformación histológica a LBDCG (n=140).

Resultados: Las características clínicas de los dn-LFt fueron similares a las descritas en LFt en el momento de la transformación, con la excepción de una mayor incidencia de B2microglobulina elevada (59% vs 38%, p<0.01; Tabla 1) en los pacientes con dn-LFt. La supervivencia desde la

transformación (SDT) fue superior en dn-LFt que en LFt (73% vs 26%, $p < 0.0001$; Figura 1A). Las variables que influyeron en una mayor SDT en dn-LFt fueron alcanzar respuesta completa (RC) tras la primera línea de tratamiento en el momento de la transformación (79% vs 33%, $p < 0.001$) y FLIPI de bajo riesgo (100% vs 58%, $p = 0.009$). En el análisis multivariante únicamente la RC a primera línea (HR 9.5, 95% CI: 2.9-31.3) mantuvo esta asociación. En el grupo de LFt, alcanzar RC (47% vs 5%, $p < 0.001$; Figure 1B), pero no FLIPI de bajo riesgo (40% vs 27%, $p = 0.2$) influyeron en la SDT.

Conclusiones: Los pacientes con dn-LFt presentan mejor SDT que aquellos que desarrollan transformación tras un diagnóstico inicial de LF, siendo decisiva la respuesta al tratamiento de primera línea en el momento de la transformación en ambos grupos. Es de destacar que el FLIPI, a pesar de no ser el índice estándar para evaluar linfomas agresivos, permite estratificar los dn-LFt.

PC-233

BENDAMUSTINA-RITUXIMAB EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR EN RECAIDA EXPUESTOS PREVIAMENTE A RITUXIMAB. EXPERIENCIA EN SIETE HOSPITALES ESPAÑOLES DEL GRUPO GELTAMO

Soler Juan-Alfonso¹, Sanchez-Gonzalez Blanca², Navarro Maria Belen³, Novelli Silvana⁴, Mercadal Santiago⁵, Perez-Ceballos Elena⁶, Kelleher Nicolas⁷, Martinez Montserrat⁸, Asensio Antoni⁹

¹Hospital Universitari Parc Tauli Sabadell, ²Hospital del Mar. Barcelona, ³Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid, ⁴Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, ⁵ICO. Hospital Duran i Reynals. Bellvitge, ⁶Hospital Universitario Morales Messeguer. Murcia, ⁷ICO. Hospital Josep Trueta. Girona, ⁸Hospital Universitari Parc Tauli. Sabadell, ⁹Hospital Sant Camil. Sant Pere de Ribes

Introducción: El Linfoma folicular (LF) presenta un curso caracterizado por recaídas y respuestas cada vez más cortas a los diferentes tratamientos. En los pacientes en primera recaída tras inmunoterapia, no refractarios a rituximab, no existe un tratamiento de rescate estándar. La asociación de bendamustina-rituximab (BR) ha mostrado una elevada eficacia y una excelente tolerancia en pacientes tratados previamente con y sin rituximab.

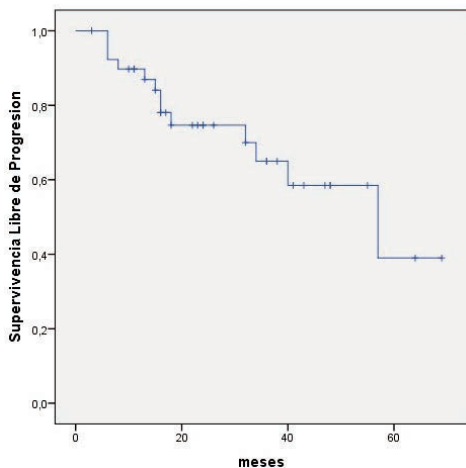


Figura 1.

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad del uso de bendamustina en combinación con rituximab en un grupo de pacientes con linfoma Folicular, accediendo al mismo mediante el procedimiento de uso compasivo.

Métodos: Análisis retrospectivo de pacientes con LF en recaída tratados con BR en 7 hospitales españoles. El estudio fue aprobado por el CEIC de referencia y de cada Centro participante.

Resultados: 41 pacientes fueron válidos para análisis. **Características:** 70% varones con una media de edad 62 años (30-87). ECOG=2 en un 95% de los casos, 73,2% estadios III-IV y FLIPI =3 en el 48%. Masa Bulky en un 13% de los pacientes, LDH y $\beta 2$ -microglobulina aumentada en un 12% y 41,2% respectivamente y afectación de médula ósea en un 60%. El 68% había recibido solo un tratamiento previo, con una media de 1,7 (1-5) y el más frecuente fue CHOP-R en 66%. Todos los pacientes habían recibido rituximab previamente y solo 3 pacientes (7,3%) podían

considerarse refractarios. Todos los pacientes recibieron BR (B-90mg/m² D1-2, R-375mg/m² D1). Mediana de ciclos 5,1 (1-6). Se usó soporte con G-CSF en el 27,5% de los ciclos. Un 42% realizó mantenimiento con rituximab tras obtener una RC o RP. **Respuesta:** La tasa global de respuesta fue del 95,1% (65,8% RC-RCi/29,3% RP). Con una mediana de seguimiento de 25 meses (6-92) la duración de la respuesta fue de 41,9 m (32,8-51,1) y la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 57m (27,4-86,5) (fig. 1) sin verse afectada ni por el numero de tratamientos previos (1 vs =2) ($p = 0,69$) (fig. 2), ni por la edad (<70 vs =70) ($p = 0,9$). Los pacientes que recibieron mantenimiento con rituximab tras BR presentaron una mediana de SLP significativamente más larga que sin (32 vs na) ($p = 0,004$) (fig. 3). **Toxicidad:** No se registró ningún éxito relacionado con el tratamiento. Un 42% y 36,6% de los pacientes registraron neutropenia y trombopenia G3-4 respectivamente, aunque sólo 2 pacientes presentaron neutropenia febril que requirió ingreso. Un 43% realizó profilaxis con cotrimoxazol y se registraron 3 infecciones oportunistas (1 infección por *P jirovecii* en un paciente sin profilaxis).

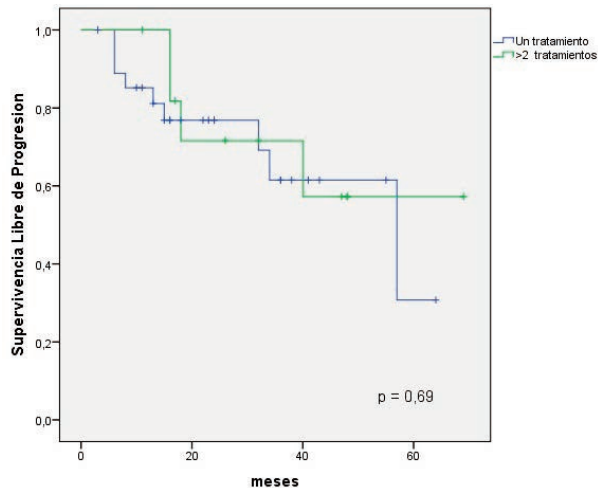


Figura 2.

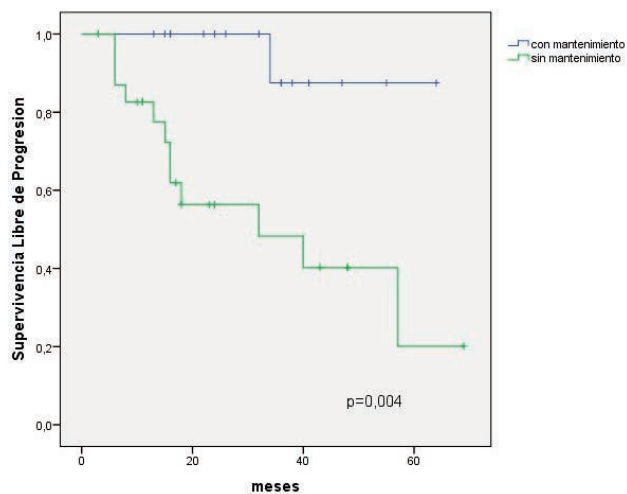


Figura 3.

Conclusiones: En esta serie de pacientes con LF en recaída, BR muestra una gran eficacia y un buen perfil de seguridad en pacientes multitratados y expuestos a rituximab, independientemente de la edad y tratamientos previos.

PC-234

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON RADIOINMUNOTERAPIA (RIT) CON 90Y- IBRITUMOMAB-TIUXETAN (ZEVALIN®) MEDIANTE LOS CRITERIOS DE DEAUVILLE (CLASIFICACIÓN DE LUGANO)

Lievano Segundo Paola¹, Andrade-Campos Marcio², García-Erce José

Antonio³, Baringo Teresa¹, López-Gómez Luis⁴, Giraldo Castellano Pilar⁵

¹S^o Medicina Nuclear HU Miguel Servet, ²Unidad de Investigación Traslacional HU Miguel Servet. IIS Aragón, CIBER enfermedades raras CIBERER, ³H San Jorge. Huesca, ⁴S^o Hematología H Royo Villanova, ⁵Unidad de Investigación Traslacional HU Miguel Servet. IIS Aragón, CIBER enfermedades raras CIBERER, FEHHA

Introducción: Para poder valorar la respuesta precoz se hizo necesario encontrar una forma de valorar el grado de disminución de la actividad de ¹⁸F-FDG, y con esto el grado de respuesta. Se han usado métodos cuantitativos y semicuantitativos, actualmente se ha consensuado el uso de los criterios de Deauville (clasificación de Lugano) para interpretar los hallazgos de la ¹⁸F-FDG-PET/TC en la valoración de la respuesta de tratamiento en linfoma. Esta clasificación ha sido validada aunque todavía no se ha extendido su uso en nuestro medio.

Métodos: 120 pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin de línea B han sido tratados con RIT con ⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetan en nuestro centro. La media de edad fue de 59.7 años (31-86), ECOG 0-1 (94.4%). 44 pacientes con LNH-folicular (78.6%), 2 LNH-Manto (3.6%) y 7 LNH-DCCB (12.5%). 54.5% presentaba estadio IV. El 90.7% habían recibido =2 líneas previas de tratamiento. La media de seguimiento fue 53.1 meses (IC 95% 12; 145). La indicación de RIT fue consolidación en primera línea en 31 (57.4%) y 23 (42.6%) en recaída/refractoriedad. La evaluación de la respuesta a las 12 semanas se ha realizado mediante PET, TC y PET/TC (criterios de IWG-2007). Posteriormente se ha realizado una re-evaluación retrospectiva de los estudios PET/TC disponibles mediante los nuevos criterios de respuesta de Lugano en un subgrupo de 54 pacientes. Las variables fueron tasa respuesta global (TRG), supervivencia libre de recaída de la enfermedad (SLR) y supervivencia global (SG).

Resultados: Mediante los criterios de IWG-2007 se observó una TRG de 98.2%, 50 pacientes (92.6%) presentaron RC, 3 RP (5.4%) y 1 NR (1.9%). Según los criterios de Lugano, la TRG: 50 pacientes RC (puntuación 1-3) (92.6%) y 4 pacientes RP (puntuación 4-5) (7.4%). Teniendo en cuenta la presencia de masa residual, mediante los criterios de Deauville presentaron RC 46 (85.2%) y enfermedad residual (puntuaciones de 4-5 o de masa con la puntuación de 3): 8 (14.8%). Durante el seguimiento 13 pacientes (24.1%) presentaron recaída. 10 clasificados como RC por IWG-2007 y 7 por Deauville, presentado un mayor valor predictivo negativo. La SLR media: 109.6 meses (IC del 95%: 94.8; 124.4) mediana no alcanzada. Sin embargo, para los pacientes clasificados como RC (puntuaciones 1-3 por Deauville, la media de SLR fue de 117.1 meses (102.2 - 132.0), mediana no alcanzada y de 40.7 meses (16.4 - el 65.2), mediana de 16 (6.2 - 25.7) meses para las otras puntuaciones (Figura 1). Durante el seguimiento fallecieron 8 pacientes, 5 de ellos después de 55 o más meses después de la terapia RIT y 7 en relación con la enfermedad.

Conclusiones: Con estos datos se puede afirmar el papel pronóstico que tiene la escala de Deauville. Ha sido más restrictiva al informar RC, mejorando la exactitud en el 7.4% y permitiendo diferenciar el subgrupo de peor pronóstico en la cohorte. La exploración ¹⁸F-FDG-PET/TC se ha convertido en el patrón de oro en la evaluación de la respuesta, los criterios de Deauville mejoran la precisión y seguimiento de los pacientes.

PC-235

LINFOMA B DE ALTO GRADO CON REORDENAMIENTO DE MYC Y BCL2 Y/O BCL6, LINFOMA B DE ALTO GRADO, NOS Y LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES, NOS MYC+: EXPERIENCIA DEL GRUPO GELTAMO

González de Villambrosia Sonia¹, Batlle Ana¹, Bastos Mariana², Gayoso Cruz Jorge, Alonso Álvarez Sara³, Martín Alejandro³, García-Noblejas Ana⁴, Arranz Reyes, Insunza Andrés¹, Colorado Mercedes¹, Piris Miguel Ángel¹, Montes-Moreno Santiago¹, Conde Eulogio¹

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, ²Hospital General Universitario Gregorio Marañón, ³Hospital Universitario de Salamanca, ⁴Hospital Universitario de La Princesa

Introducción: Los linfomas B de alto grado, NOS, Linfomas B de alto grado con reordenamiento de MYC y BCL2 y/o BCL6 y Linfomas B difuso de células grandes, NOS MYC+, constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que ha sido reconocido en la actualización de la Clasificación WHO 2016 para las Neoplasias linfoides. Aunque la información es preliminar parece que su incidencia es baja, presentan un comportamiento clínico agresivo con afectación extranodal, estadios avanzados

y una alta tasa de recaída tras los esquemas de tratamiento convencionales de primera línea.

Objetivos: Analizar los casos diagnosticados como LBDCG, NOS MYC+, Linfomas B de alto grado con presencia de reordenamientos de MYC [8q24] y BCL2 [18q21] y/o BCL6 [3q27] y Linfomas B de alto grado, NOS.

Métodos: Estudio retrospectivo de 4 (5.7%) LBDCG, NOS MYC+, 30 (42.9%) Linfomas B de alto grado con reordenamiento de DH/THL: 23 DHL (18 MYC+/BCL2+ y 5 MYC+/BCL6+) y 7 THL MYC+/BCL2+/BCL6+ y 36 (51.4%) Linfomas B de alto grado, NOS.

Resultados: La mediana de edad fue de 64 años (rango, 20-86), 83% de los pacientes presentaban estadios avanzados, y el 90,1% un índice pronóstico internacional >2. El 20% (n=9) presentaban historia previa de linfoma indolente y un 11,4% afectación de SNC. Se detectó la presencia de reordenamiento de MYC, BCL2 y BCL6 en el 80,4%, 52,9% y 30,6% respectivamente. La histología detectada fue de LBDCG en el 32.9% y de célula intermedia (BCLU) en el 64,3%. El tratamiento recibido fue R-CHOP (50%), BURKITTMAb (24%), R-Hyper-CVAD/MA (5.7%), R-EPOCH (4.3%) y Otros (11,4%). La distribución de los tratamientos no se realizó de forma uniforme, tratándose con esquemas de alta intensidad más frecuentemente los casos con histología BCLU vs LBDCG (84% vs 12%, P=0.027). Con una mediana de seguimiento de 13 meses, la SLE y SG a los 2 años fue del 41% y 52%, respectivamente. No se encontraron diferencias en el grado de respuesta, SLP y SG atendiendo a los tratamientos recibidos. En los pacientes que obtuvieron respuesta completa tras tratamiento inicial no se detectaron diferencias de SLP en los pacientes con trasplante autólogo en primera respuesta completa (n=8) frente a los que no (n=25), 50% vs 75%, P=0.181. En el análisis univariante, la presencia de reordenamiento aislado de MYC vs DHL/THL y el reordenamiento de BCL2 se asociaron a una peor SLP y el reordenamiento de MYC a peor SG. La presencia de LDH elevada, afectación extranodal >2, IPI elevado y ausencia de RC tras tratamiento de 1ª línea fueron variables asociadas a una peor SLP y SG.

Conclusiones: Confirmamos el pronóstico adverso de los casos con diagnóstico de "linfomas B de alto grado, NOS" y "Linfomas B de alto grado con reordenamiento de MYC, BCL2 y/o BCL6" independientemente de la utilización de esquemas de alta intensidad. Son necesarios estudios futuros orientados a la búsqueda de opciones terapéuticas más eficaces.

PC-236

ANÁLISIS DEL IMPACTO DEL ORIGEN CELULAR (CENTRO GERMINAL VS NO-CENTRO GERMINAL) Y EXPRESIÓN DE BCL2 EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON LDCG-B

Monter Anna, Novelli Silvana, Caballero Ana Carolina, Mozos Ana, Espinosa Iñigo, Sierra Jordi, Briones Javier

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción: En el LDCG-B la determinación del origen celular (centro germinal vs no CG) por inmunohistoquímica puede tener impacto en la supervivencia, si bien no se ha confirmado en todas las series.

Objetivos: Evaluar la SG y el TLP de los LDCG-B tratados con el esquema rituximab-CHOP en nuestro centro, en función de la clasificación según el origen celular (CG vs no CG) y la expresión de bcl-2.

Material: se analizaron retrospectivamente los datos de los pacientes diagnosticados de LDCG-B y tratados con el esquema R-CHOP en nuestro centro entre 2005 y 2014 (n=175). Se evaluó la SG y el TLP a 5y 10 años en función de la célula de origen de LDCG-B, evaluado por IHQ y clasificado según el algoritmo de Hans, y de la co-expresión de BCL2 y BCL6 (doble expresión-DE), ambos por IHQ. El punto de corte de la positividad de ambas proteínas fue =30%. Si sólo expresaba una proteína o ninguna se catalogó de no-DE. El análisis se realizó con el método de Kaplan-Meier y el nivel de significación estadística asumido fue del 5% (p<0,05).

Resultados: La mediana de seguimiento de la población fue de 38 meses (0-125 meses). La SG a los 5 años fue del 65.3% y a los 10 años del 60.4%. El TLP a los 5 años fue del 65.1% y a los 10 años del 60.4%. El origen celular fue estudiado en 136 casos: 56.6% se clasificaron como CG y 43.4% no-CG. La SG a los 5 años en el grupo CG (n=77) fue del 65.5% y en el no-CG (n=59) del 74% (p=0.33). El TLP a los 5 años fue de 72.5% en el grupo CG y de 68.4% en los no-CG (p=0.93). Según la expresión de BCL-2 y/o BCL-6, se han clasificado los casos (n=140) como DE, si BCL-2 y BCL-6 eran positivos (40.7%), y no DE (59.3%) si eran

negativos o expresaban sólo una de las dos proteínas. La SG a los 5 años en los DE fue del 59.3% y en los No DE del 75% (p=0.98). El TLP a los 5 años fue del 71.9% en los No DE y del 59.9% en los DE (p=0.61). Adicionalmente se analizó una variable compuesta de 4 categorías (origen celular y ausencia/presencia de expresión de bcl-2 y bcl-6.) La SG a los 5 años en los CG+DE (n=36) fue del 56.9%, en el CG+No-DE (n=33) del 80.9%, en el No-CG+DE (n=18) del 47.2% y en el No-CG+No-DE (n=40) del 73.9% (p=0.5). El TLP a los 5 años en CG+DE (n=34) fue del 67.4%, la del CG+No-DE (n=30) del 79.5%, en el No-CG+DE (n=18) del 35% y en el No-CG+No-DE (n=38) del 74.7% (p=0.65).

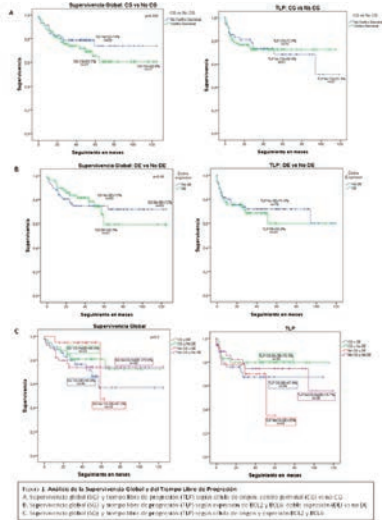


Figura 1.

Tabla 1.

| Tabla 1. Características de la población: | |
|--|-------------|
| Género | n=175 |
| Masculino | 90 (51.4%) |
| Femenino | 85 (48.6%) |
| Edad | n=175 |
| < 60 años | 81 (46.3%) |
| ≥ 60 años | 94 (53.7%) |
| Célula de origen: Centro Germinal vs No Centro Germinal | n=136 |
| No CG | 59 (43.4%) |
| CG | 77 (56.6%) |
| Linfoma extranodal primario | n=174 |
| Sí | 48 (27.6%) |
| No | 126 (72.4%) |
| Afectación extranodal | n=175 |
| Sí | 98 (56.1%) |
| No | 82 (46.9%) |
| Inmunohistoquímica | n=140 |
| ninguna | 20 (14.3%) |
| BCL-2 | 30 (21.4%) |
| BCL-6 | 38 (27.1%) |
| BCL-2 y BCL6 (doble expresión) | 57 (40.7%) |
| Síntomas B | n=173 |
| Sí | 60 (34.7%) |
| No | 113 (65.3%) |
| Masa "bulky" | n=172 |
| Sí | 52 (30.2%) |
| No | 120 (69.8%) |
| β-2- microglobulina (mg/L) | n=160 |
| Normal | 42 (26.3%) |
| Elevada | 118 (73.8%) |
| LDH (U/L) | n=174 |
| Normal | 72 (41.4%) |
| Elevada | 102 (58.6%) |
| Biopsia de médula ósea | n=174 |
| Infiltrada | 22 (12.6%) |
| No infiltrada | 146 (83.9%) |
| No practicada | 6 (3.4%) |
| Estadio (Ann Arbor) | n=174 |
| I | 36 (20.7%) |
| II | 41 (23.6%) |
| III | 25 (14.4%) |
| IV | 72 (41.4%) |
| IPI agrupado | n=174 |
| 0-1 (Bajo) | 56 (32.2%) |
| 2 (Intermedio bajo) | 37 (21.3%) |
| 3 (Intermedio alto) | 51 (29.3%) |
| 4-5 (Alto) | 30 (17.2%) |
| Subtipos y expresión de proteínas | n=127 |
| CG y DE | 36 (28.3%) |
| CH y no DE | 33 (26%) |
| No CG y DE | 18 (14.2%) |
| No CG y No DE | 40 (31.5%) |

Conclusiones: Los resultados de eficacia de los pacientes tratados con R-CHOP en nuestro centro son comparables a los resultados obtenidos en otras series más numerosas. La determinación del origen celular no

tiene impacto en la supervivencia de nuestra serie, si bien, se detecta una tendencia hacia una supervivencia menor en los pacientes con LDCGB con doble expresión

PC-237

DIAGNÓSTICO INTEGRADO EN EL LINFOMA DE CÉLULA B DE ALTO GRADO "DOBLE/TRIPLE HIT"

Domínguez Muñoz M Ángeles¹, Morales Camacho Rosario¹, Vargas María Teresa¹, Caballero Velázquez Teresa¹, Bernal Ruiz Ricardo¹, Borrero Martín J²

¹UGC de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío/V. Macarena, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/CSIC/Universidad de Sevilla, ²Servicio Anatomía Patológica Hospital Universitario Virgen del Rocío

Introducción: Los linfomas de célula B, inclasificables, con características intermedias entre linfoma difuso de células grandes B (LDCG-B) y Linfoma de Burkitt (LB) (OMS 2008) serán renombrados en la próxima clasificación OMS 2016 como "linfomas de célula B de alto grado". Son linfomas agresivos con características morfológicas y genéticas de ambos linfomas pero no pueden incluirse en ninguna de estas categorías. Dentro de este grupo se encuentran los "linfomas doble hit" y "triple hit", según presenten translocación de *c-MYC* y de *BCL-2* o/y *BCL6*, respectivamente. El pronóstico es pobre y el abordaje terapéutico más apropiado no ha sido definido.

Tabla 1.

| Pacientes N=4 | Estadio | Infiltración SNC | Citometría | | Citología | FISH | Reordenamiento |
|---------------|---------|------------------|------------|----|------------------------|------------|--|
| | | | CD19 | ++ | | | |
| 1 | IV-B | Sí (recaída) | CD38 | + | Variante blástica | Doble Hit | <i>IgH/c-MYC</i> y <i>IgH/BCL-2</i> |
| | | | CD20 | - | | | |
| | | | CD22 | - | | | |
| | | | CD79a | - | | | |
| | | | CD10 | + | | | |
| | | | CD19 | + | | | |
| 2 | IV-B | Sí (recaída) | CD38 | + | Variante blástica | Triple Hit | <i>IgH-BCL-2</i> , reordenamiento de <i>BCL-6</i> y de <i>c-MYC/no-IgH</i> . |
| | | | CD20 | + | | | |
| | | | CD22 | + | | | |
| | | | CD79a | + | | | |
| | | | CD10 | + | | | |
| | | | CD19 | + | | | |
| 3 | IV-B | Sí (recaída) | CD38 | + | Morfología Burkitt | Doble Hit | <i>BCL-2</i> con <i>IgH</i> y <i>c-MYC/no-IgH</i> |
| | | | CD20 | + | | | |
| | | | CD22 | + | | | |
| | | | CD79a | + | | | |
| | | | CD10 | +d | | | |
| 4 | IV-B | No | CD19 | + | Morfología linfomatosa | Doble Hit | <i>BCL-2</i> con <i>IgH</i> y <i>c-MYC/no-IgH</i> |

Tabla 2.

| N=4 | Tratamiento 1ª línea | Respuesta | Tratamiento 2ª línea | Respuesta | Tratamiento 3ª línea | Respuesta | Éxito | Causa |
|-----|----------------------|-----------|----------------------|-----------|----------------------|-----------|-------|------------|
| 1 | Burkimab-08 | NR | ESHAP | NR | FLAG-IDA | NR | Sí | Progresión |
| 2 | R-maxiCHOP | NR | Burkimab-08 | NR | BAM | NR | Sí | Progresión |
| 3 | R-CHOP | NR | | | | | Sí | Progresión |
| 4 | R-CVP | NR | | | | | Sí | Progresión |

Objetivos: Describir las características citológicas, citométricas, histológicas, citogenéticas y FISH, así como presentación clínica, tratamiento y pronóstico en pacientes diagnosticados de "linfomas doble y triple hit".

Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo de 4 pacientes diagnosticados de linfomas "doble y triple hit" entre 2013-2016. El diagnóstico se realizó a través de biopsia ganglionar, tejido extraganglionar o medular. El estadio se realizó siguiendo la clasificación de Ann- Arbor. El estudio citológico se clasificó como LB, LDCG-B o variante "blástica". El estudio inmunofenotípico se realizó en un citómetro FACS-Canto II (BD) y analizado con el software Infinicyt (Cytognos). El diagnóstico de doble o triple hit se realizó mediante sondas dual fusión y/o Break Apart (BA) para los reordenamientos *c-MYC*, *BCL2* y *BCL6*.

Resultados: La mediana de edad al diagnóstico fue de 55 años (40-79). Las características de los pacientes se describen en la tabla 1 y 2. Todos,

presentaron un estadio IV-B con un 75% de afectación del sistema nervioso central (1/4 al diagnóstico y 2/4 En la recaída). La mediana de leucocitos al diagnóstico fue de $8.2 \times 10^9/L$ (5.9- 51), hemoglobina 93g/L (82-140), plaquetas $210 \times 10^9/L$ (23-325) y LDH de 1324 U/L (746-4755). El estudio histopatológico determinó el Ki 67% con un índice de proliferación celular =50% en todos los pacientes. La citomorfología fue variable en el aspirado medular; presentándose como variante blástica (2/4), morfología linfomatosa (1/4) y morfología Burkitt (1/4). El inmunofenotipo medular fue positivo en todos los casos para CD19, CD38 y CD10 (1/4 + débil) y variable para el resto de los marcadores (CD79a, CD20 y CD22). El reordenamiento “doble hit” fué observado en 3/4 pacientes, el reordenamiento *IgH/c-MYC* y de *IgH/BCL-2* (1/4), *BCL-2* con *IGH* y *c-MYC/no-IGH* (2/4). La translocación triple hit solo fue observada en un paciente con *IgH-BCL-2*, reordenamiento de *BCL-6* y de *C-MYC/no-IGH*. Todos fueron tratados con quimioterapia en primera línea (RmaxiCHOP, Burkimab, R-CHOP, R-CVP) con progresión en (4/4), rescatándose en 2 pacientes con 2º ó 3ª línea de tratamiento no alcanzando en ningún caso la RC y siendo éxitos el 100% de la cohorte; con una mediana de supervivencia de 6.5 meses (3-13 meses) siendo la causa principal de muerte la progresión de la enfermedad.

Conclusiones: Los linfomas doble hit y triple hit pueden ser erróneamente catalogados debido a su dificultad diagnóstica por su variabilidad inmunofenotípica, genética y morfológica. En nuestra experiencia, presentan un comportamiento muy agresivo, con muy mal pronóstico a corto-medio plazo, por lo que se requiere un diagnóstico integrado incluyendo la realización de FISH para reordenamientos de *c-MYC*, *BCL2* y *BCL6* para una correcta catalogación de linfoma doble o triple hit.

PC-238

ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE VALIDACIÓN DE ÍNDICE PRONÓSTICO R-IPI Y DE EFICACIA EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL DE PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES TRATADOS HOMOGÉNEAMENTE CON R-CHOP

Plaza Meneses C, Yuste Platero M, Arquero Portero T, Zheng B, Pérez Sáenz MA, Prieto Pareja E, Villaescusa de la Rosa T, López Lorenzo JL, Lobo Samper F, Llamas Sillero P, Córdoba Mascuñano R

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Introducción: El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), Representa el 80% de los linfomas agresivos y el 30-35% de todos los Linfomas no Hodgkin (LNH) en el adulto. Es el linfoma más frecuente en la edad adulta, seguido del linfoma folicular. La edad mediana en el momento del diagnóstico es de unos 70 años y con un predominio en el sexo masculino. Se trata de una neoplasia potencialmente curable, aunque con el esquema R-CHOP-21 se consiguen porcentajes de curación aproximadamente de un 60%. El resto de pacientes que recaen pueden beneficiarse de varios tratamientos de rescate y consolidaciones con quimioterapia de altas dosis.

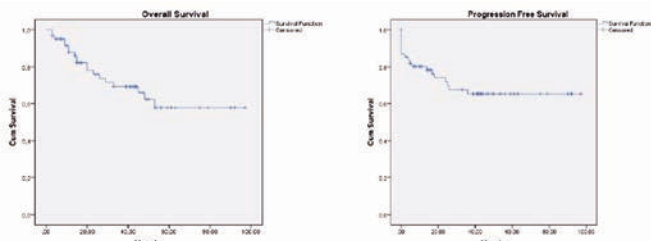


Figura 1.

Métodos: Se han recogido datos de pacientes diagnosticados de LBDCG en nuestro centro entre los años 2007-2015, y tratados homogéneamente con el esquema R-CHOP-21. Se han excluido otras histologías de LNH agresivos y pacientes tratados con otros esquemas de quimioterapia. Analizamos datos de supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP), estratificando a los pacientes por grupos de riesgo establecidos, de acuerdo al índice pronóstico R-IPI. Se analizaron datos analíticos no incluidos en el R-IPI para ver su posible impacto en SG y SLP.

Resultados: Se han analizado un total de 62 pacientes, 36 hombres (58%) y 27 mujeres (42%), con una media de edad de 64 años al diagnóstico. En nuestra serie destacan 46 pacientes (74%) que alcanzan respuesta completa, 10 (16%) con recaídas, 6 (9%) con enfermedad

refractaria. De grupo de las recaídas/refractoriedad (26%) a primera línea, 7 consiguen respuesta completa (25%) con tratamiento de rescate. La SG y SLP a los 5 años en toda la serie es de 62% y 67% respectivamente. Los pacientes los estratificamos en cuanto al R-IPI, obteniendo 16, 31 y 15 divididos en bajo, intermedio y alto riesgo respectivamente. En cuanto al R-IPI y SLP se obtienen 85, 65 y 31 meses en los grupos de bajo, intermedio y alto riesgo ($p=0.044$). Y la media de SG según el R-IPI es de 33 meses en el alto riesgo, y 69 y 76 meses en los grupos de medio y bajo riesgo respectivamente ($p=0.15$). Se analizaron datos analíticos que han demostrado alguna utilidad pronóstica en otros estudios como la albumina, filtrado glomerular, y anemia (<10gr/dl Hb) al momento del diagnóstico, ninguno de estos datos demostraron estadísticamente que afecten la SG o la SLP en nuestra serie.

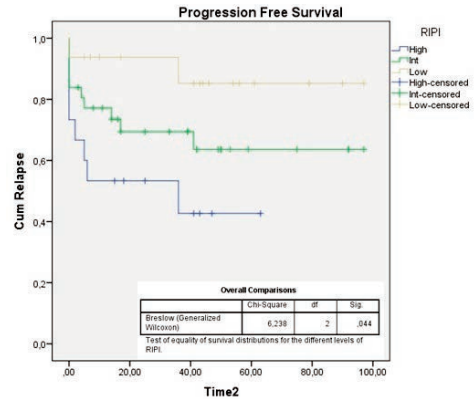


Figura 2.

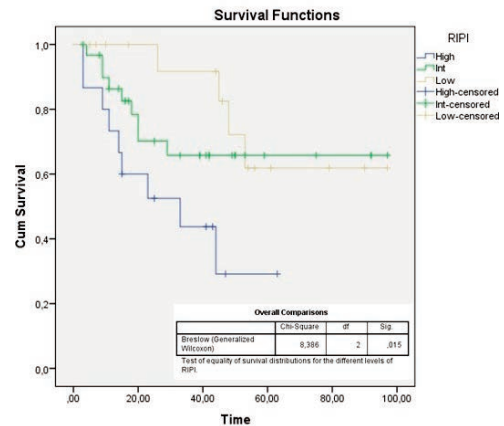


Figura 3.

Conclusiones: En nuestros LBDCG se observan curvas de SG y SLP similares a las descritas en la literatura. Se ha validado la escala R-IPI para SLP en pacientes tratados homogéneamente en nuestra serie de pacientes en nuestra práctica clínica habitual. En nuestra serie en supervivencia global no se han obtenido diferencias con significación estadística, quizás en parte por el bajo tamaño muestral. R-IPI no ha sido capaz de discriminar a los pacientes de riesgo bajo y de riesgo intermedio en nuestra serie y se necesitarán otros factores pronósticos que nos permitan separar ambos subgrupos.

PC-239

LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE EN PACIENTES JÓVENES DE ALTO RIESGO AIPI 2-3: SUPERVIVENCIA TRAS TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON R-CHOP

Salas Gay Maria Queralt¹, Domingo Domenech Eva¹, Mercadal Vilchez Santiago¹, Paredes Henao Claudia Viviana¹, Oliveira Ramos Ana Carla¹, De la Banda Ledrado Esmeralda², Climent Esteller Fina, Aguilera Ramos Carmen¹, Encuentra Marti Maite¹, Fernandez de Sevilla Alberto¹, Sureda Balari Anna¹, González Barca Eva Maria¹

¹ICO Hospitalet, ²Hospital Universitario de Belvitge

Introducción: El pronóstico del linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) ha mejorado de manera significativa desde la adición del Rituximab (R) a los regímenes de quimioterapia, alrededor del 70% de los pacientes sobreviven a largo plazo. No hay un estudio aleatorizado que compare la quimioterapia con Rituximab-quimioterapia en los pacientes jóvenes de alto riesgo, pero se suele utilizar la combinación R-CHOP como en el resto de pacientes. El objetivo de éste trabajo es estudiar de manera retrospectiva las características clínicas y la supervivencia de los pacientes diagnosticados de LBDCG menores de 60 años con aPI 2-3 tratados uniformemente con R-CHOP.

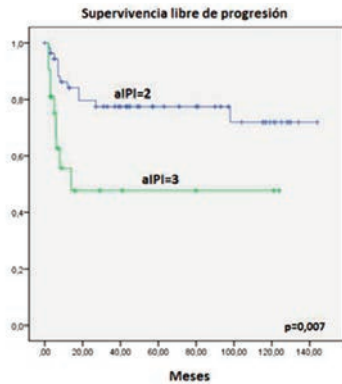


Figura 1.

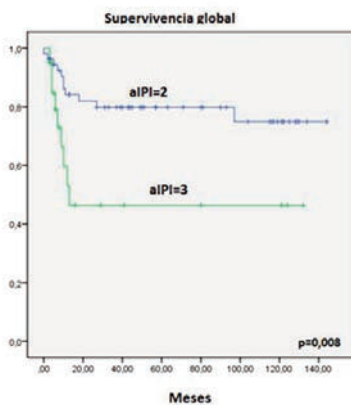


Figura 2.

Métodos: Entre 2004 a 2015 se diagnosticaron 339 pacientes de LBDCG en nuestro centro, 76 (22,4%) eran <60 años con un aPI de 2-3. La supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP) se analizaron con el método de Kaplan Meier y se compararon con el test de log-Rank. Los factores pronósticos se analizaron mediante el test de regresión de Cox.

Resultados: Las características clínicas de serie los 76 pacientes se reflejan en la *Tabla 1*. Los regímenes administrados fueron: 70 (92%) R-CHOPx6-8 ciclos, 3 (3,9%) R-Bortezomib-CAP. 3 R-BURKIMAB. Diecisiete (22,3%) recibieron profilaxis intratecal y 9 (11,8%) radioterapia sobre masas voluminosas. Diez (13,1%) no completaron el tratamiento: 3 por toxicidad, 6 por progresión. Se evaluaron con PET/TAC 51(67,1%) casos. La respuesta por intención de tratamiento fue: RC 54 (71,1%) RP 4 (5,3%), progresión 14 (18,4%) en 4 (5,2%) no evaluable. Con una mediana de seguimiento de 34 meses la SLP fue del 65% y la SG de 67,8%. Los pacientes con aPI 2 tuvieron una SLP del 71,9% y los pacientes con aPI3 del 41,9% (p=0,007). La SG fue del 74,8% y del 41,9% respectivamente (p=0,008). La HR para progresión en pacientes con aPI3 respecto a los de aPI2 fue de 3,64 (IC 95% 1.3-10.1, p=0,01). De los 21 pacientes que progresaron o recayeron, 18 (85,7%) recibieron tratamiento con intención curativa (13 R-ESHAP, 3 MTX-ARAC, 1 R-DHAP 1 BURKIMAB). Solamente 3 (16,6%) pacientes consiguieron una respuesta adecuada (2RC y 1RP) para la realización de un trasplante autólogo. La mediana de SLP de los pacientes que progresaron tras tratamiento de primera línea fue de 2 meses (IC95% 0-4.6) y de SG de 3 meses (IC95% 1.7-4.2).

Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas y biológicas al diagnóstico de los pacientes analizados.

| Características clínicas y biológicas al diagnóstico | N | Porcentaje (%) |
|---|---------|----------------|
| Total pacientes | 76 | 100 |
| Edad | | |
| Mediana | 49 años | |
| Rango | 22-60 | |
| Sexo | | |
| Varón | 40 | 52,6% |
| Mujer | 36 | 47,4% |
| ECOG | | |
| 0-1 | 55 | 72,4 |
| 2-4 | 21 | 27,6 |
| Estadio Ann Arbor | | |
| I | 3 | 3,9 |
| II | 7 | 9,2 |
| III | 13 | 17,1 |
| IV | 53 | 69,7 |
| Enfermedad voluminosa (masa >5 centímetros) | | |
| SI | 49 | 64,5 |
| NO | 27 | 35,5 |
| Afectación sistema nervioso central | | |
| SI | 1 | 1,3 |
| NO | 75 | 98,7 |
| Infiltración de la médula ósea | | |
| SI | 66 | 86,8 |
| NO | 10 | 13,2 |
| Elevación de LDH | | |
| SI | 19 | 25 |
| NO | 57 | 75 |
| Fenotipo | | |
| Centro germinal | 31 | 40,8 |
| Fenotipo activado | 16 | 21,1 |
| No documentado | 29 | 38,2 |
| aPI | | |
| 2 | 55 | 72,4 |
| 3 | 21 | 27,6 |

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. LDH: Lactato deshidrogenasa. aPI: Índice pronóstico internacional ajustado por edad.

Conclusiones: Del tratamiento con 6 ciclos de R-CHOP es efectivo para pacientes jóvenes con un aPI2, pero es claramente insuficiente para pacientes con aPI3, para los que se precisa con urgencia regímenes alternativos. Solamente un pequeño porcentaje de pacientes que fracasan a primera línea son rescatados con los tratamientos actuales. Es imprescindible que se diseñen ensayos clínicos con nuevos fármacos contra dianas terapéuticas especialmente para la población de muy alto riesgo.

PC-240

EECC PARA EVALUAR LA SEGURIDAD DE RITUXIMAB SUBCUTÁNEO EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES O LINFOMA NO-HODGKIN FOLICULAR

García Muñoz Ricardo¹, Quero Blanco Cristina², Pérez Persona Ernesto³, Domingo García Abel⁴, Pérez López Cristina⁵, Villaescusa de la Rosa María Teresa⁶, Martínez Castro Ana Margarita⁷, Rodríguez Calvillo Mercedes⁸, Sánchez Tauler Rocío⁹, Panizo Santos Carlos¹⁰

¹Complejo Hospitalario San Millán - San Pedro, Logroño, ²Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, ³Hospital De Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz, ⁴Hospital General de Granollers, Barcelona, ⁵Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, ⁶Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, ⁷Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, ⁸Hospital de Navarra, Pamplona, ⁹Roche Farma, Madrid, ¹⁰Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona

Introducción: Se espera que la administración de rituximab subcutáneo (SC) proporcione beneficios importantes y clínicamente significativos, en términos de tolerancia. El objetivo del estudio fue evaluar la incidencia de reacciones asociadas con la administración (RAA) tras múltiples dosis de rituximab SC.

Métodos: Ensayo clínico abierto, no controlado fase IIb, multicéntrico, realizado en pacientes adultos con diagnóstico de linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) CD20+ o linfoma no-Hodgkin folicular (LF) CD20+ grado 1, 2 ó 3ª que ya hubieran recibido al menos una dosis completa de rituximab intravenoso (IV) durante el periodo de inducción o mantenimiento y se prevé que continúen con el tratamiento. Se presentan resultados del análisis intermedio.

Resultados: Se analizaron 140 pacientes [edad (mediana y rango): 61,6 (51,4-69,7) años; mujer: 53,6%; ECOG grado 0: 78,6%] con diagnóstico de DLBCL y FL en 20,7% y 79,3%, respectivamente. Tras una mediana de 19,9 (18-21,6) meses en seguimiento, 131 pacientes [DLBCL: 26 (89,7%); FL: 105 (94,6%)] presentaron al menos uno de los 901 acontecimientos adversos (AAs) registrados. Los más frecuentes: eritema (n=37; 26,4%), neutropenia (n=31; 22,1%) y astenia (n=27; 19,3%). 34 pacientes [DLBCL: 11 (37,9%); FL: 23 (20,7%)] registraron 63 AA graves, en los que no fue necesario realizar ninguna acción (66,6%) y la mayoría de los AAs se resolvieron (80,6%). Un total de 75 pacientes [DLBCL: 11

(37,9%); FL: 64 (57,7%)] presentaron al menos un AA relacionado (RA) con rituximab. De éstos, 22 pacientes [DLBCL: 3 (10,3%); FL: 19 (17,1%)] presentaron al menos un RA grado =3 y un paciente presentó una RA grado 5. La RA más frecuente fue eritema (26,4%). 67 (47,9%) pacientes [DLBCL: 10 (34,5%); FL: 57 (51,4%)] presentaron al menos una de las 211 RAA de rituximab de cualquier grado, 3 (2,1%) pacientes de grado =3 y 2 (1,8%) de grado 5. Estas RAA estuvieron principalmente localizadas en el lugar de la inyección (86,3%). Eritema fue la RAA más frecuente (25%). En visita basal, el Cuestionario de Satisfacción con Rituximab-IV (RASQ-IV) reveló el 82% de los pacientes preferirían la administración de rituximab SC frente al 2,3% que preferiría IV. Y el 33% de los pacientes no sabe si recomendaría la administración de rituximab IV. En visita final, la gran mayoría de los pacientes preferiría la administración SC frente a IV (96,7% vs 1,6%). Y el 79% de los pacientes recomendaría la administración de rituximab SC a otro paciente.

Conclusiones: La administración de rituximab SC fue en general bien tolerada con un perfil de seguridad aceptable. Además, la gran mayoría de los pacientes prefirió la administración de rituximab SC frente a IV. Estudio financiado por Roche Farma S.A.

PC-241

RITUXIMAB SUBCUTÁNEO EN LINFOMAS NO-HODGKIN B: EXPERIENCIA CLÍNICA EN UN SOLO CENTRO

Sánchez-González Blanca, Ferraro Mariana P, García-Pallarols Francesc, Torres Elena, Calafell Montserrat, Gale Carmen, Gimeno Eva, Abella Eugenia, Blat Rosa, Salar Antonio

Hospital del Mar

Introducción: Rituximab forma parte de la terapia estándar para linfomas no-Hodgkin B (LNH-B). Se ha desarrollado una formulación subcutánea (SC) que permite administrarlo en una inyección en unos 5-7 minutos. El perfil de seguridad de rituximab SC determinado en los estudios SparkThera (BP22333) y SABRINA (BO22334) fue similar al de la formulación intravenosa (IV), excepto por aumento de reacciones cutáneas en la zona de administración. Estas reacciones adversas consistieron en eritema, prurito, endurecimiento y dolor en la zona de inyección, generalmente grado 1/2. Rituximab SC ha sido recientemente aprobado en nuestro país para linfoma folicular (LF) y linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) tanto en combinación con quimioterapia (QT) como en mantenimiento (MT).

Objetivos: Identificar las indicaciones más frecuentes de rituximab SC en pacientes (pts) con LNH-B y evaluar el perfil de seguridad en la práctica clínica habitual en nuestro centro.

Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes al inicio de rituximab SC

| | |
|---|-----------------|
| Tipo de linfoma | |
| Linfoma folicular | 18 (67%) |
| Linfoma difuso de células grandes B | 5 (18%) |
| Otros LNH-B | 4 (15%) |
| Sexo | |
| Varones | 6 (30%) |
| Mujeres | 19 (70%) |
| ECCO (performance status) | |
| 0-1 | 26 (96%) |
| 2 | 1 (4%) |
| Ciclos de rituximab IV previos, mediana | 12 (rango 1-30) |
| Administraciones de rituximab SC | 45 |
| Con quimioterapia (R-CHOP) | 8 (18%) |
| Mantenimiento | 37 (82%) |
| Efectos adversos (EA) | |
| EA tempranos y/o tardíos | 15 (33%) |
| EA tempranos | 11 (24%) |
| EA tardíos | 11 (24%) |

Métodos: LNH-B tratados consecutivamente con rituximab SC a partir de enero 2016 (fecha de autorización por el Ministerio de Sanidad). Tratamiento con rituximab SC (1400mg) junto con QT o MT. Se evaluaron los efectos adversos (EAs) relacionados con la administración de rituximab SC, gravedad, momento de aparición, necesidad de tratamiento y evolución posterior. Los EAs se evaluaron a los 15 min (EA temprano) y a las 24 horas (EA tardío) de la administración.

Resultados: Se identificaron 27 pts con LNH-B tratados con rituximab SC. Características: ver tabla. Como indica la ficha técnica, todos los pacientes habían recibido rituximab IV antes de comenzar con las inyecciones de rituximab SC. Número de administraciones SC: 45; mediana de infusiones por paciente: 2 (1-4). Mediana de tiempo desde la premedicación hasta la infusión de rituximab SC: 45 min (5-90). Seis pts estaban anticoagulados con acenocumarol. El 33% de las administraciones presentaron algún EA. Se observó EA temprano en el 24% de las administraciones, el 50% de los mismos siguieron presentes a las 24 h, todos menos uno fueron de grado 1/2 y cedieron sin tratamiento. Tipo de EA temprano: eritema en la zona de inyección indoloro (7), eritema doloroso en la zona de inyección (2), mareo (1) y celulitis (1) grado 3 que requirió tratamiento antiinflamatorios y antibiótico. Cinco casos presentaron EA tardío sin presentar EA temprano: eritema (4) y prurito zona inyección (1). El 80% de los EAs aparecieron en la primera inyección de rituximab SC y no ocurrieron en inyecciones posteriores. No hubo asociación entre la aparición de los EAs con el tiempo transcurrido entre premedicación a la inyección de rituximab SC ni tampoco con la toma de acenocumarol.

Conclusiones: Nuestro estudio muestra que la administración de rituximab SC se asocia a EAs, principalmente cutáneos locales, de carácter leve y que generalmente se resolvieron espontáneamente y sin tratamiento. Observamos una menor incidencia de EAs que en los estudios de registro, posiblemente relacionada con la experiencia del personal de enfermería de nuestro centro. Nuestro estudio apoya la seguridad de la formulación SC de rituximab en la práctica clínica habitual reduciendo el tiempo de estancia en hospital de día.

PC-242

RITUXIMAB-BENDAMUSTINA EN PACIENTES FRÁGILES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

Martínez Moya María Dolores¹, Solano Ramos Fernando¹, Ustariz Moneo María Isabel¹, Pico Rico Lorena²

¹Hospital Nuestra Señora Del Prado, ²Hospital General Universitario De Al-bacete

Introducción: El tratamiento de primera y segunda línea en pacientes ancianos o frágiles con Linfoma B de células grandes difuso sigue siendo objeto de controversia. Los esquemas tipo R-CHOP en sus distintas variantes, aunque tienen una tasa de respuestas razonable presentan una toxicidad en muchos casos inaceptable, lo que implica cambios de dosis o suspensión de líneas de tratamiento. Los esquemas de segunda línea tipo R-ESHAP o R-ICE son todavía más tóxicos. El esquema R-Bendamustina ha demostrado su efectividad y su tolerancia en pacientes con linfoma Indolente pero existen pocos estudios en casos con LCGDB. En este contexto nos hemos planteado analizar de forma retrospectiva la experiencia clínica de nuestro servicio en pacientes frágiles con linfoma B de células grandes en segunda línea.

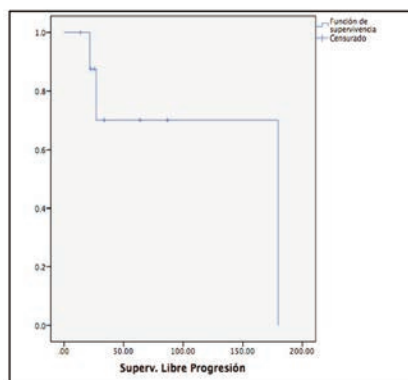


Figura 1.

Métodos: Análisis observacional y retrospectivo de pacientes mayores o frágiles diagnosticados de LBDCG en recaída/refractarios/intolerancia a primera línea tratados con Rituximab-Bendamustina en un Hospital General. El rituximab fue administrado a dosis de 375mg/m² y Bendamustina a dosis de 90mg/m². El análisis estadístico ha sido realizado con SPSS.

Resultados: Analizamos 9 pacientes con LBDCG en recaída/refractario, no candidatos a trasplante, tratados con R-Bendamustina desde octubre 2011 hasta mayo 2016. El 55.6% de eran mujeres y el 44.4% hombres. Con una mediana de edad 68 años (52-85). El 11.1% tenían un IPI de 2, el 66.7% tenía un IPI de 3 y el 22.2% un IPI de 4, el cual no resulta estadísticamente significativo para la supervivencia libre de progresión (SLP) en el análisis estadístico. La mediana de ciclos recibidos fue 6 (2-6), un paciente fue refractario a tratamiento por lo que sólo recibió 2 ciclos y otro sólo recibió 5 ciclos debido a la toxicidad hematológica e infecciosa. La tasa de respuestas globales y completas fue del 89%. La media de SLP fue de 133 meses (IC 95% 66 y 201 meses) (imagen1). Con una Supervivencia global media de 133 meses (IC 95% 80 y 187 meses) (imagen 2). Sin alcanzarse hasta la fecha la mediana de SLP y SG. La tolerabilidad fue aceptable, sólo 1 paciente tuvo que discontinuar tratamiento tras 5 ciclos por toxicidad, a pesar de lo cual alcanzó RC.

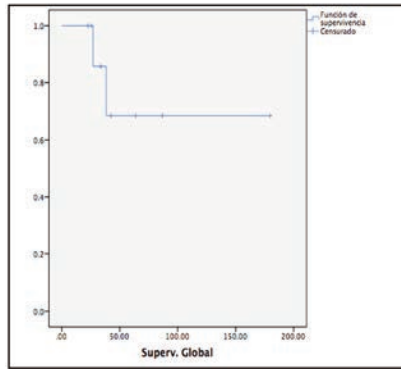


Figura 2.

Conclusiones: Hay pocos estudios que evalúen la repuesta al tratamiento de R-Bendamustina en 1ª línea o en recaída. La mayoría de los estudios publicados son series retrospectivas con escaso número de pacientes. En estos se obtienen una tasas de respuestas globales que van desde el 33% al 63%, con diferentes dosis de Bendamustina (90mg/m² vs 120mg/m²) y con distinta frecuencia de administración (21 vs 28 días). En nuestro estudio la tasa de respuestas globales es muy superior a los datos publicados, pudiendo estar en relación con el escaso número de sujetos incluidos. En conclusión R-Bendamustina parece ser un régimen adecuado en 1ª-2ª línea para pacientes frágiles o ancianos, con una tasa de respuestas y toxicidad aceptable, aunque se precisan de ensayos clínicos para confirmarlo.

PC-243

RESULTADOS DEL PROTOCOLO R- MINICHOP EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON LINFOMAS NO HODGKIN B. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Martínez-Geijo Román Carla, Velázquez Kennedy Kyra, García Vela Jose Antonio, López Jiménez Francisco Javier

Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: El envejecimiento de la población supone un reto en el tratamiento del cáncer, cuya incidencia aumenta con la edad. En algunos subtipos de linfomas no Hodgkin B (LNH-B) de alto grado, como el linfoma difuso de células grandes (LDCGB), la edad media de presentación se encuentra por encima de los 70 años (1). Esta cohorte de pacientes se caracteriza por presentar una alta prevalencia de comorbilidades y una menor tolerancia a los tratamientos habituales, lo que resulta en su exclusión de la mayoría de ensayos clínicos dificultando la extrapolación de resultados a esta población (2). Se ha planteado la posibilidad de aplicar dosis reducidas de quimioterapia en estos pacientes con el objetivo de disminuir la toxicidad sin comprometer la eficacia (1,3). En este estudio unicéntrico retrospectivo hemos analizado nuestra experiencia con el esquema R-miniCHOP en pacientes de edad avanzada con LNH-B.

Métodos: Este protocolo se empleó en 11 pacientes, con una media de seguimiento de 15 meses, desde abril/2014 hasta abril/2016. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) se estimó empleando el método de Kaplan-Meier. El impacto de los diferentes parámetros clínico-demográficos se analizó con el test de Log Rank y Breslow para análisis univariante, y la regresión de Cox para el multivariante.

Se empleó la T de Student para estudiar la correlación entre días de ingreso y parámetros clínicos y analíticos.

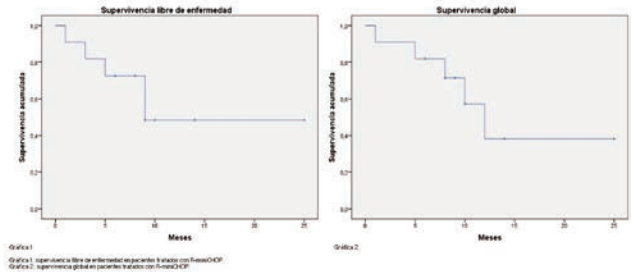


Figura 1.

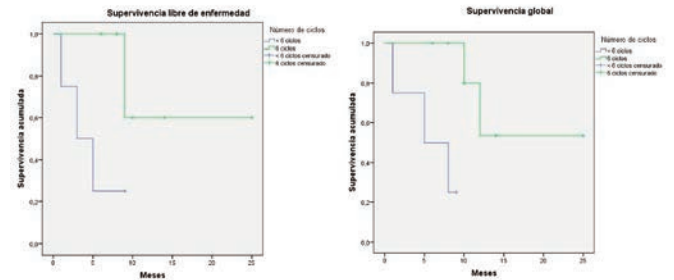


Figura 2.

Resultados: La media de edad al diagnóstico fue de 78 años (± 5), con un ratio h:m de 0.57:1. El diagnóstico más frecuente fue el LDCGB, contando un 73% de los casos. El 90% de los pacientes presentaba al menos una comorbilidad. 7/11 pacientes (64%) presentaban un ECOG entre 0 y 2, encontrando un ECOG máximo de 3 en el 36% restante. El 54% presentaba un estadio avanzado (III-IV) al diagnóstico. 7/11 pacientes completaron 6 ciclos de tratamiento: 4 alcanzaron RC (de ellos, 3 presentaron enfermedad estable en reevaluación tras 3er ciclo), 1 presentó RP, 1 progresó y otro está pendiente de reevaluación. Los pacientes que recibieron <math>< 6</math> ciclos obtuvieron peores **Resultados:** 1 RC, 2 RP y 1 fallecimiento. La SLE a los 12 meses fue de 48%, mientras que la SG fue de 38%. La administración de 6 ciclos de tratamiento se asoció a una ventaja en SLE/SG frente a recibir menos de 6 ciclos ($P < 0.05$), confirmándose con el análisis multivariante ajustado a ECOG, estadiaje y comorbilidades. Ningún otro parámetro clínico o analítico se asoció a peor pronóstico. El 54% de los pacientes precisaron al menos un ingreso durante el tratamiento, con una estancia media de 13 días. La neutropenia febril fue el motivo más frecuente. Un total de cinco pacientes fallecieron durante el seguimiento, tres por complicaciones infecciosas y dos por progresión.

Conclusión: El esquema R-miniCHOP constituye una alternativa de tratamiento segura en pacientes ancianos. Los resultados en nuestro centro difieren de los descritos en la literatura, probablemente debido al mayor grado de comorbilidad y peor situación basal de nuestros pacientes.

PC-244

EXPERIENCIA EN ANCIANOS CON EL ESQUEMA R-MINI-CHOP PARA EL TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN AGRESIVOS

De Ramón Ortiz Carmen, Monsalve Mónica, Díaz Bolívar Muñoz Ana, Gómez Pilar, López de la Guía Ana, Baltasar Patricia, Jiménez Yuste Víctor, Canales Miguel

Hospital Universitario La Paz

Introducción: El 40% de los LNH agresivos ocurren en pacientes mayores de 70 años. A pesar de ello la experiencia es muy limitada. Los resultados del grupo francés (Peyrade et al, Lancet Oncol 2011) con el esquema R mini-CHOP en mayores de 80 años sugiere que una proporción sustancial de casos se puede curar y recomiendan este tratamiento como estándar en este grupo de pacientes. El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar nuestra experiencia con el empleo de este régimen en pacientes ancianos con linfoma agresivo.

Métodos: Se han analizado de forma retrospectiva en nuestro centro los pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin (LNH) agresivo, mayores de 70 años, tratados con el esquema R-mini-CHOP (rituximab 375mg/m², ciclofosfamida 400mg/m², doxorubicina 25mg/m², vincristina 1mg, Prednisona 60mg/día) desde agosto de 2010 a diciembre de 2015.

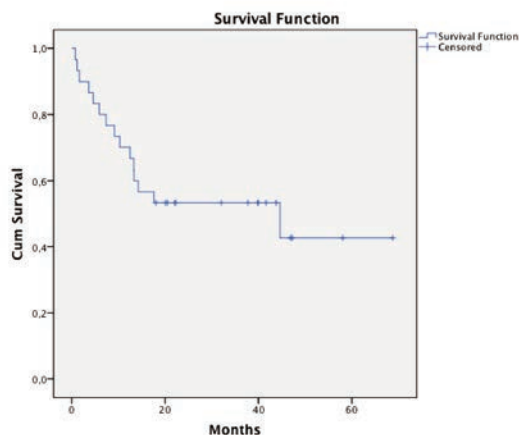


Figura 1.

Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

| Características | n = 30 |
|------------------------|-------------------|
| Edad, mediana | 81,5 años (73-91) |
| Mujer | 18 |
| Comorbilidades | |
| • Cardiovascular | 15 |
| • VHB | 4 |
| • VHC | 3 |
| • Neoplasia previa | 6 |
| Histología | |
| • Difuso célula grande | 25 |
| • Manto | 2 |
| • Burkitt | 3 |
| Estadios III-IV | 21 |
| IPI | |
| • Bajo | 3 |
| • Intermedio/bajo | 4 |
| • Intermedio/alto | 5 |
| • Alto | 18 |

Resultados: Se han incluido 30 pacientes, que han recibido al menos un ciclo de tratamiento. Sus características se resumen en la tabla 1, destacando el mal pronóstico con una mediana de edad de 81,5 años, las comorbilidades asociadas y el IPI alto. La mediana de ciclos de tratamiento fue de 6 (1-8), la mitad de los pacientes recibieron 6 ciclos. En nueve pacientes se administró prefase (Vincristina 1mg y/o Prednisona). Cuatro pacientes recibieron radioterapia. La toxicidad más frecuente fue hematológica (anemia grado 2 y neutropenia afebril grado 3), ocurriendo durante el primer ciclo de tratamiento, solo se produjo una muerte por toxicidad del tratamiento (neutropenia grado 4 y sepsis). En 7 pacientes se retrasó al menos un ciclo por toxicidad. La proporción de respuestas globales fue de 63,3%, de las cuales el 68,4% fueron completas. Once pacientes progresaron durante el tratamiento, con muerte de todos salvo uno, que alcanzó respuesta parcial tras rescate con R-GEMOX (5 ciclos). Un paciente falleció por otra causa (hemorragia arterial por trauma). Durante el seguimiento se han presentado 7 recaídas con una media de duración de la respuesta de 19 meses. Con una mediana de seguimiento de 20 meses, la mediana de supervivencia global es de 44,61 meses (gráfica 1).

Conclusiones: El régimen R-mini-CHOP representa un esquema eficaz y seguro en esta población de pacientes, confirmando así la experiencia previa del grupo francés. La toxicidad observada en el primer ciclo indica la necesidad de administrar prefase en todos los casos.

PC-245

RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES MAYORES DE 80 AÑOS CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES

Zapata Bautista Rocio, Palma Vallellano Antonio, Skiredj Yasmina,

Rodríguez Rodríguez Juan Nicolas, Gómez Correcha Karoll, Gil Espárraga Encarnación, Ramírez García Susana, Ruíz Cobo Maria Antonia, Vázquez-Pastor Jiménez Isabel

Hospital Juan Ramón Jiménez

Introducción: El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) constituye el 35% de todos los casos de linfoma no Hodgkin. La incidencia aumenta con la edad siendo de 0,3/100 000/año entre los 35-39 años a diferencia de los 26,6/100 000/año entre los 80-84 años. Más del 50% de los pacientes con LDCGB son mayores de 60 años, lo cual constituye un factor pronóstico englobado en el índice pronóstico internacional (IPI) que determina la supervivencia de estos pacientes. Diversos estudios han puesto de manifiesto que la supervivencia del anciano con LNH no depende solo de las características clínicas de la enfermedad sino del peso clínico de las comorbilidades asociadas y de la utilización de un tratamiento adecuado. El desarrollo de nuevas pautas de quimioterapia en los últimos años ha permitido aumentar la supervivencia en este grupo de pacientes.

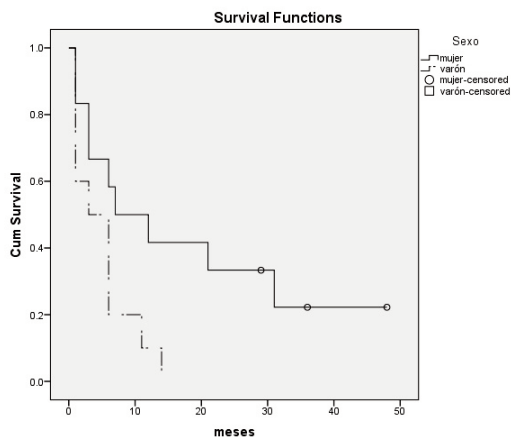


Figura 1.

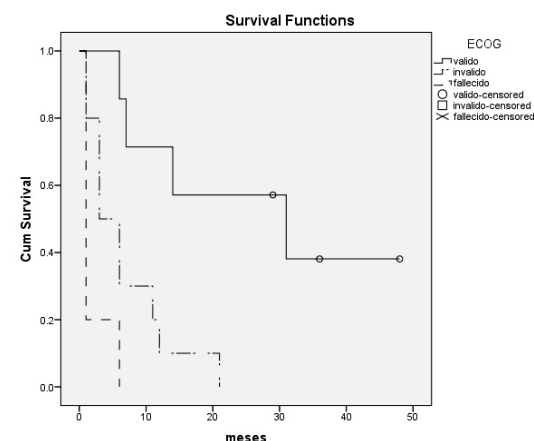


Figura 2.

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes mayores de 80 años diagnosticados de LBDCG entre el 2009 y 2015. Evaluamos factores pronósticos como son ECOG, LDH, estadio Ann-Arbor, comorbilidad y síntomas B como variables independientes así como a la respuesta al tratamiento administrado y la aplicación del test chi-cuadrado para evaluar la relación de estas con la supervivencia.

Resultados: Identificamos un total de 22 pacientes con una mediana de edad es de 83 años, siendo 2 pacientes mayores de 90 años. Por sexos 12 son mujeres (54.5%) y 10 hombres (45.5%) con una supervivencia mayor para las mujeres siendo esta diferencia significativa p=0,029. Mostraron un ECOG 0-1 el 31.8% de los pacientes y ECOG 3-4 el 68.2% con diferencia significativa para esta variable p<0.05. En cuanto al resto de variables asociadas a mal pronóstico presentaron en un 68.2% un estadio Ann-Arbor III-IV, una LDH elevada el 40.9% al igual que sín-

tomas B y un 50% de los pacientes tenían asociados enfermedades que afectaban al pronóstico vital del enfermo (cardiopatía, broncopatías...). En cuanto al tratamiento el 50% de estos pacientes fueron candidatos a terapia, ocho de ellos con R-CHOP, el resto con R-miniCHOP, COP y Rituximab más radioterapia respectivamente, en cuyo estudio se obtuvo mayor supervivencia para aquellos que habían recibido tratamiento $p < 0.05$. Han fallecido el 86.4% de los mismos con una media de supervivencia de 19 meses para los pacientes en tratamiento frente a los 3 meses de media que sobreviven los pacientes sin tratamiento.

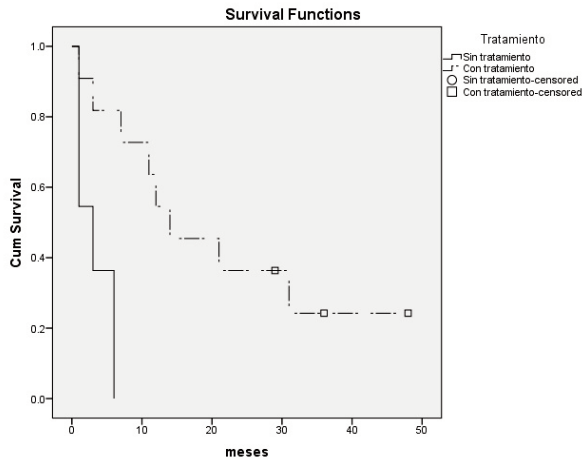


Figura 3.

Conclusiones: En nuestra experiencia, aunque la edad muy avanzada pueda ser un factor pronóstico desfavorable, situaciones como el estado basal y la posibilidad de instaurar un tratamiento adecuado constituyen los principales condicionantes de la evolución de la enfermedad.

PC-246

APLICABILIDAD DEL MIPI, MIPI REVISADO (R-MIPI) E ÍNDICE KI67-MIPI COMBINADO (MIPI-KI) COMO ÍNDICES PRONÓSTICOS EN LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO: EXPERIENCIA EN DOS CENTROS

Gimeno Vázquez Eva¹, García-Pallarols Francesc¹, Martínez-Serra Laia¹, Gutiérrez García Antonio², Bento De Miguel Leyre², Sánchez-González Blanca¹, Ferraro Rosset Mariana¹, Abella Monreal Eugenia¹, Fernández Rodríguez Concepción¹, Salar Silvestre Antonio¹

¹Servei d'Hematologia Clínica. Grup de Recerca en Neoplàsies Hematològiques - Parc de Salut Mar, ²Servicio de Hematología, Hospital Universitario Son Espases

Introducción: Desde su introducción en 2008, el MIPI se ha usado de forma rutinaria en la práctica clínica para la determinación del pronóstico en pacientes diagnosticados con Linfoma de Células del Manto (LCM). Sin embargo, este índice pronóstico (IP) fue diseñado para pacientes en estadio avanzado, en la era pre-Rituximab (R). Por este motivo, se han propuesto nuevos IP: R-IP, que incluye características clínico-biológicas de fácil aplicabilidad y recientemente MIPI-Ki, que incorpora la determinación de Ki67 (<30% vs >30%) al MIPI.

Objetivos: Comparar tres IP: MIPI, R-MIPI y MIPI-Ki en una cohorte de pacientes con LCM tratados en primera línea con inmuno-quimioterapia o quimioterapia intensiva, en términos de Supervivencia Global (SG) y Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en dos centros.

Métodos: Se analizaron de forma retrospectiva 57 pacientes (V36/M21) diagnosticados de LCM en dos centros (mediana de edad 67 años [42-88]). Mediana seguimiento: 55 meses (6-168). Tratamiento de primera línea: R-CHOP/R-EPOCH/R-HyperCVAD (n=33 / 58%), otras combinaciones con Rituximab (n=16 / 28%), otros esquemas de quimioterapia (n=8 / 14%). Se aplicaron los IP: MIPI (edad, ECOG, LDH y cifra de leucocitos), R-MIPI (edad, leucocitos LDH, infiltración de médula ósea, albumina y ECOG), y MIPI-Ki (incorpora la determinación del Ki67 al MIPI y define 4 grupos de riesgo: Bajo (MIPI bajo + Ki67<30%; Bajo-intermedio (MIPI bajo + Ki67 >30% o MIPI Intermedio + Ki67<30%), Alto-Intermedio (MIPI intermedio + Ki67>30% o MIPI alto + Ki67<30%), y Alto (MIPI alto + Ki67 >30%).

Resultados: LaSG y SLP de nuestra serie fue 43 (IC95% 36-57) y 100 (IC95% 55-NA) meses, respectivamente. La distribución de medianas de SG y SLP según MIPI, R-MIPI y MIPI-Ki se muestran en la Tabla 1. MIPI presenta una distribución balanceada del número de pacientes para cada categoría de riesgo. Por contra, en el R-MIPI sólo 1 paciente se clasifica en la categoría de bajo riesgo, por lo que se unificaron los grupos de riesgo Bajo y Bajo-Intermedio. La nueva recodificación permitió clasificar a los pacientes en 3 grupos de riesgo balanceados. Tanto R-MIPI como MIPI-Ki presentan una proporción de reclasificación de >50% de la categoría de alto riesgo del MIPI, reclasificando a una categoría de riesgo menor. Todos los IP presentan diferencias estadísticamente significativas en cuanto SG Y SLP en todos los grupos de riesgo. Evaluando los tres IP, se observa que el R-MIPI identifica un grupo de riesgo Bajo, con muy buena SG. EL MIPI-Ki identifica un grupo de riesgo Alto, con muy alto riesgo de muerte a corto plazo, aunque la prevalencia de pacientes clasificados en este grupo es baja.

Tabla 1.

| MIPI | N | SG | SLP | R-MIPI | n | SG | SLP | MIPI-Ki | n | SG | SLP |
|-----------------|----|--------|-------|-----------------------|----|--------|------|-----------------|----|--------|-------|
| Grupos riesgo | | | | Grupos riesgo | | | | Grupos riesgo | | | |
| Bajo | 24 | 128 | 53 | Bajo/ Bajo-Intermedio | 16 | NR | 61 | Bajo | 15 | 128 | 50 |
| Bajo-Intermedio | 17 | 105 | 57 | Alto-Intermedio | 15 | 37 | 28 | Bajo-Intermedio | 14 | 105 | 57 |
| Alto | 16 | 28 | 18 | Alto | 9 | 39 | 31 | Alto-Intermedio | 9 | 100 | 28 |
| | | | | | | | | Alto | 4 | 9 | 6 |
| p | | <0,001 | 0,008 | p | | <0,001 | 0,02 | p | | <0,001 | 0,001 |

Tabla 1. Distribución de los pacientes en función de los 3 IP

Conclusiones: R-MIPI es el IP que mejor clasifica a los pacientes de riesgo bajo. MIPI-Ki es el IP que mejor identifica un subgrupo de pacientes de alto riesgo, con peor SG que el grupo de alto riesgo identificado por MIPI y R-MIPI. El uso combinado del R-MIPI y MIPI-Ki pueden ser complementarios al MIPI para clasificar de forma más precisa a los pacientes con LCM.

PC-247

BENDAMUSTINA EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO: RESULTADOS PRELIMINARES DEL ESTUDIO GELTAMO RLMB-PL

García-Noblejas Ana¹, Jiménez Ubieto Ana², Cannata-Ortiz Jimena¹, Martín García-Sancho Alejandro³, Panizo Carlos⁴, Casanova María⁵, González-Lopez Tomás José⁶, Noriega Victor⁷, López Andrés⁸, Arranz Reyes¹

¹Hospital Universitario La Princesa, Madrid, ²Hospital Universitario 12 Octubre, Madrid, ³Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Salamanca, ⁴Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, ⁵Hospital Costa del Sol, Marbella, ⁶Hospital Universitario de Burgos, Burgos, ⁷Complejo Hospitalario de A Coruña, ⁸Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Introducción: El linfoma de células del manto (LCM) es un linfoma agresivo pero la mediana de edad al diagnóstico, en torno a los 67 años, imposibilita la administración de esquemas intensivos de tratamiento en la mayoría de los pacientes. La Bendamustina (B), una mostaza nitrogenada relacionada con los agentes alquilantes, ha demostrado una alta eficacia y baja toxicidad en los estudios publicados.

Objetivos: Revisión de la experiencia española del tratamiento con B en primera línea.

Métodos: Análisis retrospectivo del registro de pacientes con LCM que recibieron B sola o en combinación como primera línea de tratamiento. El estudio fue aprobado por el CEIC del hospital de referencia. El análisis fue realizado mediante SPSS 15.0.

Resultados: 26 pacientes han sido registrados. **Características** (Tabla 1): 76% varones, mediana de edad 74 años (rango 43-90 años), 81% ECOG =1, 87% Ann Arbor IV, 60% MIPI de riesgo intermedio-alto. Un 4% tenían variante blástica. El régimen empleado fue: R-B (R-375mg/m² D1, B-90mg/m² D1-2) en 61.5% de los pacientes, R-B con B-70mg/m² en

15%, B en monoterapia en un 8%, R-B-Bortezomib en 4% y R-B±Ibrutinib en 11.5%. Un paciente (4%) recibió radioterapia de consolidación, 5 (19%) mantenimiento con R y 1 (4%) fue consolidado con un auto-TPH. La mediana de ciclos administrados fue 6 (rango 1-6). Se usó soporte con G-CSF en 23% de los ciclos. *Respuesta:* La tasa global de respuesta (RG) en los pacientes evaluados (n=22) fue del 95.5%, 91% RC/RCi. *Supervivencia:* con una mediana de seguimiento de los pacientes vivos de 22 meses (rango 2-71) la SLP a los 2 años fue del 80%. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 61 meses (IC95% 0-125) sin alcanzar meseta. *Toxicidad:* No se ha registrado ningún caso de muerte relacionada con el tratamiento. En 116 ciclos administrados sólo se ha comunicado 1 casos de hospitalización por neutropenia febril.

Tabla 1.

| N= 26 | N analizada | N (%) |
|--|-------------|--|
| Sexo, ♀/♂ | 25 | 19 (76%) / 6 (24%) |
| Edad, mediana (rango) | 25 | 74 (43-90) |
| Ann Arbor III-IV | 24 | 21 (87%) |
| Síntomas B | 23 | 11 (48%) |
| ECOG 0-1 | 26 | 21 (81%) |
| LDH elevada | 25 | 10 (40%) |
| Afectación médula ósea | 26 | 8 (31%) |
| Masa Bulky (>10 cm) | 23 | 2 (9%) |
| MIFI Bajo Intermedio-alto | 20 | 8 (40%) 12 (60%) |
| Régimen empleado R-Bendamustina90 R-Bendamustina70 Bendamustina R-Bendamustina Velcade R-Bendamustina ± Ibrutinib | 26 | 16 (16.5%) 4 (15%) 2 (8%) 1 (4%) 3 (11.5%) |

Conclusiones: Nuestros resultados con Bendamustina, mayoritariamente en combinación con Rituximab, parecen confirmar la eficacia y baja toxicidad de este agente en el tratamiento del LCM. No obstante, es necesario un mayor seguimiento para confirmar la solidez de estos datos.

PC-248

RITUXIMAB DE MANTENIMIENTO EN EL LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Sanchez Quintana Ana, Notario Cristina, Marrero Carmen, Hernanz Nuria, Rios Pablo, Breña Joaquin, Gonzalez Hector, Cabello Ana, Oliva Ana, Leon Ana, Rios Mario, Figueroa Alexander¹, Hernandez Patricia, Lorenzo Yaxiraxi, Marin Alejandro, Mesa Maria Carmen
Hospital Universitario N^o S^a De La Candelaria

Introducción: El linfoma de células del manto (LCM) es una enfermedad incurable y agresiva con mal pronóstico a largo plazo. El papel del mantenimiento con rituximab está bien establecido en el linfoma folicular y parece mejorar de igual forma los resultados de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes en el LCM.

Objetivos: Analizar de forma retrospectiva la eficacia del mantenimiento con rituximab tras quimioterapia de primera o segunda línea en paciente con LCM mediante el cálculo de supervivencia global (SG) y de supervivencia libre de enfermedad (SLE).

Métodos: Analizamos 17 pacientes con LCM diagnosticados en nuestro centro entre 2001 y 2014 que recibieron mantenimiento con rituximab por uso compasivo administrado mayoritariamente cada 2 meses hasta completar dos años.

Resultados: De los 17 pacientes de nuestra muestra 16(94,1%) eran hombres con una edad media de 63 años (44-76). Como tratamiento de inducción recibieron RCHOP (n=11), RFC (n=3) e RHyperCVAD (n=3). Las terapias de rescate fueron RhyperCVAD (n=2) y RCHOP (n=2). 13 pacientes recibieron mantenimiento tras primera línea y 4 tras segunda línea de quimioterapia. 4 pacientes habían sido sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) previamente, 2 en primera línea y 2 en segunda línea. Tras el tratamiento de mantenimiento 7 pacientes mantuvieron la respuesta obtenida (6 remisiones completas (RC) y 1 remisión parcial(RP)) y 4 la mejoraron (RC con RP

previa). 5 pacientes progresaron durante el mantenimiento. La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 47 meses (IC 95% 31-62) y la mediana de supervivencia global fue de 96 meses (IC 95% 75-135) con un 85% de pacientes vivos a los 4 años.

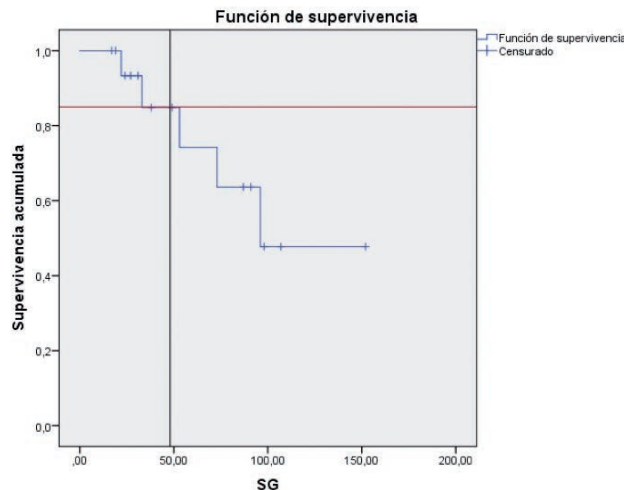


Figura 1.

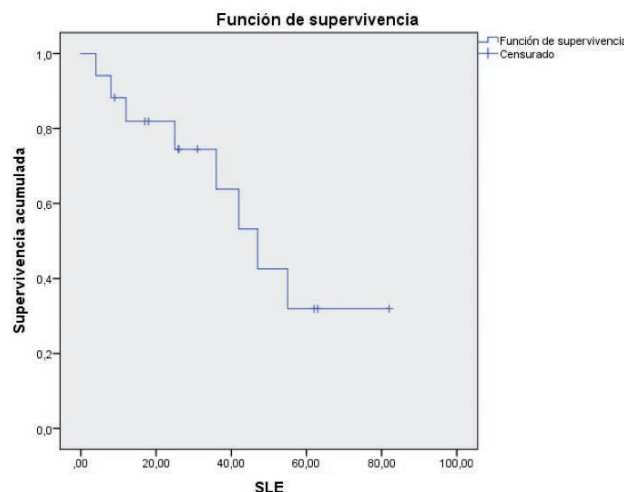


Figura 2.

Conclusiones: Aunque se trata de un grupo heterogéneo, las supervivencias observadas en nuestra serie refuerzan el uso del esquema de mantenimiento con rituximab en pacientes con diagnóstico de LCM, no solo en pacientes no candidatos a terapias agresivas sino también como consolidación en pacientes jóvenes.

PC-249

IBRUTINIB EN LINFOMA DEL MANTO EN RECAÍDA EN SNC: A PROPÓSITO DE UN CASO

Cornago Navascués Javier, García-Noblejas Moya Ana, Cannata Ortiz María Jimena, Paz Núñez Yizel Elena, Parra Caballero Pedro, Arranz Sáez María Reyes
Hospital Universitario de La Princesa

Introducción: El linfoma de células del manto (LCM) es una entidad clínicamente heterogénea de curso generalmente agresivo. Se trata de un linfoma quimio-radiosensible, pero con una corta duración de la respuesta y una mediana de supervivencia de 5-6 años. La supervivencia tras la recaída se acorta significativamente y las estrategias de rescate comunican SLP entre 10-24 meses. La infiltración del SNC comunicada se encuentra en torno al 4%. La mediana de supervivencia tras la afectación del mismo apenas alcanza los 4 meses. El Ibrutinib ha sido aprobado en el tratamiento del LCM en recidiva y es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Se trata de una paciente de 70 años de edad, diagnosticada en Enero de 2015 de LCM clásico CD5 y p53 negativo,

ciclina D1 positivo en gánglio, negativo en MO, estadio IV-A, MIPI-B de alto riesgo. Como antecedentes relevantes presentaba serología VHB positiva con replicación, que precisó profilaxis con lamivudina pre-tratamiento. Recibió de Febrero a Julio de 2015 tratamiento según el esquema Bendamustina-Rituximab, 6 ciclos (los 2 primeros sin Rituximab hasta negativización de DNA-VHB), alcanzando criterios de remisión completa en la evaluación de Septiembre 2015.

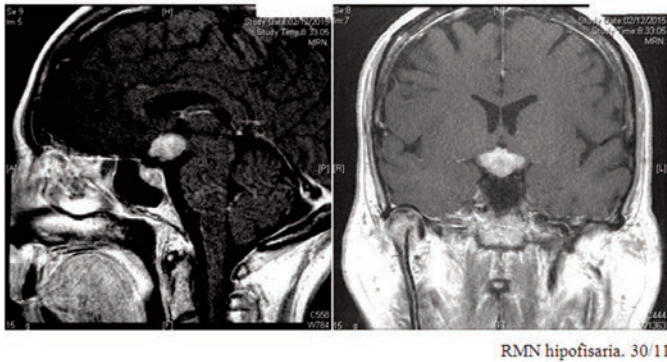


Figura 1.

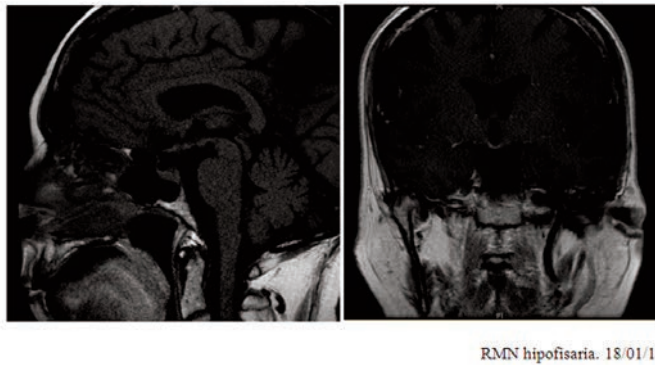


Figura 2.

Dos meses después, acude a Urgencias por historia de 15 días de evolución de astenia incapacitante, poliuria de 5 L/día y polidipsia. Al ingreso, se diagnostica de panhipopituitarismo y se inicia tratamiento específico (hidrocortisona, levotiroxina y desmopresina). Se solicitó RMN cerebral donde se objetiva una tumoración hipotalámica e infundibular de 14x19x23 mm con extensión hipofisaria (Figura 1). Ante la sospecha de recidiva se realiza estudio del LCR, que muestra 23 linfocitos/mm³ de hábito maduro, y con fenotipo B CD19+, CD5-, CD23débil, CD10- y clonalidad kappa, similar a su población de LCM original. El resto de estudio de extensión fue negativo (TC y MO). Recibió inicialmente 3 dosis quimioterapia intratecal (ITI) con mala tolerancia a las mismas y persistencia de infiltración. Debido a la información reciente (Thieblemont, Blood 2015) de la actividad del Ibrutinib en SNC y su indicación en LCM en recaída/refractarios se inició el 17 de Diciembre tratamiento con Ibrutinib a dosis estándar (560mg/día). Once días después se realizó TC cerebral donde se objetivó disminución importante de la tumoración hipotalámica descrita, confirmándose su resolución completa en RMN cerebral en Enero 2016 (Figura 2). En evaluación de Abril de 2016, permanece en respuesta radiológica y el LCR es negativo, tras nueva PL realizada durante la suspensión temporal del Ibrutinib y habiendo comprobado la ausencia de trombopatía.

Conclusiones: Este caso confirma la eficacia del Ibrutinib en el tratamiento de la afectación cerebral y meníngea del LCM. Su buen perfil de eficacia y seguridad hace que se postule como buena opción para el tratamiento de la recaída, siendo de elección en casos, que como el nuestro, tienen afectación del SNC y no son candidatos a medidas intensivas.

PC-250

ALO-TPH EN LINFOMA DE CELULAS DEL MANTO: EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PRINCESA

García-Noblejas Ana, Cannata-Ortiz Jimena, Cornago Javier, Alegre

Adrián, Figuera Angela, Arranz Reyes

Hospital Universitario La Princesa, Madrid

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH), es en la actualidad el único tratamiento curativo en el linfoma de células del manto (LCM). Sin embargo, la mediana de edad de estos pacientes y la morbi-mortalidad del procedimiento hace que esta estrategia siga enmarcada dentro del campo de lo experimental. En el Hospital Universitario de la Princesa, se indica alo-TPH de intensidad reducida en primera recaída en pacientes candidatos hasta 70 años. En este abstract comunicamos nuestra experiencia.

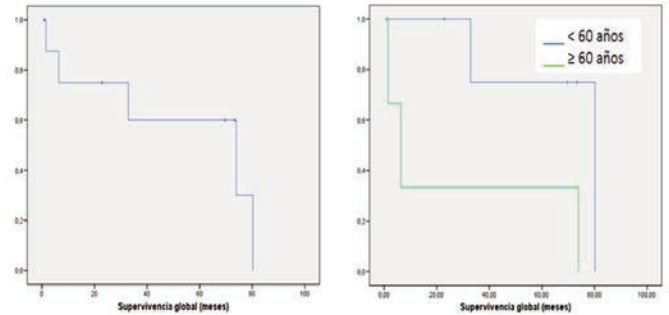


Figura 1.

Tabla 1.

| Tabla 1. Características | N= 9 |
|--|-----------------------|
| Sexo. ♂ / ♀ | 6 (62.5%) / 3 (37.5%) |
| Edad al diagnóstico, mediana de edad (rango) | 53 (38-62) |
| Edad al trasplante, mediana de edad (rango) | 56 (44-70) |
| Histología | |
| Clásica | 3 (33.3%) |
| Blastoide | 2 (22.2%) |
| No especificado | 4 (44.5%) |
| Ann Arbor al diagnóstico <3 | 1 (11%) |
| ECOG <3 | 9 (100%) |
| Síntomas B | 1 (11%) |
| Estatus al trasplante | |
| RC/RCi | 4 (44.5%) |
| RP | 3 (33.3%) |
| EE | 2 (22.2%) |
| Acondicionamiento | |
| Mieloablatoivo | 3 (33.3%) |
| Intensidad reducida | 6 (66.7%) |
| Número de líneas previas, mediana (rango) | 2 (1-6) |
| TASPE previo | 1 (11%) |
| Tipo de donante: DE / DNE | 5 (56%) / 4 (44%) |

Resultados: Desde 1997 hasta el 2016 se han realizado 9 alo-TPH. Las principales características de los pacientes se describen en la Tabla 1. Siete pacientes se trasplantaron en RC o enfermedad quimiosensible y los 2 restantes con enfermedad estable. La fuente de progenitores elegida fue la sangre periférica en todos los casos. Eficacia: en la Tabla 2 se detalla la respuesta post alo-TPH trasplante de los 9 pacientes. Cuatro de los 5 pacientes trasplantados con enfermedad alcanzaron la RC tras el TPH, dos de ellos tras desarrollar un EICH agudo grado 4 (previamente en EE). El 5º paciente no fue evaluable por muerte tóxica precoz, mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT) del 11%. La incidencia de EICH

agudo 3-4 y de EICH crónico extenso fue del 22% (2 de 8 pacientes). Sólo un paciente (11%) recayó tras el alo-TPH. Con una mediana de seguimiento en los pacientes vivos de 46 meses vivos (rango 1-73 meses), la mediana de SG es 6 años (IC95%: 1-11). En la última actualización de mayo del 2016 han fallecido 5 pacientes: 1 durante el trasplante (MRT), 1 por infección a los 6 meses del alo-TPH, 1 por progresión de la enfermedad (a los 32 meses tras el alo-TPH), 1 por MRT en un segundo alo-TPH realizado por haber desarrollado un SMD secundario (a los 73 meses del alo-TPH) y 1 por causa no relacionada (hemorragia subaracnoidea en relación con anticoagulación por prótesis cardiaca a los 80 meses del alo-TPH). Analizando la supervivencia según la edad al alo-TPH se observa una tendencia hacia la significación a favor de los pacientes <60 frente a los ≥60 años (p=0.068) (Figura 1).

Tabla 2.

Tabla 2. Descripción del alo-TPH y evolución

| N | Edad (años) | Tipo Alo-TPH | Px EICH | Estatus Respuesta | EICH a/c | MRT | Recidiva | Muerte |
|---|-------------|----------------|--------------|-------------------|-------------------|-----|----------|------------------------------------|
| 1 | 53 | MA (Cy-TBI) | Se/CD34-Cp/A | RP → RC | No / limitado | No | Si | Si (LCM) |
| 2 | 60 | MA (Cy-TBI) | Se/CD34-Cp/A | RC → RC | I-II / no | No | No | Si (infección 6 meses post aloTPH) |
| 3 | 56 | MA (Cy-TBI) | CspA-Mtx | RC → RC | No / extenso | No | No | No |
| 4 | 70 | TIR (R-FinMtd) | CspA-Mtx | RP → → | NA / NA | Si | NA | Si (MRT) |
| 5 | 60 | MA (Z-BEAM) | CspA-Mtx | RC → RC | I-II / no | No | No | Si (SMD, 2º aloTPH) |
| 6 | 44 | TIR (FinMtd) | CspA-MFN | RP → RC | III-IV / limitado | No | No | No |
| 7 | 47 | TIR (FinMtd) | CspA-MFN | EE → RC | I-II / extenso | No | No | Si (HSA) |
| 8 | 55 | TIR (FinMtd) | CspA-Mtx | EE → RC | III-IV / extenso | No | No | No |
| 9 | 63 | TIR (FinMtd) | CspA-Mtx | RC → RC | No / NA | No | No | No |

MA: mieloblastivo; Se/CD34: selección CD34; Cp/A: ciclosporina A; MFN: micofenolato; Mtx: metotrexato; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; EE: enfermedad estable; HSA: hemorragia subaracnoidea; SMD: síndrome mielodisplásico; MRT: mortalidad relacionada con el trasplante; NA: no aplica

Conclusiones: Es difícil hacer conclusiones teniendo en cuenta el pequeño tamaño muestral de nuestra serie. Sin embargo, los resultados parecen confirmar el efecto curativo del trasplante alogénico en esta enfermedad y lo ya comentado previamente por Gayoso et al sobre los malos resultados del alo-TPH en mayores de 60 años. Destacar la ausencia de meseta en la curva de supervivencia pese a no encontrar recidivas tardías.

PC-251

INTERLEUCINA 31 Y PRURITUS ASOCIADO A LOS LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS T

Abreu Maria¹, Castro Mafalda^{1,2,3,7}, Cabral Renata^{2,3}, Fernandes Iolanda^{2,4}, Leander Magdalena^{3,5,6,7}, Santos Ana Helena^{3,6,7}, Fonseca Sónia^{3,6,7}, Miranda Marta⁸, Lau Catarina^{3,6,7,9}, Freitas Inês^{5,7}, Coimbra Susana^{8,9}, Santos Silva Alice⁸, Lima Margarida^{1,2,3,6,7}

¹Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto (ICBAS/UP), Porto, Portugal., ²Consulta Multidisciplinar de Linfomas Cutáneos e Mastocitoses (CMLC), Hospital de Santo António (HSA), Centro Hospitalar do Porto (CHP), Porto, Portugal., ³Serviço de Hematologia, Hospital de Santo António (HSA), Centro Hospitalar do Porto (CHP), Porto, Portugal., ⁴Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António (HSA), Centro Hospitalar do Porto (CHP), Porto, Portugal., ⁵Departamento de Patologia, Hospital de Santo António (HSA), Centro Hospitalar do Porto (CHP), Porto, Portugal., ⁶Laboratório de Citometria, Serviço de Hematologia, Hospital de Santo António (HSA), Centro Hospitalar do Porto (CHP), Porto, Portugal., ⁷Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto (UMIB/ICBAS/UP), Porto, Portugal., ⁸UCIBIO/REQUIMTE, Departamento de Ciências Biológicas, Laboratório de Bioquímica, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto (FFUP), Porto, Portugal., ⁹CESPU, Instituto de Investigação e Formação Avançada em Ciências e Tecnologias da Saúde (IIN-FACTS), Gandra-Paredes, Portugal.

Introducción: El prurito es uno de los principales síntomas presentes en los linfomas cutáneos de células T (LCCT), pero al ser poco conocidos los mecanismos implicados, el enfoque terapéutico no es consensual. Estudios previos han valorado el papel de la interleucina -31 (IL-31), una citoquina producida principalmente por células T helper 2, en la génesis del prurito asociado a la dermatitis atópica y LCCT, aunque los resultados en los LCCT son controvertidos. Nuestro objetivo es probar si la IL-31 desempeña un papel en la patogénesis del prurito asociado con LCCT y inferir sobre su potencial como diana terapéutica.

Métodos: En el estudio participaron 29 pacientes con LCCT-Micosis Fungóide (MF) 17 pacientes; Síndrome de Sézary (SS) 10 pacientes; otros LCCT 2 pacientes-y 29 controles sanos (donantes de sangre). La mediana de edades de los pacientes fue de 66 años, variando de 36 a 90 años, y la mediana de edades de los controles fue de 59 años, variando entre los 50 y los 67 años. Quince pacientes (51.7%) y 14 controles (48.3%) eran hombres. La población de estudio suministró muestras de sangre para determinar las concentraciones séricas de IL-31 por ELISA, y los pacientes con LCCT fueron sometidos a examen clínico, calificaron su prurito a través de una escala analógica visual (VAS, puntuación de 0-10) y proporcionaron una segunda muestra de sangre para el recuento de células sanguíneas, citometría de flujo y estudio bioquímico. Los tests estadísticos usados fueron el Mann-Whitney U test y el Spearman's Rank Test.

Resultados: Las concentraciones de IL-31 en el suero fueron significativamente mayores en los pacientes que en los controles (p =0.021) y mayores en los pacientes con SS que en aquellos con MF (p =0.005). También fueron significativamente mayores en los pacientes con prurito que en los que negaron (p =0.01), y significativamente mayores en pacientes que se quejaron de prurito intenso / severo (VAS 6-10) que en aquellos con prurito leve / moderado (VAS 1-5) (p =0.039). Además, se observó una correlación positiva entre los niveles séricos de IL-31 y los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (p<0.001; R=0.680) y de beta-2 microglobulina (p=0.002; R=0.609), así como con el número de células de linfoma en la sangre periférica (p<0.001; R=0.642).

Conclusiones: Se concluye que el prurito asociado con LCCT se relaciona con los niveles séricos de IL-31, lo cual coincide con algunos estudios previos, y como tal, puede desempeñar un papel digno de enfoque terapéutico.

Fuentes de financiación: ICBAS/UP; IPCTN, CESPU; UMIB/ICBAS/UP; UCIBIO/REQUIMTE.

PC-252

LA RESPUESTA EVALUADA POR PET-TC TRAS EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA ES PRONÓSTICO PARA SLP Y SG EN PACIENTES CON LINFOMA DE CÉLULAS T PERIFÉRICOS (LCTP): RESULTADOS DE UN ESTUDIO RETROSPECTIVO Y MULTICÉNTRICO EN ESPAÑA

Córdoba Raúl¹, Martínez-Losada María-Carmen², Domingo Eva³, López Javier⁴, Martínez Antonio⁵, Carpio Cecilia⁶, Bendaña Angeles⁷, González-Huerta Ana Julia⁸, Conde Eulogio⁹, Gómez-Codina José¹⁰, Navarro Belén¹¹, Rodríguez Guillermo¹², Grande Marta¹³, Caballero Dolores¹⁴

¹Fundación Jiménez Díaz, Madrid, ²Hospital Reina Sofía, Córdoba, ³ICO Duran i Reynals, Hospitalet Llobregat, Barcelona, ⁴Hospital Ramón y Cajal, Madrid, ⁵Hospital Clínic, Barcelona, ⁶Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, ⁷Complejo Hospitalario Santiago, Santiago de Compostela, ⁸Hospital Central de Asturias, Oviedo, ⁹Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, ¹⁰Hospital La Fé, Valencia, ¹¹Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, ¹²Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, ¹³Takeda Farmacéutica España SA, Madrid, ¹⁴Hospital Clínico Salamanca, Salamanca

Introducción: El pronóstico desfavorable de los pacientes con LCTP se asocia principalmente con enfermedad primaria refractaria y con la recada frecuente después de la respuesta al tratamiento. Una evaluación más precisa de la viabilidad del tumor después del tratamiento de primera línea es esencial para predecir el fracaso del tratamiento en LCTP. El análisis de PET-TC ha sido adoptado como el método preferido para una evaluación en ensayos clínicos. El impacto en la práctica clínica diaria en este subtipo de linfomas está pendiente de definirse.

Métodos: Entre el 01/01/2008 y el 31/12/2013, los datos de 173 pacientes con diagnóstico reciente de LCTP según la clasificación de la OMS 2008 se obtuvieron de 13 centros en España. Cincuenta y siete pacientes (32,94%) fueron evaluados en el momento del diagnóstico con PET-TC, y la mayoría de ellos, 50 pacientes (28,90%) también evaluaron con PET-TC su respuesta al tratamiento de primera línea al finalizar el tratamiento con el fin de tratamiento.

Resultados: Después del tratamiento de primera línea, 29/50 pacientes (58%) alcanzaron la respuesta metabólica completa (RMC). De los que alcanzaron RMC, 41,37% tuvieron progresión de la enfermedad vs 80,95% de los pacientes que no la alcanzaron en el PET-TC de fin de tratamiento (p =0,0037). Con una mediana de seguimiento de 28,1 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) en el subgrupo que alcanzó RMC de 65,7 meses frente a 5,3 meses en el grupo

de no-RMC ($p < 0,0001$), con un HR 0,17 (IC 95%, 0,07-0,41). Respecto a la supervivencia global (SG), la mediana de SG para el grupo RMC fue 72,9 meses frente a 9,9 meses en el grupo de no-RMC ($p < 0,0001$), con un HR 0,23 (IC del 95%, 0,094- 0,56). En el análisis univariante, se identificaron 3 factores predictivos para RMC: ausencia de síntomas B en el momento del diagnóstico ($p = 0,0355$), los niveles de B2microglobulina ($p = 0,025$) y la elevación de los niveles de LDH en suero ($p = 0,0424$). Ni la edad, subtipo histológico, el estadio, la afectación extranodal, ECOG, SUVmax, hemoglobina, leucocitos, linfocitos, monocitos, plaquetas, PCR ni albúmina, mostraron diferencias entre ambos grupos.

Conclusión: El PET-TC no se usa rutinariamente para la evaluación de la respuesta del paciente con LCTP en España fuera de los ensayos clínicos en el periodo de este estudio. Los pacientes con un PET-TC al finalizar el tratamiento de primera línea con RMC tiene un mejor pronóstico. Los nuevos factores predictivos pueden ayudar en el diseño de la quimioterapia más intensiva en el grupo de mal pronóstico. Se necesitan más estudios para confirmar el mejor régimen de quimioterapia para pacientes con LCTP.

PC-253

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA EN PACIENTES CON MICOSIS FUNGOIDE Y SÍNDROME SEZARY AVANZADOS: UN ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 94 CASOS

Paredes Henao Viviana¹, Gonzalez-Barca Eva¹, Domingo Eva¹, Mercadal Santiago¹, De La Banda Esmeralda¹, Climent Fina¹, Muniesa Cristina¹, Sureda Anna¹, Fernandez De Sevilla Alberto¹, Estrach Teresa², Lopez Guillermo Armando², Servitje Octavio¹

¹Ico/Hospital Universitari De Bellvitge, ²Hospital Clinic

Introducción: Los Linfomas Cutáneos de Células T (LCCT) constituyen el grupo más importante de linfomas cutáneos primarios representando el 75% del total de casos. Constituyen un grupo amplio y heterogéneo de procesos siendo la Micosis Fungoide (MF) y el Síndrome de Sézary (SS) las entidades más frecuentes y conocidas. No existe un tratamiento sistémico establecido y la ausencia de ensayos controlados aleatorizados se refleja en la falta de evidencia acerca de la tasa de respuesta y supervivencia de pacientes tratados con quimioterapia. Las formas iniciales de MF pueden controlarse durante largos periodos de tiempo, sin embargo las formas avanzadas y el SS presentan escasa respuesta al tratamiento sistémico con un pronóstico desfavorable.

Objetivos: El objetivo de este estudio es evaluar las características clínicas, las tasas de respuesta y la supervivencia de los pacientes diagnosticados de MF y SS tratados con quimioterapia sistémica.

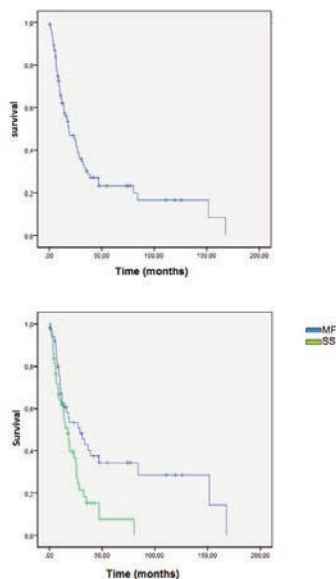


Figura 1. Supervivencia Libre de Progresión (SLP) A: SLP de 94 pacientes tratados con quimioterapia sistémica B: SLP of MF y SS pacientes tratados con quimioterapia sistémica

Métodos: Se revisaron las historias clínicas y se analizó la información obtenida de la red de LCCT de Barcelona, de los pacientes diagnosticados

de MF y SS en el Hospital de Bellvitge-Institut Catala d'Oncologia y Hospital Clinic desde mayo de 1980 hasta Abril 2011, para la obtención de datos clínicos, demográficos y biológicos. Se aplicó el nuevo sistema de estadiaje de EORTC/ISCL y los criterios de respuesta cutánea y hematológica de la ISCL. Las curvas de supervivencia se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante el test de Log-Rank.

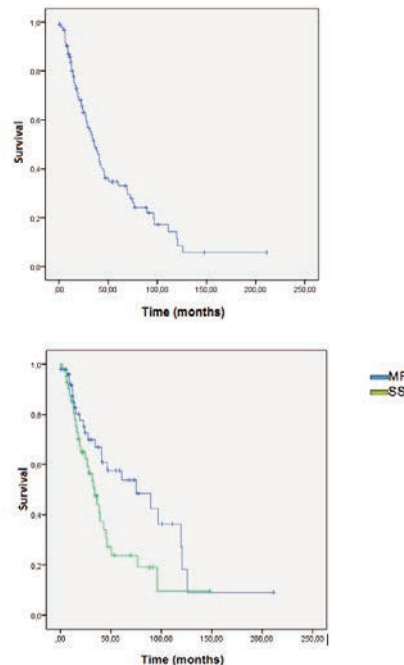


Figura 2. Supervivencia Global (SG) A: SG de 94 pacientes tratados con quimioterapia sistémica B: SG of MF y SS pacientes tratados con quimioterapia sistémica

Resultados: Se incluyeron 94 pacientes, 51 (54.3%) diagnosticados MF y 43 (45.7%) SS. Cuarenta y nueve (52.1%) eran hombres con una mediana de edad de 62 años (30-90). La gran mayoría de pacientes (83 casos, 82%) presentaban estadio tumoral (IIB) o superior en el momento de recibir QMT. Treinta y dos pacientes (34%) presentaron transformación a célula grande (24 MF y 8 SS). Sesenta y siete pacientes (71.3%) presentaron LDH elevada. Se determinó la beta2-microglobulina en 51 pacientes, de los cuales 14 (15.2%) la tenían elevada. La mediana de administración de tratamiento con quimioterapia sistémica fue de 23.9 meses desde el diagnóstico. En pacientes con MF, el esquema con CHOP y/o derivados fue el más utilizado (73.5%), sin embargo en el grupo de SS, la mayoría de los pacientes se trataron con Clorambucilo (72%). Todos los tratamientos fueron bien tolerados, 90.4% de los pacientes no presentaron toxicidad, 5.3% pacientes diagnosticados SS tratados con clorambucilo requirieron ingreso hospitalario debido a sepsis o infección cutánea, 2.2% presentaron leucopenia grado 4 o plaquetopenia. Los efectos secundarios en los pacientes tratados con CHOP y/o derivados no variaron en lo publicado previamente en la literatura. La tasa de respuestas globales (ORR) en piel y sangre periférica fue de 51.85% con una mediana de duración de la respuesta de 11 meses; los pacientes diagnosticados de SS 2 (4.7%) alcanzaron remisión completa, 18 (41.9%) respuesta parcial, 13 (30.2%) mostraron enfermedad estable. En los pacientes con MF las respuestas por intención de tratamiento fueron: 10 pacientes (20.4%) respuesta completa, 18 (36.7%) respuesta parcial, 12 (24.5%) enfermedad estable. Con un seguimiento de 26 meses, 66 pacientes (70.2%), recayeron o progresaron 32 (61.2%) MF y 34 (79.1%) SS. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 18.9 meses, 28.8 meses para MF y 17.34 meses para SS ($p=0.01$). La mediana de supervivencia global fue de 35.6 meses sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre MF y SS.

Conclusiones: Se trata de una de las series retrospectivas más larga recogida de pacientes con MF y SS tratada con quimioterapia sistémica. Los esquemas de QMT más utilizados en MF y SS son CHOP y/o derivados para MF y el Clorambucilo para SS. En general el CHOP se reserva a estadios avanzados de MF mientras que el Clorambucilo se utiliza más

precozmente en SS. Mas de la mitad de los pacientes alcanzan una remisión parcial o estabilización de la enfermedad, pero en la mayoría de casos la respuesta es inferior a un año y se asocia a una pobre supervivencia global y supervivencia libre de evento. El tratamiento con quimioterapia sistémica puede ser una opción debulking, sin embargo se necesitan otros tratamientos para prolongar la duración de la respuesta.

PC-254

EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE MIR-142-3P, MIR-155 Y MIR-203 EN LINFOMAS MALT GÁSTRICOS FRENTE A GASTRITIS CRÓNICA: UNA HERRAMIENTA ÚTIL EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Fernández Rodríguez Concepción¹, Navarro Ponz Alfonso², Sánchez González Blanca³, Pairet García Silvia¹, Ferraro Rosset Mariana³, Pons Rosell Aina¹, Vela Ortiz M Carmen⁴, Gimeno Vázquez Eva³, Colomo Saperas Lluís⁴, Besses Raebel Carles³, Bellosillo Paricio Beatriz⁴, Salar Silvestre Antonio³

¹Grup de Recerca Clínica Aplicada en Neoplàsies Hematològiques, Hospital del Mar-IMIM, ²Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, ³Servicio de Hematología, Hospital del Mar-IMIM, ⁴Servicio de Patología, Hospital del Mar-IMIM

Introducción: Los microRNAs (miRNAs) son RNAs pequeños no codificantes cuya función principal es regular la expresión génica a nivel traduccional. Su expresión está desregulada en múltiples neoplasias, incluyendo linfomas, aunque han sido poco estudiados en linfomas MALT gástricos (MALTg). No se conoce la utilidad de la identificación de miRNAs para el diagnóstico de linfoma MALTg, especialmente en casos de histología no concluyente.

Objetivos: Determinar los miRNAs implicados en el proceso de transformación neoplásica de gastritis crónica a linfoma MALTg e identificar miRNAs que puedan ser de utilidad en el diagnóstico de los linfomas MALTg.

Métodos: Para el cribado se analizaron 384 miRNAs mediante TaqMan Low Density Array (ABI PRISM 7900, Applied Biosystems) en tejido tumoral congelado de 10 pacientes diagnosticados de linfoma MALTg (5 con la t(11;18)(q31;q31)) y 5 controles (3 gastritis crónicas y 2 amígdalas). En la fase de validación, se analizaron mediante TaqMan MicroRNA assays los miRNAs más significativos identificados en el cribado en una muestra independiente de 16 linfomas MALTg (3 con la t(11;18)) y 12 gastritis crónicas (6 *Helicobacter pylori* positivas) incluidas en parafina. Se utilizó el sistema ABI Prism 7900HT y los datos de expresión se analizaron con el método 2^{-ΔΔCt} (control endógeno: RNU6B). El estudio estadístico se realizó con TIGR Multiexperiment Viewer, R y SPSS.

Resultados: En la fase de cribado, el análisis no supervisado mostró 2 perfiles de expresión diferentes entre las muestras de gastritis crónica y MALTg. El análisis supervisado identificó 19 miRNAs diferencialmente expresados entre las muestras de MALTg y las muestras de gastritis. Cuando estudiamos los miRNAs asociados a las características clínico-biológicas de los pacientes, identificamos una firma de 15 miRNAs que caracterizaba a los MALTg con t(11;18). También se identificaron desregulados 24 miRNAs en casos multifocales. Para la fase de validación se seleccionaron 9 miRNAs: miR-150, miR-142-3p, miR-155, miR-100 y miR-203 (gastritis vs MALTg), miR-100 y miR-187 (MALTg con t(11;18)) y miR-222 y miR-378 (MALTg multifocal). Se confirmó la expresión diferencial de los miR-142-3p (p<0,001), miR-155 (p<0,001) y miR-203 (p=0,029) en linfoma MALTg respecto a las gastritis. Hallamos sobreexpresión del miR-378 (p=0,017) en los linfomas con t(11;18), mientras que en los miR-100 y miR-187 las diferencias observadas no alcanzaron la significancia estadística (p=0,077 y p=0,066, respectivamente). En los MALTg diseminados se validó la sobreexpresión de miR-155 (p<0,01).

Conclusiones: La expresión de miRNAs esta desregulada en el linfoma MALTg, y la determinación de los miRNAs miR-142-3p, miR-155 y miR-203 podría ayudar en el diagnóstico de estos linfomas, en particular en aquellos casos no concluyentes por histología.

Financiado por ISCIII-FEDER: P107/586, P115/459, PT13/0010/0005, 2014SGR567 y la Xarxa de Bancs de Tumors de Catalunya.

PC-255

PROFILAXIS DE MENINGITIS LINFOMATOSA CON DEPOCYTE®. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Sara Villar Fernández, María Marcos Jubilar, Rocío Figueroa Mora,

Nicolás Martínez Calle, Carlos Manuel Panizo Santos, Juan José Rifón, Jaime Gallego Pérez De Larraya, David Moreno Ajona, Malwina Trzeciak, Beatriz Echeveste González

Clínica Universidad De Navarra

Objetivos: El Depocyte® es una solución inyectable de citarabina liposomal de acción prolongada, aprobada para el tratamiento de la meningitis linfomatosa en administración intratecal. Su uso combinado con quimioterapia endovenosa se ha relacionado con una elevada tasa de efectos tóxicos neurológicos, principalmente la cefalea, síndrome de cola de caballo en relación con aracnoiditis, y polineuropatía. La administración simultánea de dexametasona vía oral o intratecal tiene como objetivo prevenir la aracnoiditis. La utilización de este fármaco como profilaxis de recaída a nivel de sistema nervioso central ha sido poco estudiada. Los objetivos de nuestro trabajo han sido describir la eficacia y los principales efectos neurotóxicos que han presentado los pacientes tratados de forma profiláctica con este fármaco en nuestro centro.

Métodos: Realizamos un estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes con linfoma tratados con Depocyte® intratecal como profilaxis de recaída a nivel de SNC en nuestro centro, en el periodo comprendido entre noviembre de 2005 y diciembre 2015. Se recogieron los datos de eficacia y los eventos neurológicos atribuibles a dicho fármaco.

Resultados: Se incluyeron un total de 45 pacientes (69% varones), con una mediana de edad de 53 años (rango 17-76). Se registraron 144 administraciones. La mediana de administraciones intratecales administradas fue de 3 (rango 1-9) con una dosis mediana de 150mg por paciente (rango 15-400mg). El 60% de los pacientes (n=27) presentaba linfoma difuso de células grandes B, un 16% (n=7) linfoma de células del manto y un 4% (n=2) linfoma de Burkitt. Los principales esquemas de quimioterapia administrada fueron R-CHOP (26,6%), R-Mega-CHOP (26,6%) e Hyper-CVAD (9%). La indicación de profilaxis más frecuente fue la presencia de dos o más territorios extraganglionares afectos (n=25), de los cuales el 44% incluían afectación craneofacial. En un 98% (n=44) de los pacientes la administración de Depocyte® consiguió evitar una recaída a nivel de SNC. El 16% (n=7) presentaron neurotoxicidad relacionada con el fármaco, que mayoritariamente fue observada en los primeros cinco días tras la administración del Depocyte® (rango 1-62). El evento más frecuentemente observado fue síndrome de cola de caballo con o sin incontinencia de esfínteres y/o radiculoneuritis lumbosacra (n=5). De los dos pacientes restantes, uno desarrolló vejiga neurogénica y otro polineuropatía con inestabilidad de la marcha asociada. El 4% presentó una recuperación completa de los síntomas y el 96% restante recuperación parcial. La cefalea postpunción apareció en un 7% de los pacientes, fue autolimitada y no se incluyó como neurotoxicidad, al ser atribuida al propio procedimiento de punción lumbar. Adicionalmente, se reportó un caso de meningitis por *S. Haemolyticus* tras la punción que tampoco fue incluido en el análisis.

Conclusiones: En nuestra experiencia, el Depocyte® es una alternativa eficaz a la quimioterapia triple intratecal tradicional en la profilaxis de recaída a nivel de SNC en pacientes con linfoma. Consideramos que el Depocyte® presenta un perfil aceptable de seguridad en pacientes con indicación de profilaxis de SNC, presentando los efectos neurotóxicos esperables y reversibles en la mayoría de los pacientes.

PC-256

REVISIÓN DE LOS LINFOMAS CEREBRALES PRIMARIOS DIAGNOSTICADOS EN LOS ÚLTIMOS 15 AÑOS (2001-2015) EN UN ÚNICO HOSPITAL

Lado Cives Tamara¹, De Ramón Sánchez Cristina¹, Zato Hernández Esther¹, Cuello García Rebeca¹, García de Coca Alfonso¹, Bourgeois García Monique¹, Díaz Gálvez Francisco Javier¹, Castellanos Alonso Marta¹, Rodríguez Arias Carlos Alberto², Martínez García Gerardo³, Peñarubia Ponce María Jesús¹

¹Servicio de Hematología y hemoterapia. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, ²Servicio de Neurocirugía. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, ³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Introducción: El linfoma cerebral primario (LCP) es una variante poco común del Linfoma no Hodgkin (LNH) extranodal y afecta exclusivamente al Sistema Nervioso Central (SNC). La incidencia de LCP ha aumentado en los últimos años en personas inmunocompetentes. El objetivo de la revisión fue estimar la incidencia de LCP en nuestra área durante los años 2001-2015 y caracterizar a dichos pacientes.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de LCP en los últimos 15 años en nuestro centro. Se revisaron las bases de datos del Servicio de Hematología y de Anatomía Patológica y las historias clínicas.



Figura 1.

Resultados: Durante los últimos 15 años se han diagnosticado 16 pacientes de LCP en nuestro centro con una incidencia estimada de 0.25 casos cada 100000 habitantes/año. En los últimos 5 años se diagnosticaron 9 de ellos (0.41 casos cada 100000 habitantes/año). Todos inmunocompetentes, salvo un VIH (2008). Se caracterizaron a los pacientes inmunocompetentes diagnosticados de LCP. La edad media al diagnóstico fue de 56.5 años (30-75). El 66.7% fueron varones (10/15) y el 33.3% mujeres (5/15). La clínica más frecuente de presentación fue la cefalea en el 40% (6/15), seguida de la inestabilidad de la marcha en el 33.3% (5/15). El método diagnóstico fue la craneotomía abierta con exéresis en el 60% (9/15) y la biopsia guiada por estereotaxis en el 40% (6/15). En el estudio de neuroimagen por resonancia, el 40% (6/15) presentaba lesión única y el 60% (9/15) dos o más lesiones. La localización de las lesiones era supratentorial en el 73.3% (11/15), infratentorial en el 13.3% (2/15) y en ambas localizaciones en el 13.3% (2/15). En todos los casos la histología fue de LNH de células grandes B. En 4 casos se observó infiltración vítrea, y sólo uno presentaba infiltración de líquido cefalorraquídeo al diagnóstico. El 80% (12/15) recibieron tratamiento con quimioterapia (QT) y el 20% no recibieron QT por fallecimiento prematuro. Los esquemas de QT utilizados fueron en el 33.3% de los pacientes tratados (4/12) metotrexate (MTX) y citarabina a altas dosis, en el 25% (3/12) R-BAM, en el 25% (3/12) BAM, y en el 16.7% (2/12) protocolo de Angelis (MTX, vincristina y procarbina). Recibieron como segunda línea R-topotecan el 33.3% (4/12). Ninguno de los pacientes tratados alcanzó RC tras QT (una o dos líneas). El 33.3% (4/12) alcanzaron RC tras QT y radioterapia y el 25% (3/12) tras QT y trasplante autólogo. El 43% (3/7) presentó recaída a posteriori. Tras una mediana de seguimiento, de los pacientes que recibieron tratamiento, de 10 meses (1-114), 4 pacientes siguen vivos (33.3%) en RC (2 de ellos los pacientes trasplantados) y 8 pacientes han fallecido (el 75% por progresión del linfoma y el 25% por complicaciones infecciosas). La supervivencia libre de evento y la supervivencia global estimadas a los 5 años fueron del 44% y el 32%, respectivamente.

Conclusiones: La incidencia de LCP ha aumentado considerablemente en los pacientes inmunocompetentes en nuestro medio, casi duplicándose su incidencia en los últimos 5 años. Los resultados del tratamiento del LCP siguen siendo insatisfactorios.

PC-257

ANÁLISIS DE TOXICIDAD Y EFICACIA DE LA CITARABINA LIPOSOMAL EN LA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA LINFOMATOSIS DE SNC: EXPERIENCIA DEL GRUPO BALEAR DE LINFOMA

García-Recio Marta¹, Cladera Antonia², Bento Leyre¹, Dominguez Julia², Ruiz-De Gracia Silvia¹, Sartori Francesca¹, Ginés Jordi¹, Del Campo Raquel², García Lucía¹, Ballester Carmen¹, Bargay Joan², Sampol Antonia¹, Gutierrez Antonio¹

¹Hospital Universitario Son Espases, ²Hospital Son Llatzer

Introducción: La linfomatosis del SNC es una complicación con mal pronóstico de los LNH agresivos. Sin profilaxis del SNC, el riesgo de recaída es alto (20-30%) en pacientes con LNH muy agresivo (Burkitt o linfoblástico). El Linfoma Difuso de Célula Grande B (LDCGB) tiene un menor riesgo de recaída en SNC (5%) aunque se han descrito factores que lo aumentan. No hay consenso sobre cuál es el mejor esquema de profilaxis. Los mejores resultados se asocian al uso de altas dosis de metotrexato (HDMTX) endovenoso (ev) aunque a costa de una gran toxicidad. Otras opciones son la administración intratecal (IT) de MTX, citarabina o citarabina liposomal (ITCL). Sin embargo, no se existen en-

sayos clínicos aleatorizados que demuestren cuál es la mejor opción. Nuestro objetivo es analizar nuestra experiencia en relación a toxicidad y eficacia del tratamiento con ITCL tanto en profilaxis como en tratamiento de la linfomatosis del SNC.

Métodos: De forma retrospectiva se analizaron todos los casos tratados con ITCL en los hospitales de Son Espases y Son Llatzer. Se obtuvo información de diagnóstico, respuesta y seguimiento. Las muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) se evaluaron por citometría de flujo de 8 colores. El análisis de supervivencia se realizó con las curvas de Kaplan-Meier y el test de Log-rank.

Tabla 1.

| Características | Grupo global (n=58) | Cohorte de profilaxis (n=26) | Cohorte de tratamiento (n=32) |
|----------------------------------|---------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Edad media (rango) | 53 (10-85) | 47 (12-85) | 55 (10-81) |
| Género: | | | |
| - Masculino | 44 (76%) | 19 (73%) | 25 (78%) |
| - Femenino | 14 (24%) | 7 (27%) | 7 (22%) |
| Diagnóstico: | | | |
| - LDCGB | 31 (53%) | 17 (65%) | 14 (44%) |
| - Linfoblástico o Burkitt | 16 (27%) | 7 (27%) | 9 (28%) |
| - Linfoma primario de SNC | 6 (10%) | 1 (4%) | 5 (16%) |
| - Linfoma del Manto | 3 (5%) | 1 (4%) | 2 (6%) |
| - Linfoma T periférico | 1 (2%) | 0 (0%) | 1 (3%) |
| - Linfoma folicular | 1 (2%) | 0 (0%) | 1 (3%) |
| Primera línea de tratamiento: | | | |
| - Tratamiento intensivo ALL-like | 14 (24%) | 7 (27%) | 7 (22%) |
| - Tratamiento intensivo para SNC | 11 (19%) | 1 (4%) | 10 (31%) |
| - Convencional CHOP-like | 23 (40%) | 17 (65%) | 6 (19%) |
| - Otros | 10 (17%) | 1 (4%) | 9 (28%) |

Resultados: Desde 2005 a 2015, 58 pacientes recibieron un total de 180 ITLC. El patrón de toxicidad observado fue: 33% cefalea, 20% déficits neurológicos, 11% náuseas, 9% mareos, 4% vómitos, 4% fiebre, 2% ceguera transitoria y 2% fotofobia. En la cohorte de profilaxis (n=26), con una mediana de seguimiento de 55 meses (17-81), sólo se detectaron 3 recaídas en SNC (11%) que representa una incidencia acumulada del 8%, 14% y 20% respectivamente para LDCGB, L. Burkitt/linfoblástico y linfoma plasmablastico. Por otro lado, en la cohorte de tratamiento (n=32), se consiguió un aclaramiento completo de LCR en el 77% (86% de LDCGB, 62% de Burkitt/linfoblástico y 100% primarios SNC). La mediana de supervivencia fue de 6 meses (0-16). Las causas de la muerte fueron progresión en 19 pacientes (79%), toxicidad en 2 pacientes y 3 pacientes fallecieron por causas no relacionadas (12%).

Conclusión: El perfil de toxicidad en nuestras cohortes fue bueno, especialmente con profilaxis con dexametasona oral y/o IT. La cohorte en profilaxis presentó una incidencia de recaída en SNC baja en los pacientes afectos de LDCGB, similar a la reportada usando HDMTX ev y mucho menor que la reportada con el uso de MTX IT. De esta forma, ITLC podría ser una buena alternativa para la profilaxis del SNC aunque tendrá que confirmarse en ensayos clínicos. Los pacientes incluidos en la cohorte de tratamiento, presentaron una alta tasa de aclaramiento del LCR aunque su supervivencia es todavía pobre.

PC-258

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS POST-TRASPLANTE. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Velázquez Kennedy Kyra, Martínez-Geijo Román Carla, García Vela Jose Antonio, López Jiménez Francisco Javier

Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: Los síndromes linfoproliferativos post-trasplante (SLPT) y asociados a inmunosupresión (SLPT-like) constituyen una complicación poco frecuente y engloban a un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizadas en su mayor parte por la proliferación de linfocitos B asociada a la infección por VEB en el contexto de inmunosupresión (1). El tratamiento estándar, además de la reducción de la inmunosupresión y el tratamiento del VEB, es el Rituximab para aquellos que expresan CD20 (1,2). En este estudio hemos analizado nuestra experiencia con los SLPT.

Métodos: Entre Enero 2010 y Mayo 2016 se diagnosticaron 11 casos de SLPT. La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) se estimó utilizando el método de Kaplan Meier. La comparación de SLE/SG atendiendo a diferentes parámetros fue realizada con el test Log Rank. Los análisis estadísticos fueron realizados con el software SPSS 22.0.

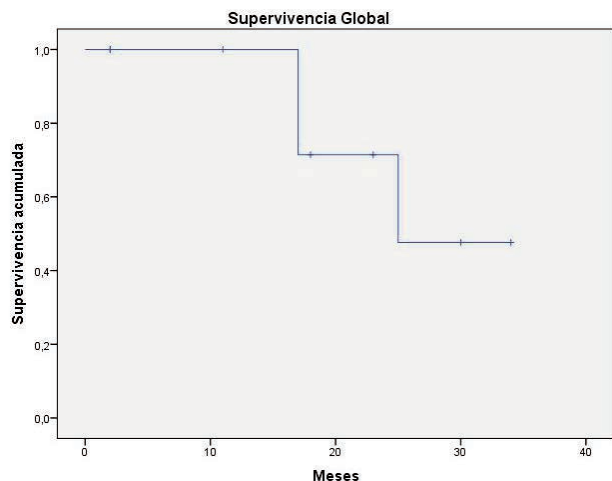


Figura 1.

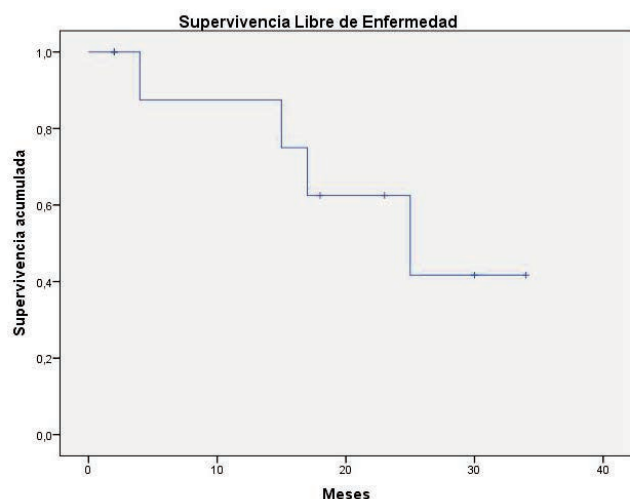


Figura 2.

Resultados: La mediana de seguimiento de los 11 casos fue de 17 meses. 8 pacientes eran varones y 3 mujeres. La edad media de diagnóstico fue 57 años (± 15). 5 pacientes habían recibido un trasplante de órgano sólido, 1 un trasplante de progenitores hematopoyéticos, y los 5 restantes padecían patologías asociadas a inmunosupresión o en tratamiento con inmunosupresores (LMA secundaria a SMD, aplasia medular, EII, LES y VIH). Un 55% de los pacientes tomaba 1 sólo fármaco inmunosupresor, mientras que 3 estaban tomando 2 o más fármacos. El fármaco más frecuente fue la ciclosporina ($n=5$), seguido del everolimus ($n=3$) y el MMF ($n=3$). La mediana de tiempo de inmunosupresión hasta el diagnóstico fue de 60 meses. En cuanto al tipo de síndrome linfoproliferativo: 1 presentó una hiperplasia plasmacítica, 3 SLPT polimorfo, y 7 SLPT monomorfo (3 LBDG, 2 LNH cerebrales, 1 linfoma plasmablastico, 1 linfoma folicular). Un 55% presentaban enfermedad localizada (estadio I-II), mientras que 5/11 pacientes fueron diagnosticados con estadios avanzados. 9 de los 11 pacientes tenían afectación extranodal. De los 11 casos, 8 presentaban serología positiva para VEB (no realizada en 3 pacientes), y 7 de las biopsias resultaron EBER + (3 negativas, 1 no realizado). 4 pacientes recibieron tratamiento con Rituximab (1RC, 3RP), 3 poli quimioterapia (2RC, 1RP), los 2 pacientes con linfomas cerebrales fueron tratados con Metotrexato (1RC, 1RP), 1 no recibió tratamiento específico (hiperplasia plasmacítica), y 1 fue tratado con corticoides obteniendo una RP. La tasa global de respuesta (ORR) fue de 100%. La SLE y SG al año fue de 88% y 100%, y a los 2 años de 63% y 71% respectivamente (media SLE: 24 meses, SG: 27 meses). No se encontró asociación entre el grado de inmunosupresión y el tiempo hasta el desarrollo del SLPT. Ningún parámetro clínico-demográfico analizado (edad, esta-

diaje, tipo de linfoproliferativo, SLPT vs SLPT-like, afectación extranodal o tratamiento recibido) se relacionó con el pronóstico.

Conclusiones: Aunque los SLPT constituyen una complicación poco frecuente, presentan una alta asociación con el VEB, por lo que sería recomendable una correcta monitorización y tratamiento precoz del mismo. En nuestra experiencia, presenta una alta tasa de respuestas globales al tratamiento y de supervivencia.

Biología hematológica: cultivos, citometría, citogenética, biología molecular

PC-259

VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DETECCIÓN DE MUTACIONES EN CALR MEDIANTE PCR EN TIEMPO REAL

Longarón R^{1,2}, Fernández-Rodríguez C², Angona A^{2,3}, Álvarez-Larrán A³, Camacho L², Pairet S^{1,2}, Senin A^{2,3}, Lauber J⁴, Besses C^{2,3}, Bellosillo B^{1,2,5}

¹Servicio de Patología, ²Grup de Recerca Clínica Aplicada en Neoplàsies Hematològiques, ³Servicio de Hematología. Hospital del Mar, Parc de Salut Mar/IMIM, Barcelona, ⁴QIAGEN GmbH, Hilden, Germany, ⁵Universitat Pompeu Fabra, Barcelona

Introducción: El 15-30% de pacientes con trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria presentan mutaciones en el gen *CALR*. El estudio de mutaciones en este gen se ha incorporado en los algoritmos diagnósticos de estas entidades, por lo que es necesario disponer de ensayos validados para implementar esta determinación con la máxima fiabilidad en la práctica clínica.

Objetivos: El objetivo del estudio fue validar el kit para la detección de mutaciones en *CALR* basado en PCR en tiempo real desarrollado por Qiagen GmbH (*CALR* RGQ PCR Kit).

Métodos: Se incluyeron 36 muestras previamente caracterizadas para el estado mutacional de *CALR* mediante análisis de fragmentos (ABI 3500DX): 9 casos no mutados, 10 casos con mutación tipo 1, 9 casos con mutación tipo 2 y 8 casos con otras mutaciones en *CALR*. A fin de normalizar la cantidad de ADN recomendada en la reacción (50ng en un volumen final de muestra de 5µL), se determinó la concentración de ADN mediante Nanodrop.

Resultados: De las 36 muestras analizadas se obtuvo un resultado valorable en 35 de ellas. Se obtuvieron resultados concordantes en 9/9 casos no mutados y en 26/26 casos mutados que fueron valorables. Se identificaron correctamente todas las mutaciones previamente descritas como tipo 1 y tipo 2, y se detectaron como mutados los 8 casos con otras mutaciones en *CALR*. En el caso no valorable las amplificaciones del gen control reflejaron cantidad insuficiente de ADN en la reacción.

Conclusiones: El kit *CALR* RGQ PCR permite la detección de los diferentes tipos de mutaciones que afectan al gen *CALR* y presenta una concordancia máxima respecto a la determinación mediante análisis de fragmentos, añadiendo las ventajas propias de la técnica de PCR en tiempo real en cuanto a simplicidad, rapidez y facilidad de interpretación de los resultados.

PC-260

ANÁLISIS DE LAS MUTACIONES DE JAK2 MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Benito Rocío¹, Robledo Cristina¹, Forero Maribel², Hernández-Sánchez María¹, Janusz Kamila¹, Martín Ana África³, Abáigar María¹, Del Rey Mónica¹, Hernández-Sánchez Jesús María¹, Ramos Fernando⁴, Sánchez-del-Real Javier⁵, Hernández Jesús María⁶

¹Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, IBSAL, IBMCC-Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca, ²Escuela de Ciencias Biológicas (GEBIMOL), Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (UPTC), Tunja, Colombia, ³Servicio de Hematología, IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca, ⁴Servicio de Hematología, Hospital Universitario de León, ⁵IBIO-MED, Instituto de Biomedicina, Universidad de León, ⁶Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, IBSAL, IBMCC-Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca y Servicio de Hematología, IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca

Objetivos: Caracterizar el estado mutacional del gen *JAK2* en diferentes hemopatías malignas mediante NGS, y determinar su relación con las variables clínicas, características citogenéticas y biológicas en cada una de las neoplasias hematológicas analizadas.

Métodos: Se analizaron un total de 877 muestras: 340 Leucemias Agudas Linfoblásticas B (LAL-B), 382 Síndromes Mielodisplásicos (SMD) y 155 Mielofibrosis (MF), mediante dos plataformas de secuenciación masiva: 1) amplicones con el sistema GS-Junior (454-Roche); 2) captura de secuencia de Nextera de un panel de 111 genes con la plataforma MiSeq (Illumina). En ambos casos se analizaron los exones del 12 al 16 de *JAK2*. Los resultados se analizaron mediante programas bioinformáticos: AVA

y JSI, GS-Junior; VariantStudio e IGV, MiSeq. Todas las variantes identificadas fueron contrastadas con las bases de datos de polimorfismos y mutaciones somáticas, *dbSNP* y COSMIC.

Resultados: Se detectaron 6 mutaciones diferentes p.V617F; p.D569_Y570insY; p.L681LGA; p.R683G; p.R683S; p.L681_I682insGPPPS. En la MF *JAK2* estaba mutado en el 63% de los pacientes (98/155), siendo la mediana de% mutado de 51.59 (5.35-96.35) y ningún caso *JAK2+*, como era de esperar, se asociaba con mutaciones en *CALR* ni *MPL*. En los SMDs solamente el 1,5% de los pacientes presentaba mutaciones. En la LAL el 3,5% de los pacientes presentaron mutaciones, siendo las más recurrentes (p.R683G, en 9 pacientes y p.R683S, en 5 pacientes). En la LAL el exón 16 es el más frecuentemente mutado, mientras que en las neoplasias mieloides, SMDs y MF es el exón 14. Las mutaciones que afectan al aminoácido 683 (exón 16), son mayoritarias en las neoplasias linfoides, p.R683G sólo se detectó en la LAL, y la p.R683S en 5 pacientes con LAL-B y solamente en 1 con mielofibrosis. Además, el análisis de supervivencia en las LAL-B mostró que las mutaciones de *JAK2* estaban relacionadas con una menor supervivencia libre de evento y libre de recaída y se seleccionó como un factor pronóstico independiente.

Conclusiones: La secuenciación masiva permite la detección de mutaciones de una manera rápida y sencilla. La mayoría de las mutaciones presentes en *JAK2* en pacientes de MF se localizan en el exón 14, mientras que las mutaciones en enfermos con LAL se localizan en el exón 16. Se confirma la relación entre la supervivencia de los pacientes con LAL y la presencia de las mutaciones en *JAK2*.

Financiación: HUS272U13, RTICC-ISCIII-ERDF "Una manera de hacer Europa-Innocampus", BIO/SA52/14, Junta de Castilla y León, FEHH 2015-16 (MA).

PC-261

ANÁLISIS DE LAS MUTACIONES DE SF3B1 MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA DE ALTA SENSIBILIDAD EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS MIELOIDES Y LINFOIDES (SMD Y LLC)

Janusz Kamila¹, Hernández-Sánchez María², Robledo Cristina¹, Del Rey Mónica², Quijada-Álamo Miguel¹, Abáigar María², Hernández-Sánchez Jesús María¹, Benito Rocío², Ramos María Angeles¹, Collado Rosa², Ivars David¹, Valiente Alberto², Díez-Campelo María¹, Alonso José María², Ramos Fernando¹, Labrador Jorge², Del Cañizo Consuelo³, Hernández-Rivas Jesús María⁴

¹IBMCC, Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca-CSIC, ²IBSAL, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, ³Hospital Universitario de Salamanca, ⁴Hospital General Universitario de Valencia

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) y la leucemia linfocítica crónica (LLC) son dos entidades de neoplasias hematológicas distintas en su desarrollo pero que pueden tener características moleculares similares. Las técnicas de secuenciación masiva (NGS) permiten identificar mutaciones en el gen *SF3B1*, que forma parte de la maquinaria de spliceosoma. Sin embargo, no hay suficientes estudios que comparen las mutaciones de este gen en ambas enfermedades.

Objetivos: Analizar las mutaciones de *SF3B1* mediante NGS en pacientes diagnosticados de SMD y LLC; y relacionar las características clínicas con las mutaciones.

Métodos: Se incluyeron un total de 471 pacientes distribuidos en 321 SMD y 150 LLC. Se analizaron los exones del 10 a 16 de *SF3B1* aplicando la metodología de amplicones del sistema GS Junior (Roche) y/o captura de secuencia con un panel de 111 genes, con la plataforma MiSeq (Illumina)

Resultados: Se detectaron 153 mutaciones de *SF3B1* en 132 SMD (41,1%) y en 16 LLC (10,6%). De las cuales 14 eran mutaciones únicas, localizadas en los exones: 12, 14, 15 y 16, entre los codones 549 y 748. Todas las mutaciones daban lugar a cambio de aminoácido en su secuencia proteica. La mutación más frecuente fue p.K700E (53,5% SMD vs 25% LLC). Cabe destacar que los exones más frecuentemente mutados fueron el 14 y 15 en ambas enfermedades (97,6% SMD vs 75% LLC). Además, en la LLC las mutaciones también estaban presentes en los exones 12 y 16 (25%) mientras que en los SMD, no se observaron mutaciones en el exón 12 y sólo el 2,4% estaban localizadas en el exón 16. Todos los pacientes de LLCs con *SF3B1* mutado presentaron una mutación, mientras que 5 SMDs, mostraron dos mutaciones de *SF3B1*. La frecuencia de enfermos con mutaciones de *SF3B1* presentes en <10% de sus células tumorales en los 148 casos fue de 4% (4 SMD vs 2 LLC). De manera interesante, el análisis de las mutaciones de *SF3B1* y las características clínicas de los pacientes con LLC confirmó que las LLCs con *SF3B1* mu-

tado presentaron menor tiempo antes del primer tratamiento que las LLCs con *SF3B1* wild-type (24 meses vs 85 meses). En una cohorte muy bien caracterizada morfológicamente de los SMDs con sideroblastos en anillo se detectaron mutaciones en el gen *SF3B1* en la mayoría de los pacientes (>90%).

Conclusiones: La NGS permite detectar mutaciones de manera rápida y con alta sensibilidad en un bajo porcentaje (<10%). La mayoría de las mutaciones presentes en *SF3B1* en pacientes de SMD se localizan en los exones 14 y 15, mientras que las mutaciones en enfermos con LLC se distribuyen a lo largo de todos los exones del gen. En las LLC las mutaciones en *SF3B1* se asocian con mal pronóstico. En los SMD la presencia de sideroblastos en anillo está asociada con las mutaciones en *SF3B1*.

Subvenciones: Consejería de Sanidad. Gerencia Regional de Salud de la Junta de Castilla y León. PI15/01471

PC-262

IMPLICACIÓN DE UNA MUTACIÓN SOMÁTICA DE GFI1B EN LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA A TRAVÉS DE LA DESREGULACIÓN DE SPI1 (PU.1)

Anguita Mandly Eduardo¹, Gupta Rajeev², Olariu Victor³, Valk Peter J⁴, Peterson Carsten⁵, Delwel Ruud⁴, Chaparro Gil Alberto¹, Roldán Etchevery Juan José¹, Enver Tariq²

¹Servicio de Hematología, Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, ²Instituto del Cáncer, UCL, Londres, Reino Unido, ³Biología Computacional y Física Biológica, Universidad de Lund, Lund, Suecia, ⁴Hematología, Centro Médico de la Universidad Erasmus, Rotterdam, Holanda

Introducción: Describimos la mutación (D262N) del factor de transcripción represor GFI1B, expresado en las líneas eritroide y megacariocítica, que hemos descubierto en el contexto de un paciente con leucemia aguda mieloide (LAM) secundaria a síndrome mielodisplásico (SMD) y exploramos sus propiedades biológicas.

Métodos: Muestras: 69 pacientes con LAM. Estudio de mutaciones: Se analizó la región codificante de *GFI1B* mediante DHPLC. La identificación se realizó mediante secuenciación masiva en un HiSeq2000 (Illumina). Clonaje: Se clonó el ADNc de *GFI1B* normal y mutado en el vector lentiviral pHRINC5GW que expresa la proteína verde fluorescente (GFP). El silenciamiento de *SPI1* se realizó clonando la horquilla de *SPI1* en el vector SLX con o sin *GFI1B* normal o mutado. Células troncales hematopoyéticas: Se obtuvieron células CD34+ humanas de sangre periférica movilizadas G-CSF mediante selección magnética (Miltenyi Biotec). Las células GFP/CD34+ transducidas con los lentivirus correspondientes se aislaron por *cell sorting*. Ensayos de colonias: Se realizaron con MethoCult H4436 (StemCell Technologies), durante 15 días. Diferenciación en medio líquido: Las células CD34+ que expresan *GFI1B* normal o mutado se cultivaron en un medio que permite diferenciación multilineal: MyeloCult[®] H5100 con SCF, FLT3L, IL-3, GM-CSF, M-CSF, G-CSF y EPO; durante 5-6 días. Cultivo de células de SMD: Células CD34+ se cultivaron en MyeloCult[®] H5100 con medio condicionado por HS-5 al 10% (v/v), SCF e IL-3. Perfil de expresión génica de pacientes con LAM: www.ncbi.nlm.nih.gov/geo, GSE1159.

Resultados: Hemos identificado una nueva mutación de GFI1B (D262N) en un paciente con LAM secundaria a SMD. El mutante antagoniza funcionalmente la actividad transcripcional de la forma silvestre. GFI1B-D262N favorece la diferenciación mielomonocítica respecto a la eritroide de los precursores hematopoyéticos humanos y favorece la supervivencia de dichos progenitores normales o de pacientes con SMD. Por medio del análisis del transcriptoma de 285 LAMs hemos observado un grupo importante de las mismas en el que existe una relación inversa entre la expresión de *GFI1B* y *SPI1* (PU.1). Nuestro estudio de la relación entre ambos factores nos ha permitido determinar que (1) *SPI1* es una diana directa de GFI1B, (2) la expresión de GFI1B-D262N produce un incremento en la expresión de *SPI1*, (3) el silenciamiento mediante *knockdown* (KD) de *SPI1* recupera el equilibrio en la diferenciación de las líneas mieloide y eritroide. Además, hemos observado que GFI1B produce un incremento en la expresión del factor eritroide MLLT3, mientras que la expresión del mutante da lugar a una reducción de MLLT3.

Conclusiones: Nuestros datos establecen un vínculo entre GFI1B y las redes de factores que gobiernan la diferenciación eritroide y mieloide a través de la represión de *SPI1* y el aumento de *MLLT3*. Además, nuestros datos clínicos y experimentales revelan que GFI1B-D262N tiene un papel en LAM humana afectando la diferenciación y la muerte celular, y que este fenómeno sucede por mediación de *SPI1*.

PC-263

UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE NPM1 COMO MARCADOR DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON LMA

Pradillo Virginia¹, Martínez-Laperche Carolina², Rodríguez-Macias Gabriela¹, Bastos Marian², Suarez Julia¹, Chicano María¹, Carbonell Diego¹, Díez-Martín José Luis², Buño Ismael²

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón., ²Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.

Introducción: La mutación del gen de la nucleofosmina (NPM1) aparece en el 30% de las leucemias mieloides agudas (LMA) y en el 60% de LMA con cariotipo normal. Su monitorización durante la enfermedad se ha convertido en una importante herramienta diagnóstica para evaluar la respuesta al tratamiento. El objetivo de este estudio es valorar la utilidad de la cuantificación de la NPM1 mutada en MO y/o SP durante el seguimiento post-quimioterapia y/o post-trasplante alogénico como marcador de enfermedad mínima residual (EMR) para predecir la recaída.

Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas y biológicas de 34 pacientes con LMA.

| Variable | N (%) |
|---|------------------------|
| Sexo | |
| Varón | 17 (50) |
| Mujer | 17 (50) |
| Edad (mediana, rango) | 55.3 (18-75) |
| Displasia | |
| Si | 9 (26.4) |
| No | 24 (70.7) |
| Desconocido | 1 (2.9) |
| Leucocitos (mediana, rango) /ul | 30.800 (2.100-230.700) |
| Citogenética | |
| Normal | 30 (88.2) |
| 45X,-Y, der(14)inv(14)(p12q?) [6] 45X,-Y [12] | 1 (2.9) |
| No disponible | 3 (8.9) |
| Mutaciones | |
| FLT3-ITD | 11 (32.3) |
| IDH1 | 4 (11.7) |
| IDH2 | 2 (5.8) |
| DNMT3A | 11 (32.5) |
| Riesgo genético (NCCN) | |
| Alto | 11 (32.3) |
| Intermedio | 1 (3) |
| Bajo | 22 (64.7) |
| Tratamiento inducción | |
| IA 3x7 | 28 (82.3) |
| IA 3x7 mayores | 5 (14.8) |
| Daunorubicina +ARAC | 1 (2.9) |
| Trasplante | |
| Alogénico | 13 (38.2) |
| Autólogo | 3 (8.8) |
| Respuesta | |
| Recaída | 11 (32.3) |
| Muerte | 12 (35.3) |
| SLP a los 2 años | 68.6% (60.6-77) |
| SG a los 2 años | 75% (67.3-82.7) |

IA 3x7: Idarubicina+ Arabinósido de Citosina, ARA-C: Arabinósido de Citosina.

Métodos: Se trata de un estudio retrospectivo, unicéntrico, en el que se incluyeron 34 pacientes seleccionados de forma consecutiva con LMA NPM1 (2009-2015) y que recibieron tratamiento intensivo. Las características clínico-genéticas de los pacientes se muestran en la Tabla 1 (mediana de seguimiento 34 meses(6.5-93.3) Se analizaron 465 muestras (188 de MO y 277 SP) desde el momento que se alcanzó remisión completa (EMR negativa por NPM1) durante el seguimiento post-quimioterapia y posttrasplante alogénico. Para la determinación de la mutación se utilizó la técnica previamente descrita por Gorello P et al, *Leukemia 2006* (Sensibilidad 10-4/10-5). Se consideró positiva cuando el paciente presentó más de una determinación positiva. Se analizó la asociación de la incidencia acumulada de recaída con variables clínicas, genéticas conocidas y la EMR NPM1 (R v2.15.0).

Resultados: El 32.3% (11/34) de los pacientes recayó, de éstos el 84% positivizó NPM1 antes de la recaída con un tiempo medio de positivización previo a recaída de 4.6 meses (1.8-24) y un número medio de 4 (2-21) muestras positivas anteriores a la recaída. En cambio, de los pacientes que no recayeron, el 52% no presentó ninguna NPM1 positiva,

y el 48% presentaron solamente 1 o 2 determinaciones aisladas. (Figura 1). La incidencia acumulada de recaída se asoció con mayores niveles de LDH y leucocitos así como con la determinación positiva de NPM1 en más de una muestra durante el seguimiento (Tabla 2, Figura 2).

Tabla 2.

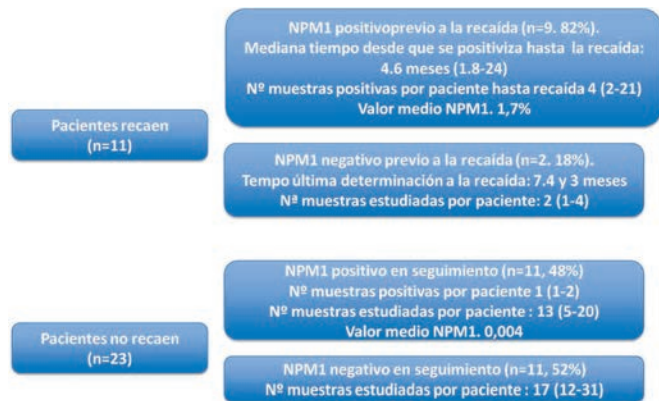


Figura 1. Estudio de las determinaciones de NPM1 en función de la recaída.

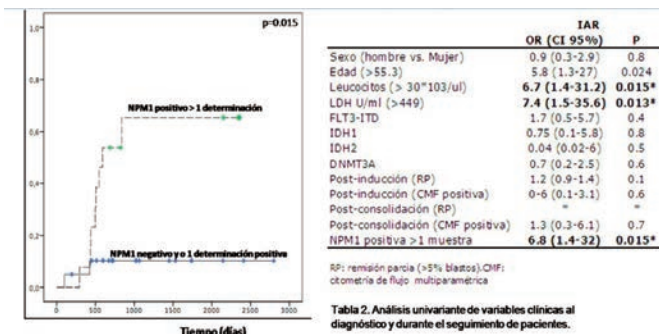


Figura 2. Incidencia acumulada de recaída en función del número de determinaciones positivas de NPM1 durante el seguimiento de los pacientes.

Figura 1.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes que recayó positivizaron NPM1 previa a la recaída. La positivización de NPM1 durante el seguimiento en más de una muestra parece ser un factor de riesgo de recaída, junto con otros factores como la leucocitosis o niveles de LDH al diagnóstico. Estos datos refuerzan la utilidad de la NPM1 para detección de EMR como predictor de recaída en pacientes con LMA.

PC-264

PRIMER CASO DE JUMPING TRANSLACION EN EL CROMOSOMA 12 EN UNA PACIENTE CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Chicano Lavilla María¹, Bailén Rebeca, Martínez Laperche Carolina¹, Fernandez Escalada Noemí, Suárez González Julia¹, Carbonell Diego¹, Rodríguez Macías Gabriela, Díez Martín Jose Luis¹, Buño Ismael¹

¹Servicio de Hematología Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón

Introducción: Las “jumping translocations” son un evento infrecuente pero relevante en neoplasias hematológicas. Son el resultado de reordenamientos que implican una misma región cromosómica de un cromosoma “donante” y dos o más cromosomas receptores. Suelen ocurrir entre regiones pericentroméricas del cromosoma “donante”, y regiones teloméricas de los cromosomas receptores. En neoplasias mieloides se ha descrito principalmente al cromosoma 1 como cromosoma “donante”, con puntos de rotura entre 1q10-21. Los cromosomas 3, 11, 15 y 21 también se han descrito como cromosomas “donantes” aunque en menor frecuencia. Hasta la fecha, este es el primer caso de “jumping translocation” de 12q12 como cromosoma “donante”.

Métodos: Caso clínico: Mujer de 37 años con leucemia mieloide aguda (LMA) con cambios relacionados con mielodisplasia. Inicia quimioterapia de inducción con IA 3x7, siendo refractaria y precisando reinducción con AraC-mitoxantrone. Se realiza trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH), alcanzando quimerismo completo con enfermedad mínima residual (EMR) negativa por citometría de flujo en el día +30. En el día +90 se realiza un estudio que muestra recaída citológica con 17% de blastos. Se inicia tratamiento con Azacitidina en espera de la realización de un segundo trasplante. Citogenética: El análisis citogenético se realiza sobre cultivos de médula ósea de 24 horas sin estimular. Las preparaciones cromosómicas se tiñen siguiendo el protocolo de bandas G por tripsina. Se realiza el estudio, siempre que sea posible, de 20 metafases, describiéndose en resultado de acuerdo al “International System for Human Cytogenetic Nomenclature”(ISCN) 2013.

Tabla 1.

Tabla 1. Resultado del análisis del cariotipo de la paciente en los distintos momentos del seguimiento.

| Situación paciente | Cariotipo |
|-------------------------------------|---|
| Diagnóstico | 46,XX,del(7)(p12)(9)(46,XX[10] |
| +40 AraC-Mitoxantrone (reinducción) | 46,XX,del(7)(p12)(2)(46,XX[15] |
| Muestra preTPH | 46,XX[17] |
| + 30 infusión | //46,XY,inv(9)(p12q13)(20) |
| +3 meses. 1er TPH (recaída) | 46,XX,del(7)(p12)(5)(46,ide,der(4)(4;12)(q3;q12)(2)(46,ide,der(18)(12;18)(q12;q22)(2)//46,XY,inv(9)(p12q13)(11] |
| + 3 ciclos Azacitidina | 46,XX,del(7)(p11)(11)(46,ide,der(18)(12;18)(q12;q22)(3)//46,XY,inv(9)(p12q13)(16] |
| Estudio pre-TPH | 46,XX,del(7)(p12)(2)(46,ide,dup(1)(q21q32)(3)(46,ide,der(18)(12;18)(q12;q22)(3//46,XY,inv(9)(p12q13)(12] |

Resultados: En el momento del diagnóstico de la enfermedad, el análisis citogenético en MO mostró como única alteración cromosómica, una delección de 7p12 en 9 de las 20 metafases analizadas (Tabla 1) que dejó de objetivarse en el análisis pre-TPH, mostrando cariotipo normal. Tres meses después del trasplante, el análisis citogenético reveló en 9/20 metafases analizadas la delección 7p12 y en 4 de estas metafases una “jumping translocation” de 12q originando una trisomía parcial del cromosoma 12. En un estudio posterior el análisis cromosómico mostró la pérdida de uno de los clones con la “jumping translocation”, mientras que a su vez se observó un nuevo clon con una duplicación de 1q21q32, persistiendo en todas las células de la paciente la delección 7p12.

Conclusiones: Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, este sería el primer caso descrito de “jumping translocation” que involucra al cromosoma 12 como cromosoma “donante” en LMA. Las “jumping translocations” previamente descritas (cromosoma 1) suponen una alteración de aparición tardía relacionada con la resistencia al tratamiento. Parece que esta nueva “jumping translocation” (cromosoma 12) también se asociaría a una recaída precoz post-TPH y por lo tanto a mal pronóstico y resistencia al tratamiento. La presencia de la delección de 7p12 como alteración principal en todos los clones podría sugerir una posible relación de esta alteración con la inestabilidad cromosómica observada a lo largo del curso de la enfermedad.

PC-265

APLICACIÓN DE LA DETERMINACIÓN DEL REORDENAMIENTO DEL GEN KMT2A (MLL) MEDIANTE FISH EN LEUCEMIAS AGUDAS (LA). ESTUDIO COLABORATIVO DEL GRUPO COOPERATIVO ESPAÑOL DE CITOGENÉTICA HEMATOLÓGICA (GCEGH)

Ruiz-Xivillé Neus¹, Fernández Guijarro Manuela², Martín Ramos María Luísa², González Martínez Teresa³, Ortega Margarita⁴, Chicano-Lavilla María⁵, Blasco Mogorrón Adela⁶, Perera Álvarez Miguel Ángel⁷, Vallcorba Isabel⁸, Salgado Rocío⁹, Arranz Eva¹⁰, Afonso Hernández M⁸ Sandra¹¹, Calasanz Abinzano María José¹², Ivars Santacreu David¹³, Costa Dolors¹⁴, Garrido Maria Antònia¹⁵, Duarte Díaz Jose¹⁶, Talabera Elisabet¹⁷, Millá Santos Fuensanta¹, Feliu Frasnado Evarist¹, Ribera Santasusana Josep Maria¹, Solé Ristol Francesc¹, Granada Font Isabel¹

¹Hospital Germans Trias i Pujol, Institut Català d'Oncologia, Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras, Badalona, ²Hospital 12 de Octubre, Madrid, ³Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, ⁴Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, ⁵Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, ⁶Servicio de Inmunología, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, ⁷Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín, ⁸Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, ⁹Hospital

Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, ¹⁰Hospital Universitario La Princesa, Madrid, ¹¹Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, ¹²Universidad de Navarra, CIMA LAB Diagnostics, ¹³Hospital General Universitario de Valencia, ¹⁴Hospital Clínic de Barcelona, ¹⁵CATLAB AIE, Laboratori de l'Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Hospital St. Joan de Déu de Martorell, ¹⁶GEN Estudios Genéticos, ¹⁷Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida

Introducción: En los casos de LA con cariotipo normal (CN) al diagnóstico, las guías de calidad citogenética española (GCECGH) y europea recomiendan descartar el reordenamiento del gen *MLL* debido a su importancia pronóstica, tanto en la LMA como en la LLA. En un estudio previo sobre 360 pacientes realizado en un único laboratorio de referencia [N.Ruiz-Xivillé, et al. *Leukemia and Lymphoma* 2015] se demostró que el cariotipo debería ser el método de elección para la detección de reordenamientos 11q23 y que la FISH tiene muy escaso rendimiento (1%) en la detección de reordenamientos del gen *MLL* no detectados mediante citogenética convencional. El objetivo de este estudio fue reevaluar la utilidad de la determinación del reordenamiento de *MLL* mediante FISH en una serie más amplia de LMA y LLA *de novo* con CN o sin metafases (SM) analizadas en los diferentes laboratorios colaboradores del GCECGH.

Tabla 1.

| | Global | | LLA | | LMA | | | | |
|---|----------|----------------------|--------------|----------------------|--------------|----------------------|------|-----|------|
| | Nº Casos | MLL positivo (n) (%) | Nº casos LLA | MLL positivo (n) (%) | Nº casos LMA | MLL positivo (n) (%) | | | |
| Cariotipo normal (5-11 metafases) | 1133 | 23 | 2 | 218 | 5 | 2,9 | 915 | 18 | 2 |
| Sin metafases (<10 metafases) | 304 | 15 | 4,9 | 130 | 10 | 7,7 | 174 | 9 | 2,9 |
| Cariotipo alterado con afectación 11q23 | 243 | 106 | 43,6 | 56 | 22 | 39,3 | 187 | 84 | 44,9 |
| Cariotipo alterado sin afectación 11q23 | 915 | 4 | 0,4 | 335 | 2 | 0,6 | 580 | 2 | 0,3 |
| TOTAL | 2595 | 148 | 5,7 | 739 | 39 | 5,3 | 1856 | 109 | 5,9 |

Métodos: Se recogieron los datos citogenéticos de 1856 LMA y 739 LLA procedentes de 17 centros distintos en las que se había realizado FISH de *MLL* al diagnóstico. Se consideraron CN aquellos con más de 10 metafases analizadas y SM aquellos con 10 o menos metafases. Se analizó el reordenamiento de *MLL* con una sonda *break apart* para el gen *MLL* (11q23). Se valoraron 200 núcleos en cada caso y se utilizaron los *cut-off* de cada centro para la sonda de *MLL* (2%-10%).

Resultados: La FISH de *MLL* fue positiva en un 2% de los casos con CN y en un 4,9% en los casos SM de la serie global (LMA y LLA). En los casos con cariotipo alterado con afectación de 11q23 la FISH fue positiva en un 43,6% mientras que si no había afectación aparente de 11q23, la FISH fue positiva en un 0,4% de ellos.

Conclusiones: Los resultados de este estudio reafirman el cariotipo como método de elección para la detección de reordenamientos 11q23 tanto en LMA como en LLA. La FISH tiene muy escaso rendimiento en la detección del reordenamiento del gen *MLL* en los casos con CN o bien alterado sin afectación de 11q23. Se recomienda aplicar la FISH de *MLL* en los pacientes con cariotipo alterado con afectación de 11q23 y en los casos SM.

Financiado en parte por Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, Spain, Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RTICC, FEDER) (RD12/0036/0044); Sociedad Española Hematología y Hemoterapia; 2014 SGR225 (GRE) Generalitat de Catalunya; Fundació Internacional Josep Carreras, Celgene Spain y la Fundación "la Caixa".

PC-266

VALOR PRONÓSTICO DEL HALLAZGO DE HEMATOGONAS EN LA LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

Sartori Francesca, Cunill Monjo Vanesa, Durán Pastor María Antonia, Iglesias Alzueta Julio, López Andrade Bernardo, Lo Riso Laura, Sampol Mayol Antonia

Hospital Son Espases

Introducción: Las hematogonas son células precursoras de los linfocitos-B presentes en la población sana que aumentan en determinadas enfermedades hematológicas. Esta población celular puede ser evaluada mediante citometría de flujo ya que inmunofenotípicamente pueden caracterizarse gracias a la expresión marcadores de superficie: CD45+, CD20+, CD19+, CD10+. Se ha estudiado su valor pronóstico en la leucemia aguda mieloide como parámetro a valorar en el momento de la remisión completa post tratamiento de inducción, como posible predictor de la duración de la misma.

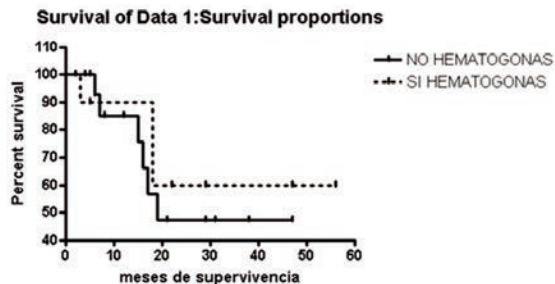


Imagen 1. Curva de Kaplan Meier en pacientes en remisión completa post tratamiento de inducción.

Figura 1.

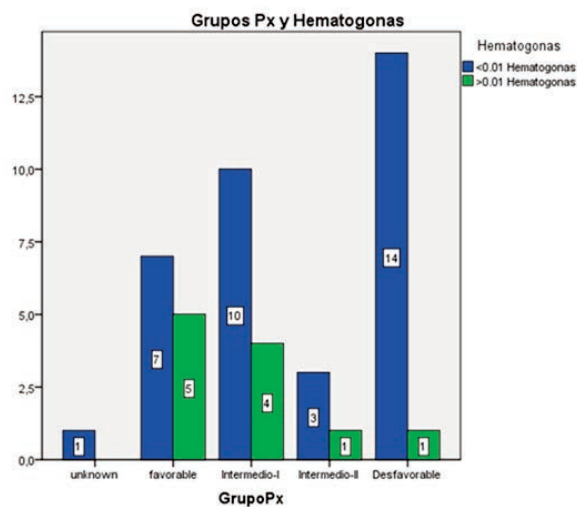


Imagen 2. Gráfica de la valoración de la presencia de hematogonas según el grupo pronóstico de los pacientes.

Figura 2.

Tabla 1.

| | HEMATOGONAS + | HEMATOGONAS - |
|-----------------------------------|---------------|---------------|
| EDAD (media en años) | 43,4 | 52,8 |
| SEXO (% mujer) | 27 | 42 |
| LAM SECUNDARIAS (%) | 18 | 27 |
| LEUCOCITOS AL DIAGNÓSTICO (media) | 14947,3 | 26255,8 |
| TRASPLANTE (%) | 36 | 25 |

Tabla 1. Descripción de las características analizadas en los dos grupos.

Métodos: Se han recogido datos de 89 casos de LAM en nuestro centro a partir del año 2012 (diagnóstico según la clasificación de la OMS, edad, biología molecular, citogenética, hemograma al diagnóstico, mielograma al diagnóstico y post-inducción, pronóstico según la clasificación de European LeukemiaNet y trasplante). De 46 se pudo analizar la presencia de hematogonas en el mielograma post tratamiento de inducción. El estudio de esta población celular se realizó mediante citometría de flujo. Para ello se procedió a la adquisición de más de 50.000 eventos por muestra. Se consideró positiva la presencia de hematogonas en aquellas muestras en las que el porcentaje de eventos CD45+, CD19+, CD10+ fue superior al 0.2% del total celular. Utilizando la curva de Kaplan-Meier se estudia la supervivencia en los pacientes que obtuvieron respuesta completa morfológica en relación a la presencia de hematogonas.

Resultados: De los 46 pacientes analizados 11 tenían hematogonas (HG+). En las tablas se describen las variables analizadas en los dos grupos. Considerando el pronóstico según la clasificación ELN, 12 pacientes tenían pronóstico favorable, de los cuales el 41.6% eran HG+; 14 pacientes tenían pronóstico intermedio-I y de ellos el 28% era HG+; de los 4 pacientes con riesgo intermedio-II 1 paciente era HG+ (25%); 15 pacientes presentaban pronóstico adverso de los cuales 1 (0.06%) era HG+;

en 1 paciente no se pudo calcular el pronóstico. De los 46 pacientes 32 tuvieron remisión completa, 10 con HG+ y 22 con HG-; entre los pacientes refractarios al tratamiento de inducción (11) ninguno presentaba hematogonas; de los 3 con respuesta parcial 1 era HG+.

Conclusiones: El análisis de la supervivencia en los pacientes en remisión completa post tratamiento de inducción según la positividad a las hematogonas nos indica una tendencia a una mejor supervivencia en el grupo HG+; además se observa una tendencia a mayor número de hematogonas en el grupo pronóstico favorable e intermedio-I respecto a intermedio-II y adverso. En el grupo HG+ se evidencia una edad media inferior y una cifra de leucocitos inferior respecto al grupo de pacientes HG-. Se necesita ampliar la muestra para que el resultado sea estadísticamente significativo.

PC-267

ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS DECTIN-1 Y PENTRAXINA-3 A INFECCIÓN FÚNGICA EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS DE ALTO RIESGO

Angomás Jiménez Eduardo Benarbe¹, Herrero Sánchez Carmen², De Ramón Sánchez Cristina³, Tellería Orriols Juan José³, Eusebio Ponce Emiliana¹, Peñarrubia Ponce M^a Jesús³, García Frade Luis Javier¹, Sánchez Crespo Mariano²

¹Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, ²Instituto De Biología Y Genética Molecular, Valladolid, ³Hospital Clínico Universitario, Valladolid

Introducción: La inmunosupresión asociada con las neoplasias hematológicas implica un alto riesgo de infecciones, siendo la micosis invasiva una de las mayores amenazas. Estudios previos han identificado polimorfismos en los genes dectin-1 (*N. Engl. J. Med.* 361:1760-1767, 2009) y en la forma larga de la pentraxina-3 (*N. Engl. J. Med.* 370:421-423, 2014) como factores de riesgo de aspergilosis, dado el papel de esas moléculas en la fagocitosis de hongos. Entre estos *single nucleotide polymorphism* (SNPs), el SNP rs16910526 ofrece una explicación mecanística más evidente dado que codifica un *stop codon* que codifica una forma truncada de dectin-1. Los SNPs rs2078178 y rs16910631 se han asociado con enfermedad inflamatoria intestinal, pero no se ha estudiado su relación con micosis. Los SNPs de pentraxina-3 (rs3816527, rs2305619 y rs1840680) se han asociado con riesgo de aspergilosis, pero no se ha comparado su contribución a la defensa frente al papel de dectin-1. Se ha planteado un estudio sistemático en pacientes con hemopatías malignas para discriminar el riesgo de infección asociado con los distintos SNPs, con el fin de facilitar el diagnóstico y el tratamiento temprano.

Métodos: Se estudiaron 151 pacientes con hemopatías malignas utilizando la tecnología KASP™ Genotyping Chemistry en reacciones de la polimerasa en cadena específicas de alelo. En cada uno de los seis SNPs se analizó la asociación con el riesgo de infección, con especial atención a la aparición de aspergilosis y candidemias. Dentro de cada grupo, se evaluó el equilibrio de Hardy-Weinberg y la frecuencia alélica y genotípica de cada uno de los SNPs, utilizando el test de la χ^2 sobre tablas de contingencia.

Resultados: Todos los SNPs se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg para cada grupo estudiado. Dentro de los 151 pacientes con (N=114) o sin (N=37) infección, el análisis de distribución alélica y genotípica fue significativo sólo para el SNP rs2078178 (χ^2 -test: p=0,036 y p=0,019, respectivamente). De manera que, entre los individuos con infección vs sin infección, la frecuencia alélica para C (80,3% vs 67,6%, respectivamente) y la frecuencia genotípica para CC (61,4% vs 43,2%, respectivamente) indicaban mayor riesgo. Respecto al resto de SNPs, se observó una tendencia a la asociación, aunque no fue estadísticamente significativa. Para el análisis de los individuos con (N=62) o sin (N=52) micosis, así como para los grupos con (N=18) o sin aspergilosis (N=44) o con (N=46) o sin (N=16) candidiasis, la mayoría de los SNPs también reflejaron cierta distribución asociativa aunque no se obtuvo una significación estadística.

Conclusiones: La distribución alélica y genotípica para los diferentes SNPs reflejó una clara tendencia de asociación con el riesgo de infección, aunque sólo fue significativo para el alelo C del SNPs rs2078178 entre pacientes con o sin infección. Es probable que la falta de significación se deba al bajo número de pacientes analizados. A la vista de la asociación de estos SNPs con el riesgo de micosis, es necesario el estudio de un mayor número de pacientes para confirmar de forma más precisa el grado de asociación.

Ayudas financieras: Fundación Española de Hematología y Hemoterapia

PC-268

RESPUESTA FUNCIONAL TH17 EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA Y PROFILAXIS ANTIFÚNGICA FRENTE A HONGOS FILAMENTOSOS

Zabalza San Martín Amaya¹, Alves Polo Dario¹, Alvarellos Outeiro Monserrat², García Ramírez Patricia², Ardaiz Labairu M^a Ángeles², Mansilla Puerta Cristina¹, Soria Saldise Elena¹, Rodríguez Calvillo Mercedes², Ramírez Huerto Natalia¹

¹Grupo Oncohematología, Navarrabiomed, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA), ²Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario de Navarra, IDISNA

Introducción: El *Aspergillus fumigatus* es el agente fúngico más común causante de infección fúngica invasiva (IFI) en los pacientes con leucemia aguda mieloblástica (LAM) bajo tratamiento quimioterápico de inducción. La introducción de profilaxis antifúngica con azoles con actividad frente a hongos filamentosos ha disminuido la incidencia de IFI hasta un 2% aproximadamente. Estudios *in vitro* han descrito un patrón de respuesta Th17 alterado en pacientes con LAM que podría causar un estado de inmunosupresión favoreciendo el escape tumoral y promoviendo las infecciones.

Figura 1: Frecuencia (%) de subpoblaciones de linfocitos Th1, Th2, Th17 (CCR6+CCR4+) y Th17 (CCR6+CCR4-) encontradas en pacientes con diagnóstico de LMA, durante el tratamiento de inducción hasta la recuperación de la neutropenia.

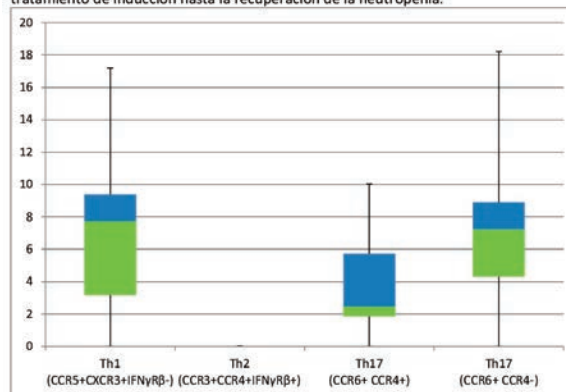


Figura 1.

Figura 2: Concentración de citoquinas en suero (pg/mL) encontradas en pacientes con LMA durante el tratamiento de inducción hasta la recuperación de la neutropenia.

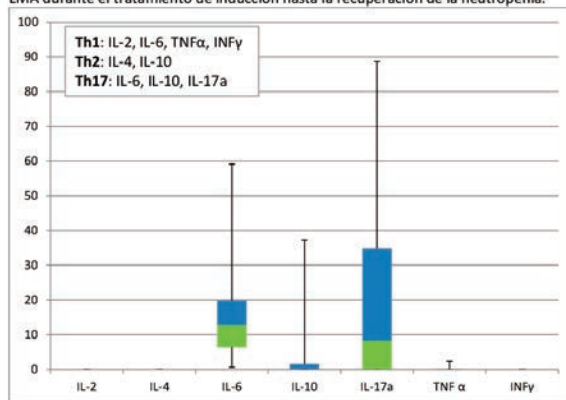


Figura 2.

Métodos: Desde febrero de 2015 hasta febrero de 2016, mediante dos técnicas se monitorizó semanalmente hasta la recuperación de la neutropenia el perfil de respuesta Th1/Th2/Th17 de 12 pacientes con diagnóstico de LAM que iniciaban tratamiento quimioterápico de inducción y recibían profilaxis antifúngica con un azol con actividad frente a hongos filamentosos en el Complejo Hospitalario de Navarra. A partir de sangre periférica se identificaron las tres subpoblaciones mediante el marcaje con los anticuerpos monoclonales: CD3 Horizon-V450, CCR3 FITC, IFNγRβ PE, CCR4 PE-Cy7, CD4 PerCP, CCR6 APC, CD45 APC-H7, CCR5 FITC, CXCR3 APC. Mediante tecnología multiplex (CBA Human Th1/Th2/Th17 BD) se estudió el nivel sérico de las citoquinas:

IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF α , IFN γ , IL-17A. Las muestras fueron adquiridas en un Citómetro de Flujo FACSCanto II. Se comparó la concordancia entre ambas técnicas mediante el test estadístico kappa de Cohen con el programa SPSS.

Resultados: Las características de los pacientes analizados se muestran en la tabla 1. En el seguimiento el 58,3% de los pacientes presentaron un fenotipo mixto Th1/Th17 mientras que en el 41,7% se identificó un patrón mixto Th1/Th2/Th17 (figura 1). El análisis de citoquinas mostró perfiles diferentes, en donde el 75% de los pacientes presentaron un perfil funcional Th17, y el 25% un perfil Th1/Th17 (figura 2). El valor Kappa de comparación de ambas técnicas fue -0,073, por lo que ambas técnicas no resultaron concordantes.

Tabla 1.

Tabla 1: Características de los pacientes

| | n=12 (%) |
|---|------------|
| Sexo, varones | 8 (66,7%) |
| Edad, mediana (rango) | 65 (37-84) |
| Tratamiento quimioterápico de inducción | |
| Idarrubicina/ara-C (3+7) | 7 (58,3%) |
| Fludarabina/citarabina (FLUGA) | 5 (41,7%) |
| Remisión completa | 6 (50%) |
| Recuperación neutropenia ($N \geq 0,5 \times 10^9/L$) | 10 (83,3%) |
| Días neutropenia, mediana (rango) | 22 (15-35) |
| Días profilaxis voriconazol, mediana (rango) | 29 (14-40) |
| IFI | |
| Posible | 1 (8,3%) |
| Probable/Probada | 0 |

Conclusiones: Los pacientes con LAM sometidos a quimioterapia intensiva bajo profilaxis antifúngica con azoles con actividad frente a hongos filamentosos tienen un patrón de secreción de citoquinas fundamentalmente Th17, resultados que difieren de los obtenidos con el estudio fenotípico, en el que los patrones Th1/Th17 y Th1/Th2/Th17 son encontrados. Es preciso por lo tanto, realizar más estudios *in vivo* que permitan discernir: el papel que tiene este patrón de respuesta funcional Th17 en la respuesta tanto a agentes infecciosos como al tratamiento de la LAM; y su relación con los patrones fenotípicos encontrados.

PC-269

DISTRIBUCIÓN DE LAS POBLACIONES DE CÉLULAS B DE SANGRE PERIFÉRICA A LO LARGO DE LA VIDA

Blanco Álvarez Elena¹, De Arriba Méndez Sonia², Pérez Andrés Martín¹, Contreras Sanfeliciano Teresa³, Criado Ignacio¹, Pelak Ondrej⁴, Serra Caetano Ana⁵, Puig Noemí⁶, Romero Furones Alfonso⁷, Remesal Ana⁸, Torres Cañizales Juan⁹, Kienzler Anne-Kathrin¹⁰, Philippé Jan¹¹, Van der Burg Mirjam¹², López Granados Eduardo⁹, Kalina Tomas⁴, Vlkova Marcela¹³, E Sousa Ana⁵, Van Dongen Jacques JM¹², Orfao Alberto¹

¹Dep. Medicina-Serv. Citometría, Centro de investigación del cáncer (IBMCC-CSIC/USAL), Univ. de Salamanca e IBSAL, Salamanca, España, ²Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España, ³Servicio de Bioquímica clínica, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España, ⁴Dept of Haematology/Oncology, Charles University, Prague, Czech Republic, ⁵Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Portugal, ⁶Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España, ⁷Gerencia de Atención Primaria de Salud de Salamanca, Sanidad de Castilla y León (SACYL), Castilla y León, ⁸Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España, ⁹Departamento de inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain, ¹⁰Nuffield Department of Medicine, Experimental Medicine Division, University of Oxford, UK, ¹¹Department of Clinical Chemistry, Microbiology and Immunology, Ghent University, Ghent, Belgium, ¹²Department of Immunology, Erasmus MC, University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands, ¹³Department of Clinical Immunology and Allergology, St. Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic.

Introducción: La producción de células B de memoria (MemB) y células plasmáticas (CP) se encuentra reducida en individuos mayores de 60 años. Sin embargo, la información acerca de estas poblaciones en recién nacidos y sangre de cordón es aún limitada.

Métodos: Utilizando citometría de flujo de 12 colores cuantificados las MemB y CP expresando los diferentes isotipos de inmunoglobulina (IgM, IgD, IgG_{1,4} e IgA_{1,2}) en 16 muestras de sangre de cordón umbilical y 163 de sangre periférica de donantes sanos, desde el nacimiento hasta los 89 años. Los niveles solubles de los diferentes isotipos de inmunoglobulina de estas muestras fueron evaluados mediante nefelometría.

Resultados: Las células B de sangre de cordón y de recién nacido consistieron fundamentalmente en células inmaduras y naïve. En ambos tipos de muestras se pudieron detectar células de memoria expresando distintos isotipos de inmunoglobulina pero en niveles extremadamente bajos (<0.5cél/s/μL). Por otro lado, se pudieron detectar CP (la mayoría de ellas expresando IgM) en sangre periférica de recién nacidos, pero no en sangre de cordón. Las CP IgG₁, IgG₄ e IgA_{1,2} fueron las primeras en alcanzar sus máximos niveles, entre los 6 y los 12 meses (11±6.3, 0.2±0.4, 25±15 and 3±2 CP/μL, respectivamente), seguidas por IgM, IgG₂ e IgG₃ entre 1 y 2 años (11±12, 1.3±1.3 y 0.8±1.0 CP/μL, respectivamente) e IgD entre 2 y 5 años (0.7±0.8 CP/μL). Todas las poblaciones de CP de los distintos isotipos descendieron durante la infancia (entre los 6 y 14 años), estabilizándose sus niveles durante la edad adulta. Las MemB de sangre periférica alcanzaron sus máximos niveles más tarde que las CP. Los niveles más altos de MemB IgMD, IgG₁, IgG₃, IgA₁ e IgD fueron detectados entre los 2 y los 5 años (94±44, 49±30, 8±5, 15±7 y 3±2 cels/μL, respectivamente), descendiendo posteriormente. Sorprendentemente, los niveles más altos de MemB IgG₂, IgA₂ e IgG₄ fueron alcanzados durante la vida adulta (entre 30 y 40 años, entre 50 y 60 años y entre 40 y 50 años: 9±5, 7±5 and 1±2 cels/μL, respectivamente), permaneciendo estables durante el resto de la vida. Los máximos niveles de inmunoglobulina soluble fueron alcanzados más tarde que los niveles celulares de su correspondiente isotipo.

Conclusiones: La citometría de flujo multiparamétrica permite diseccionar el compartimento de células B de sangre periférica en más de 30 subpoblaciones relacionadas con el estadio de maduración y con el isotipo de inmunoglobulina que expresan. Para los diferentes isotipos, los niveles máximos de CP se alcanzaron antes que los de MemB y ambos previamente a sus correspondientes niveles solubles.

B-A E. está contratada por una beca de la Junta de Castilla y León, cofinanciada por el Fondo Social Europeo, ORDEN EDU/346/2013.

PC-270

ESTUDIO COMPARATIVO DE CITOMETRÍA DE FLUJO MULTIPARAMÉTRICA Y CITOLOGÍA CONVENCIONAL EN EL ESTUDIO DE MUESTRAS DE ADENOPATÍAS OBTENIDAS MEDIANTE TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS COMO SCREENING DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

García Luis¹, Hae Tha Mya², Blanco Óscar¹, Cordovilla Rosa¹, Velasco Antonio¹, Puig Noemí¹, Martín Alejandro¹, Ferré Oscar¹, López Félix¹, Baile Mónica¹, Arratibel Nerea¹, Veiga Álvaro¹, Avendaño Alejandro¹, Carrillo Javier¹, Ribera Daniel¹, Del Cañizo Consuelo¹, Vidriales Belén¹

¹Hospital Universitario de Salamanca, ²Singapore General Hospital

Objetivos: Nuestro objetivo es determinar la rentabilidad de la citometría de flujo (CMF) en comparación con la citología convencional (CC) para el diagnóstico de neoplasias hematológicas en el material obtenido mediante punción-aspiración endoscópica ecoguiada.

Métodos: Se analizaron retrospectivamente los resultados de 160 muestras recibidas en el laboratorio de CMF, obtenidas mediante punción transluminal endoscópica de adenopatías o masas (121 broncoscopias y 39 endoscopias digestivas). El análisis de CMF se realizó empleando marcajes óctuples mediante métodos bien estandarizados dirigidos a detectar monoclonalidad B y T. Se realizó análisis citopatológico convencional en todos los casos, con inmunohistoquímica según los hallazgos.

Resultados: Los resultados fueron evaluables para CMF en el 90% de los casos (143/160), y en menor porcentaje para CC (74%; 119/160). La CMF identificó un 12.5% (20/160) de neoplasias hematológicas (16 LNH y 4 MM), y en la mayoría de las muestras (72%; 116/160) no se detectó infiltración por SLP. Además, en 8 casos (5%; 8/160) los datos de CMF sugerían la presencia de neoplasia no hematológica. Aunque la CC fue igual de útil para el MM (4 casos detectados), era menos eficaz en el

diagnóstico de LNH, ya que sólo detectó 6 de los 16 casos identificados por CMF. Sin embargo, la CC fue de mayor utilidad para el diagnóstico de neoplasias no hematológicas (15% de carcinomas; 24/160), y de Linfoma de Hodgkin (LH) (2%; 4/160), siendo el resto de las muestras clasificadas como inflamatorias (51%, 81/160). En 63 casos (39%; 63/160) se realizó una biopsia para definir mejor el diagnóstico. La CMF de la PAAF inicial no mostró ningún falso positivo de neoplasia hematológica, aunque la biopsia identificó 10 casos de LNH en los que la CMF de la PAAF había resultado negativa. En 8 de estos 10 casos la CMF se había informado como no valorable. Además, se identificaron 5 nuevos casos de LH, que no se habían diagnosticado con la CC de la PAAF previa. Considerando el diagnóstico final de los pacientes, el estudio de la PAAF endoscópica inicial mediante CMF identificó 16/26 LNH-B, y la CC identificó 4/9 LH y 24/34 carcinomas.

Conclusiones: La CMF multiparamétrica es más sensible que la CC en el estudio de las punciones-aspiración endoscópica ecoguiada para el diagnóstico de neoplasias B, y la CC es más útil en LH y en las neoplasias sólidas, por lo que deben ser consideradas técnicas complementarias en el estudio de estas muestras. En el 39% de los casos es necesaria una biopsia para llegar al diagnóstico definitivo.

PC-271

EVALUACIÓN DE LA INDICACIÓN MÉDICA PARA LA DETECCIÓN DE CLONAS HPN MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO: RESULTADOS EN NUESTRO CENTRO

Vahí Sánchez de Medina María, Couto Caro Carmen, Labrador Mateo María, Ríos Herranz Eduardo

Hospital de Valme

Introducción: La Guía de Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna, actualizada en 2014, establece que la citometría de flujo (*gold standar* en el diagnóstico de la HPN) está indicada especialmente en pacientes con: anemia hemolítica no inmune, hemoglobinuria, trombosis no explicadas en localizaciones inusuales, disfgia o dolor abdominal de etiología no aclarada, aplasia medular (al diagnóstico y anualmente), síndrome mielodisplásico hipoplásico o citopenias idiopáticas mantenidas de significado incierto. Tras una experiencia de 14 años con eculizumab la historia natural de la HPN ha cambiado, aumentando significativamente la esperanza y calidad de vida de los pacientes. Por ello uno de los grandes objetivos es optimizar el diagnóstico, alcanzando éste de manera precoz y fiable.

Objetivos: Analizar las determinaciones de clonas HPN realizadas en nuestro centro y su relación con la indicación médica.

Tabla 1.

| | |
|--|---------------------|
| Diagnósticos HPN / Determinaciones realizadas | 6/67 (9%) |
| Signos clínico-biológicos de HPN | 2/22 (9%) |
| - Anemia Hemolítica TCD- | 0/10 (0%) |
| - Hemoglobinuria | 0/0 |
| - Trombosis atípica | 1/2 (50%) |
| - Disfgia / dolor abdominal + hemólisis | 0/0 |
| - Citopenia mantenida de significado incierto | 1/10 (10%) |
| Otras: | 0/13 (0%) |
| * Anemia ferropénica | 0/13 (0%) |
| Enfermedades hematológicas asociadas | 4/19 (21%) |
| - Aplasia medular | 3/14 (21%) |
| - Síndrome Mielodisplásico hipoplásico | 1/5 (20%) |
| Otras: | 0/13 (0%) |
| * Síndrome mielodisplásico no hipoplásico | 0/8 (0%) |
| * Neoplasia mieloproliferativa crónica Phi- | 0/2 (0%) |
| * Eritroblastopenia | 0/2 (0%) |
| * Anemia <u>Ajustar fila de tabla</u> inmune | 0/1 (0%) |
| Monitorizaciones HPN / Determinaciones realizadas | 24/24 (100%) |

Métodos: Se realizaron 91 determinaciones correspondientes a 60 pacientes (28 hombres y 32 mujeres) entre Octubre/2011 y Mayo/2016. Las indicaciones fueron: anemia hemolítica test de Coombs negativo (10), trombosis en localización inusual con evidencia de hemólisis (2), aplasia medular (14), síndrome mielodisplásico hipoplásico (5), citopenia idiopática mantenida de significado incierto (10), anemia ferropénica (13), otras hemopatías (13) [neoplasia mieloproliferativa crónica Phi- (2), síndrome mielodisplásico no hipoplásico (8), eritroblastopenia (2), anemia hemolítica autoinmune (1)]. 24 determinaciones fueron monitorizaciones de pacientes con clonas HPN ya conocidas. No se recibió

ninguna solicitud por hemoglobinuria ni por disfgia/dolor abdominal con evidencia de hemólisis. Las muestras fueron obtenidas por venopunción y transportadas en tubo de EDTA. Se analizó la presencia de clonas celulares deficitarias en moléculas GPI mediante citometría de flujo, utilizando: CD66b y CD16 (neutrófilos) y CD14 (monocitos) (en 2011), CD16, CD14 y FLAER (desde 2012). La adquisición se realizó mediante *BDFACScalibur™* (2011-2014) y *BDFACSCanto™* (2014-2016). El análisis de poblaciones celulares se realizó mediante *Paint-A-Gate™* (2011-2014) e *Infinicyt™* (2015-2016).

Resultados: El 71% de las solicitudes se ajustaban a las indicaciones recomendadas en la Guía HPN. De ellas, el 37% eran monitorizaciones semestral/anual de 8 pacientes con clonas HPN ya conocidas [1 paciente con HPN clásica (3), 1 paciente con aplasia medular/HPN (6) y 6 pacientes con aplasia medular y clonas HPN subclínica (15)]. De las restantes 41 determinaciones indicadas según recomendaciones de la Guía, obtuvimos 6 diagnósticos de HPN (14%). El 50% de ellas se detectaron en pacientes con aplasia medular, el resto en un paciente con síndrome mielodisplásico hipoplásico, un paciente con anemia mantenida de significado incierto y un paciente con síndrome Budd-Chiari. Un 29% de las determinaciones fueron solicitadas por indicaciones no incluidas en la Guía; en ninguna de ellas se obtuvo diagnóstico de HPN. La tabla recoge los resultados obtenidos en relación a la indicación que motivó el screening HPN.

Conclusiones: Las indicaciones recomendadas por la Guía HPN son una herramienta útil para el diagnóstico, especialmente en pacientes con trombosis en localización inusual y enfermedades hematológicas asociadas. La ausencia de solicitudes en indicaciones bien establecidas como la hemoglobinuria u otras como disfgia y/o dolor abdominal con signos de hemólisis, pueden orientarnos a un infradiagnóstico de la HPN.

PC-272

ANÁLISIS DEL ESTUDIO POR CITOMETRÍA DE FLUJO (CF) DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Amat Paula¹, Navarro Blanca¹, Remigia Maria José¹, Calabuig Marisa¹, Gómez Montse¹, Perez Ariadna¹, Ferrer Blanca¹, Martí Edelmira¹, Segado Alejandra¹, Ballester Isabel¹, Solano Carlos², Tormo Mar¹

¹Servicio Hematología Hospital Clínico Universitario.Incliva, ²Servicio Hematología Hospital Clínico Universitario.Incliva.Departamento De Medicina Universidad De Valencia

Introducción: El diagnóstico de los síndromes mielodisplásicos (SMD) se basa fundamentalmente en la morfología y la citogenética, si bien el reconocimiento y la estandarización de las alteraciones inmunofenotípicas asociadas, así como la identificación de poblaciones inmaduras anormales contribuyen al diagnóstico, siendo recomendable su realización.

Objetivos: Valorar la aportación de la incorporación de un perfil fenotípico al estudio de los aspirados medulares con sospecha de SMD, o durante su seguimiento.

Métodos: Se diseñó un panel específico para el análisis de los aspirados medulares con sospecha clínica de SMD constituido por 3 tubos con combinaciones de 8 anticuerpos monoclonales que permitieran evaluar la maduración eritroide, mielode, y monocítica, así como contabilizar el compartimento CD34. Concretamente el panel fue: Tubo 1 CD11B CD13 CD117 HLADR CD34 CD45, tubo 2: CD36 CD64 CD34 CD33 CD45, tubo 3: CD71 CD7 CD38 CD4 CD56 CD45. El análisis se realizó sobre muestras medulares obtenidas entre Enero 2014 y Diciembre de 2015.

Resultados: Con este perfil fenotipo se analizaron 300 muestras medulares de un total de 199 pacientes, con un rango de entre 1-6 estudios por paciente. De los 300 estudios, 146 eran de diagnóstico, y 154 correspondían a estudios de seguimiento evolutivo de su SMD. De los 146 estudios realizados al diagnóstico en 59/146(40.41%) realizados el diagnóstico morfológico fue de SMD, mientras que en 87/146(59.59%) el estudio del mielograma se concluyó como normal. En los 59 pacientes con diagnóstico morfológico de SMD la correlación morfológica-fenotípica se objetivó en el 53% de los casos: Del 47% de los casos en los que, la CF no detectó aberraciones fenotípicas, el 70% correspondían a los subtipos de citopenia refractaria con displasia multilínea, o SMD/SMP, fundamentalmente leucemia mielomonocítica crónica. Se objetivó una correlación estadísticamente significativa entre el número de blastos contabilizados en el mielograma y el porcentaje de blastos CD34+ por CF. En cambio la relación no fue significativa con el progenitor mielode CD117+ HLADR+. En lo que se refiere a la displasia por series, los re-

sultados de correlación morfológica-fenotípica fueron significativos (p=0.03) en los casos con displasia en la serie eritroide y megacariocítica, pero no en relación a la displasia granulocítica o monocitoide. La correlación morfológica-fenotípica también fue significativa en relación a la displasia de la serie eritroide y el IPSS (p 0.02).

Conclusiones: En nuestra experiencia el estudio de las alteraciones fenotípicas por CF en los SMD presenta una clara correlación con la displasia objetivada por morfología, así como en la contabilización del número de blastos, siendo por tanto útil en diagnóstico y en el seguimiento de los pacientes con SMD de alto riesgo.

PC-273

VALOR DEL SCORE DE OGATA POR CITOMETRÍA DE FLUJO EN EL ESTUDIO DE CITOPENIAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS EN LA PROVINCIA DE CASTELLÓN

Mas Esteve Maria¹, Viciano Delibano Elena¹, Mas Esteve Eva², Almela Rambla Salvador³, Linares Latorre María Dolores¹, García Boyero Raimundo¹, Gascón Buj Adriana¹, Lancharro Anchel Aima¹, Blanquer Cots Amando¹, Cañigral Ortiz Carolina¹, Clavel Pia Juana¹, Romero Domínguez Samuel¹, Gimeno Brosel María Teresa¹, Serrano Picazo Luis¹, Fernández-Delgado Monparler Manuel¹, Cañigral Ferrando Guillermo¹

¹Hospital Universitario General de Castellón, ²Hospital La Plana, ³Hospital de Vinaroz

Introducción: El FCM-score (FMC-S) o score de Ogata (OS) es una herramienta validada por European LeukemiaNET para contribuir al diagnóstico citométrico de síndromes mielodisplásicos (SMD), especialmente en zonas grises cuando la morfología y la citogenética son indeterminadas. Consta de 4 ítems (% mieloblastos, % hematogonias B, ratio linfocitos/mieloblastos CD45, ratio granulocitos/linfocitos SSC) con cut-offs determinados, puntuando cada desviación un punto (siendo altamente sugestivo de SMD cuando éste es =a 2).

Objetivos: Correlacionar los resultados de técnicas habituales (citogenética y morfología óptica) con los obtenidos por citometría de flujo (CMF) basándose en el OS en nuestro centro y sus áreas de referencia.

Métodos: Estudio retrospectivo de muestras de médula ósea por CMF vs técnicas convencionales de filiación de SMD. Período de estudio: 01/01/11 al 30/04/16. n: 84 (40 hombres y 44 mujeres) (edad media: 69 años, rango de edad de 18 a 94 años). Se describen los diagnósticos y las citogenéticas en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Diagnósticos.

| | n | % |
|--------------------------------------|-----------|-----------|
| No patológicos | 39 | 45 |
| CRDU | 5 | 6 |
| ARSA | 5 | 6 |
| CRDM | 13 | 15 |
| AREB-1 | 4 | 5 |
| AREB-2 | 6 | 7 |
| 5q- | 2 | 2 |
| SMD/SMP | 7 | 8 |
| SMD inclasificable | 2 | 2 |
| SMD secundario al tratamiento | 1 | 1 |

Procesado de la muestra (CMF): Médula ósea en tubo de EDTA, lisada mediante técnica "bulklysis" y marcada con anticuerpos monoclonales (CD45, CD34, CD10, CD13). Se adquieren 100.000 eventos con FACS-Combo II. Análisis: Infinicyt 1.6. Estadísticos: SPSS 21.0 for Mac.

Resultados: De los 86 pacientes obtenidos 6 fueron excluidos del análisis final por carecer de datos fundamentales para la interpretación. De los 80 analizados se produjo una correlación positiva (técnica convencional/OS) en 51 de ellos (y una negativa en 29 de ellos). Resultando por tanto una tasa de acierto del 60% y una de error del 33%. En nuestra

experiencia el OS presenta una sensibilidad (S):66%, una especificidad (E):64%, un valor predictivo positivo (VPP):65% y un valor predictivo negativo (VPN): 65%. Al analizar por separado la S, E, VPP, VPN y el índice kappa según las citopenias cumplan criterios de significación según la clasificación WHO (recuento neutrófilos <1.800/mm³, hemoglobina <10g/dL, recuento plaquetar <100.000/mm³) obtenemos los resultados contenidos en la tabla 3:

Tabla 2. Citogenéticas.

| | n | % |
|------------------------------|-----------|-----------|
| Alterado | 5 | 6 |
| -7 | 1 | 1 |
| -5q | 2 | 2 |
| -5q, -7q | 2 | 2 |
| Normal | 38 | 44 |
| Ausencia de metafases | 21 | 24 |
| Sin estudio | 22 | 26 |

Tabla 3. Citopenias.

| | S(%) | E(%) | VPP(%) | VPN(%) | kappa (%) |
|--------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------------|
| Neutropenia | 70 | 64 | 66 | 68 | 33 (escasa) |
| Anemia | 71 | 44 | 56 | 60 | 14 (ínfima) |
| Trombopenia | 77 | 88 | 86 | 79 | 60 (buena) |

Conclusiones: El OS es un score válido para la valoración de las citopenias como despistaje de los SMD. La sensibilidad es comparable a la objetivada en otras cohortes publicadas. La CMF no sustituye al diagnóstico morfológico ni citogenético de los SMD pero los complementa. En nuestra experiencia el OS resulta sobretodo útil en el cribaje diagnóstico de las citopenias que se presentan como trombopenia aislada, hallazgo muy frecuente en pacientes pluripatológicos donde la trombopenia puede resultar secundaria a múltiples causas. Se necesitaría una mayor muestra para validar adecuadamente el OS en nuestro centro.

PC-274

ESTUDIO MEDIANTE RNA-SEQ DE LAS VARIACIONES EN EL PERFIL DE EXPRESIÓN DE LOS ENFERMOS TRATADOS CON AZACITIDINA

Hernández-Sánchez Jesus M¹, Van Looke Wouter², Rodríguez Ana E¹, Lumbreras Eva³, Abáigar María¹, Robledo Cristina¹, Ramos Fernando¹, Sanchez-del-Real Javier⁴, Díez-Campelo María⁵, Alonso Jose M⁵, Benito Rocío, Del Cañizo M Consuelo⁶, Hernández-Rivas Jesús-María¹

¹Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, IBSAL, IBMCC-Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca ²Servicio de Hematología, IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca, ³Ghent University, Belgium, ⁴Department of Molecular and Clinical Pharmacology, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom, ⁵IBIOMED, Universidad de León, León, ⁶Servicio de Hematología, Hospital Rio Carrión, Palencia

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades de origen clonal caracterizadas por una hematopoyesis ineficaz en la médula ósea. El tratamiento con azacitidina (AZA) está considerado como primera opción terapéutica en los pacientes con SMD de alto riesgo y Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM) con poca infiltración que no son candidatos a trasplante. Estudios anteriores han demostrado que la AZA produce una reducción de la metilación y expresión de algunos genes que estaban hipermetilados al inicio del tratamiento con este agente. Sin embargo, los cambios en los mecanismos moleculares producidos por AZA en estos pacientes siguen sin conocerse.

Objetivos: Analizar mediante RNA-seq los cambios en el perfil de expresión génica de pacientes con SMD/LAM, (pre-/post-AZA) tratados con azacitidina. Identificar los genes diferencialmente expresados y las rutas metabólicas alteradas en células separadas de la médula ósea.

Métodos: Se estudiaron mediante *RNA-seq* 26 muestras evolutivas procedentes de 13 pacientes con SMD (INT-2 o IPSS alto) o LAM. El estudio se realizó en dos momentos antes de comenzar el tratamiento con azacitidina y a los seis ciclos de tratamiento, con una mediana de seguimiento de 24 semanas [12-48]. La secuenciación del ARN se llevó a cabo mediante la estrategia *stranded total RNA-seq* en una plataforma HiSeq (Illumina). Las lecturas fueron alineadas frente al genoma de referencia GRCh38 usando el software STAR. Para la cuantificación de la expresión de cada gen por paciente se usó el programa *HT-seq count* y el *ensembl38.81* como referencia en *GTF*. Posteriormente los resultados se normalizaron entre las distintas muestras y se analizó la diferencia de expresión, teniendo en cuenta la naturaleza pareada de las muestras, mediante la aplicación *DESeq2*.

Resultados: En todas las muestras procesadas fue posible analizar los resultados de la RNAseq. Se obtuvo una media de lecturas por paciente de 72.7 millones (extremos: 66.2-85.2M). La mediana de lecturas que mapearon con el genoma de referencia fue del 80% [extremos: 63-84%]. El análisis no supervisado puso de manifiesto la naturaleza pareada de las muestras, agrupando 8 de las 13 muestras (62%). Se identificaron un total 17739 genes que codificaban proteínas. El análisis de expresión antes y después del tratamiento mostró la existencia de 265 genes diferencialmente expresados ($p < 0.05$), de los que 262 codificaban proteínas, 10 eran lincRNAs y los 8 restantes eran genes antisentido. La mayoría de los genes desregulados (168) estaban sobreexpresados tras AZA y se relacionaban con histonas, la oxidoreducción y las inmunoglobulinas. Mientras que de los 94 genes infraexpresados la mayoría se relacionaban con mecanismos transcripcionales.

Conclusiones: La utilización de la RNA-seq permite determinar los mecanismos de acción de 5-azacitidina. En los enfermos con SMD de alto riesgo o LAM este fármaco activa las histonas y las inmunoglobulinas y reprime la actividad transcripcional.

PC-275

ESTUDIO MUTACIONAL MEDIANTE NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS) EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD) DE ALTO RIESGO Y LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE SECUNDARIA (LMAS) TRATADOS CON FÁRMACOS HIPOMETILANTES SEGÚN EL PROTOCOLO DEL GRUPO CETLAM SMD-ALTO RIESGO (2009)

Cabezón Marta¹, Bargay Joan², Xicoy Blanca¹, García Olga, Tormo Mar³, Palomo Laura, Marcé Silvia¹, Valcárcel David⁴, Pedro Carme⁵, Jiménez M⁶ José¹, Grau Javier¹, Borrás Josep², Guàrdia Ramón⁶, Brunet Salut⁷, Martí Josep Maria⁸, García Antoni⁹, Feliu Evarist¹, Millá Fuensanta¹, Zamora Lurdes¹, CETLAM Grupo¹⁰

¹ICO Badalona - Hospital Germans Trias i Pujol. Institut de Recerca contra la leucèmia Josep Carreras., ²Hospital Son Llàtzer., ³Hospital Clínic de València., ⁴Hospital Vall d'Hebrón, ⁵Hospital del Mar, ⁶ICO Girona - Hospital Josep Trueta., ⁷Hospital de Sant Pau., ⁸Hospital Mútua de Terrassa., ⁹Hospital Arnau de Vilanova., ¹⁰CETLAM

Introducción: En la última década la aplicación de nuevas tecnologías ha identificado diversas mutaciones implicadas en las neoplasias hematológicas. **Objetivos:** definir el perfil mutacional del ADN al diagnóstico en 39 pacientes con SMD y LMAS tratados con azacitidina (AZA).

Métodos: Se extrajo ADN de 39 médulas óseas al diagnóstico (9 LAMs, 14 AREB-2, 9 AREB-1, 5 CRDM, 1 CRDM-SA y 1 ARSA). Se utilizaron los kits SeqCap EZ y KAPA (Roche) para generar las librerías y enriquecer el ADN de 83 genes implicados en patología mieloide. Utilizamos la plataforma MiSeq Illumina con un tamaño máximo de lectura de 2x150pb. Los datos obtenidos se analizaron con los programas MiSeq Reporter y Variant Studio. De 21 pacientes disponíamos de muestra control de linfocitos CD3+ que permitió distinguir las variaciones somáticas de las germinales. De 6 pacientes disponíamos de muestra en respuesta y de 11 a la recaída. Se recogió los datos de respuesta a AZA y supervivencia global (SG) de todos los pacientes.

Resultados: La profundidad media de secuenciación por base fue de 779x. Tras filtrar todas las variaciones por calidad, consecuencia biológica y descartar los SNPs conocidos, obtuvimos 93 variaciones con una media de 2.4 alteraciones por muestra. El promedio de alteraciones detectadas fue superior en LMAS ($\xi=2.89$; rango 1-5) y AREB-2 ($\xi=2.29$; rango 0-5) que en AREB-1 ($\xi=2$; rango 1-4) y CRDM ($\xi=2.2$; rango 1-4). Los genes más alterados fueron *TP53* (48.72%), *DNMT3A* (20.51%) y *SRSF2* (17.95%). El análisis estadístico confirmó la asociación de mutaciones en *TP53* con el cariotipo complejo ($p < 0.001$) y la categoría de muy

alto riesgo según el IPSS-R ($p=0.002$). Por el contrario, mutaciones en genes implicados en la maquinaria de splicing del ARN y variaciones en genes del complejo de la cohesina se asociaron con un cariotipo no complejo ($p=0.022$ y $p=0.046$ respectivamente). Mutaciones en *SRSF2* raramente se detectaron en pacientes clasificados en la categoría de muy alto riesgo del IPSS-R ($p=0.007$). No observamos impacto de mutaciones en *TET2* en la respuesta a AZA. Los análisis de supervivencia confirmaron la asociación entre mutaciones en *TP53* y una inferior SG (9.2 vs 25.5; $p=0.002$). Mutaciones en *SRSF2* y en el complejo de las cohesinas se relacionaron con una SG más elevada (ξ no alcanzada vs 10.4; $p=0.025$ y ξ no alcanzada vs 10.3; $p=0.024$). De las 17 muestras de seguimiento se observó que los pacientes en el momento de la recaída presentaban más mutaciones con un incremento en su frecuencia alélica, aumentado su complejidad. Los resultados en el momento de la respuesta fueron más aleatorios.

Conclusiones: La técnica de NGS es una buena herramienta para estudiar el perfil mutacional de los SMD y las LMAS. Los pacientes con LMAS y AREB-2 presentan más mutaciones. Los genes más frecuentemente alterados coinciden con los descritos en la literatura para los SMD de alto riesgo. Las alteraciones en *TP53* y *SRSF2* serían buenos marcadores para predecir la evolución del paciente. Son necesarios más estudios secuenciales para valorar el papel de las mutaciones como marcador de enfermedad mínima residual.

Financiado por PI11/02519 y Celgene España.

PC-276

APLICACIÓN DE LA SECUENCIACIÓN MASIVA A LA DETECCIÓN DE COPY NUMBER VARIATIONS EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Filgueira Silvia¹, Hernández-Sánchez Jesús M¹, Janusz Kamila¹, Robledo Cristina¹, Abáigar María¹, Lumberas Eva¹, Corral Filomena², Del Rey Mónica¹, Sánchez-del-Real Javier¹, Benito Rocío¹, Ramos Fernando¹, Hernández-Rivas Jesús-María³

¹Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, IBSAL, IBMCC-Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca, ²Servicio de Hematología, IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca, ³IBIOMED, Instituto de Biomedicina, Universidad de León

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades de origen clonal caracterizadas por una hematopoyesis inefectiva en la médula ósea. El diagnóstico y la clasificación de los SMD se basa en las alteraciones morfológicas y citogenéticas. Las anomalías del cariotipo más frecuentes son la pérdida parcial o total del cromosoma 7, la trisomía del 8, y/o la pérdida del brazo largo de los cromosomas 5 (5q-) o 20 (20q-). Las nuevas técnicas de secuenciación masiva (NGS) han generado importantes avances en el estudio y caracterización de los SMD. Aunque la NGS permite la identificación de *single nucleotide variation* (SNV) de forma precisa, su utilización como método de detección de *copy number variations* (CNV) está menos estandarizada.

Objetivos: Identificar mediante NGS las alteraciones cromosómicas en pacientes diagnosticados de SMD.

Métodos: Se analizaron 33 enfermos diagnosticados de SMD. 16 muestras tenían 5q- por citogenética, los 17 restantes no tenían alteración y se usaron como controles. Se utilizó la metodología de captura SeqCap EZ Pre-ILM-PCR Oligos 1 & 2 (Roche), y se secuenció en una plataforma MiSeq (Illumina). Se usó un panel que captura 1120 regiones codificantes de 81 genes relacionados con neoplasias mieloides. Para la detección de los CNV se realizó: 1) determinación de la cobertura de cada región del panel, 2) normalización inter-muestras en base al número total de lecturas y a la mediana de las muestras control, 3) cálculo de la desviación estándar (DS) de las coberturas de las regiones normalizadas para la selección de las muestras aptas para el análisis (se eliminan aquellas con una DS 1,5 veces superior a la de las muestras control), 4) cálculo del \log_2 del ratio de cada una de las regiones de la muestra alterada frente a las muestras control. El límite de detección de CNV se puede establecer en $\pm(0,1-0,3)$ para la media del logaritmo en la región alterada. Positivo para ganancias y negativo para pérdidas.

Resultados: De las 16 muestras con 5q-, 12 se consideraron aptas para el análisis. La serie es homogénea y con poca desviación, por lo que se coge un valor crítico de $\pm 0,2$. El porcentaje de efectividad en la detección de 5q- es del 92%. Como estudio de la reproducibilidad del método, se utilizó una serie de validación de 82 muestras caracterizadas citogenéti-

camente. Se seleccionaron 22 controles sin alteraciones citogenéticas y 10 muestras con 5q- por los criterios descritos previamente. Se descartaron un elevado número de muestras con cariotipos complejos. El límite de detección en esta serie se estableció en $\pm 0,3$ y el porcentaje de efectividad obtenido fue del 90%.

Conclusiones: La secuenciación masiva permite detectar CNV y complementar a técnicas de citogenética tradicional. Para ello es necesario disponer de un número mínimo de sondas que cubran la región con posible CNV, además de muestras homogéneas que sigan unos criterios de calidad estrictos. Aplicando el método descrito, se confirmó la alteración en el cromosoma 5 de pacientes diagnosticados de SMD con porcentaje de error bajo.

PC-277

EVALUACIÓN COMPARATIVA ENTRE EL METODO GENXPRT/XPRT BCR-ABL ULTRA Y EL ENSAYO MANUAL DE UN LABORATORIO DE REFERENCIA PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL GEN BCR-ABL1 (P210)

Colomer Dolors¹, Cabezas Sandra¹, Martinez Sandra¹, Lopez-Guerra Monica¹, Robson Jeff²

¹Unitat Hematopatologia, Hospital Clinic, Barcelona, ²Cepheid Europe, Toulouse, Francia

Introducción: El correcto manejo de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) tratados con inhibidores de tirosina cinasa (ITK) requiere de la monitorización de los pacientes. El método estándar es la cuantificación del gen *BCR-ABL1* mediante PCR cuantitativa a tiempo real. Para que hubiera una buena reproducibilidad interlaboratorios surgió la necesidad de expresar los resultados en una escala internacional (IS). Xpert[®] BCR-ABL ULTRA (Cepheid, SunnyVale, USA) es un sistema automático de cuantificación del gen *BCR-ABL1*; que integra la extracción del RNA, la amplificación y la cuantificación del gen *BCR-ABL1* utilizando el gen *ABL* como gen control. El software del GeneXpert produce un informe para cada muestra analizada con resultado % *BCR-ABL1* (IS) y las copias absolutas del gen *ABL1* se pueden calcular manualmente según el valor Ct del mismo gen.

Métodos: Se ha realizado la cuantificación del gen *BCR-ABL* en 54 muestras mediante el ensayo Xpert BCR-ABL Ultra y el ensayo de referencia de rutina recomendado por el European Leukemia Net, a partir de 4 ml de sangre para el protocolo del GenXpert y 10 mL para el ensayo de referencia. Para poder comparar los resultados se han analizado muestras que cubrieran desde muestras al diagnóstico hasta muestras en RM grado 4.5. Se ha analizado la concordancia entre los resultados obtenidos utilizando los criterios definidos por EUTOS, basados en que para que sea aceptable se deben cumplir 2 de los 3 requisitos siguientes: =50% de muestras con una diferencia menor del 2x, =75% de muestras con diferencia menor del 3x, =90% de muestras con una diferencia menor del 5x. Además se ha evaluado la linealidad, la concordancia, y el sesgo, utilizando el método de Bland-Altman.

Resultados: Se han analizado 54 muestras con valores de *BCR-ABL1*^{IS} comprendidos entre el 75% y el 0.0032%. De las 54 muestras analizadas, el 52% (28 muestras) presentan variaciones entre 0,5 y 2x; el 85% de los casos (46 muestras) están comprendidos entre el 0,33 y el 3x de variación y 50 muestras (93% de los casos) están comprendidos entre el 0,2 y el 5x de variación. Se observa una muy buena correlación lineal entre ambos métodos ($R^2=0.924$). El análisis estadístico mediante Bland-Altman revela una ligera sesgo positivo de 0.13, que favorece el sistema Xpert BCR-ABL Ultra.

Conclusiones: El nuevo sistema automatizado Xpert BCR-ABL Ultra da resultados muy reproducibles similares a los métodos manuales de referencia y es apto para la monitorización de pacientes de LMC tratados con ITK, llegando a detectar respuestas moleculares profundas (>RM grado 4,5). Además de expresar los resultados en IS, facilita el método para calcular el n° de copias *ABL1* a partir de los valores de las Ct y permite expresar los resultados de acuerdo con las recomendaciones de monitorización del gen *BCR-ABL1* en la LMC (*Leukemia*. 2015; 29: 999-1003).

PC-278

REEVALUACIÓN DE LOS MÉTODOS GENEXPERT Y EUTOS PARA LA MONITORIZACIÓN DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC)

Sáez Perdomo María de las Nieves¹, Florido Ortega Yanira¹, Reyes

Rodríguez Ramón¹, Santana Santana Guillermo¹, Luzardo Henríquez Hugo¹, González San Miguel Jose David², Gómez Casares María Teresa¹, Molero Labarta María Teresa¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín, ²Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil

Introducción: El nivel de respuesta molecular alcanzado tras el tratamiento con un fármaco inhibidor de tirosin kinasa está considerado como un indicador eficaz de respuesta al tratamiento según las actuales recomendaciones de la European Leukemia Net (ELN), pero a diferencia de lo que sucede con otros métodos como la citogenética, continúa habiendo problemas en la estandarización de la técnica y en la interpretación de resultados que complican la generalización de estos métodos moleculares en el seguimiento de la LMC. Nuestro grupo ha comparado previamente los resultados de obtenidos con métodos automatizados (GENEXPERT) con los obtenidos con métodos estándar (EUTOS) pero teniendo en cuenta que en los últimos años, GeneXpert ha incorporado la expresión de los resultados en escala internacional (IS) hemos querido comparar nuevamente los resultados de la cuantificación de BCR-ABL mediante ambas metodologías y en las mismas muestras.

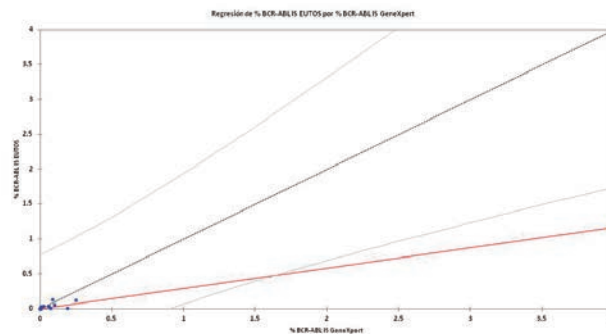


Figura 1. Análisis estadístico por Passing-Bablok. La línea de puntos determina los puntos donde hay igualdad entre ambas técnicas. La línea roja muestra una estimación de cómo se relacionan estas dos puntuaciones. Vemos que queda por debajo de la diagonal de igualdad, por tanto la puntuación del EUTOS15 ha reflejado por lo general valores ligeramente más bajos que GeneXpert15.

Figura 1.

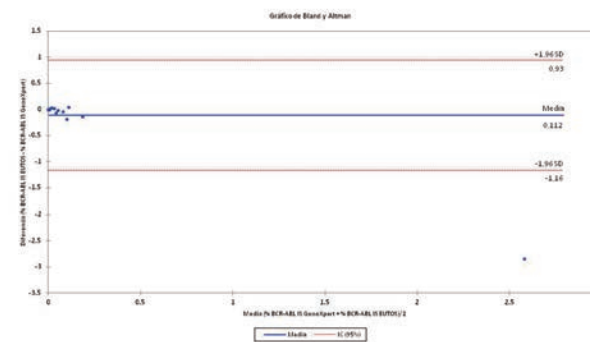


Figura 2. Análisis estadístico por Bland-Altman. Se representa en el eje de valores de coordenadas la diferencia entre el valor del logaritmo de EUTOS y de GeneXpert y en el eje de abscisas la medida de las diferencias entre logaritmo del EUTOS y logaritmo del GeneXpert. La línea de puntos roja marca los límites de confianza del 95% para la diferencia. En azul se representa la media de las diferencias, observando un sesgo de 0.112 superior de GeneXpert.

Figura 2.

Métodos: Se analizaron 28 muestras de sangre periférica de pacientes con LMC. Las muestras correspondían a estudios de seguimiento de la enfermedad. La cuantificación a tiempo real de los niveles de los transcritos de BCR-ABL se realizó mediante la utilización de dos plataformas distintas y aplicando métodos diferentes con cada una de ellas: uno recomendado por EUTOS empleando el LightCycler (Roche) y otro basado en la tecnología GeneXpert. El estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín que dispone de la tecnología GeneXpert y de la técnica EUTOS estandarizada, con un Factor de Conversión validado (0.475) que permite la expresión de resultados en IS. Se incluyeron en el estudio únicamente las muestras con valores de BCR-ABL IS por método EUTOS <10%. La relación existente entre los resultados obtenidos por ambos métodos se estudió por Passing Bablok y también mediante el método de Bland & Altman que permite estimar la concordancia de los mismos.

Resultados: Usando el método de concordancia comprobamos que las dos técnicas estaban significativamente correlacionadas, siendo el coeficiente de concordancia de 0.997 (95% IC 0.994 to 0.999). Con el método de Passing-Bablok podemos determinar cómo se relacionan ambos métodos, observando que GeneXpert sobreestima ligeramente los valores obtenidos por el método estándar (ver Figura 1). Sin embargo, se observa que la relación entre ambas variables puede describirse adecuadamente mediante una recta, que tiene la ventaja de no estar influida por valores extremos. Además, la forma lineal para describir la relación entre las dos mediciones parece adecuada, al no existir una desviación significativa de la linealidad ($p=0.617$). Por el método de Bland&Altman (figura2) observamos que los resultados obtenidos por el GeneXpert son discretamente más elevados, puesto que el promedio da lugar a un sesgo de 0.112 logaritmos superior de GeneXpert. Por otro lado la diferencia de medias entre el método EUTOS y GeneXpert no es significativa ($p=0.277$).

Conclusiones: Con los resultados de concordancia obtenidos podemos concluir que las técnicas EUTOS y GeneXpert IS se podrían usar indistintamente en la monitorización de la LMC, aunque Genexpert IS parece sobreestimar ligeramente el resultado.

PC-279

SECUENCIACIÓN MASIVA PROFUNDA PARA BÚSQUEDA DE VARIANTES EN EL DOMINIO QUINASA DE LA PROTEÍNA BCR-ABL EN PACIENTES CON LMC Y LLA PHILADELPHIA POSITIVOS

Sánchez Pérez R, Ayala Díaz R, Alonso Fernández RA, Expósito Reguero S, Martínez López J

Instituto de Investigación, Hospital Universitario 12 Octubre (imas12), Madrid

Introducción: Desde principios de la década pasada, imatinib ha representado el tratamiento de primera línea en pacientes con LMC y LLA Philadelphia (Ph) positivos, obteniendo remisiones completas cerca del 90%. Aunque existe un pequeño porcentaje de casos donde los pacientes desarrollan resistencia al fármaco. Una de las principales causas de resistencia a inhibidores de tirosín-quinasa (ITQ) es la presencia de mutaciones en el dominio quinasa de BCR-ABL. Nuestro principal objetivo es la búsqueda de variantes patogénicas o de significado incierto con frecuencia alélica baja en esta zona de la proteína mediante secuenciación masiva profunda; a partir del ADN copia extraído de varios especímenes: líquido cefalorraquídeo, sangre periférica o médula ósea.

Tabla 1. Variante, frecuencia alélica y detección Sanger por paciente, para las variantes descritas con menos de un 20% de alelo mutado.

| Paciente Número | Variante | Frecuencia Alélica (%) | Detectado Sanger (Sí/No) |
|-----------------|----------|------------------------|--------------------------|
| 1 | p.L248V | 10 | No |
| 2 | p.E255K | 10 | Sí |
| 3 | p.Q252H | 12,5 | Sí |
| 4 | p.L387M | 3 | No |
| | p.F317L | 7 | Sí |
| 5 | p.L248V | 9,5 | Sí |
| | p.Q252H | 8 | No |
| | p.T315I | 16 | No |
| | p.E255K | 4 | No |
| 6 | p.M472I | 1,2 | No |
| | p.E450G | 1,9 | No |

Métodos: Para la puesta a punto del protocolo se han secuenciado un total de 47 muestras de 30 pacientes. El protocolo se inicia con el diseño de cebadores específicos donde se amplifica la región genómica mediante una PCR anidada, que consta de una primera ronda donde se excluye el alelo no reordenado y una segunda ronda para amplificar el dominio quinasa de BCR-ABL completo. El fragmento obtenido de ~850 pb es fragmentado enzimáticamente al azar en fragmentos de 200 pb que, tras la ligación de los correspondientes adaptadores y selección de fragmentos de ~270pb dan lugar a las librerías que son secuenciadas con la tecnología Ion Torrent® de ThermoFisher en el secuenciador Proton® PI, obteniendo datos de secuenciación con una gran profundidad de lecturas.

Resultados: Se ha diseñado un protocolo para la secuenciación masiva profunda del dominio quinasa de la proteína BCR-ABL resultante del

reordenamiento del cromosoma Ph, en ciertos pacientes con LLA y LMC con clara sospecha diagnóstica, donde es fundamental realizar un estudio de mutaciones. Las secuencias obtenidas son alineadas a hg19 y revisadas en el visualizador Integrative Genomics Viewer®, de Broad Institute, desde el aminoácido 227 del exón 4 al aminoácido 514 del exón 10, cubriendo el dominio quinasa de unión al ITQ de manera completa. En la Tabla 1 se muestran las variantes descritas encontradas con una frecuencia alélica inferior al 20% por secuenciación masiva.

Algunas de estas variantes están siendo validadas mediante PCR alelo-específica o PCR digital.

Conclusiones: Se ha optimizado un protocolo de secuenciación masiva profunda para la búsqueda de variantes en la proteína BCR-ABL Ph positivos en pacientes con LMC y LLA. Se detectan variantes con una frecuencia alélica inferior al 20%, muchas de las cuales no eran anteriormente detectadas por secuenciación Sanger.

PC-280

APLICACIÓN TERAPÉUTICA DE LA TECNOLOGÍA DE EDICIÓN GENÓMICA CRISPR/CAS9 EN UN MODELO "IN VITRO" DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

García-Tuñón Ignacio¹, Hernández-Sánchez María¹, Quijada Miguel¹, Alonso-Pérez Verónica¹, Ordoñez José Luis¹, Benito Rocio¹, Hernandez María Angeles¹, Gutiérrez-Herrero Sara², Guerrero Carmen M³, Hernández-Rivas Jesús M¹, Sánchez-Martin, Manuel⁴

¹Centro de Investigación del Cáncer (CIC), IBMCC, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Servicio de Hematología, Hospital Universitario. Salamanca, España., ²Centro de Investigación del Cáncer (CIC), IBMCC, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España., ³Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca. Salamanca, España. Centro de Investigación del Cáncer (CIC), IBMCC, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España., ⁴Servicio de Transgénesis. Universidad de Salamanca. Salamanca, España

Introducción: La leucemia mieloide crónica (LMC) se caracteriza por la presencia de la translocación cromosómica t(9;22)(q34;q11), provocando la fusión de los genes BCR y ABL (oncoproteína P210). El fármaco imatinib, que bloquea de forma específica la acción de esta proteína, ha permitido aumentar la supervivencia global de estos pacientes. Sin embargo, su acción terapéutica se limita a la anulación del efecto a nivel proteico y en ningún caso a la reparación del daño genético, lo que en ocasiones conlleva a la aparición de resistencias y progresión de la enfermedad. La tecnología de CRISPR/Cas9 es capaz de editar el genoma de las células corrigiendo mutaciones responsables de diversas patologías genéticas, confiriéndole un gran potencial como nueva herramienta terapéutica en los enfermos de LMC.

Métodos: Se utilizó la línea celular Boff-P210(BCR/ABL+) generada mediante transfección estable del cDNA de BCR/ABL p210 en la línea murina BaF/F3 dependiente de IL-3. La presencia de la fusión p210 en estas células les confiere capacidad para crecer en ausencia de IL-3. Esta línea Boff-P210 fue modificada mediante transducción lentiviral, para que expresase la nucleasa Cas9 y el RNA guía (sgRNA) específico frente a la fusión BCR/ABL. El sgRNA fue diseñado contra la secuencia donde se produce la fusión génica de forma que la edición introdujera mutaciones que alteraran el marco de lectura y por tanto la expresión de p210. La edición genómica en la región de la fusión BCR/ABL en las células Boff-p210, se comprobó mediante PCR y secuenciación. Además, se analizó la expresión de la proteína BCR/ABL mediante Western-Blot. La viabilidad y la apoptosis de las células editadas se analizó mediante citometría de flujo, comparándolas con las células parentales, en presencia y ausencia de IL-3.

Resultados: Se generó una línea celular Boff-p210, que expresa de manera estable el sistema CRISPR/Cas9 para la edición genómica de la fusión p210, en la que verificamos la expresión eficiente y activa de Cas9. Posteriormente, en estas células se expresó el sgRNA diseñado contra la secuencia que codifica para la proteína de fusión P210. Las células editadas mediante CRISPR/Cas9 fueron analizadas a nivel genómico mediante secuenciación, mostrando mutaciones en la secuencia fusión de BCR/ABL. Además estas células editadas mostraron una disminución de la expresión de P210 con respecto a las células parentales sin editar. Por lo tanto, las mutaciones introducidas, alteraban el marco de lectura, provocando el fin prematuro de la traducción de la oncoproteína. Como consecuencia de esta inhibición de la expresión de la proteína BCR/ABL,

se produjo un aumento en los niveles de muerte celular en ausencia de IL-3 en las células Boff-p210 editadas, respecto a las células parentales, corroborando así la pérdida de la función oncogénica de P210.

Conclusiones: La tecnología de edición genómica CRISPR/Cas9 consigue la ablación del gen de fusión BCR/ABL, provocando ausencia de expresión de la oncoproteína, y bloqueando sus efectos oncogénicos en un modelo *in vitro* de LMC. La futura aplicación de esta aproximación en modelos *in vivo* de LMC nos permitirá valorar con mayor precisión la capacidad de la tecnología CRISPR/Cas9 como nueva herramienta terapéutica, superando las posibles resistencias a los tratamientos habituales en los enfermos de LMC.

Financiación: HUS272413, PI15/01474, Junta de Castilla y León

PC-281

VALOR DE LA RESPUESTA MOLECULAR A LOS 3 MESES DE TRATAMIENTO Y EL HALVING TIME EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Viciano Delibano Elena¹, Mas Esteve Maria¹, Mas Esteve Eva², Almela Rambla Salvador³, Linares Latorre Dolores¹, Lancharro Anchel Aima¹, Cañigral Ortiz Carolina¹, Romero Dominguez Samuel¹, Garcia Boyero Raimundo¹, Gascon Buj Adriana¹, Clavel Pia Juana¹, Gimeno Brosel Maria Teresa¹, Serrano Picazo Luis¹, Fernandez-Delgado Mompalmer Manuel¹, Cañigral Ferrando Guillermo¹

¹Hospital Universitario General de Castellón, ²Hospital La Plana, ³Hospital de Vinaroz

Introducción: La cuantificación del gen de fusión BCR-ABL1 a los 3 meses en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) y tratados con un Inhibidor de Tirocin Cinasa (ITK), es uno de los principales factores pronóstico de esta enfermedad. Niveles de transcrito a los 3 meses =10%, cuantificados en escala internacional, se han relacionado con la probabilidad de alcanzar respuesta molecular (RM) a los 12 meses. Además, pacientes con un Halving Time (HT) o pendiente de reducción de BCR-ABL <76 días, tienen una mejor evolución. El objetivo del presente estudio es validar el valor predictor de la RM a los 3 meses del inicio del tratamiento con un ITK y comprobar si el HT sirve como factor pronóstico para estos pacientes.

Tabla 1. Características basales de los pacientes al diagnóstico.

| | |
|---------------------------|------------|
| Media de edad | 52 (16-84) |
| Sexo (V/M) | 15/10 |
| Tratamiento inicial n (%) | |
| Imatinib | 15 (60%) |
| Nilotinib | 3 (12%) |
| Dasatinib | 7 (28%) |

Métodos: Se incluyeron 25 pacientes, 10 mujeres (40%) y 15 hombres (60%), diagnosticados de LMC en los hospitales de la provincia de Castellón (H. La Plana, H. Vinaroz, H. Provincial y H. General de Castellón). Se registró la ratio de BCR-ABL1 al diagnóstico, a los 3 y a los 12 meses desde el diagnóstico mediante el sistema automatizado GeneXpert (Cepheid®). También se calculó el HT (Branford y cols., 2014. Blood 124: 511-518) que corresponde al número de días necesarios para disminuir a la mitad el valor de BCR-ABL1 del diagnóstico.

$$HT = -\ln(2)/k$$

$$k = [\ln(b) - \ln(a)]/d$$

a = BCR-ABL1 al diagnóstico

b = BCR-ABL1 a los 3 meses

d = número de días entre a y b

Resultados: Las características basales de los pacientes al diagnóstico, las respuestas al tratamiento con ITK y resultados dependiendo de la RM a los 3 meses y según su HT aparecen resumidas en las Tablas 1, 2 y 3, respectivamente.

Conclusiones: Tanto la RM alcanzada a los 3 meses, como el HT son útiles para predecir la evolución de los pacientes. La sensibilidad y especificidad halladas con la RM a los 3 meses son mayores que las alcanzadas utilizando el HT (79% y 80% vs 74% y 67%, respectivamente) indicando que la RM a los 3 meses es un mejor factor pronóstico de alcanzar RM^{3,0} como mínimo en el futuro.

Tabla 2. Respuestas al tratamiento.

| | | |
|--|--------|----|
| BCR-ABL1 mes 3 | N (25) | % |
| >10% | 6 | 24 |
| ≤10% | 19 | 76 |
| No evaluado | 0 | 0 |
| Respuesta citogenética completa (RCC) 12 meses | | |
| Si | 17 | 68 |
| No | 3 | 12 |
| No evaluado | 5 | 20 |
| RM ^{3,0} 12 meses | | |
| Si | 17 | 68 |
| No | 8 | 32 |
| No evaluado | 0 | 0 |

Tabla 3. Probabilidad de RCC y RMM en función de la RM (10%) a los 3 meses.

| BCR-ABL1 | RCC 12 meses | | RM ^{3,0} 12 meses | |
|--------------|--------------|---------|----------------------------|---------|
| | SI | NO | SI | NO |
| > 10% | 0 | 3 (50%) | 1 (17%) | 5 (83%) |
| ≤ 10% | 17 (90%) | 0 | 16 (84%) | 3 (16%) |
| Halving Time | | | | |
| > 76 días | 1 (17%) | 2 (33%) | 2 (34%) | 4 (66%) |
| ≤ 76 días | 16 (84%) | 1 (5%) | 15 (80%) | 4 (20%) |

PC-282

SELECCIÓN NEGATIVA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS EN PACIENTES CON DISCRASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS: METODO DE ENRIQUECIMIENTO (ROSETTESEP SELECCIÓN NEGATIVA)

Verdesoto Cozzarelli Silvia del Rocio¹, Escamilla Gomez Virginia¹, Vargas Maria Teresa¹, Pérez-López Olga², Morales Camacho Rosario Maria², Caballero-Velazquez Teresa¹, Prats-Martín Concepción², Rodriguez Alicia², Duro Rafel², Bernal Ricardo², Martín Jesús², Martino Maria Luz², Pérez-Simón Jose Antonio²

¹UGC Hematología-Hemoterapia, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen del Macarena-Sevilla. ²UGC Hematología-Hemoterapia, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen del Macarena-Sevilla. UGC Hematología-Hemoterapia, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen del Macarena-Sevilla.

Introducción: La citogenética se ha convertido en uno de los factores pronósticos más importantes en el mieloma múltiple (MM). Por lo tanto, la evaluación citogenética es obligatoria en todos los pacientes, y debe incluir la FISH en células plasmáticas (CPs) purificadas, el porcentaje celular con frecuencia es bajo, siendo necesario llevar a cabo un enriquecimiento celular. El método tradicional de separación inmunomagnética (MACS) usando microbolas anti-CD138 tiene desventajas en cuanto a su alto coste y no tiene éxito si en la muestra inicial el porcentaje es inferior al 5%, además la selección positiva afecta a la calidad de las células. *RosetteSep® Human Multiple Myeloma Cell Enrichment Cocktails* una técnica sencilla y barata, basada en una selección negativa de CPs y, por tanto, no afecta a la calidad de las mismas.

Objetivos: El objetivo de este estudio es determinar si el método de RosetteSep es adecuado para obtener la cantidad y calidad necesaria de CPs, para la realización de técnicas de FISH, estableciendo el pronóstico en pacientes con discrasias de células plasmáticas.

Métodos: La cuantificación de CPs se realizó durante 2 años consecutivos, por citología (antes de la selección) y por citometría de flujo (antes y después). Los criterios de realización fueron: por citometría =5% y/o CPs por citología =7%, o inferior al 7% si se objetivaban presencia de nidos. La separación consiste en una selección negativa de CPS mediante una combinación de anticuerpos monoclonales (CD2,CD14,CD33, CD41,CD45RA,CD66b) y anti-glicoforina A contra diferentes células hematopoyéticas, que se unen a la fracción no deseada. Mediante un ficoll precipitan mientras que las CPs son fácilmente recogidas como una población altamente enriquecida en la interfase entre el plasma y el resto de células. La técnica de FISH se llevó a cabo siguiendo los procedimientos

tos estándar. A los pacientes se les realizó panel de FISH. Actualmente disponemos de un total de 150 muestras de médula ósea que están en proceso de análisis.

Tabla 1.

| Citometría previa a RosetteSep (%) | Citología previa a RosetteSep (%) | Citometría después de Rosette Sep (%) |
|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| 0-5% (N 21) | 14 | 46 |
| 5- 20% (N 38) | 23 | 60 |
| > 20 % (N 17) | 53 | 96 |

Resultados: Se estudiaron 76 muestras. Los pacientes tenían una edad media de 67 años. Los porcentajes de CPs antes y después de la selección están referidos en la Tabla 1. Todas las muestras fueron separadas con éxito y se obtuvieron resultados en todas. La mediana de las CPs después del enriquecimiento fue del 60,5% (intervalo de 45.93- 86.75%). El 19.7% de los pacientes fueron IgH+, 9,2% TP53 y 17.1% alteración 1q. En los casos de IgH, 6 presentaron t(11;14) uno de ellos asociado a t(4;14), 6 presentaron t(4,14) uno de ellos asociado a t(4;16).

Conclusiones: La introducción de RosetteSep contribuyó notablemente al incremento de la eficacia en la separación de CPs en muestras de médula ósea, sobre todo en muestras con un bajo contenido en CPS (<5%), esta técnica nos permitió obtener cantidades suficientes de alta pureza y calidad. Por otra parte, tiene un bajo costo. El aumento en el porcentaje de CPs permite mejorar ostensiblemente los resultados de FISH, incrementando la detección de anomalías genéticas imprescindibles en el pronóstico de esta patología.

PC-283

OBTENCIÓN DE CÉLULAS TUMORALES MARCADAS PARA SU DETECCIÓN IN VIVO EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA

Martínez González Andrea Ruth¹, Losada Fernandez Ignacio¹, Rebolledo Nerea¹, Perez Chacon Gema², Vargas Juan Antonio³, Perez Aciego Paloma¹

¹Fundación LAIR, Madrid, ²Instituto de investigaciones Biomédicas Alberto Sols, CSIC-UAM, Madrid, ³Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda

Introducción: La cepa congénica New Zealand Black (NZB) es un modelo clásico de Leucemia Linfoide Crónica (LLC) caracterizado por una linfoproliferación espontánea similar a las formas indolentes de la LLC, asociada a mutaciones puntuales en miRNA 15a/16. Esta linfoproliferación clonal se caracteriza por presentar un fenotipo B1 (B220^{low} IgM⁺ CD5^{low}) hiperdiploides que se acumulan preferentemente en bazo. A diferencia de la LLC, hay pocas células circulantes, hecho que dificulta el seguimiento de la enfermedad *in vivo* pero que resulta interesante para la evaluación de fármacos en condiciones de protección del microambiente tumoral. Con el fin de utilizar esta cepa como modelo preclínico de LLC, hemos descrito cómo el trasplante de células tumorales de individuos NZB envejecidos a receptores NZB jóvenes reproduce el patrón de infiltración del tumor espontáneo. Con ello se consigue la anticipación y sincronización de la neoplasia, que aparece con una penetrancia completa. Pretendemos implementar este modelo mediante la aplicación de técnicas de imagen no invasivas, para la detección de células tumorales *in vivo*. Nuestro objetivo inicial ha sido la generación de líneas tumorales (NZB-LLC) con expresión estable de un trazador bioluminiscente/fluorescente, mediante la transfección con lentivirus.

Métodos: Hemos establecido el cultivo de células mononucleares (CMN) procedentes de bazos de ratones NZB enfermos, sobre monocapas de fibroblastos embrionarios murinos (3T3-hCD40Ligand) tratadas mitomicina C. Este sistema de co-cultivo consiste en el pase de células no adherentes a una nueva monocapa y re-estimulación con estímulos (LPS/IL-4). Se ha realizado infección lentiviral (reporter-cop-GFP) en las células NZB-LLC (NZB-LLC-LV). Se han realizado ensayos de proliferación por recuento celular, valoración de viabilidad y apoptosis (AnexinaV/IP), estudio de citotoxicidad a fármacos (AnexinaV/IP),

inmunofenotipo por citometría de flujo y estudio del estado mutacional de las cadenas pesadas de IgV_H por secuenciación.

Resultados: Los linfocitos NZB-LLC de bazo sufren una elevada apoptosis espontánea en cultivo. El sistema de co-cultivo frena la apoptosis e induce proliferación, de forma que el rendimiento neto es positivo. Estas células han presentado una eficiencia de infección superior al 50% con diversas construcciones lentivirales, y expresiones variables de cop-GFP a distintas Mdi (Multiplicidad de infección). Tanto las células NZB-LLC como las NZB-LLC-LV mantienen en cultivo marcadores de superficie propios de las células primarias, así como la sensibilidad a fármacos en presencia y ausencia de monocapa, siendo mayor en ausencia de la misma. Los clones presentes en el estudio del reordenamiento de IgV_H de NZB-LLC primarias se mantienen en las cultivadas e infectadas.

Conclusiones: El sistema de co-cultivo descrito permite crecer y mantener las células NZB-LLC durante largos períodos de tiempo antes y después de la infección lentiviral, lo que permite la generación de líneas manipuladas genéticamente. Estas células mantienen sus características fenotípicas, moleculares y funcionales al menos hasta cinco meses.

PC-284

DISTRIBUCIÓN DE LOS DIFERENTES SUBTIPOS DE MONOCITOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

Sáez Salinas Alicia, Lemes Castellano Angelina, Fiallo Suárez Dolly, Acosta Fleitas Cynthia, Viedma Gallego Juan, González Pinedo Leslie, Gómez Casares María Teresa, De la Iglesia ñigo Silvia, Suárez Cabrera Alexia, Luzardo Henríquez Hugo, Molero Labarta Teresa

Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

Introducción: La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) es una neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa cuyo diagnóstico se basa en la elevación en sangre periférica de los monocitos >1x10⁹ durante al menos tres meses. Este diagnóstico puede resultar difícil en situaciones como las monocitosis reactivas y estados prefibróticos de la mielofibrosis. Algunos autores han demostrado un incremento de la fracción monocítica clásica CD14+/CD16- con respecto a CD14+/CD16+ y CD14 low/CD16+. El objetivo de este trabajo ha sido comparar la distribución de las diferentes poblaciones de monocitos en sangre periférica en pacientes afectados de LMMC siguiendo los criterios de la WHO 2008 y en pacientes con monocitosis reactivas.

Métodos: Se analizaron 7 hombres y 3 mujeres diagnosticados de LMMC (n=10) comparándolos con monocitosis reactivas en 7 hombres y 3 mujeres (n=10). En ambos grupos se estudió la distribución mediante citometría de flujo de CD14+/CD16-, CD14+/CD16+ y CD14^{low}/CD16+, siguiendo la siguiente combinación de monoclonales: CD15FITC/CD64PE/CD33PerCP/CD16PECy7/CD14APC/CD38APCH7/ HLA-DRV450/CD45V500. Las muestras fueron incubadas con AcMo según el panel descrito siguiendo las recomendaciones del grupo EUROFLOW para el lisado-lavado y ajustes de fluorescencia. Se adquirieron 300000 eventos en un FACSCANTO (BD), oscilando de 20000 a 60000 los eventos en el gate de los monocitos.

Tabla 1. Controles.

| | Edad | Leucocitos x10 ⁹ /L | Monocitos ab x10 ⁹ /L | Monocitos% | Hemoglobina gr/dL | Plaquetas x10 ⁹ /L |
|---------------|--------------|--------------------------------|----------------------------------|-------------|-------------------|-------------------------------|
| Media (Rango) | 55.4 (42-68) | 18.6 (14.2-26.5) | 1972 (1560-2740) | 11.2 (6-19) | 12.3 (9.5-14.8) | 387.2 (72-682) |

Tabla 2. Pacientes.

| | Edad | Leucocitos x10 ⁹ /L | Monocitos ab x10 ⁹ /L | Monocitos% | Hemoglobina gr/dL | Plaquetas x10 ⁹ /L |
|---------------|--------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------|-------------------|-------------------------------|
| Media (Rango) | 70.7 (36-87) | 16.06 (3.4-32) | 3479.8 (832-10320) | 24.7 (19-46) | 11.7 (7.2-14.5) | 240.8 (40-606) |

Resultados: En las tablas 1 y 2 adjuntas se muestran los resultados del hemograma así como la edad en ambos grupos. Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (p<0.05) en las variables edad y porcentaje de monocitos (p=0.01 y p<0.001 respectivamente). De las

subpoblaciones monocíticas a estudio, la población clásica CD14+/CD16- mostró diferencias marginalmente significativas entre ambos grupos ($p < 0.06$). El resto de las poblaciones no mostraron diferencias significativas. Queda pendiente el análisis de la distribución de poblaciones monocíticas tanto en personas sanas como en situaciones reactivas en sujetos del mismo grupo de edad que los pacientes.

Conclusiones: El estudio de subpoblaciones monocíticas por citometría de flujo puede ser una herramienta válida en el diagnóstico diferencial de Monocitosis reactiva vs LMMC. El aumento del número de casos y controles establecerá una mayor significación estadística, así como la posibilidad de establecer un cutt-off en el porcentaje de la población CD14+/CD16-, que ayude a discriminar entre situaciones reactivas y patológicas.

PC-285

ANÁLISIS DE SUBPOBLACIONES MONOCÍTICAS EN SANGRE PERIFÉRICA, APOYO DIAGNÓSTICO PARA DIFERENCIAR MONOCITOSIS REACTIVAS DE LMMC

Lorenzo Pérez¹, Noya Pereira², García Iglesias³, Souto Rodriguez⁴, Fernandez Fernandez⁵, González Rodriguez⁶, Salido Toimil⁷, López Fernandez⁸

¹Marcos, ²María Soledad, ³Lorena, ⁴Raquel, ⁵María Teresa, ⁶María Reyes, ⁷Fátima, ⁸Fernanda Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario Universitario de La Coruña. Galicia. España.

Introducción: El análisis de la maduración monocítica es fundamental para el diagnóstico de la LMMC. El diagnóstico de esta variedad de SMD/SMP sigue siendo un reto, ya que según la OMS 2008 exige una cifra de monocitos $>1000/mm^3$ en sangre periférica mantenida durante un mínimo de tres meses y sin causa reactiva que la justifique, siendo en ocasiones difícil de diferenciar de las monocitosis reactivas. Se han descrito tres poblaciones básicas de monocitos, cuya nomenclatura fue aprobada por Nomenclature committee of the international Union of Immunological Societies, diferenciando la población clásica CD14+/CD16-, la intermedia CD14+/CD16+, y la no clásica CD14 débil, CD16+.

Objetivos: Primario: Contrastar si existe diferencias estadísticamente significativas entre las subpoblaciones monocíticas en sangre periférica entre pacientes con leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y monocitosis reactivas. Secundarios: Analizar si existe diferencias en la expresión de CD56 y CD2 en ambas poblaciones.

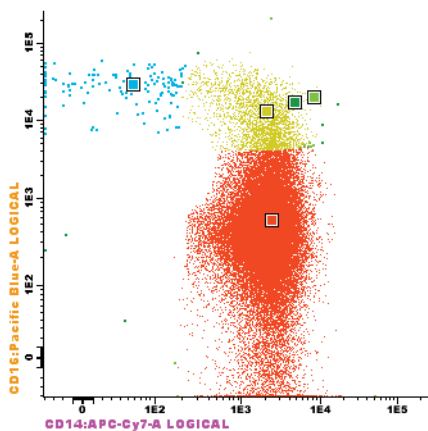


Figura 1.

Metodos: Las 10 muestras casos corresponden a todos los pacientes vivos diagnosticados de LMMC en nuestro centro entre los años 2012 a 2016. El diagnóstico se confirmó mediante BMO. Muestras control: >1000 monocitos/m.c correspondientes a monocitosis de origen reactivo. Análisis inmunofenotípico: Tubo CD14/CD16/CD56/CD2/ CD34/CD15/CD45 a 250.000 eventos. Análisis estadístico: Estadístico exacto de Fisher, Prueba de Mann-Whitney, W de Wilcoxon, Kruskal-Wallis.

Resultados: Se estudiaron 27 pacientes del área sanitaria de Coruña, de los cuales 10 presentaban leucemia mielomonocítica crónica y 17 mo-

nocitosis reactiva. Analizamos la expresión de CD14 y CD16 en ambos grupos de pacientes para analizar la incidencia de los distintos inmunofenotipos en las subpoblaciones de monocitos en ambos grupos. En nuestro estudio se ha observado un predominio de monocitos CD14+/CD16- en aquellos pacientes con LMMC, mientras que en la monocitosis reactivas no se ha encontrado predominio de ninguno de los inmunofenotipos analizados con significación estadística. Se ha analizado también la expresión de diferentes marcadores en ambas subpoblaciones (CD2, el CD56, CD 15 y CD34) sin que existan diferencias estadísticamente significativas en ambas poblaciones para la expresión de dichos marcadores, probablemente por la reducida cantidad de pacientes que hemos podido reclutar en nuestra área con LMMC.

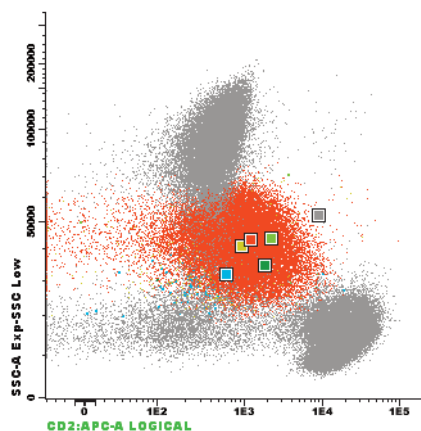


Figura 2.

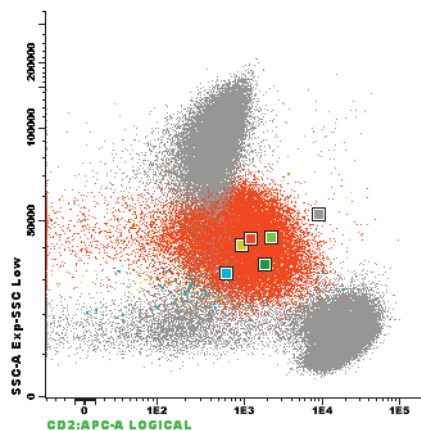


Figura 3.

Conclusiones: Realizamos un estudio decriptivo. En los pacientes diagnosticados de LMMC en nuestra área sanitaria presentan predominio de monocitos CD14+/CD16-, lo cual concuerda con lo descrito en la literatura, mientras que en los pacientes con monocitosis reactivas las distintas poblaciones presentan una distribución mucho más heterogénea. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas que apoyen que la expresión de CD14+/CD16- sea un marcador para diferenciar la LMMC de procesos reactivos, probablemente en relación al reducido tamaño muestral, sumado a la baja prevalencia de LMMC que dificulta el reclutamiento de pacientes.

PC-286

ASPIRADO MÉDULA ÓSEA SECO: SIGNIFICADO CLÍNICO. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Gimeno Brosel María Teresa, Fernández-Delgado Momparler Manuel, Linares Latorre María Dolores, Almela Rambla Salvador, Serrano Picazo Luís, García Boyero Raimundo, Gascón Buj Adriana, Lancharro Anchel Aima, Clavel Pía Juana, Cañigral Ortiz Carolina, Mas Esteve

María, Blanquer Corts Amando, Viciano Delibano Elena, Cañigral Ferrando Guillermo

Hospital General Castellón

Introducción: El aspirado de médula ósea (AMO) es una técnica fundamental para el diagnóstico y seguimiento de las hemopatías. En ocasiones, el AMO no es valorable al no obtenerse contenido medular. En esta situación, denominada "aspirado seco", dificulta y retrasa el diagnóstico, siendo necesaria la realización de la biopsia de médula ósea (BMO). Existe poca literatura sobre este hecho y en la mayoría de los casos se atribuye a un defecto de la técnica. Nuestro objetivo fue conocer la frecuencia del aspirado seco de médula ósea en nuestro hospital y cuáles son los diagnósticos más frecuentemente asociados al mismo.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de 1.759 AMO y BMO realizadas simultáneamente en el caso de aspirado seco en nuestro hospital entre Enero 2012 y Marzo 2016. Las BMO fueron recogidas de la aplicación de Anatomía Patológica ePATwin en el software Orion Clinic. El análisis de los datos fue mediante Excel.

Tabla 1.

| DIAGNOSTICO DE 54 PACIENTES CON AMO SECO | | |
|--|----|-------|
| PATOLOGÍAS | N | % |
| SMPC | 15 | 27,70 |
| TE | 8 | 4,32 |
| PV | 3 | 1,62 |
| CMC | 3 | 1,62 |
| MFP | 1 | 0,54 |
| SCPC | 13 | 24,00 |
| LINFOMA | 5 | 2,70 |
| LLC-B | 3 | 1,62 |
| L.CINFOPLASMOCITICO | 3 | 1,62 |
| TRICOLEUCEMIA | 2 | 1,08 |
| LMA | 5 | 9,25 |
| SMD inclasificable | 3 | 5,50 |
| MM | 2 | 3,70 |
| METÁSTASIS | 2 | 3,70 |

Resultados: Revisión de 1.759 AMO de enero de 2012 a marzo de 2016. 54 (3%) fueron secos. La edad mediana de los pacientes fue de 62 años y la distribución por sexos fue: de 28 hombres (52%) y 26 mujeres (48%) de edades entre 23 a 89 años. Las indicaciones para el AMO fueron: estudio de extensión para SLPc en 12 pacientes (22%), pancitopenia, en 12 (22%), trombocitosis en 8 (15%), leucocitosis en 4 (2%), pico monoclonal en 4 (2%), adenopatías en 3 (5%), poliglobulia en 3 (5%), linfocitosis en 2 (1%), neutropenia en 2 (1%), anemia en 2 (1%) y plasmocitoma en 1 (0.5%). Las BMO realizadas, demostraron ausencia de patología en 11 pacientes (20,5%) y patología en 43 pacientes (79,5%). Por tipo de patología, 15 pacientes (27,7%) fueron diagnosticados de sd. Mieloproliferativo (SMPC), 13 (24%) de sd. Linfoproliferativo (SLPc), 2 (3,7%) de metástasis tumores sólidos, 3 (5,5%) de SMD inclasificable, 2 (3,7%) de Mieloma Múltiple y 5 (9,25%) de Leucemia aguda (LA). Dentro del diagnóstico de SMPC, se encontraron 8 pacientes (4,32%) con Trombocitemia Esencial (TE), 3 (1,62%) con Policitemia Vera (PV), 3 (1,62%) con LMC, y 1 (0,54%) con Mielofibrosis primaria. En el grupo de SLPc, 5 pacientes (2,7%) fueron linfomas inclasificables, 3 (1,62%) LLC, 3 (1,62%) linfoplasmocítico y 2 (1,08%) tricoleucemia.

Conclusiones: La frecuencia de los aspirados secos en nuestro hospital, es similar a la descrita en la bibliografía. La mayor parte de los aspirados secos son por afectación de la médula ósea por una hemopatía maligna o por metástasis de un tumor sólido, y sólo en un pequeño porcentaje de casos son atribuibles al fallo de la técnica. La condición patológica más frecuentemente asociada al aspirado seco, fue el diagnóstico de un SMPC en primer lugar y por este orden de SLPc, y LA. De los SMPC, la TE fue la hemopatía más frecuente y de los SLPc los linfomas inclasificables. Ante un aspirado seco debemos sospechar afectación medular neoplásica hematológica o no hematológica, más que un fallo de la técnica. La BMO es de obligada realización para llegar al diagnóstico.

Laboratorio básico y automatización en hematología

PC-287

NOTIFICACIÓN DE VALORES CRÍTICOS HEMATOLÓGICOS Y ACTUACIÓN POR PARTE DEL CLÍNICO

García-Alcalá Hernández María, Serrano Martínez Ana, García Fernández Francisco Javier, Da Silva Cabañero Beira, Juan García Patricia, Juncos Tobarra María De Los Ángeles, Algarra Algarra Lorenzo, Vicente Gutiérrez Luis, Navarro Casado Laura, Gómez García Juan Carlos

Complejo Hospitalario Universitario De Albacete

Introducción: Un resultado crítico es un valor analítico que, por suponer un riesgo vital para el paciente, requiere una actuación temprana por parte del clínico; por ello, implica una intervención inmediata del personal del laboratorio para su confirmación y comunicación al facultativo solicitante de dicha prueba.

Objetivos: Analizar la frecuencia de resultados críticos hematológicos informados y la acción posterior por parte del clínico tras la notificación.

Métodos: Estudio retrospectivo de las analíticas con determinación de hemograma y/o pruebas de coagulación básica recibidas en el laboratorio de urgencias de nuestro hospital durante un periodo de seis meses.

Tabla 1.

| ALTERACIÓN | PARÁMETRO | NOTIFICACIONES |
|---------------------|--|----------------|
| SERIE LEUCOCITARIA | LEUCOPENIA (<1900 leucocitos/ μ L) | 11 (10.4%) |
| | LEUCOCITOSIS (>50.000 leucocitos/ μ L) | 2 (1.9%) |
| SERIE ERITROCITARIA | ANEMIA (Hb<6.5 g/dL) | 52 (49.0%) |
| | POLIGLOBULIA | 0 (0%) |
| SERIE PLAQUETAR | TROMBOPENIA (<19.000 plaquetas/ μ L) | 3 (2.8%) |
| | TROMBOCITOSIS (> 1x10 ⁶ plaquetas/ μ L) | 0 (0%) |
| COAGULACIÓN BÁSICA | INR (>5) | 33 (31.1%) |
| | TTPA (>82 segundos) | 5 (4.8%) |

Resultados: En los meses de estudio, el número analíticas con determinación de hemograma y/o pruebas de coagulación básica fueron 35154, de los cuales se informaron un total de 106 analíticas con resultado crítico. Dichos resultados notificados correspondían a 56 (52.8%) varones y 50 (47.2%) mujeres con edades comprendidas entre 0 y 101 años (media: 70.9). Alteraciones leucocitarias: se comunicaron 11 pacientes (10.4%) con leucopenia severa (<1900 leucocitos/ μ L) resultando todos ellos controles de seguimiento de tratamientos onco-hematológicos; y se notificaron 2 pacientes (1.9%) con leucocitosis extrema (>50.000 leucocitos/ μ L) siendo ambos nuevos diagnósticos de LLA que iniciaron tratamiento quimioterápico. Alteraciones eritrocitarias: con respecto a anemias severas (Hb<6.5g/dL), se realizaron 52 avisos (49.0%), de los cuales todos ellos recibieron transfusión de concentrados de hematies. No se notificó ningún caso con poliglobulia en dicho periodo. Alteraciones plaquetarias: se notificaron 3 pacientes (2.8%) con trombopenia severa (<19.000 plaquetas/ μ L) siendo uno de ellos paciente en tratamiento quimioterápico que precisó transfusión de plaquetas irradiadas; otro paciente que fue diagnosticado de PTI; y, el tercer paciente tuvo una trombopenia periférica para la que se pautó tratamiento con corticoides a los que no fue refractaria; ninguno resultó ser un error de lectura por agregados plaquetarios. No se notificó ningún caso por trombocitosis en dicho periodo. Alteraciones en parámetros de coagulación: de los 33 pacientes (31.1%) con un valor crítico de INR (>5), todos ellos tuvieron una modificación de la pauta del tratamiento con el anticoagulante oral. De los 5 pacientes (4.8%) con un valor crítico de TTPA (>82s), 4 de ellos resultaron ser un error de extracción (paciente con vía heparinizada) y 2 de ellos tuvieron modificación en pauta de tratamiento de heparina.

Conclusiones: Durante el periodo de estudio, el valor crítico notificado con mayor frecuencia fue el de anemia severa (49.0%), seguido del valor elevado de INR (30.2%) y leucopenia (10.4%). La correcta notificación de valores críticos hematológicos por parte del laboratorio permite al clínico una actuación médica más rápida y por tanto más eficaz para la seguridad del paciente.

PC-288**RATIO "VALOR ABSOLUTO DE RETICULOCITOS/FRACCIÓN INMADURA DE RETICULOCITOS" DEL PENTRA DX NEXUS EN EL DIAGNÓSTICO DE ESFEROCITOSIS HEREDITARIA**

Barreira Rogério^{1,2}, Pinheiro Joana Rita¹, Nascimento Telma¹, Proença Andreia², Gabriel António José², Ferreira Patricia¹, Simões Ana Teresa¹, Almeida Jose Carlos¹, Pego João Mariano¹, Rodrigues Fernando¹, Ribeiro Maria Leticia¹

¹Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal, ²Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

Introducción: Ante un hemograma, la sospecha de esferocitosis hereditaria (EH), anemia hemolítica congénita más común, se suscita por aumento de concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), asociado a reticulocitosis, esferocitos en frotis de sangre periférica. Su diagnóstico pasa por exclusión de otras anemias hemolíticas esferocíticas, como anemia hemolítica auto inmune (AHAI). Se confirma con testes de fragilidad osmótica y de EMA. Actualmente, la mayoría de los analizadores hematológicos calculan valor absoluto de reticulocitos (RET#) y su fracción inmadura (IRF). Pentra DX Nexus (HORIBA), indica además diferentes intensidades de fluorescencia (baja, media y alta, respectivamente RET#, L, M o H y aun el IMM, células muy inmaduras) y proporciona IRF por la fórmula $(RETH\# + RETM\# + IMM\#) / RET\#$. El objetivo de este trabajo es obtener una metodología fácil y fiable para diagnóstico de EH, con base en la información aportada por los parámetros reticulocitarios del equipo Pentra DX Nexus (HORIBA), enfocándonos en el ratio RET#/IRF.

Métodos: Estudio de 120 muestras de sangre en EDTAK3, de las cuales 48 pacientes con EH (25), AHAI (15), Beta Talasemia Intermedia (BTI) (8); de cordón umbilical (SC) 30 y 42 individuos saludables (Ctr), todas procesadas en Pentra DX Nexus. Incluimos las muestras de BTI por su elevado número de eritroblastos. Tratamiento estadístico con el Prism Graph Pad v.5

Resultados: Estadística descriptiva para RET# y IRF para Ctr fue 50,5 ±14,1 y 16,9±3; EH 266,5±82,4 y 10,3±3; AHAI 239,8±123,2 y 18±1,9; BTI 249,9±70,3 y 43±7,6; SC 188,9±46 y 31,1±4,1. Parámetros que permiten calcular el IRF y la presencia de eritroblastos tuvieron resultados siempre más altos en las muestras de SC (29,4) y BTI (30,3) *versus* Ctr (9,2), AHAI (11,3) y EH (6,5). Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas cuando comparados los RET#/IRF entre EH y todos los grupos otros de muestras. La mejor sensibilidad y especificidad para diferenciar la EH de las otras situaciones clínicas con reticulocitosis se obtuvo cuando el RET#/IRF fue >18,27.

Conclusiones: Valores de IMM fueron muy altos en BTI y SC, elevando IRF. Valores bajos encontrados en EH y por eso RET#/IRF aumentado, permitiendo su diferenciación, con muy buena sensibilidad y especificidad. La información proporcionada por nuevos parámetros reticulocitarios permite aprovechar ventajas del Pentra DX para el diagnóstico diferencial de EH de forma fiable y sencilla.

PC-289**EVALUACIÓN DEL PARÁMETRO NEUT-X (SYSMEX XN) COMO AYUDA EN LA IDENTIFICACIÓN DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD) DURANTE LA VALIDACIÓN DE HEMOGRAMAS**

García Miralles Carlos, Muñoz Marín Luz, Perea Durán Granada, Obiols Alderius Joaquim, Guiu Anfruns Joaquina, Torra Puig Montserrat
Servicio de Laboratorio, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell

Objetivos: El parámetro NEUT-X del analizador hematológico Sysmex XN nos puede ayudar a detectar alteraciones de la granulación de neutrófilos, frecuentes en SMD. El objetivo del estudio es realizar valores normales de NEUT-X en población sana y estudiar este parámetro en pacientes diagnosticados de hemopatías con mielodisplasia, evaluando así su capacidad como herramienta de sospecha durante la validación de hemogramas de rutina y de ayuda al diagnóstico de estas patologías.

Métodos: Estudio retrospectivo de 200 hemogramas de pacientes sanos sin alteraciones hematológicas para estudiar la distribución del parámetro NEUT-X (Kolmogorov-Smirnov) y establecer los valores normales mediante el método de percentiles (2,5 y 97,5). Paralelamente se revisaron los hemogramas y la morfología del frotis en 50 pacientes diagnosticados de SMD, LMA o LMMC para determinar la presencia de neutrófilos hipogranulados, así como en un grupo de 22 pacientes con citopenias que se revisaron al microscopio con el objetivo de detectar posibles datos de mielodisplasia. Se compararon las medias del parámetro NEUT-X en po-

blación sana frente al resto de grupos (T-Student). Para realizar la curva ROC clasificamos a los pacientes en dos grupos dependiendo de la presencia de neutrófilos hipogranulados, o no, en la revisión del frotis. Para el análisis estadístico se utilizó Statistical Package MedCalc.

Tabla 1.

| Grupo de estudio | Media NEUT-X | P2,5 | P97,5 |
|--|--------------|-------|-------|
| Población sana y hemograma normal (n=200) | 151,9 | 143,5 | 160,1 |
| SMD, LMA o LMMC con hipogranulación (n=33) | 134,0 | 113,8 | 154,4 |
| SMD sin hipogranulación (n=17) | 148,0 | 141,0 | 156,9 |
| Citopenias sin mielodisplasia (n=22) | 151,7 | 140,6 | 163,7 |

Resultados: El parámetro NEUT-X se distribuye normalmente en todos los grupos de estudio. Se observan diferencias significativas en la comparación de medias entre la población sana y pacientes con patología hematológica e hipogranulación (P<0,001). El valor discriminante de NEUT-X que dio mayor área bajo la curva ROC fue de 139,8, con una sensibilidad de (87,9%) y una especificidad de (100%). Solo en un caso de SMD sin hipogranulación, se determinó un valor de NEUT-X de 137,4. Ningún paciente del grupo de citopenias sin mielodisplasia mostró hipogranulación en la revisión y sus valores de NEUT-X fueron superiores a 140 en todos los casos.

Conclusiones: Un valor de alarma de NEUT-X inferior o igual a 139,8 puede ser de ayuda en la identificación de pacientes con posible mielodisplasia durante la validación de hemogramas de rutina. La elevada especificidad de este parámetro podría ser de ayuda en el diagnóstico de los SMD en especial cuando es difícil objetivar la hipogranulación mediante morfología. Es necesario ampliar la casuística para apoyar más esta última utilidad.

PC-291**FRACCIÓN DE PLAQUETAS INMADURAS (IPF) Y ALTERACIÓN DE LOS PARÁMETROS PLAQUETARIOS EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA POR VHC**

Pàmols Pérez Samuel¹, Gómez Arbonés Javier¹, Teixidó Amorés Montserrat², Gallart Blanco Miguel Angel², Rué Monné Montserrat¹, Juan Buenestado García Maglio Laura

¹Universitat de Lleida, ²Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida

En el transcurso de la hepatopatía crónica por virus de la hepatitis C (VHC) existe un deterioro progresivo del paciente acompañado de alteraciones hemocitométricas, destacando la trombocitopenia. Como posibles causas de la trombopenia en hepatopatía crónica por VHC se incluyen la disminución de la trombopoyetina, la supresión de los precursores megacariocíticos por acción del VHC en el hígado y/o médula ósea, consumo plaquetar por daño endotelial, depósito de complejos inmunes sobre la superficie plaquetar, anticuerpos antiplaquetarios, hiperesplenismo. Dentro de la población plaquetar de sangre periférica, existe un subgrupo de plaquetas jóvenes o inmaduras (que contienen mayor contenido de ARN), y son reflejo de la actividad trombopoyética medular. Los hemocitómetros Sysmex XN poseen un canal PLT-F que permite el análisis óptico -fluorescente específico y exclusivo para las plaquetas- con el uso de un colorante fluorescente (oxazine-etilenglicol), permitiendo en función del tamaño y la fluorescencia diferenciar entre plaquetas maduras e inmaduras. Esto proporciona la fracción de plaquetas inmaduras (IPF) y permite aproximar la causa de la trombopenia a un origen central o periférico. XN también permite obtener un recuento de plaquetas ópticas en el canal de reticulocitos mediante la tinción con oxacina-polimetileno). El objetivo del presente estudio es evaluar la utilidad clínica de las IPF para el diagnóstico de laboratorio de la trombocitopenia en los pacientes con hepatopatía crónica por VHC. Se han estudiado datos clínicos (demográficos, fibrosis hepática, genotipo vírico, Child-Pugh) y de laboratorio (plaquetas por impedancia, plaquetocrito, volumen plaquetar medio, IPF, plaquetas ópticas, leucocitos, hemoglobina) de 55 pacientes diagnosticados de infección crónica por VHC entre octubre de 2015 y enero de 2016 en el Servicio de Patología Digestiva del Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida. Los pacientes no habían recibido ningún tipo de tratamiento relacionado con la enfermedad. La mediana de edad de los pacientes fue de 61,6 años, con un rango de 34 a 80 años. 28 de las personas eran mujeres, y los 27

restante, hombres. 33 pacientes (61,1%) presentaban cirrosis, y de ellos 6, presentaban un Child-Pugh gado B. La cifra media de plaquetas por impedancia fue de 137.670, ópticas de 137.120 y fluorescentes de 134.510. Un 45,5% de los pacientes presentaba trombopenia. Las IPF medias fueron de 6.490. Hemos constatado que los pacientes con grado 4 de fibrosis, genotipo 1 y Pugh B presentan cifras inferiores de plaquetas, leucocitos y hemoglobina. Existiendo una relación del grado de fibrosis y la trombopenia, sin embargo, no hemos obtenido diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de fibrosis, genotipo y Pugh respecto a la cifras de IPF que se mantuvieron estables, a diferencia de algún estudio que encuentra IPF más elevadas en pacientes cirróticos.

PC-292

LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LOS ESTUDIOS DE HbA_{1c} PERMITE IDENTIFICAR PORTADORES DE HEMOGLOBINOPATIA ESTRUCTURAL. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Velasco-Rodríguez Diego¹, Tenorio Núñez María Concepción¹, Menacho Román Miriam², Candela Isabel¹, Moreno Jiménez Gemma¹, Arribas Gómez Ignacio², García Collía Marta², López-Jiménez Francisco Javier¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Comunidad de Madrid, ²Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Comunidad de Madrid.

Introducción: Las hemoglobinopatías estructurales o variantes de hemoglobina (Hb) son trastornos hereditarios en los que se produce la síntesis de una cadena de globina anormal, la inmensa mayoría de las veces por sustitución de un único aminoácido. Junto con las talasemias, constituyen las alteraciones monogénicas más frecuentes del mundo. Se han realizado estudios en varias regiones de España, y su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas, debido fundamentalmente a la inmigración, pasando de estar comprendida entre 1.25 y 1.47 por mil habitantes, según las zonas estudiadas, a ser de hasta 11.7 por mil en estudios más recientes. Al realizar determinación de Hb glicosilada (HbA_{1c}), esencial para el seguimiento de pacientes con Diabetes Mellitus, se pueden observar picos anómalos de Hb correspondientes a Hb variantes.

Métodos: Se han revisado de forma prospectiva los cromatogramas de todos los estudios de HbA_{1c} realizados durante 6 meses (Noviembre 2015-Abril 2016). Las muestras fueron tanto de pacientes hospitalizados, como de consultas externas del hospital, centros de especialidades y de Atención Primaria. La determinación de HbA_{1c} se ha efectuado en el analizador Adams A1c HA-8180V (Menarini Diagnostics) mediante HPLC en fase reversa, siendo el método de detección colorimetría a doble longitud de onda (415-500 nm). El diagnóstico confirmatorio se ha realizado por electroforesis de Hb en acetato de celulosa a pH alcalino con kit SEBIA 3010.

Resultados: Se ha realizado determinación de HbA_{1c} en 33357 pacientes, de los cuales 68 presentaron Hb variante, lo que supone una prevalencia estimada del 2.04 por mil. Los tipos de Hb variante encontrados durante este período fueron: 47 Hb S, 17 Hb C, 2 Hb D y 2 Hb E.

Conclusiones: Poder identificar portadores de hemoglobinopatías estructurales tiene una gran relevancia clínica, ya que con un consejo genético adecuado se puede evitar la aparición de homocigotos y dobles heterocigotos. Esto podría suponer un gran impacto tanto sanitario como de disminución de costes. Consideramos recomendable revisar de forma sistemática los estudios de HbA_{1c} en el laboratorio para identificar portadores de Hb variantes. En nuestra experiencia, 69.12% de hemoglobinas variantes diagnosticadas con esta estrategia son HbS, siendo la HbC la segunda más frecuente (25%), siendo esta distribución similar a las reportadas previamente en la Comunidad de Madrid.

PC-293

UTILIDAD DEL FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LOS SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

Castellanos Alonso Marta¹, De Ramon Sanchez Cristina², Jimenez Garcia Maria Teresa², Peñarrubia Ponce Maria Jesus³

¹Hospital Clínico Universitario Valladolid, ²Hospital Clínico Universitario Valladolid, ³Hospital Clínico Universitario Valladolid

Introducción: La linfocitosis es una alteración comúnmente encontrada en el laboratorio de hematología. La revisión morfológica del frotis de sangre periférica resulta muy útil para establecer el diagnóstico diferen-

cial entre linfocitosis reactiva o maligna. Aunque su valor predictivo no ha sido bien estudiado. La cifra de linfocitos a partir de la cual debe realizarse frotis de forma sistemática no está bien definida. La Guía Internacional de la Sociedad del Laboratorio de Hematología sugiere que esta cifra debe ser >5000, aunque algunos autores consideran que debe ser superior.

Métodos: Se recogieron datos de 153 frotis de sangre periférica, de adultos =18 años, realizados en nuestro hospital, entre enero 2012 y diciembre 2015. Todos presentaban linfocitosis >5000 mantenida al menos un mes y morfología sugerente de SLPc. La determinación del hemograma y recuento leucocitario fue realizado en contador automático XN de Sysmex, a partir de tubos con anticoagulante EDTA. Los frotis se realizaron de forma manual y se tiñeron con May-Grünwald Giemsa. Se derivó a los pacientes a consulta de hematología para realizar estudio. La CMF se realizó con panel de anticuerpos monoclonales para detección de poblaciones clonales B y alteración en células T. La clonalidad T se demostró por Biología Molecular.

Resultados: De los 153 pacientes, 127 fueron enviados a consulta de hematología. Se realizó CMF en el 90,5% de casos (115/127). No se realizó en 12 casos por no presentar >5000 linfocitos en el momento del estudio. De los 115 pacientes en los que se realizó CMF, se demostró clonalidad en el 86,95% (100/115); 13,05% fueron normales (15/115). La media de edad fue 68 años (19-90). El 4,6% de pacientes presentó anemia (Hb <11g/dL) y 2,6% trombopenia (Plt <100000). El 98% no presentaba síntomas B y hasta en el 87,2% la exploración física fue normal. Se palpaban adenopatías en 8% de casos. Los resultados por CMF fueron: LLC-B 60,86%; LNH-B 17,4%, TRICOLEUCEMIA 0,87%, TRICOLEUCEMIA VARIANTE 0,87%, SLP-T 6,95%, NO INFILTRACION 13,05%. En el 56,52% de casos el número de linfocitos clonales fue <5000 (65/115). Aunque por CMF presentaban fenotipo de LLC-B o LNH-B, el diagnóstico definitivo fue Linfocitosis B Monoclonal. De los 15 pacientes en los que la CMF fue normal, el 60% (9/15) mantiene linfocitosis >5000, pudiendo tratarse de Linfocitosis B Policlonales. Así, los diagnósticos definitivos fueron: LLC-B 19,13%, LNH-B 2,61%, SLP-T 6,95%; LBM 45,22%, LBM CD5 neg 11,3%; TRICOLEUCEMIA 0,87%; TRICOLEUCEMIA VARIANTE 0,87%, NORMAL 13,05%. Todos realizan seguimiento en consulta de hematología.

Conclusiones: La linfocitosis es frecuente en los hemogramas de rutina. El frotis es la primera herramienta del hematólogo para sospechar linfocitosis clonal. En nuestra experiencia, en las linfocitosis >5000 mantenidas al menos un mes, cuando la morfología del frotis sugiere malignidad, es muy útil realizar estudio de CMF para el diagnóstico precoz de SLPc. El SLPc más frecuentemente diagnosticado por CMF es LLC-B, aunque muchos corresponden a LBM (por presentar <5000 linfocitos clonales) al diagnóstico.

PC-294

RELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE MANCHAS DE GUMPRECHT Y ALTERACIONES INMUNOFENOTÍPICAS Y CITOGENÉTICAS DE MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Díaz Jordán Bolívar Luis¹, Gasior Kabat Mercedes², Morado Arias Marta², Baltasar Tello Patricia², De Ramón Ortiz Carmen Julia², Muñoz Gama Ana María³, Torres Jiménez Williana Melissa⁴, Veramendi Zavala Susie Johanna⁵, López-Quiñones Pimentel Ana Rosa¹

¹Hospital General Virgen de Altagracia, ²Hospital Universitario La Paz, ³Hospital General Virgen de la Salud, ⁴Hospital Universitario Clínico San Carlos, ⁵Hospital Universitario La Princesa

Introducción: Inicialmente descritas en 1896 como "desintegración de leucocitos", las manchas de Gumprecht son un artefacto evidenciado por la compresión mecánica durante el extendido del estudio citomorfológico de sangre periférica en pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) y otros síndromes linfoproliferativos. El objetivo del estudio es correlacionar el número de manchas de Gumprecht con las principales alteraciones citogenéticas de mal pronóstico en pacientes con LLC.

Métodos: Se analizaron de forma prospectiva y multicéntrica un total de ocho pacientes con diagnóstico citomorfológico e inmunofenotípico compatible con LLC. Se correlacionaron el número de Manchas de Gumprecht por cada cien células contabilizadas en el frotis de sangre periférica (siendo el corte de manera arbitraria en 10 manchas) y los parámetros inmunofenotípicos y citogenéticos de mal pronósticos a través de citometría de flujo y FISH.

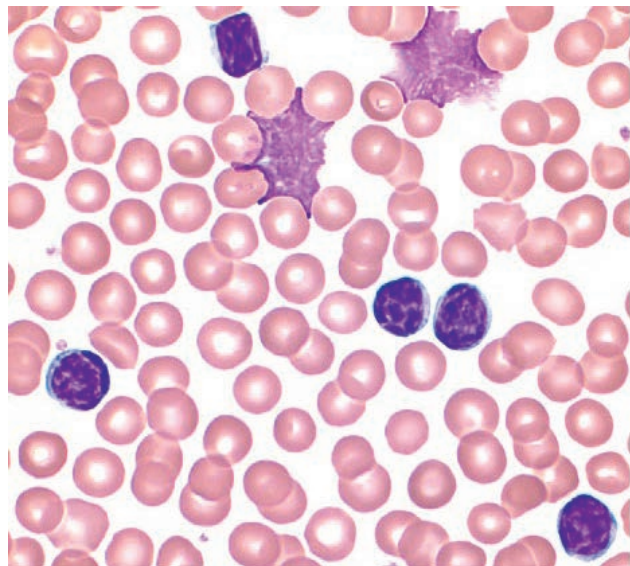


Figura 1.

Tabla 1.

| | | <10 MG/100 células | >10 MG/100 células |
|------------|-----------------------|--------------------|--------------------|
| FISH | Cr12 | 0% | 0% |
| | Cr13 | 0% | 0% |
| | Cr17 | 0% | 0% |
| | p-53 | 0% | 0% |
| | 11q22.3 ATM | 50% | 0% |
| | Cr6q23 MYB | 0% | 0% |
| Citometría | Sobreexpresión CD38 | 50% | 0% |
| | Sobreexpresión ZAP-70 | 0% | 0% |
| Bioquímica | Coombs directo | 0% | 0% |
| | LDH | 50% | 25% |
| | B2M | 25% | 0% |
| | Hipogammaglobulinemia | 50% | 0% |
| | Banda monoclonal | 25% | 0% |

Resultados: De la población estudiada, la mediana de edad fue 74 años (intervalo 55-93 años), el 85% fueron mayores de 60 años y todos los pacientes estaban asintomáticos al diagnóstico. El 50% presentaba estudio citomorfológico de sangre periférica con menos de diez manchas de Gumprecht por cien células contabilizadas, siendo en este grupo donde se evidenciaba, como mínimo, uno de los parámetros bioquímicos de mal pronóstico (aumento de LDH, aumento de B2-microglobulina, hipogammaglobulinemia) junto a alguna de las alteraciones inmunofenotípicas (dos pacientes presentaron sobreexpresión de CD38 evidenciadas por citometría de flujo) o citogenéticas (los dos pacientes restantes expresaron mutación 11q22.3 ATM detectada por FISH). Del 50% restante que presentaron más de diez manchas de Gumprecht, sólo uno presentó aumento de LDH y ninguno de esa población presentó alteraciones de riesgo detectadas por citometría de flujo o FISH.

Conclusiones: El menor número de Manchas de Gumprecht podría tener relación, asociado a alteraciones bioquímicas de riesgo, a la presencia de alteraciones citogenéticas e inmunofenotípicas de mal pronóstico en los pacientes con Leucemia Linfática Crónica, siendo la citomorfolología, junto a la citometría de flujo y el FISH, métodos eficaces para valoración diagnóstica y pronóstica de la enfermedad.

PC-295
ALTERACIONES CITOMORFOLÓGICAS EN EL GOLPE DE CALOR. ¿UN DIAGNOSTICO DIFERENCIAL CON LA LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE?

De Miguel Jiménez Carlos, Pérez de Camino Gaisse Begoña, Gil

García Santiago, Forés Cachón Rafael, Jiménez Maroto Paloma, Losa Maroto Azucena, Llorente González Laura, Lerma Verdejo Ana, Cabrera Marín José Rafael

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Introducción: El “golpe de calor” es un trastorno grave que se da cuando la temperatura corporal rebasa los 40.6°, pudiendo desembocar en un fracaso multiorgánico (FMO) de aparición rápida y difícil manejo. La observación de ciertas alteraciones morfológicas en sangre periférica se ha reportado como hallazgo en algunos pacientes. Presentamos un caso donde dichas alteraciones en sangre periférica (SP) y médula ósea (MO) sugerían la existencia de una leucemia aguda mieloide.

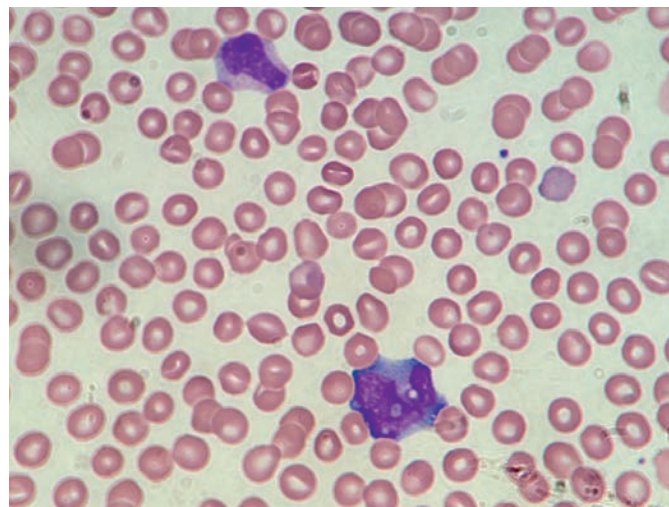


Figura 1.

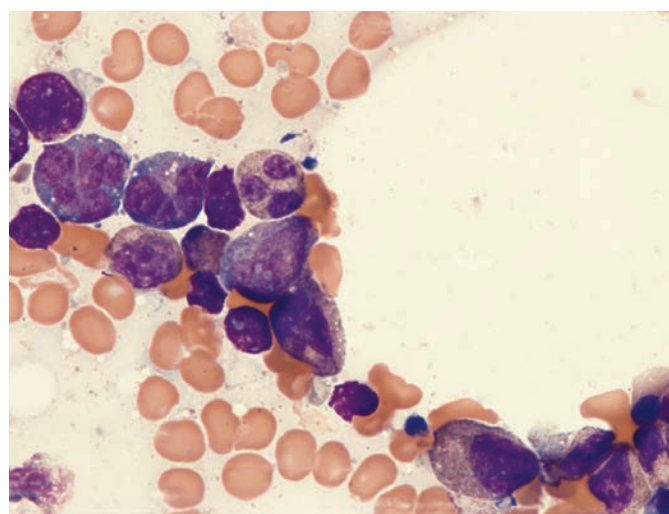


Figura 2.

Caso clínico: Varón de 41 años hallado con bajo nivel de conciencia e hipertermia de 42°C. Llegó a Urgencias hemodinámicamente inestable, Glasgow de 3/15 y temperatura de 42°C a pesar de medidas antitérmicas. El ecocardiograma transtorácico mostraba una FEVI conservada. TC cerebral con edema cerebral difuso masivo con colapso de las cisternas de la base. En el hemograma se objetivó una trombopenia no conocida de $36 \times 10^9/L$, con cifra normal de leucocitos ($11.81 \times 10^9/L$) y hemoglobina (15g/dL). Coagulopatía grave con actividad de protrombina del 24%, TTPA prolongado (178 seg) e hipofibrinogenemia (63.00mg/dL). Bioquímica con datos de FMO con creatinina 2.00mg/dL, potasio 6.10 mmol/L, ALT 185.00 U/L, AST 419 U/L, GGT 195 U/L, troponina I 8.84 µg/L y CK total 970.00 U/L. Gasometría arterial con pH de 7.02, pCO2 70mmHg, pO2 54mmHg y lactato de 8.9. En el frotis de SP se observaba un 5% de blastos de gran tamaño, con citoplasma basófilo abundante e hipogranular y núcleos de cromatina laxa, con 2-3 nucleolos claramente

visibles. Numerosas células linfoides y monocitoides con núcleo botriode. Neutrófilos hipersegmentados. Células apoptóticas. Anisotropía y ausencia de agregados plaquetarios. Eritroblastos 4-5/100 leucocitos. Ante la sospecha de una leucemia aguda de curso fulminante y pese a que el paciente había fallecido instantes antes, se realizó, de acuerdo con los familiares, un aspirado de médula ósea esternal. Este mostró células de aspecto inmaduro, con cromatina laxa y numerosos nucleolos de aspecto degenerativo, muchas con signos de apoptosis. Se observaban también células con núcleos botrioides y neutrófilos hipersegmentados. El cariotipo en MO fue normal (46,XY). Se realizó un PML-RARalfa que fue negativo. El Inmunofenotipo mostraba una población que expresaba CD64+, CD13+, CD33++, CD15+, CD11b+, CD1a+d, CD4+d y MPO+, siendo DR, CD56 y CD117 negativos. Tras descartar la existencia de una leucemia aguda, los hallazgos morfológicos descritos parecían estar en relación con el cuadro de "golpe de calor" del paciente.

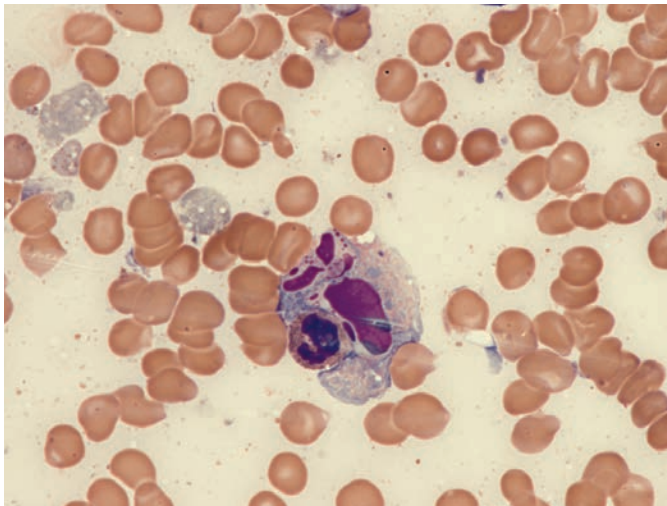


Figura 3.

Conclusiones: La hipertermia extrema o "golpe de calor" puede producir alteraciones morfológicas en SP y MO consistentes en células inmaduras con numerosos nucleolos, células apoptóticas, núcleos botrioides e hipersegmentación de neutrófilos. Es necesario poner en relación estos hallazgos morfológicos con la clínica del paciente para hacer el diagnóstico diferencial con otros procesos hematológicos. Hay pocas descripciones de estos hallazgos en sangre periférica y, según nuestra revisión, esta es la primera en médula ósea.

PC-296

LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS CON CAMBIOS SIDEROBLÁSTICOS TIENEN UN MAYOR GRADO DE ANISOCITOSIS

Marquet-Palomanes Juan, López-González Sandra, Velasco-Rodríguez Diego, Piris-Villaespesa Miguel, Vallés Carboneras Ana, Moreno Jiménez Gemma, Villarrubia Espinosa Jesús, López-Jiménez Francisco Javier

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

Introducción: Aunque los analizadores hematológicos proporcionan información crucial para el diagnóstico de varios tipos de anemias (talasemia, anemia ferropénica, esferocitosis hereditaria), su capacidad de identificar pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD) no está tan bien definida. Algunos estudios como el de Rovó y colaboradores han demostrado que se pueden predecir cambios sideroblásticos en médula ósea con algunos parámetros del hemograma.

Métodos: Análisis retrospectivo de todos los estudios citológicos de médula ósea en los que se incluyó análisis de los depósitos de hierro mediante la tinción de Perls realizados en nuestro centro entre enero de 2013 y diciembre de 2015. Los casos se clasificaron en 2 grupos, según la presencia (≥15%) o ausencia (<15%) de sideroblastos en anillos (SA). Se evaluaron los siguientes parámetros: hemoglobina (Hb), volumen corpuscular medio (VCM), Hb corpuscular media (HCM), concentración de

Hb corpuscular media (CHCM), ancho de distribución eritrocitaria (ADE), recuento de plaquetas, recuento de reticulocitos, porcentaje de hematíes hipocrómicos (%HIPO) e hiperocrómicos (%HIPER), y niveles de ferritina. El estudio estadístico que se llevó a cabo fue: t de Student para comparar las medias de los diferentes parámetros y curva ROC de aquellos con diferencias significativas (p<0.05). Entre el grupo con SA, se realizó un subanálisis entre los SMD con características mieloproliferativas (SMPc-SMD) y los no mieloproliferativos.

Resultados: Pacientes: 41 (23 con SA, 18 sin SA). Sexo (M/F): 30/11. Edad mediana: 74.3 años (47-86). Diagnósticos: 2 Anemias Refractarias (AR); 6 Anemias Refractarias con SA (ARSA), 12 Citopenias Refractarias con Displasia Multilínea (CRDM), 1 Citopenia Refractaria con Displasia Unilínea; 2 SMD con del(5q) aislada, 4 Anemias Refractarias con Exceso de Blastos (AREB) tipo 1; 1 AREB tipo 2, 1 Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC); 11 ARSA con trombocitosis (ARSA-t), 1 SMPc/SMD inclasificable. Los parámetros hematimétricos de los SMD con y sin SA se resumen en la tabla 1. El único parámetro que mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos fue el ADE (18.9% vs 15.8%, p=0.011), con un área bajo la curva de 0.715. Aunque las diferencias no fueron significativas, el ADE fue mayor en el grupo de SMPc/SMD (ARSA-t, LMMC, inclasificable) que en los SMD no proliferativos.

Tabla 1.

| | RS | NON-RS | p |
|-------------|-------|--------|-------|
| Hb (g/dL) | 10.5 | 10.7 | 0.76 |
| MCV (fL) | 101.6 | 102.6 | 0.843 |
| MCH (pg) | 35.2 | 34.5 | 0.610 |
| MCHC (g/dL) | 33.3 | 33.5 | 0.522 |
| RDW (%) | 18.9 | 15.8 | 0.011 |
| %HYPO | 12.4 | 10.4 | 0.697 |
| %HYPER | 0.288 | 0.486 | 0.346 |

Conclusiones: Los SMD con cambios sideroblásticos tienen un mayor grado de anisocitosis. Estos resultados están en consonancia con el estudio de Rovó y colaboradores. Se observó una tendencia de un ADE aún mayor en aquellos SMD con cambios sideroblásticos que además presentaban datos de mieloproliferación, aunque las diferencias no fueron significativas. Son necesarios estudios prospectivos con un mayor tamaño muestral para confirmar estos hallazgos.

PC-297

PARÁMETROS DE INVESTIGACIÓN AVANZADA DE SERIE BLANCA SE SYSEM-XN Y SÍNDROME MONONUCLEÓSCICO

Teixidó Amorós Montserrat¹, Gómez Arbonés Javier², Gallart Blanco Miguel Angel¹, Maglio Laura¹, Carvajal Pelaez Pilar¹, Miquel Cobo Ana¹, Comenge Quinquilla Carmen¹, Gomis Horcajadas Laura¹

¹Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida, ²Universitat de Lleida

El síndrome mononucleósico (SMN) es una enfermedad infecciosa autolimitada; la mononucleosis infecciosa (MNI) por virus de Epstein-Barr es la responsable en un 85-95% de los casos. Otros agentes como citomegalovirus (CMV), adenovirus o toxoplasma, pueden desarrollar cuadros clínicos similares. Dentro de las alteraciones hematológicas en la MNI destaca un cuadro hemático leucemoide linfocitario con presencia de grandes células mononucleares hiperbasófilas, pleomórficas de difícil clasificación que comparten características citológicas de linfocitos estimulados y células plasmáticas (virocitos o células de Pfeiffer o Downey). Los hemocitómetros Sysmex XN analizan la serie blanca mediante el canal WDF (White cell differential channel) que genera la alarma de Atypical y Blast/Abn.lympho² la cual induce un reproceso por un canal avanzado WPC (White cell precursor channel) que permite concretar la sospecha de blastos o linfocitos anormales. Además, proporcionan parámetros de investigación de serie blanca relacionados con la complejidad o dispersión lateral de luz (LY-X²[LY-SSC(ch)]), el contenido en ácidos nucleicos y proteínas de los linfocitos (LY-Y²[LY-SFL(ch)]), la dispersión frontal de luz, densidad y tamaño celular (LY-Z²[LY-FSC(ch)] y la amplitud de distribución de los clusters linfoides LY-WX, LY-WY y LY-WZ. Si bien el SMN a nivel citológico está bien caracterizado, no ocurre

lo mismo con los datos hemocitométricos de estos pacientes. Analizamos 42 hemogramas normales y 25 hemogramas de pacientes con MNI o CMV en fase aguda/subaguda procesados por Sysmex XN. Se valoraron la cifra de linfocitos, las alarmas generadas así como los Q-flag y los parámetros de investigación. En los pacientes con MNI/CMV la alarma inicial fue Atypical Lympho en 5 y Blast/Abn. Lympho + Atyp en 20, y tras reproceso por WPC permaneció la alarma Atypical Lympho en 7 y Aty + Abn en 13. Los valores de linfocitos, monocitos y linfocitos de alta fluorescencia (HFLC) se detallan en la Tabla 1, y los de los parámetros de investigación en la Tabla 2. Por otra parte valoramos si estos parámetros permitirían discriminar entre los 3 grupos (alarma de atypical, atypical+abnormal y sin alarma), y obtuvimos unos puntos de corte (LY-X: >79,6. LY-Y: >72,9. LY-WX: >545, LY-WY: >1000. LY-WZ: >570) y confeccionar un score en el que cada parámetro con valor superior al punto de corte aporta un punto, y que con 3 o más puntos orienta a una alta sospecha de diagnóstico de SMN (Tabla 3).

Tabla 1.

| Alarmas | LY-X | LY-Y | LY-Z | LY-WX | LY-WY | LY-WZ |
|---------------------------|------|------|------|-------|-------|-------|
| Atypical (12/25) | 80,2 | 75,8 | 59,9 | 624 | 1318 | 634 |
| Atypical+Abnormal (13/25) | 84,1 | 76,6 | 59,3 | 561 | 1240 | 962 |
| Sin alarmas (42) | 78,0 | 71,5 | 58,8 | 530 | 879 | 513 |

Tabla 2. Valores de parámetros de investigación. Las líneas indican diferencias estadísticamente significativas

Tabla 2.

| Alarmas | Linfos 10 ³ /uL | Monos 10 ³ /uL | HFLC % | HFLC 10 ³ /uL |
|------------------------|----------------------------|---------------------------|--------|--------------------------|
| Atypical (12) | 7,40 | 1,27 | 2,44 | 0,32 |
| Atypical+Abnormal (13) | 7,37 | 1,78 | 2,31 | 0,29 |
| Sin alarma (42) | 2,06 | 0,52 | 0,00 | 0,00 |

Tabla 1. Valores de linfocitos, monocitos y HFLC. Las líneas indican diferencias estadísticamente significativas

Tabla 3.

| | Normal | | SMN | | Total |
|-------------------|-------------|-----------|-------------------|------------|-------|
| | Sin alarmas | Atypical | Atypical+Abnormal | | |
| Baja sospecha SMN | 41 (97,6%) | 3 (25,0%) | 0 (0,0%) | 44 (65,7%) | |
| Alto sospecha SMN | 1 (2,4%) | 9 (75,0%) | 13 (100,0%) | 23 (34,3%) | |
| | 42 | 12 | 13 | 67 | |

Tabla 3. Concordancia entre los resultados del score y los grupos de pacientes a estudio

En conclusión, las alarmas y los parámetros avanzados de investigación de la serie blanca pueden ayudar en la sospecha de SMN en pacientes con alteraciones hematimétricas que planteen diagnóstico diferencial con esta patología.

PC-298

EFFECTO DE LAS VARIABLES PREANALÍTICAS EN LOS ESTUDIOS DE COAGULACIÓN

Cerdá Urbano Helia, Vilalta Setó Noelia, Pérez Cases Anna, Bufí Roig Paula, Mateo Arranz Jose, Fontcuberta Boj Jordi
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción: La precisión de los resultados en los estudios de coagulación puede verse alterada por numerosas variables preanalíticas. Una de ellas es la estabilidad de la muestra citratada a temperatura ambiente. Existe poca evidencia del efecto de la temperatura sobre los distintos parámetros de la coagulación. El objetivo de este estudio es determinar si hay diferencias entre los resultados obtenidos cuando la muestra se procesa en plasma fresco antes de 2h tras su extracción y los resultados cuando se procesa a las 6, 12 y 24h.

Métodos: Se han seleccionado 100 muestras de plasma con citrato al 3.2% (50 urgentes y 50 no urgentes) con valores dentro de los rangos de referencia. Según el protocolo de nuestro centro, las muestras de urgencias se centrifugaron durante 15 minutos a 3000rpm y las no urgentes durante 25 minutos a 3300rpm, ambas, a temperatura ambiente. De cada muestra, se realizaban dos alícuotas: una se guardaba en la nevera a 5°C procesándose a las 6 y a las 12 horas tras su extracción y posteriormente se congelaba a -27°C (tal y como se realiza habitualmente en nuestro

centro) y la segunda se congelaba inmediatamente para procesarse a las 24h (fig.1). De cada muestra se realizaba el estudio básico de hemostasia (EBH): Tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa), el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de trombina (TT).

EFFECTO DE LAS VARIABLES PREANALÍTICAS EN LOS ESTUDIOS DE COAGULACIÓN

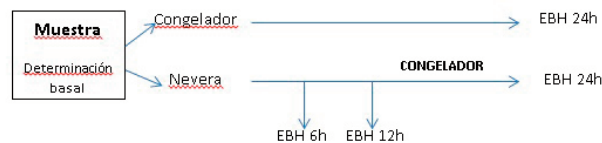


Fig. Esquema de procesamiento de las muestras.

Figura 1.

Tabla 1.

Tabla 1. Media y desviación estándar de los parámetros de la coagulación/momento de determinación

| | | 0h | 6h | 12h | 24h (congelación inmediata) | 24h (congelación tardía) |
|--------------|----------|-----------|-----------|------------|-----------------------------|--------------------------|
| TTPA (RATIO) | URGENTES | 0.99±0.1 | 0.99±0.1 | 1±0.1 | 1±0.1 | 1.06±0.1 |
| | NO | 0.98±0.08 | 0.99±0.1 | 1±0.1 | 1.02±0.09 | 1.08±0.1 |
| TP (RATIO) | URGENTES | 1.1±0.09 | 1.12±0.08 | 1.15±0.08 | 1.12±0.08 | 1.17±0.09 |
| | NO | 1.06±0.08 | 1.12±0.08 | 1.14±0.08 | 1.1±0.09 | 1.14±0.1 |
| TT (seg) | URGENTES | 20.4±3.55 | 19.72±3.6 | 19.13±3.15 | 18.6±2.44 | 18.1±2.5 |
| | NO | 19.6±1.57 | 19±1.36 | 19±3 | 18.2±1.36 | 17.64±1.46 |

Tabla 2.

Tabla 2. Comparación de los resultados entre el momento basal y posteriores (p valor)

| | | 0h-6h | 0h-12h | 0-24h (congelación inmediata) | 0-24h (congelación tardía) |
|--------------|----------|--------|--------|-------------------------------|----------------------------|
| TTPA (RATIO) | URGENTES | 0.639 | <0.005 | 0.227 | <0.005 |
| | NO | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| TP (RATIO) | URGENTES | 0.104 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | NO | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| TT (seg) | URGENTES | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | NO | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |

Resultados: Se ha realizado el análisis de los parámetros mediante la t de Student para muestras relacionadas. La tabla 1 muestra un resumen de los valores promedio y las desviaciones estándar. La tabla 2 muestra los grados de significación. En las muestras procesadas urgentes, la determinación del TTPa y del TP no se modifica cuando la muestra se procesa a las 6h de la extracción. El TTPa tampoco se modifica cuando la muestra es congelada inmediatamente. En el resto de parámetros de urgencias las diferencias halladas son estadísticamente significativas. En las muestras procesadas no urgentes, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la determinación basal y las determinaciones posteriores.

Conclusiones: No hay diferencias en los resultados de TTPa y TP obtenidos cuando la muestra urgente se procesa a las 6h de su extracción y a las 24h después de ser congelada inmediatamente. Se han hallado diferencias estadísticamente significativas en el resto de los parámetros estudiados. A pesar de esta significación estadística la diferencia entre los valores principalmente del TTPa y del TP no es clínicamente relevante. En el caso del TT la variabilidad puede atribuirse a la mayor labilidad del reactivo a las condiciones ambientales. No hay diferencias al comparar muestras procesadas de manera urgente o no urgente. Se han realizado las determinaciones en muestras con valores normales. Sería interesante procesar muestras con valores patológicos para observar si existen diferencias que modifiquen el criterio clínico. Gosselin RC, Dwyre DW. Determining the effect of freezing on coagulation test: comparison of results between fresh and once frozen-thawed plasma. Blood Coagul Fibrinolysis 2015 Jan 26: 69-74.

PC-299

LA TROMBINOGRAFÍA AUTOMÁTICA CALIBRADA ACTIVADA POR CAOLÍN DETECTA NIVELES DE ACTIVIDAD DE FVIII EN PACIENTES CON 0% DE FVIII POR MÉTODO CROMOGÉNICO

Rivas Muñoz Sergio¹, Fernández Bello Ihosvany², Butta Coll Nora², Álvarez Román María Teresa², Martín Salces Mónica², Justo Sanz Raúl², Monzón Manzano Elena², Hernández Moreno Ana Lilia², Rivas Pollmar Isabel², Jiménez Yuste Víctor²

¹Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital Universitario La Paz-IdiPaz. Madrid, ²Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital Universitario La Paz-IdiPaz. Madrid.

Introducción: La detección y cuantificación de niveles de actividad de factor deficitario <1% en la hemofilia grave podrían tener una gran relevancia en el estudio del fenotipo hemorrágico y la individualización de los niveles valles en los esquemas de profilaxis. Sin embargo, la determinación de rangos de actividad menores o cercanos al 1% son difíciles de evaluar debido a las limitaciones de las técnicas actuales. El test de generación de trombina (TGT) podría poseer mayor sensibilidad que las técnicas clásicas para estudiar la presencia de niveles trazas de FVIII. Sin embargo, la técnica estándar para el TGT en hemofilia utiliza la activación de la vía extrínseca de la coagulación lo que produce generación de trombina (GT) en muestras con FVIII/FIX=0%. En este trabajo evaluamos la utilidad del caolín en la mejora de la sensibilidad y la especificidad del TGT clásico para la detección de niveles de FVIII <1%. Esta modificación no se ha evaluado con anterioridad.

Tabla 1.

| SUJETO | CONDICIÓN | | | |
|------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | PPP-LOW SIN ANTI-FVIII | PPP-LOW CON ANTI-FVIII | CAOLÍN SIN ANTI-FVIII | CAOLÍN CON ANTI-FVIII |
| Paciente 1 | 104,58 | 78,78 | 0,00 | 0,00 |
| Paciente 2 | 36,66 | 30,23 | 14,26 | 0,00 |
| Paciente 3 | 88,97 | 67,81 | 177,16 | 0,00 |
| Control 1 | 214,21 | 47,65 | 428,98 | 0,00 |
| Control 2 | 76,79 | 30,69 | 437,99 | 0,00 |
| Control 3 | 121,2 | 42,9 | 403,04 | 0,00 |
| Control 4 | 205,06 | 32,52 | 496,15 | 0,00 |

Métodos: Se incluyeron 3 pacientes adultos con hemofilia A grave sin inhibidor y 4 controles sanos. Se extrajeron muestras de sangre en tubos con citrato trisódico 3,2% sin y con CTI (Corn Trypsin Inhibitor). La actividad del FVIII se determinó mediante método cromogénico (Siemens). El TGT se realizó mediante CAT (Thrombinoscope) en plasma libre de plaquetas con CTI (reactivo PPP-LOW: 1 pM de factor tisular [FT] y 4 μM de fosfolípidos, Thrombinoscope) y sin CTI (activación mediante caolín y 4 μM de fosfolípidos). Previamente a la realización del TGT, las muestras se incubaron 30 min a temperatura ambiente en ausencia y presencia de un anticuerpo policlonal neutralizante anti-FVIII.

Tabla 2.

| SUJETO | CONDICIÓN | | | |
|------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | PPP-LOW SIN ANTI-FVIII | PPP-LOW CON ANTI-FVIII | CAOLÍN SIN ANTI-FVIII | CAOLÍN CON ANTI-FVIII |
| Paciente 1 | 1181 | 987 | 0 | 0 |
| Paciente 2 | 647 | 612 | 298 | 0 |
| Paciente 3 | 909 | 734 | 903 | 0 |
| Control 1 | 1572 | 620 | 1683 | 0 |
| Control 2 | 871 | 453 | 1836 | 0 |
| Control 3 | 1156 | 643 | 1462 | 0 |
| Control 4 | 1467 | 542 | 1852 | 0 |

Resultados: Los niveles de FVIII fueron 0% en todos los pacientes y 98,1 [64,4-138,8] (mediana [Q1-Q3]) en los controles sanos. El título residual de inhibidor tras la adición de anti-FVIII fue superior a 10 UB en todas las muestras. En la tabla 1 y 2 se muestran los resultados del TGT en el pico y el ETP respectivamente. En las muestras sin anti-FVIII se observó GT tras la activación con PPP-LOW y caolín excepto en la muestra activada por caolín de un paciente que presentaba inversión del intrón 22, en la que no se obtuvo GT. La adición de anticuerpos anti-FVIII disminuyó la GT en las muestras activadas por PPP-LOW y la eliminó en todas las muestras activadas por caolín.

Conclusiones: El TGT activado por caolín permite el estudio de la GT con mayor sensibilidad y especificidad hacia el FVIII que la condición estándar PPP-LOW en muestras con niveles de FVIII indetectables por el método cromogénico. La presencia de niveles trazas de FVIII en pacientes con hemofilia A grave podría contribuir al fenotipo hemorrágico

y a la eficacia de la profilaxis en este grupo de pacientes. Sin embargo, se requieren nuevos estudios para confirmar la veracidad de esta hipótesis.

PC-300

ESTUDIO SOBRE DISCREPANCIAS ENTRE EL MÉTODO CROMOGÉNICO Y COAGULATIVO EN NIVELES VALLES DE FACTOR VIII EN PACIENTES CON HEMOFILIA A GRAVE EN PROFILAXIS

Fernández Bello Ihosvany, Butta Coll Nora, Álvarez Román María Teresa, Martín Salces Mónica, García Barcenilla Sara, Rivas Pollmar Isabel, Jiménez Yuste Víctor

Hospital Universitario La Paz

Introducción: El test coagulativo de una etapa (TCOA) y el test cromogénico de dos etapas (TCRO), son las técnicas más utilizadas en la actualidad para la determinación de los niveles de FVIII. Aunque existen trabajos que han descrito diferencias entre los resultados de ambos métodos según el tipo de concentrado de FVIII, se disponen de pocos datos sobre el grado de discrepancia en la determinación de niveles valle de FVIII, una de las variables a tener en cuenta durante el ajuste de la profilaxis. En este trabajo se determinó la incidencia de discrepancias entre los resultados del TCRO y el TCOA para la determinación de niveles valles de FVIII y se evaluó la utilidad del test de generación de trombina (TGT) en este contexto.

Métodos: Tras la firma del consentimiento informado y la realización del estudio de farmacocinética en pacientes con hemofilia A grave sin inhibidor en profilaxis, se escogieron 18 muestras representativas de diferentes niveles de FVIII: 7 correspondieron a muestras extraídas a las 48 h (±2h), 3 a las 24 h (±1h), 4 a las 8 h (±1h) y 4 a las 4 h (±1h) tras la infusión profiláctica. Se determinó la actividad de FVIII por TCRO y TCOA. La discrepancia entre los resultados de ambas técnicas se calculó mediante la fórmula: Discrepancia=(FVIII [coagulativo]-FVIII [cromogénico])/FVIII[coagulativo]x100. El TGT se realizó mediante la activación por caolín y fosfolípidos.

Tabla 1.

| Tiempo | N | FVIII (cromogénico) (UI/dl) | FVIII (coagulativo) (UI/dl) | Discrepancia (%) | p |
|--------------|---|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|--------|
| 48 h (± 2 h) | 7 | 0,3 (0,0-3,3) | 2,3 (1,2-5,4) | 85,0 (17,2-100,0) | 0,0223 |
| 24 h (± 1 h) | 3 | 4,8 (3,7-21,5) | 8,1 (7,0-18,4) | 40,7 (16,9-47,1) | 0,4142 |
| 8 h (± 1 h) | 4 | 34,3 (17,3-50,1) | 26,4 (19,7-42,6) | 26,1 (16,9-32,8) | 0,2500 |
| 4 h (± 1 h) | 4 | 58,3 (34,3-70,5) | 47,1 (29,0-51,7) | 30,1 (9,6-41,6) | 0,1250 |

Tabla 1: Niveles de FVIII obtenidos por el método cromogénico y coagulativo y sus discrepancias. Los resultados se expresan como mediana (Q1-Q3). Q= cuartil.

Resultados: Los valores de FVIII obtenidos por ambas técnicas y sus discrepancias se resumen en el tabla 1. Las discrepancias fueron estadísticamente significativas en las muestras obtenidas a las 48 h, donde se obtuvieron los niveles más bajos de FVIII. En el análisis de regresión lineal de FVIII (coagulativo) vs FVIII (cromogénico) en niveles bajos de FVIII, se obtuvo un valor de corte en el eje "y" de 1,7 UI/dl (p<0,001) indicando una subestimación de los niveles de FVIII por el método cromogénico o una sobreestimación de estos niveles por el método coagulativo. Los resultados del TGT indicaron que en todas las muestras se obtuvo generación de trombina. Esta señal desapareció al añadir anticuerpos inhibidores de la actividad de FVIII indicando que la generación de trombina obtenida fue dependiente de la presencia de FVIII. Esto demuestra que algunas muestras poseían niveles de FVIII no detectados por el método cromogénico pero sí detectadas por el método coagulativo.

Conclusiones: En los estudios de farmacocinética, las mayores discrepancias en los niveles de FVIII entre el TCOA y TCRO se obtienen en las muestras extraídas a las 48 h. En estas muestras, el TCRO podría subestimar los niveles valles de FVIII, mientras que el TCOA podría sobreestimarlos. El TGT realizado con caolín puede ser de utilidad para detectar niveles bajos de FVIII que no son detectados por el TCRO.

PC-301

ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS SISTEMAS DE MEDIDA DE INR (COAGUCHEQ® Y ACLTOP500 CTS®) PARA LA OPTIMIZACIÓN DEL CIRCUITO CÓDIGO ICTUS

Roselló Palmer Elena, Sancho Cerro Ana, Peris Vidal Joan, Pina Pascual Elena, Sánchez Navarro Lourdes, Valero Politi Jose, Dot Bach

Dolors, Domènech Santasusana Pere

Hospital Universitari Bellvitge

Introducción: La trombolisis con activador del plasminógeno tisular (rt-AP) es el único tratamiento efectivo para el ictus isquémico agudo. Se ha demostrado que el tratamiento trombolítico es efectivo si se administra dentro de las 3 primeras horas desde la aparición de los primeros síntomas, por lo que debe evitarse cualquier retraso en el inicio del mismo. Los sistemas POC (Point Of Care) para la determinación del INR se usan de manera rutinaria en las unidades de control de los pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K (AVK). Estos sistemas ofrecen algunas ventajas respecto a los utilizados en el Laboratorio Clínico (uso de sangre capilar y eliminación de los procesos premetrológicos de transporte y centrifugación). CoaguCheK® de Roche Diagnostics es un sistema POC para la determinación de INR capilar. Su utilización en el Servicio de Urgencias podría agilizar la toma de decisiones terapéuticas en el Código Ictus.

Objetivos: Realizar el estudio de intercambiabilidad entre los resultados de dos sistemas (CoaguCheK® de Roche Diagnostics y ACLTOP500-CTS® de Werfen) para la implantación de un dispositivo POC en el Servicio de Urgencias.

Métodos: Se estudiaron un total de 123 muestras entre marzo del 2015 y marzo del 2016. 42 muestras procedían del Servicio de Urgencias y 81 muestras de Consultas Externas de Anticoagulación. A cada paciente se le realizaron 2 determinaciones de INR. La primera a partir de una muestra de sangre capilar mediante el sistema CoaguCheK®. Y la segunda a partir de una muestra plasmática recogida en un tubo de citrato sódico al 3.2% (Vacuette, ref. 454333) en el sistema ACLTOP500-CTS®, con el reactivo Recombiplastin 2G de Instrumentation Laboratory (ref. 0020003050). Los resultados obtenidos se compararon mediante la prueba de regresión lineal paramétrica de Deming, previa eliminación de posibles valores aberrantes mediante la prueba de Band Altman obteniéndose una ecuación de la recta $y = ax + b$, donde y corresponde al valor de resultados de INR medidos con el sistema CoaguCheK® y x a los medidos con el sistema ACLTOP500-CTS®.

Resultados: El intervalo de resultados de INR medidos es de 0.82 a 5.36.

Del estudio de intercambiabilidad se obtiene de la recta $y = ax + b$ los siguientes valores: $a = 1,07$ IC 95% [1,03-1,11] y $b = -0,03$ IC 95% [-0,11-0,05].

Conclusiones: En nuestro estudio hemos detectado la existencia de un error sistemático del 7% para el sistema CoaguCheK®. Este valor cumple el requisito metrológico establecido en nuestro Laboratorio Clínico para el INR medido por el ACLTOP500-CTS® (7.2%), por lo que dichos resultados son comparables. Ante los resultados obtenidos y las ventajas que conlleva el uso de los sistemas POC podemos recomendar la implantación del CoaguCheK® en el Servicio de Urgencias para el circuito Código Ictus.

PC-302

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 2015

Jou Turallas^{1,2}, Josep María¹, Molin Borrás Ángel^{1,2}, Pérez Domínguez Aranzazu¹, Merino González Anna^{1,2}, Florensa Brichs Lourdes², Tassies Penella Dolors^{1,2}, Beneitez Pastor David², Gutiérrez Bassini Gabriela^{1,2}, Reverter Calatayud Joan Carles^{1,2}

¹Laboratorio de Evaluación Externa de la Calidad. CDB. Hospital Clínic. Barcelona., ²Comité de estandarización SEHH

Se resumen los resultados obtenidos en 2015 en el Programa de Evaluación Externa de la Calidad en los siguientes módulos de hematimetría. Hemograma: Los 796 analizadores dados de alta se dividieron en 11 grupos de intercomparación de resultados. Los coeficientes de variación (CV) promedio para las diferentes magnitudes estudiadas fueron las siguientes: Leucocitos: 4,7%; Hematíes: 1,9%; Hemoglobina: 1,7%; Hematocrito: 2,6%; VCM: 1,9%; HCM: 2,1%; CHCM: 2,6%; Plaquetas: 8,3. 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, para los que se hace la estadística por modelos. Los coeficientes de variación medios (en%) mas bajos para cada mesurando fueron: Neutrófilos: 1,8% (Abbott); Linfocitos: 5,1% (Abbott);

Monocitos: 10,2 (Siemens); Eosinófilos: 2,6% (Sysmex XN); Basófilos: 2.09% (Sysmex XT). Recuento Automático de Reticulocitos Los 3 niveles de controles tuvieron valores de 1%, 4% y 7% de reticulocitos. Se constituyeron 5 grupos de comparación: Siemens, Sysmex XE-XN, Sysmex XT, Coulter y Horiba ABX-Abbott. El grupo de los Sysmex XE-XN obtuvo los CV% medios más bajos para los 3 niveles de muestra (entre 8,1% y 15%) en tanto que los más altos correspondieron a los analizadores Coulter (entre 24% y 28%). VSG Los analizadores Alifax se controlan con kits propios de la casa comercial, que consisten en suspensiones de partículas de látex. Los CV% medios para los 3 niveles de control fueron: 20%, 16% y 14%. 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 32% y el 16% para los niveles normal y patológico respectivamente. Hemoglobinas A₂ y fetal Los resultados se valoran diferenciando 3 grupos de comparación. Los CV% medios para Hb fetal fueron de 8,4% (nivel normal) y 5,7% (nivel patológico) y los de Hb A₂ de 9,9% (nivel normal) y 5,7% (nivel patológico) para los niveles normal y patológico respectivamente.

PC-303

PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD EN HEMATOLOGÍA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA. INFORME ANUAL DE RESULTADOS DE LOS MÓDULOS DE COAGULACIÓN EN 2015

Molina Borrás Angel¹, Pérez Domínguez Aranzazu^{1,2}, Tassies Penella Dolors^{1,2}, Jou Turallas Josep Maria^{1,2}, Gutiérrez Bassini Gabriela^{1,2}, Reverter Calatayud Joan Carles^{1,2}

¹Laboratorio de Evaluación Externa de la Calidad. CDB. Hospital Clínic. Barcelona., ²Comité de estandarización SEHH

Se resumen los resultados obtenidos en 2015 en los siguientes módulos del Programa de Evaluación Externa de la Calidad. Tiempo de protrombina (TP): Los 3 niveles de plasma enviados tuvieron valores medios de ratio de 1,02; 3,38 y 5,15; y cada nivel presentó un CV medio de 4,4%; 7,3% y 8,0% respectivamente. El grupo que obtuvo la imprecisión más baja para todos los niveles fue el constituido por los usuarios del reactivo STA-Neoplastine CI Plus (Stago) con unos CV de 3,3% (nivel 1); 5,3% (nivel 2) y 6,6% (nivel 3). Tiempo de tromboplastina parcial (TTP): Se consideraron 5 grupos en el que se evaluaron 3 niveles de control. El grupo Hemosil Synthasil (IL) obtuvo los valores de imprecisión más bajos para todos los niveles: 4,3% (nivel 1); 4,4% (nivel 2) y 4,2% (nivel 3). Fibrinógeno: Los 3 niveles de control tuvieron unos valores de medida entre 2,1 y 3,26g/L. El grupo con los CV más bajos en todos los niveles fue el STA-LIQUID FIB (Stago) con 5,5% (nivel 1); 5% (nivel 2) y 6,2% (nivel 3). Factor VIII: De los 79 inscritos en 2015, 65 (82,3%) utilizaron un método coagulativo y 14 (17,7%) uno cromogénico para determinar FVIII. Los CV para los métodos coagulativos fueron de 9,4% (nivel 1) y 11,7% (nivel 2). Para los métodos cromogénicos los CV fueron de 13,8% (nivel 1) y 11,5% (nivel 2). Antitrombina: Se enviaron plasmas liofilizados de 2 niveles, con valores medios de actividad de antitrombina de 31,8% y 96,3%. Lo CV medios obtenidos fueron de 14,4% y 6,75% para ambos niveles, respectivamente. TAO: Se recibieron un promedio de 140 respuestas por envío. Se enviaron 5 niveles de plasmas y sus CV fueron de 4,5% para el nivel 1 (promedio de INR=1,00) y 16,1% para el nivel 5 (promedio de INR=5,36). Dímero D: Los laboratorios deben valorar de forma cualitativa si el resultado obtenido con las muestras excluye o no el tromboembolismo venoso. Se enviaron 5 muestras negativas (exclusión) y 3 positivas (no exclusión). El promedio de resultados correctos para las muestras negativas y positivas fue de 97% y del 96% respectivamente, lo que indica un alto grado de acierto en general para este módulo. Anticoagulante lúpico (AL): En este programa los participantes deben indicar de forma cualitativa la presencia o ausencia de AL, siguiendo sus protocolos habituales. Se enviaron 8 muestras de 3 niveles: negativo, positivo bajo y positivo alto. Con los plasmas de nivel bajo solo el 84% de participantes informó que eran positivos. Para las muestras negativas y positivas altas, los porcentajes de respuestas correctas fueron del 95%. FV Leiden / G30210A FII: Se enviaron 8 muestras en las que el laboratorio debe determinar la presencia de mutaciones (wild type, heterocigoto u homocigoto) para el Factor V Leiden y para la mutación G20210A del gen de la Protrombina. Los promedios de respuestas correctas para el FV y FII fueron de 96 y 95% respectivamente. JAK-2: En este módulo se envían muestras en las que los participantes

deben indicar de forma cualitativa la presencia o ausencia de mutación para el gen JAK-2. Se enviaron 5 muestras con presencia de mutación y 3 muestras normales. Los porcentajes de respuestas correctas para ambos casos fueron de 98,9 y 94,9% respectivamente.

Eritropatología

PC-304

GENOTIPO DE LA ENFERMEDAD DE LA HEMOGLOBINA H EN NUESTRO MEDIO

Torres Jimenez Williana M, Toral Ibarra Denisse S, Sanchez Noboa Lorena G, Pedraza Alexandra, Garcia Roa Maria, Vicente Ayuso Maria del Carmen, Bobes Fernandez Alejandro M, Velasco Cueto Pablo A, Ibarra Morales Mariana M, Gonzalez Salinas Ana, Trelles Martinez Roberto, Ropero Paloma, De la fuente-Gonzalo Felix, Nieto Jorge M, Gonzalez Fernando A, Villegas Ana, Martinez Martinez Rafael B

Hospital Clínico San Carlos

Introducción: La α -talasemia es causada por deleciones o mutaciones que afectan a uno o más genes α -globina, lo que lleva a una disminución de la producción de la cadena ausente o del gen afectado. La enfermedad de la Hb H es un trastorno hereditario que ocurre cuando 3 genes α -globina se vuelven inactivos por lo que la persona afectada tendría sólo un gen α -globina funcional. Esto conlleva a que haya un exceso de cadenas β -globina en los eritrocitos que tienden a formar tetrámeros de cadenas beta-globina, presentando como consecuencia anemia moderada y marcada microcitosis e hipocromía.

Objetivos: En esta comunicación presentamos 17 casos de Enfermedad de la Hemoglobina H.

Métodos: Hemos analizado retrospectivamente los datos analíticos de 17 pacientes con enfermedad de la Hemoglobina H. Los datos hematimétricos se obtuvieron en un coulter GENS, los niveles de HbA2 y HbF mediante HPLC (VariantII). El screening de mutaciones del gen β se realizó por secuenciación, y el de los genes α por PCR-Gap o MLPA. En un caso se realizó secuenciación de los genes α .

Resultados: De los 17 casos estudiados el 31% fueron hombres y el 69% mujeres, con un rango de edad desde un mes de vida hasta los 59 años. La media de la Hb fue 10g/dL (8.1-11.6g/dL), todos los pacientes presentaron un ADE alto con valores desde 19.3 hasta 31.9%. La media para el VCM y HCM fue 62.8 fl y 17.6 pg respectivamente. Todos los pacientes presentaban la inactivación de los genes α por deleción, excepto un paciente que el determinante α + fue por mutación puntual. Los genotipos identificados fueron, dentro de los deleción: (- α 3.7/-), (- α 3.7/-SEA), (- α 3.7/FIL), (- α 3.7/-20.5), (- α 3.7/-H40). El paciente con el determinante no deleción presentaba el siguiente genotipo (-SEA/ α 2 CD142 (C>T)), correspondiente a una Hb Constant Spring. Los resultados hematimétricos y genotipos se resumen en la tabla 1.

Tabla 1.

| DEL ($\alpha\alpha$ + α +) | Paciente | Edad | Sexo | Hb | VCM | HCM | ADE | Ret | HbF | HbA2 | gen α |
|---------------------------------------|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--------------------------------|
| | 312870 | x | x | 9.4 | 61.6 | 18.3 | 22.4 | 3 | 0 | 0.8 | (- α 3.7/-) |
| | 1017782 | x | M | 8.6 | 62.8 | 15.3 | 21.6 | 1.3 | 1 | 0.9 | (- α 3.7/-) |
| | 4287 | 57 | H | 10.5 | 72.2 | 19.2 | 23.6 | 3.35 | 0.1 | 1.6 | (- α 3.7/-) |
| | 1827 | 17 | M | 8.2 | 61.7 | 16.3 | 30.4 | 3.9 | 0.6 | 1.6 | (- α 3.7/-) |
| | 14418 | x | M | 11.3 | 60.7 | 17.4 | 28.1 | 1.46 | 0.7 | 2.2 | (- α 3.7/-) |
| | 19816 | 1m | M | 8.7 | 65.9 | 18.3 | 30.8 | 2.92 | 0.2 | 1.4 | (- α 3.7/-) |
| | 1002905 | x | M | 8.3 | 59 | 17.6 | 31.9 | 4.7 | 0.6 | 1.3 | (- α 3.7/-SEA) |
| | 2136 | x | M | 10.1 | 58.1 | 17.5 | 28.2 | 2.59 | 1.3 | 1.3 | (- α 3.7/-SEA) |
| | 20041 | 59 | x | 10 | 57.4 | 17.3 | 21.6 | 1.64 | 0.2 | 1.8 | (- α 3.7/-SEA) |
| | 18005 | 38 | H | 11.4 | 64.1 | 19.1 | 24.7 | 2.86 | 0.2 | 0.9 | (- α 3.7/FIL) |
| | 9072 | 40 | M | 10.4 | 58.4 | 17.8 | 22.6 | 3.17 | 0.3 | 1.9 | (- α 3.7/FIL) |
| | 9175 | 3 | H | 10.1 | 54.8 | 16.3 | 30.2 | 1.82 | 0.9 | 2 | (- α 3.7/FIL) |
| | 1119 | 1m | M | 8.1 | 59.4 | 17.9 | 19.3 | 1.22 | 17.3 | 1.4 | (- α 3.7/-20.5) |
| | 1016237 | x | H | 10.2 | 68.3 | 17.6 | 24.6 | 3.1 | 1.3 | 0.6 | (- α 3.7/-SH40) |
| | 9048 | 19 | H | 11.6 | 72.8 | 20.1 | 23.7 | 0.84 | 0.3 | 1.7 | (- α 3.7/-SH40) |
| | 5832 | 3 | M | 9.8 | 66.6 | 18.5 | 24.1 | 3.16 | 1.4 | 1.4 | (- α 3.7/-SH40) |
| NO DEL ($\alpha\alpha$ + α +) | 1011505 | 4 | M | *8.7 | 71.2 | 18.8 | 22.9 | 2.5 | 15 | 3 | (-SEA/ α 2 CD142 (C>T)) |

*Requerimientos transfusionales ocasionales.

Conclusiones: El genotipo de la Enfermedad de la Hemoglobina H es muy variable correspondiendo la mayoría de las alteraciones moleculares a grandes deleciones y una expresión fenotípica de Talasemia intermedia leve que en la mayoría de los pacientes es no transfusión dependiente. En los casos en los que el determinante α + sea debido a una mutación puntual (no deleción) sobre todo si esta mutación condiciona la existen-

cia de una cadena hiperinestable, como en el caso de la Hb Constant Spring, la expresión fenotípica es mayor incluso con necesidades transfusionales como en nuestro caso.

PC-305

HEMOGLOBINOPATÍAS: UNA PATOLOGÍA EN EVOLUCIÓN

Zanabli Al-Sibai Joud, Fonseca Maurelle Ariana, Bernardo Gutierrez Ángel, Sabugo Rubio Jesús, Arias Fernández Tamara, Solano Tovar Jackeline, Argüello Junquera María, Morais Bras Lucía Rita, Ávila Idrovo Laura Francisca, Daniel Martínez Caballeira, Llorente de Jesús Regina

Hospital Universitario Central de Asturias

Introducción: El diagnóstico de las hemoglobinopatías (Hbpts) ha cambiado en los últimos años debido a la inmigración, con un aumento de Hbpts estructurales. En Asturias la población censada es de 1.061.756 habitantes de los cuales 48.097 son inmigrantes.

Objetivos: Evaluar la incidencia de Hbpts estructurales y talasemias en Asturias en los últimos 10 años.



Figura 1.

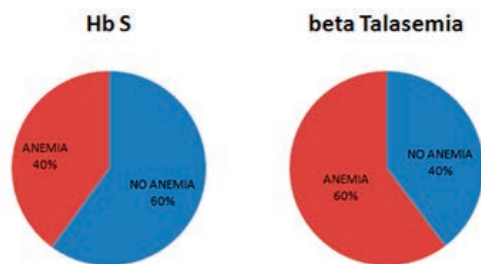


Figura 2.

Tabla 1.

| RESULTADOS | NÚMERO |
|---|--------|
| Normal | 640 |
| β-talasemia | 301 |
| Sospecha de α-talasemia | 53 |
| δβ-talasemia | 36 |
| Hemoglobinopatía S | 125 |
| Hemoglobinopatías C, D, E y Lepore | 35 |
| Otras hemoglobinopatías estructurales | 10 |
| Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal | 2 |

Métodos: Análisis retrospectivo de 1202 estudios de hemoglobina (Hb) realizados en el Hospital Universitario Central de Asturias entre enero de 2006 y marzo de 2016. Los estudios procedían de solicitudes médicas, del hallazgo de patrones hemoglobínicos anormales en la prueba de HbA1c o de resultados de hematimetría sugestivos de talasemia. Los estudios se realizaron con el aparato Variant Hemoglobin Testing de Bio Rad para HPLC y la electroforesis de Hb con placas de Paragon hasta mayo de 2013. Desde entonces, se realiza por electroforesis capilar (EC) con el aparato MINICAP del laboratorio Sebia.

Resultados: Se analizaron 1202 pacientes, 49% eran varones y la mediana de edad de 33 años (rango 0-85). Se encontró patología en 562 estudios (46.7%): Se detectaron 390 talasemia, 337 eran β o dβ (86.4%);

el 54% procedían de España. Los casos de β-talasemia eran: 5 intermedias, 3 mayor, 1 dβ-homocigoto, el resto menor (97%). Todas las talasemia mayor, 3 intermedias y el 74% menor eran de raza caucásica. Presentaban anemia: todas las mayor (mediana de Hb 6.2g/dL, rango 6-6.5), 3 intermedias (11.4g/dL, rango 6-10) y 197 menor (10.87g/dL, rango 6.9-11.9). Hubo 170 Hbpts estructurales, la predominante era la Hb S (n=125). Sólo 17 drepanocitosis (Hb SS y Hb SC), la mayoría de raza negra (n=14) y procedentes de África (n=10) y Sudamérica (n=5). El 86.4% (n=108) eran heterocigotos (Hb SA), procedentes mayoritariamente de África (n=56) y Sudamérica (n=23). Presentaban anemia: 4 Hb SC (mediana de Hb 10.5g/dL, rango: 9.4-11.2), 9 Hb SS (7.94g/dL, rango 5.2-9.7) y 37 heterocigotos (10.15g/dL, rango 6.7-11.9). Se observan 2 picos de mayor incidencia de Hbpts estructurales, en el 2008 coincidiendo con la creación de la Unidad de Enfermedades Tropicales y a partir del 2013 al hallar patrones anormales en la prueba de HbA1c. El aumento de las talasemias debido a la decisión de ampliar estudios ante hallazgos patológicos en hematimetría.

Conclusiones: En nuestro medio hay un predominio de β-talasemia heterocigota. En los inmigrantes, las Hbpts estructurales son el principal diagnóstico. La incidencia es aún pequeña, aunque en aumento en los últimos 3 años, por lo que se esté implantando un programa de cribado neonatal. Tanto la HPLC como la EC son métodos sencillos, rápidos y eficaces en el diagnóstico de las Hbpts.

PC-306

LAS MIGRACIONES POBLACIONALES Y LA VARIABILIDAD MOLECULAR DE LAS HEMOGLOBINOPATÍAS

Morais Ferraz Patrícia, Koehler Mariana, Desterro Joana, Seabra Patrícia, Carvalho Catarina, Coelho Inês, Alnajjar Khalil, Relvas Luis, Oliveira Ana, Cunha Elizabete, Pereira Janet, Bento Celeste, Magalhães Maia Tabita, Ribeiro M Leticia

Serviço Hematologia Clínica, Centro Hospitalar Universitário Coimbra, Portugal

Introducción: Históricamente las hemoglobinopatías son trastornos asociados a regiones específicas del mundo, con gran diversidad genética en poblaciones distintas. Los flujos migratorios conducen a la dispersión de las hemoglobinopatías por todo el mundo, con mestizaje de los distintos genotipos. Esto, obliga a un mayor cuidado en el rastreo de las hemoglobinopatías, sobretudo en jóvenes en edad productiva, independientemente de su origen étnico, de modo a identificar parejas de alto riesgo y detectar el apareamiento de formas graves de hemoglobinopatías. La causa más frecuente de la hipocromia y microcitosis con estudio de hemoglobinopatías normal es la α-talasemia delecional, todavía es importante no olvidar otras formas de hemoglobinopatías, incluso la dβ-talasemia, las grandes deleciones del gen HBB y las variantes de hemoglobina inestables. Nuestro objetivo es, en una época en la que la Europa tiene elevados índices de migración, llamar a la atención, a propósito de un caso, para la presencia de variabilidad molecular asociada a situaciones de riesgo de talasemia mayor o intermedia.

Métodos: Revisión y discusión de un caso clínico.

Resultados: Varón, 33 años, nacionalidad iraní, referenciado para rastreo pre-matrimonial de hemoglobinopatías con la siguiente información: "microcitosis y hipocromia, sin anemia, con estudio de hemoglobinopatías por HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Presión) normal-para exclusión de α-talasemia" con compañera portadora de β-minor. A la fecha de nuestra consulta presentaba: Hb 13.8g/dL, VGM 72fL, HGM 22pg, RDW 14%, reticulocitos 99.7x10⁹/L; estudio de hemoglobinopatías por HPLC con perfil AA2 con Hb A2 de 2.5% y frotis de la sangre periférica con microcitosis y hipocromia. La pesquisa de las deleciones más frecuentes asociadas a la α-talasemia fue negativa. La secuenciación de los genes HBB, HBD y HBA 1 no ha demostrado alteraciones. Secuenciación del gen HBA2 ha revelado la presencia en heterocigosis de la mutación misense HBA2: c.427T>C, que elimina el codón de terminación, que lleva a la síntesis de una cadena α más grande con formación de una variante talasémica inestable-Hb Constant-Spring.

Conclusiones: La heterocigosis compuesta de una β-minor con la variante α Hb Constant-Spring se preve que resulte en un cuadro clínico de talasemia intermedia con fenotipo grave, en consecuencia de la disminución de la síntesis de cadenas β, con exceso relativo de cadenas α, asociada a la inestabilidad de la Hb Constant-Spring. Siempre que uno de los elementos de la pareja sea portador de una β-talasemia, es importante tener el máximo de atención en la pesquisa de hemoglobinopatía-

sen el otro miembro de la pareja. Si la sideropenia fue excluida y hay hipocromia y microcitosis, con estudio de hemoglobinopatías por HPLC normal es imperativo identificar la alteración molecular para un correcto aconsejamiento genético: así, en la ausencia de α -talasemia delecional, es necesario excluir la presencia de $\delta\beta$ -talasemia, grandes deleciones del gene HBB y variantes de la hemoglobina inestable, que, en asociación con una β -talasemia menor, pueden originar formas graves de hemoglobinopatías.

PC-307
IDENTIFICACIÓN DE PORTADORES DE ALTERACIONES GENÉTICAS EN EL CLUSTER HBB DE GLOBINA: DATOS HEMATIMÉTRICOS Y BIOQUÍMICOS EN 462 INDIVIDUOS HETEROCIOTOS

Guijorro González-Conde María, Martínez Nieto Jorge, De la Fuente Félix, Ropero Gradilla Paloma

Hospital Clínico San Carlos

Introducción: El cluster β contiene diversos genes cuya expresión varía a lo largo del desarrollo. Las alteraciones genéticas más comunes son mutaciones puntuales en el gen β que provocan β -talasemia. Además, se pueden dar grandes deleciones de uno o más genes en el cluster HBB, dando lugar a β like-talasemias ($e\delta\beta$, $\delta\beta$ o β -talasemia) o Persistencia Hereditaria de Hemoglobina Fetal (HPFH). Los homocigotos o heterocigotos compuestos presentan requerimientos de transfusión variables. En muchos centros, la identificación de portadores de estas alteraciones se lleva a cabo a nivel hematimétrico y bioquímico. Por tanto, para un adecuado consejo genético, es necesaria una correcta identificación de los portadores y una distinción efectiva entre los distintos tipos de alteraciones.

Objetivos: Describir el perfil hematimétrico y bioquímico de heterocigotos portadores de alteraciones en el cluster HBB para facilitar su identificación.

Métodos: Las grandes deleciones y mutaciones puntuales en el gen β se identificaron mediante MLPA y secuenciación, respectivamente; las alteraciones más comunes del cluster HBA, mediante Alpha-Globin StripAssay; los datos hematimétricos, mediante un Coulter LH 750 analyzer; y los niveles de HbF y HbA2, a través de HPLC de intercambio iónico. De acuerdo con la literatura, se categorizaron los individuos según el tipo de deleción o mutación puntual. Excluyendo a los portadores de alteraciones en el cluster HBA, un total de 462 portadores de alteraciones en el cluster HBB fueron incluidos en este estudio.

Tabla 1.

Tabla 1. Perfiles hematimétricos y bioquímicos de individuos portadores de alteraciones heterocigotas en el cluster HBB.

| Alteración genética | n | Edad | Hb (gr/dl) | VCM(fl) | HCM (pg) | RDW (%) | HbA2 (%) | HbF (%) |
|--|-----|----------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Deleciones 197 | | | | | | | | |
| β^0 | 6 | | 12,2±1,5 | 66,8±6,6 | 20,5±2,1 | 18,8±2,8 | 4,8±0,9 | 7,7±5,8 |
| $(\delta\beta)^e$ | 168 | | 12,1±1,2 | 66,9±4,3 | 20,9±1,5 | 20,1±2,5 | 2,8±0,3 | 5,9±4,2 |
| HPFH | 9 | | 12,9±1,3 | 84,1±6,1 | 27,3±2,5 | 16,2±0,8 | 2,3±0,3 | 27,4±7,1 |
| $(e\gamma\delta\beta)^e$ | 5 | Neonatos | 7,6±1,8 | 68,7±7,6 | 22,3±2,1 | 25,1±5,1 | 1,6±1,2 | 21,8±8,8 |
| | 9 | >6 meses | 10,9±1 | 59±7,1 | 18,6±0,6 | 16,6±1,2 | 2,9±0,3 | 1,7±1,6 |
| Mutaciones puntuales 265 | | | | | | | | |
| β^0 | 170 | | 11,4±1,3 | 64,1±4,5 | 20,2±1,4 | 17,3±1,5 | 5,2±0,5 | 1,9±1,9 |
| β^+ | 64 | | 11,8±1,4 | 65,6±4,3 | 21,4±1,4 | 16,5±1,5 | 4,8±0,4 | 1,4±1,1 |
| β^{**} | 31 | | 13,1±1,2 | 71,8±5 | 23,2±1,3 | 15,6±1,4 | 4±0,6 | 1±1,6 |
| Alfa tal. | | | | | | | | |
| $(-\alpha/aa)$ | 713 | | 13,4±1,5 | 79,5±4,5 | 25,6±1,6 | 15±1,8 | 2,7±0,3 | 0,5±0,4 |
| $(-\alpha/\alpha)$ | 436 | | 12,4±1,5 | 71,2±4,5 | 22,3±1,6 | 16±2,3 | 2,6±0,3 | 0,5±0,5 |
| $(- / \alpha)$ | 16 | | 10,1±1,1 | 62,4±4,5 | 18,1±1,1 | 26,9±3,8 | 1,5±0,4 | 0,6±0,5 |
| MediasDS | | | | | | | | |
| Key features of each group are presented in bold | | | | | | | | |

Resultados: Las medias y desviaciones estándar de los datos hematimétricos y los niveles de HbF y HbA2 para las diferentes alteraciones en el cluster HBB están resumidos en la Tabla 1.

Conclusiones: Dentro de las deleciones, sólo las β^0 presentan niveles elevados de HbA2 (=3,5%). Las diferencias entre $\delta\beta$ talasemia y HPFH fueron los niveles de HbF, VCM y RDW. Los casos de $e\delta\beta$ -talasemia presentaron características variables en función de la edad: anemia microcítica severa en neonatos, y microcitosis con anemia leve en *adultos*. Muchas $e\delta\beta$ -talasemias se deben a deleciones de novo, por lo que se debe sospechar la presencia de esta condición en casos de anemia microcítica severa en neonatos, aunque no haya historia familiar de microcitosis. Alrededor del 10% de $\delta\beta$ -talasemias tienen niveles normales de HbF (=2%) y pueden presentar fenotipo parecido a α -talasemia (microcitosis, hipocromía y niveles normales de HbA2 y HbF). Si se dan rasgos de α -talasemia, un RDW elevado (=16) nos haría sospechar de que el paciente es portador de una deleción $\delta\beta^0$. Ante una mutación puntual, el fenotipo se agrava en función de la incapacidad de producción de globina β . Se puede identificar a estos individuos por sus altos niveles de HbA2. Es posible diferenciar los fenotipos asociados a las diversas alteraciones en el cluster HBB; sin embargo, en muchos casos se produce un solapamiento de las características fenotípicas por lo que sería necesario un análisis molecular.

PC-308
CARACTERIZACIÓN DE LA B-TALASEMIA HETEROCIGOTA CON TRIPLICACIÓN DE GENES ALFA

Torres Jimenez Williana M¹, Toral Ibarra Denisse Sharon¹, Sánchez Noboa Lorena G¹, García Roa María¹, Pedraza Alexandra C¹, Bobes Fernández Alejandro M¹, Vicente Ayuso María Del Carmen¹, Velasco Pablo¹, Ibarra Morales Mariana M¹, González Salinas Ana¹, Trelles Martínez Roberto², De la Fuente-Gonzalo Felix², Nieto Jorge M², Ropero Paloma², González Fernando A², Villegas Ana², Martínez Martínez Rafael B¹

¹Hospital Clínico San Carlos, ²Hospital Clínico San Carlos

Introducción: En la β -talasemia el déficit de cadenas B-globina es el principal modulador del fenotipo B-talasémico, cuya severidad se puede ver atenuada o intensificada por otros factores (niveles de HbF, desequilibrio del ratio alfa/beta). Las β -talasemias se dividen según su expresividad clínica: talasemia mayor, talasemia menor y talasemia intermedia. La presentación clínica de la β -talasemia intermedia es muy variable y comprende desde casos leves con poca repercusión clínica a casos severos que requieren transfusiones de forma ocasional. Esta gran variabilidad se refleja a nivel genético, de forma que en la mayoría de las series publicadas, la base molecular corresponde a casos homocigotos o doble heterocigotos para genes β^+ talasémicos o con una sobre-expresión de las cadenas α de globina. También es frecuente la asociación de una β -talasemia heterocigota con una triplicación o cuadruplicación de genes α (aaa/aa o aaa/aaa) y mucho menos frecuente son las variantes de hemoglobinas hiperinestables en estado heterocigoto (β -talasemia dominante) y casos homocigotos o doble heterocigotos para genes β^+ o β^0 talasémicos asociados a α -talasemia.

Tabla 1.

| Alteración genética | n | Edad | Hb (gr/dl) | VCM(fl) | HCM (pg) | RDW (%) | HbA2 (%) | HbF (%) |
|--|-----|----------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Deleciones 197 | | | | | | | | |
| β^0 | 6 | | 12,2±1,5 | 66,8±6,6 | 20,5±2,1 | 18,8±2,8 | 4,8±0,9 | 7,7±5,8 |
| $(\delta\beta)^e$ | 168 | | 12,1±1,2 | 66,9±4,3 | 20,9±1,5 | 20,1±2,5 | 2,8±0,3 | 5,9±4,2 |
| HPFH | 9 | | 12,9±1,3 | 84,1±6,1 | 27,3±2,5 | 16,2±0,8 | 2,3±0,3 | 27,4±7,1 |
| $(e\gamma\delta\beta)^e$ | 5 | Neonatos | 7,6±1,8 | 68,7±7,6 | 22,3±2,1 | 25,1±5,1 | 1,6±1,2 | 21,8±8,8 |
| | 9 | >6 meses | 10,9±1 | 59±7,1 | 18,6±0,6 | 16,6±1,2 | 2,9±0,3 | 1,7±1,6 |
| Mutaciones puntuales 265 | | | | | | | | |
| β^0 | 170 | | 11,4±1,3 | 64,1±4,5 | 20,2±1,4 | 17,3±1,5 | 5,2±0,5 | 1,9±1,9 |
| β^+ | 64 | | 11,8±1,4 | 65,6±4,3 | 21,4±1,4 | 16,5±1,5 | 4,8±0,4 | 1,4±1,1 |
| β^{**} | 31 | | 13,1±1,2 | 71,8±5 | 23,2±1,3 | 15,6±1,4 | 4±0,6 | 1±1,6 |
| Alfa tal. | | | | | | | | |
| $(-\alpha/aa)$ | 713 | | 13,4±1,5 | 79,5±4,5 | 25,6±1,6 | 15±1,8 | 2,7±0,3 | 0,5±0,4 |
| $(-\alpha/\alpha)$ | 436 | | 12,4±1,5 | 71,2±4,5 | 22,3±1,6 | 16±2,3 | 2,6±0,3 | 0,5±0,5 |
| $(- / \alpha)$ | 16 | | 10,1±1,1 | 62,4±4,5 | 18,1±1,1 | 26,9±3,8 | 1,5±0,4 | 0,6±0,5 |
| MediasDS | | | | | | | | |
| Key features of each group are presented in bold | | | | | | | | |

Objetivos: Presentamos la expresión fenotípica de 50 casos de pacientes con B-talasemia heterocigoto (B+oB0) y triplicación de genes a (hetero u homocigotos (aaa/aa o aaa/aaa respectivamente)).

Métodos: Se han estudiado 50 casos de pacientes con B-talasemia heterocigoto (B+ o B0) y triplicación de genes alfa pertenecientes a 38 familias. Los datos hematimétricos se obtuvieron en un coulter GENS, los niveles de HbA2 y HbF mediante HPLC (VariantII). El screening de mutaciones del gen B se realizó por secuenciación, y el de los genes a por PCR-Gap o MLPA.

Resultados: Dividimos los pacientes de acuerdo al fenotipo en 4 grupos: Grupo 1 (B0 + aaa/aaa), Grupo 2 (B0 o B+ severa + aaa/aa), Grupo 3 (B+ leve + aaa/aaa) y Grupo 4 (B+ leve + aaa/aa). El 42% de los pacientes fueron hombres (21/50) y el 58% mujeres (29/50), con un rango de edad desde los 6 meses hasta los 60 años. La mediana de la Hbfue 9.7g/dL. El genotipo y los datos hematimétricos aparecen en la Tabla 1.

Conclusiones: Los resultados ponen de manifiesto como el desequilibrio en las cadenas de globina generado por las diferentes interacciones de estas mutaciones, influyen en la patogenia y es por esto que la expresión fenotípica es variable. El Grupo 1, 2/2 pacientes (B0 + aaa/aaa) se comportó como Talasemia intermedia severa. En el Grupo 2 (B0 o B+ severa + aaa/aa), 41/42 pacientes, fenotípicamente se comportaron como talasemia intermedia leve, a excepción de un caso (pacientes XVIII-I) que presentó rasgo talasémico debido a que presentaba además una alfa-talasemia asociada (aaa/-a3.7). El paciente del Grupo 3 (B+ leve + aaa/aaa) se comportó también como una talasemia intermedia leve. Finalmente los 4 pacientes del Grupo 4 (B+ leve + aaa/aa) fenotípicamente se comportaron como rasgo talasémico, en uno de ellos el alelo beta-talasémico correspondía a una (dB) Spanish y en otro a una Hb Lepore-Baltimore.

PC-309

METAHEMOGLOBINEMIA POR TÓXICO: UNA URGENCIA MÉDICA

Trelles Martinez Roberto, Bobes Fernandez Alejandro, García Roa Maria, Ibarra Morales Mariana Mayumi, Gonzalez Salinas Ana, Vicente Ayuso Carmen, Pedraza N Alejandra, Sanchez Loba Lorena, Velasco Cueto Adhemar, González Fernández Ataulfo, Martínez Martínez Rafael

Hopital Clínico San Carlos

Introducción: La metahemoglobina (metHb) es la forma de Hb en la que la molécula de Fe se mantiene en estado oxidado (Fe3+), lo que altera su capacidad de transportar el O2 a los tejidos. En condiciones normales sus niveles se mantienen <2% del total de Hb (gracias a una beta5 reductasa que transforma la metHb en Hb). La metahemoglobinemia es una enfermedad poco frecuente, cuyo diagnóstico se basa en el aumento de metahemoglobina en sangre. Es una causa importante de cianosis en pacientes jóvenes/adultos y en ocasiones pueden requerir ingreso en UVI. Las causas de la enfermedad pueden ser adquiridas (por tóxicos oxidantes que aumenten la formación de metHb) o congénita (por mutación en el gen de la hemoglobina reductasa dependiente de NADPH).

Objetivos: Presentamos el caso de una paciente de 33 años que acudía a la urgencia por cianosis súbita, y que fue diagnosticada de metahemoglobinemia, tras aplicación de una pomada tópica anestésica con Lidocaina y Prilocaina (EMLA®). **MATERIAL:** Paciente de 33 años con AP de anemia ferropénica secundario a Bypass gástrico, obesidad y dislipemia que es traída a urgencias por la ambulancia el 20/05/2016 por encontrarse con mal estado general, astenia y disnea mientras caminaba por la calle tras haber recibido un tratamiento de mesoterapia, previamente acondicionado con crema anestésica EMLA®. Refería haber sufrido un cuadro parecido hace una semana por la misma situación, siendo de menor intensidad y autolimitado. A su llegada presentaba cianosis en mucosa oral, taquipnea y taquicardia sinusal a 121 lpm. En la gasometría que se le realiza a su llegada se observa una metHb de 28,4% por lo que se avisa al servicio de hematología, que junto al servicio de intensivos se decide traslado a su servicio para tratamiento con azul de metileno.

Resultados: Tras la infusión de azul de metileno y el aporte de oxígeno en alto flujo, se objetivó mejoría a los 30 minutos, volviéndose a realizar una nueva gasometría arterial pasada 1 hora desde la infusión de azul de metileno, con una metHb de 4%.

Conclusiones: La metahemoglobinemia es un cuadro urgente en el que muchas veces, como único dato sintomático objetivamos cianosis, acompañándose otras veces de taquicardia y taquipnea (y en casos graves de acidosis metabólica, arritmias, convulsiones e incluso coma). Un dato clave para la sospecha, en situaciones en la que no dispongamos de cooximetría, es la discrepancia entre la saturación de oxígeno medida por pulsioximetría y la presión parcial de oxígeno medida en la gasometría arterial. Es una entidad poco frecuente y desconocida en muchos aspectos pero ya descrita por otros equipos como posible efecto adverso tras la EMLA® 1. El pronóstico de la patología es bueno siempre que se responda al tratamiento con azul de metileno, teniendo en cuenta la patología concomitante del paciente. Por tanto, ante una situación en la que un paciente presente cianosis y cuya saturación no responda a oxigenoterapia, hay que plantearse la metahemoglobinemia por tóxicos y, por tanto, realizar gasometría arterial con cooximetría.

Referencias

1. L.Román,A.Buño Soto, M.J.Alcaide Martín, P.Fernández Calle, P.Oliver Sáez. An 18 year old female with methaemoglobinaemia after using EMLA® topical anaesthetic cream. Revista del laboratorio clínico.Vol.0.4. Núm 01.Enero2011-Marzo 2011.

PC-310

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE 32 PACIENTES CON ESFEROCITOSIS HEREDITARIA DE UN ÚNICO CENTRO HOSPITALARIO

Luts Iryna, Cardos Gómez Virginia, Pascual García Teresa, Villafuerte Gutierrez Paola, Martín Gurrero Yolanda, Callejas Charravía Marta, Magro Mazo Elena, Gutierrez Jomarrón Isabel, Cañas de Dios Leticia, Lopez Rubio Montserrat

Hospital Universitario Príncipe de Asturias

Introducción: La Esferocitosis Hereditaria (EH) es la anemia hemolítica congénita más frecuente producida por defectos de membrana. La severidad clínica varía de formas asintomáticas hasta hemólisis severa, con colelitiasis y esplenomegalia secundaria. El% hiper Cromos como screening y la RGO son las pruebas diagnósticas de presencia de esferocitos, que junto a la morfología y test de Coombs directo (CD) negativo, permiten establecer el diagnóstico de EH. El tratamiento de elección es la esplenectomía. La sobrecarga férrica es una complicación por aumento de absorción de hierro secundaria a hemólisis crónica.

Métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo de 32 casos de pacientes diagnosticados de EH en el Hospital Príncipe de Asturias entre 1982 y 2016 (mediana de seguimiento de 12.5 meses). Trece de los 32 pacientes fueron diagnosticados a partir de 2012 (fecha de introducción de equipos ADVIA en nuestro hospital). Criterios diagnósticos:% hiper Cromos >3%, RGO disminuida y CD negativo. Se analizan los datos biológicos y clínicos de los pacientes con EH al diagnóstico, evolución de la enfermedad, necesidad de esplenectomía, colecistectomía y sobrecarga férrica.

Resultados: Estudiamos 32 pacientes (17 hombres y 15 mujeres) con diagnóstico de EH de los cuales el 53% tenían antecedentes familiares de EH. La mediana de edad al diagnóstico fue de 32 años (5 pacientes recién nacidos, 1 paciente 14 años). Los datos analíticos al diagnóstico se muestran en las tablas 1 y 2. Aunque la mediana de Hb es de

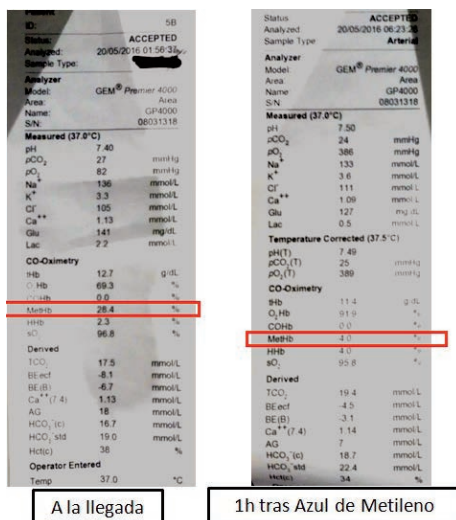


Figura 1.

12,85g/dL, 23 pacientes presentaban Hb >12g/dL. La mediana del % hiper Cromos fue de 6,1% sirviendo como screening para el estudio de EH. La mediana de la BT fue de 1.89 correspondiendo los valores más altos a pacientes con crisis hemolíticas. La mediana de los niveles de ferritina al diagnóstico fue de 149ng/mL. Aplicando el índice de respuesta de médula ósea (IRMO) de Russo (Am. J. Hematol. 2014) <100, 6 de nuestros casos podrían corresponder a anemias diseritropoyéticas congénitas tipo II (ADC II), estando pendientes de estudio molecular. Se objetivó sobrecarga férrica al diagnóstico en 4 pacientes y en 6 pacientes a lo largo del seguimiento. Nueve casos presentaban coleditiasis y 13 esplenomegalia. Se realizó colecistectomía en 8 pacientes y esplenectomía en 5, aumentando la Hb y disminuyendo los parámetros bioquímicos de hemólisis en todos los casos. Un paciente presentó episodio de eritroblastopenia por Parvovirus B19 tratado con Ig iv con buena evolución.

Tabla 1.

Tabla 1. Datos Hematimétricos de los pacientes al diagnóstico (mediana y rangos).

| | |
|-------------------------------------|-----------------------|
| Hemoglobina (gr/dl) | 12,85 (8,2-16,5) |
| VCM (fl) | 89,5 (81,6-99,6) |
| CHCM (gr/dl) | 35,2 (31,2-39,7) |
| % Hematíes hipocromos | 0,55 (0,1-4,3) |
| % Hematíes hiper Cromos | 6,1 (0,6-51) |
| Plaquetas (10 ³ /µl) | 235000 (95000-795000) |
| Reticulocitos (10 ⁶ /µl) | 132000 (35000-566000) |

Tabla 2.

Tabla 2. Datos Bioquímicos de los pacientes al diagnóstico (mediana y rangos).

| | |
|--------------------------------------|------------------|
| LDH (U/l) | 318,5 (137-1076) |
| Bilirubina Total (mg/dl) | 1,89 (0,5-16,5) |
| Bilirubina indirecta (mg/dl) | 1,38 (0,3-15,3) |
| Haptoglobina (mg/dl) | 11,3 (6,56-196) |
| Índice de saturación de transferrina | 31 (16-84) |
| Ferritina al diagnóstico (ng/ml) | 149 (5-1222,7) |
| Ferritina último seguimiento (ng/ml) | 82 (15-918) |

Conclusiones: Nuestra serie de pacientes presentan 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 Hb y estando muchos de los pacientes asintomáticos. De esta manera podemos realizar diagnóstico de casos leves, estudio familiar y diagnóstico precoz de EH a menor edad. Es recomendable la aplicación de IRMO y el diagnóstico molecular en aquellos casos con razonable duda de diagnóstico diferencial entre EH y ADC II. La colecistectomía y esplenectomía se han realizado sin complicaciones y con mejoría clínica y analítica de los pacientes.

PC-311

IDENTIFICACIÓN DE DOS NUEVAS MUTACIONES EN EL GEN DE LA ANQUIRINA CAUSANTES DE ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

Del Orbe Barreto Rafael¹, Arriabalaga Beatriz², De la Hoz Ana Belén¹, Martín Martitegui Xabier², García-Orad Africa³, Molina Javier⁴, Bento Celeste⁵, García-Ruiz Juan Carlos²

¹Instituto de Investigación Sanitaria BioCruces, ²Hospital Universitario Cruces, ³Universidad del País Vasco, ⁴Complejo Hospitalario de Navarra, ⁵Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Introducción: Las mutaciones en el gen que codifica la síntesis de la Anquirina (ANK1) son las responsables de alrededor del 50% de las alteraciones genéticas asociadas con la patogénesis de la Esferocitosis Hereditaria (EH), de las cuales dos terceras partes son heredadas de forma dominante y el resto se deben a mutaciones esporádicas. Hasta la fecha más de setenta mutaciones en ANK1 han sido descritas, lo que demuestra el alto nivel de heterogeneidad de variantes patológicas en este gen y la necesidad de identificarlas para un mejor entendimiento de los mecanismos de patogénesis.

Métodos: Previa obtención del consentimiento informado se procedió a realizar el análisis genético por “Next Generation Sequencing” de 40 genes implicados en la patogénesis de Anemias Hemolíticas Congénitas

en 2 pacientes diagnosticados de EH. Las nuevas variantes identificadas como patológicas fueron validadas por secuenciación Sanger. Para verificar que se trataba de nuevas mutaciones se realizó una búsqueda en las bases de datos Human Gene Mutation Database (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>), ClinVar (<http://ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>), 1000 Genomes Project dataset (<http://browser.1000genomes.org>), Exome Aggregation Consortium database (ExAC, <http://exac.broadinstitute.org>) y UCSC SNP database, así como también una revisión de la literatura. Se valoró el potencial patogénico de las mutaciones consultando los software de predicción *in silico* SIFT, Polyphen-2 y Mutation Taster.

Tabla 1.

Tabla 1. Datos clínicos y de laboratorio

| | Caso 1 | Caso 2 |
|---|---------------------------------|---------------------------------|
| Edad al diagnóstico | 1 mes | 2 meses |
| Sexo | Masculino | Masculino |
| Hemoglobina (g/dL) | 7,9 | 10,4 |
| Recuento Reticulocitario | 310.000/mm ³ (11,8%) | 522.500/mm ³ (12,9%) |
| Volumen Corpuscular Medio (fl) | 82,9 | 75,4 |
| Concentración media de Hemoglobina Corpuscular (g/dL) | 36,1 | 34,1 |
| LDH sérica (U/L) | 266 | 327 |
| Bilirrubina total (mg/dL) | 1,8 | 0,9 |
| Test E osin-5'-maleimide (EMA) | Positivo | Positivo |
| Criohemólisis | Positivo (>20%) | Positivo (>20%) |
| Fragilidad Osmótica | Incrementada | Incrementada |
| Herencia | De novo | Dominante |

Resultados: Los datos clínicos y de análisis de laboratorio se resumen en la tabla 1. Caso 1: Se identificó una sustitución de Guanina por Adenina en el intrón 16-17 (ANK1: c.1800+1G>A; NM_000037). Se consultó el software NetGene del Center of Biological Sequence Analysis (CBS); <http://www.cbs.dtu.dk/services/NetGene2/> el cual indica que ésta mutación afectaría la transcripción del ARNm con un alto nivel de confianza (IC 0,95), lo que originaría un transcrito 315 pares de bases más largo que el canónico y produciría la adición de 105 aminoácidos a la proteína, lo que implica cambios en su estructura, sin embargo sería necesario realizar estudios a nivel del ARNm para confirmar esta hipótesis. El patrón de herencia revela que esta mutación se trata de una variante *de novo* ya que no se identificó la mutación en los padres. Caso 2: El genotipado puso de manifiesto la delección de una citosina en el codón 399 (ANK1: c.1196_1196delC; NM_000037). Esta mutación produce un desplazamiento del marco de lectura originando la aparición de un codón de parada prematuro, resultando en una proteína truncada de sólo 406 aminoácidos en vez de 1880. Esta nueva proteína truncada altera la estructura de la proteína de membrana eritrocitaria debido a la pérdida de la región de unión a la Espectrina-beta y los dominios reguladores localizados en el extremo C-terminal.

Conclusiones: Hemos identificado dos nuevas mutaciones en el gen ANK1 causantes de EH y proponemos los posibles mecanismos de patogénesis en cada mutación descrita.

PC-312

DÉFICIT DE PIRUVATO KINASA, HEMATOPOYESIS EXTRAMEDULAR E HIPERTENSIÓN PULMONAR

Díaz Rueda Teresa, Zafra Torres Denis, Carreño Tarragona Gonzalo, Sánchez Pina Jose, González Medina Jose, Rodríguez Rodríguez Mario, Gómez Rojas Sandra, Martínez López Joaquín

Hospital Universitario 12 De Octubre

Introducción: La Hipertensión pulmonar (HP) puede ser complicación grave en cuadros de anemia hemolítica crónica. Se describen varios mecanismos fisiopatológicos: disminución de óxido nítrico (NO), el aumento de estrés oxidativo, y un estado de hipercoagulabilidad. Ya se han descrito casos con focos de hematopoyesis extramedular, postulándose que podrían estar implicados en el desarrollo de HP existiendo un componente de hematopoyesis extramedular en la pared de los capilares pulmonares. Todo ello conlleva remodelación vascular y desarrollo de HP. Presentamos un caso excepcional de un paciente con déficit de piruvato kinasa (PK), sin seguimiento desde la infancia, en el que coexisten la focos de hematopoyesis extramedular con desarrollo de HP. CASO: Varón de 47 años, diagnosticado de déficit de PK en la infancia y esplenectomizado a los 7. No ha continuado ningún seguimiento ni trata-

miento. De forma incidental tras acudir a urgencias por fractura de metacarpal derecha; se observa cuadro de disnea con insuficiencia respiratoria, realizándose en ese momento TC donde se objetivan masas paravertebrales sugerentes de hematopoyesis extramedular, confirmando posteriormente por biopsia. Tras realizarse estudio para disnea finalmente se diagnóstica de hipertensión pulmonar mediante ecocardiograma. Se confirma el déficit de PK mediante nueva cuantificación enzimática. Además presenta datos de sobrecarga férrica severa confirmada en RMN hepática. Una vez descartadas otras posibles causas de HP, se concluye que es debida a la hemólisis crónica.

Métodos: Al ingreso el paciente presentada: Hb 10.9g/dL, VCM 131.7 fl, Reticulocitos 94.1 x1000/ μ l, LDH: 244UL, Bilirrubina total 5.5mg/dl, Bilirrubina directa 1.6, frotis: anisopoiquilocitosis, equinocitos, dianocitos y policromasia, Ferritina 2744ng/mL, Piruvatoquinasa eritrocitaria 1.00 UI/gHb medida mediante espectrofotometría. RM hepática: Datos de hepatopatía crónica, con sobrecarga férrica severa 275 μ mol Fe/g. Angio-TC: No signos de TEP. Nódulos costales, adyacentes a los cuerpos vertebrales, de 2,8 x2 cm, de 2,3 x2 cm, 1,2 x1 cm y 1 x0,7 cm. Improntan anteriormente sobre la pleura, compatibles con focos de hematopoyesis. TC punción: Histología compatible con focos de hematopoyesis extramedular. Ecocardiograma transtorácico: HP con PSAP 45 mmHg.

Conclusiones: La hemólisis crónica deriva en múltiples complicaciones vistas y estudiadas más frecuentemente en los casos de enfermedad drepanocítica. En el déficit de PK, es excepcional tanto el desarrollo de hematopoyesis extramedular como de HP. Consideramos que este caso podría ir a favor de la posible relación causal entre ambos procesos. Dado que la HP es un factor que se ha relacionado con aumento de la mortalidad, es fundamental el seguimiento y la optimización del tratamiento en este tipo de cuadros hemolíticos crónicos.

PC-313

INTOXICACIÓN POR PLOMO EN UN DÉFICIT DE GLUCOSA 6 FOSFATO DESHIDROGENASA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Lorza Gil Leyre, Gómez Rojas Sandra, Gredilla Zubiria Iñigo Francisco, Castellón Fernández Francisco Javier, García Sánchez Cristina, Bienert García Álvaro, Martínez López Joaquín

Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: Es conocido el efecto del plomo (Pb) en la inhibición de algunas enzimas del metabolismo eritrocitario (ALA sintetasa, ALA deshidrasa, ferroquelatasa y la 5 pirimidin nucleotidasa). Existe controversia sobre sus efectos en la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD). Estudios sugieren que la actividad enzimática aumenta como mecanismo de defensa antioxidante. Mientras, otros proponen que el Pb actúa inhibiendo su actividad. Presentamos un caso en el que coexisten un déficit de G6PD y saturnismo. Hemos estudiado de forma evolutiva la actividad enzimática en función de los niveles de plumbemia. Evaluamos cómo se comporta la G6PD ante una intoxicación aguda por Pb. Además, planteamos la hipótesis de que el déficit de G6PD podría aumentar la susceptibilidad a presentar sintomatología en caso de exposición al Pb. CASO: Varón centroafricano de 42 años, albañil, que consulta por dolor abdominal intenso. La analítica presenta anemia hemolítica microcítica. Se descartan causas adquiridas de anemia hemolítica y dentro del estudio de anemia congénita se descartan hemoglobinopatías y defectos de membrana. En el estudio enzimático se detecta un déficit severo de actividad de G6PD, con confirmación molecular del mismo. No existía justificación para el dolor abdominal intenso, sospechándose porfiria. Con porfirinas en orina elevadas y test de Hoesch negativo, no compatible con porfiria aguda, pero sí con intoxicación por plomo. Los niveles de plumbemia confirman saturnismo. Se inicia tratamiento con EDTA cálcico con mejoría del dolor y de la anemia.

Métodos: Para el estudio de la anemia se realiza frotis de sangre periférica, Coombs directo (CD), estudio de hemoglobinas (HPLC Variant II), estudio de membranopatías con test de la 5 eosin maleimida, cuantificación enzimática de la G6PD por espectrofotometría y confirmación por secuenciación sanger. Se cuantifica la plumbemia por espectrofotometría de masas. Seriamos tanto niveles de Pb como de la actividad enzimática de la G6PD.

Resultados: El paciente presentaba Hb 10.5g/dL, VCM 81.3 fl, reticulocitos 93x1000/ μ l, frotis: hematíes con punteado basófilo, CD negativo, cuantificación enzimática G6PD:1 UI g/hb y plumbemia: 111 μ g/l (normal <40 μ g/l). La fuente de intoxicación fue el lugar de trabajo donde

usaban pinturas plomadas. Otros 4 trabajadores presentaron plumbemia elevada pero estaban asintomáticos. Tras el tratamiento quelante los niveles de plumbemia fueron de 93 μ g/l al mes, 70.8 μ g/l a los dos meses y 45 μ g/l a los 6 meses, que se correspondieron con niveles enzimáticos de G6PD de 1 UI g/hg, 1 UI g/hg y 5 UI g/hg respectivamente.

Conclusiones: Parece que en la intoxicación por Pb se produce inhibición de la G6PD. Lo que podría simular una crisis de favismo, por lo que consideramos necesaria la confirmación molecular del defecto. Además, el hecho de presentar un déficit basal de la enzima podría ser un factor de susceptibilidad para desarrollar síntomas ante una exposición al Pb por la escasa respuesta ante daño oxidativo causado por la intoxicación.

PC-314

ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNES: EXPERIENCIA DEL HOSPITAL MARQUÉS DE VALDECILLA

Celis Mara, Pérez-Vázquez Germán, Montes Carmen, Nuñez Javier, Romón Iñigo, García Sara, Sanchez-Escamilla Miriam, Casado Amaia Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Introducción: La anemia hemolítica autoinmune es la anemia regenerativa por hemólisis extravascular secundaria a la opsonización y destrucción de los hematíes por autoanticuerpos, que cursa característicamente con un Coombs Directo (CD) positivo, reticulocitosis, y elevación de LDH y bilirrubinemia (Bi) indirecta. Con frecuencia se asocia a enfermedades de base tales como linfomas, conectivopatías u otras patologías autoinmunes añadiendo comorbilidad y dificultando su manejo.

Objetivos: Conocer las características clínico-biológicas y respuesta al tratamiento de las Anemias Hemolíticas Autoinmunes atendidas en nuestro hospital.

Métodos: Estudio retrospectivo y descriptivo de los parámetros de laboratorio, tratamiento y evolución de los 25 pacientes con AHAI registrados en nuestro sistema informático.

Tabla 1.

| PARÁMETRO | Mediana (IQR) |
|----------------------------|--|
| LEU | No SLP: 6700 (4450-9775), LLC: 27600(16800-59625), LNH: 7300(6350-9550) |
| LINF | No SLP: 1243 (1010-1782), LLC: 22190 (13175-53795), LNH: 2600(2450-3135) |
| Erit (10 ⁹ /UL) | 1,67 (1,31-2,26) |
| Hb (g/dL) | 6,56 (4,95-8,13) |
| VCM (fl) | 111 (102-124) |
| HCM (pg) | 38,1 (35,5-41,3) |
| CHCM (g/dL) | 34,5 (33,5-35,8) |
| ADE | 18,7 (14,0-21,5) |
| RET% | 12,1 (7,0-17,5) |
| RET# | 273,2 (187,6-336,0) |
| LDH | 485 (361-694) |
| Bi total | 2,60 (2,00-4,60) |
| Bi directa | 0,55 (0,25-1,50) |
| Haptoglobina | <25 (100% casos) |

Resultados: Demográficos: Sexo: 11 H(44%)/ 14 M(56%), Edad mediana: 65a (4,8-89,9). El 78% de los pacientes tenían una enfermedad de base: 4 LLCs (16%), 6 LNH (24%) (4 Marginal, 1 T Angio-IB, 1 Linfoplasmocítico), 7 conectivopatías/autoinmunes (28%)(2 LES, 2 Hepatitis AI, 1 PTI crónica, 1 celiacía, 1 Citopenias AI), 2 post-TPH (8%) y 2 asociados a fármacos (8%) (erlotinib y zidovudina). Los resultados analíticos promedio se muestran en la siguiente tabla 1. De acuerdo con el estudio inmunohematológico se dividen en 22 AHAI por Ac calientes, 2 por anticuerpos fríos y 1 de perfil mixto El tratamiento de primera línea fueron los corticoides (CC) en 16 pacientes (64%), Rituximab en 4 pacientes (16%) -3 en combinación con CC y 1 en combinación con Ciclofosfamida-DXM-, las inmunoglobulinas se emplearon en 3 pacientes (1 LES,

1 AHAI asociada a fármacos y 1 niño con citopenias autoinmunes). Una paciente con enfermedad con crioaglutininas se mantuvo durante 13 años con cifras de hemoglobina >11g/dL con tratamiento con Eritropoyetina hasta que tras una recaída fue rescatada con Rituximab. Otro paciente únicamente suspendió el fármaco causante. Otro recibió CFD por la hepatitis autoinmune. De todos los pacientes tratados con corticoides 9 (56%) requirió una segunda línea frente a ninguno de los tratados con Rituximab.

Conclusiones: La alta incidencia de patología de base en nuestra casuística nos recuerda la importancia del seguimiento y del estudio activo en busca de enfermedades autoinmunes, conectivopatías y SLPs en estos pacientes. Por otra parte la frecuente necesidad de terapias de segunda línea tras corticoides y la excelente respuesta al Rituximab hace pensar si el estándar podría cambiar en los próximos años. Para ello se necesitan estudios más amplios y prospectivos en busca de protocolos que minimicen los efectos secundarios.

PC-315

SITUACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA EN LAS ISLAS BALEARES

Sartori Francesca, Ros Matheu Teresa, Lo Riso Laura, Jimenez León Reyes, Durán Pastor María Antonia, Sampol Mayol Antonia
Hospital Son Espases

Introducción: La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna es una enfermedad ultrarara, con una clínica heterogénea, lo que complica su diagnóstico. Los síntomas que los pacientes refieren son astenia, disnea, cefalea, dolor abdominal, disfagia, disfunción eréctil; en el 55% de los casos presentan hemoglobinuria y anemia en el 88%. Al ser una patología progresiva y potencialmente mortal, es importante el diagnóstico precoz. La citometría de flujo tiene utilidad en el diagnóstico, clasificación y monitorización de pacientes con diferentes formas clínicas de HPN; es el método de elección para la identificación de células deficitarias en glicosil-fosfatidil-inositol y suministra información en cuanto a la proporción de poblaciones celulares anormales; además la transfusión de hematíes no influye en los resultados al realizarse el estudio en los neutrófilos y monocitos.

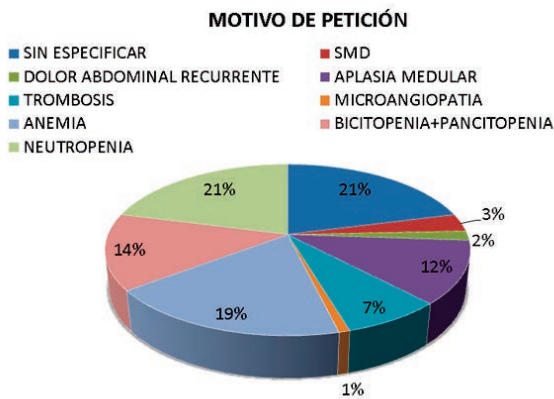


Imagen 1: Gráfica de los porcentajes de los motivos de petición del estudio HPN.

Figura 1.

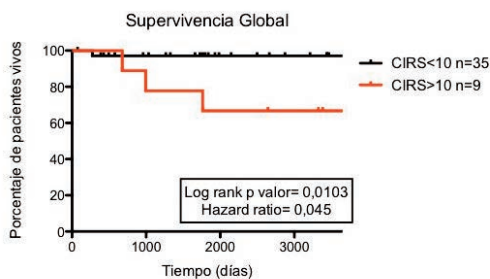


Figura 1: Importancia de la comorbilidad en el momento del diagnóstico en la supervivencia global de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.

Figura 2.

Tabla 1.

| | Año 2013 (a partir de julio) | Año 2014 | Año 2015 | Año 2016 (hasta abril) | TOTAL |
|---------------|------------------------------|----------|----------|------------------------|-------|
| Nº Screenings | 20 | 29 | 53 | 17 | 119 |

Tabla 1: Número de screenings realizados en el Hospital Universitario Son Espases por año desde la introducción de la técnica.

Métodos: Se revisan las peticiones para el estudio de HPN de todos los centros hospitalarios de las Islas Baleares que llegaron a partir de junio de 2013, año en el que se introdujo la técnica en nuestro centro.

Resultados: Desde julio de 2013 hasta abril 2016 se realizaron 119 estudios. Los motivos de petición fueron: anemia (22 casos), neutropenia (25 casos), citopenias (17 casos), aplasia medular (14 casos), episodios de trombosis (9 casos), síndrome mielodisplásico (4 casos), dolor abdominal recurrente (2 casos), microangiopatía (1 caso); en 25 se solicitaba descartar HPN sin especificar. Resultaron positivos 8 pacientes: 3 pacientes con HPN clásica ya conocida y 5 diagnosticados de aplasia medular con clonas de HPN del 10%, 4%, 2%, 7%, 6%.

Conclusiones: La prevalencia general de la HPN es 15.9 casos/millón; en las Islas Baleares es de 7.24 casos/millón. La incidencia general es de 1.5-2 casos/año y en nuestra casuística a partir del 2013 es de 1.67 casos/año. Dada la menor prevalencia de la enfermedad en las Islas es posible que la enfermedad haya sido infradiagnosticada; no obstante, la incidencia en los últimos tres años corresponde a la general coincidiendo con la introducción de la técnica en el hospital. La rentabilidad diagnóstica de la prueba es de 4.38%, inferior al 6.1% que resultó en el estudio Novalia. Este dato y el hecho de que todos los nuevos diagnósticos de HPN estén relacionados con aplasia medular nos induce a considerar que existe un menor porcentaje de diagnóstico de la enfermedad cuando las manifestaciones clínicas son diferentes a la pancitopenia propia de la aplasia. Para aumentar la sensibilización de los facultativos y establecer un correcto procedimiento diagnóstico se ha decidido establecer un protocolo común en todas las Islas Baleares; además se está realizando formación sobre la HPN a otras especialidades que sean susceptibles de identificar nuevos casos (Medicina Interna, Digestivo, Nefrología, Urgencias, Neurología).

PC-316

IMPORTANCIA DE LA EDAD Y COMORBILIDAD EN LA HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Colado Varela Enrique¹, Morado Arias Marta², Gaya Valls Anna³, López Rubio Montserrat⁴, Arizabalaga Amuchastegui Beatriz⁵, Lavilla Rubira Esperanza⁶, Salido Fiérrez Eduardo José⁷, De la Iglesia Íñigo Silvia⁸, Urquía Plazaola Pilar Anunciación⁹, Jarque Ramos Isidro¹⁰, Urbano Ispizua Álvaro³, Villegas Martínez Ana María¹¹

¹Hospital Universitario Central de Asturias, ²Hospital Universitario La Paz, ³Hospital Clínic, ⁴Hospital Universitario Príncipe de Asturias, ⁵Hospital Universitario Cruces, ⁶Hospital Universitario Lucus Augusti, ⁷Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, ⁸Hospital Universitario de Gran Canaria, ⁹Hospital Universitario Donostia, ¹⁰Hospital Universitario La Fé, ¹¹Hospital Clínico San Carlos

Introducción: La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad ultrarara que afecta preferentemente a pacientes jóvenes. A pesar de ello, se han descrito casos en poblaciones geriátricas. Dado que la población geriátrica presenta frecuentemente otras alteraciones concomitantes (comorbilidad), es razonable pensar que ésta, asociada o no a la edad puede o bien dificultar la evaluación diagnóstica, dificultar el tratamiento adecuado de los pacientes de mayor edad con HPN o encubrir manifestaciones clínicas de su HPN.

Objetivos: 1- Conocer el número absoluto de pacientes dentro del registro español de HPN en edad geriátrica; 2- Estudiar las características de presentación y complicaciones evolutivas de la HPN en pacientes ancianos y compararlas con las de la población no geriátrica; 3- Analizar la importancia de la edad y la comorbilidad en el diagnóstico y pronóstico de la HPN; 4- Evaluar el uso de eculizumab en las formas clásicas de la enfermedad en pacientes geriátricos.

Métodos: El Grupo Español de HPN ha analizado una serie de pacientes evaluando la comorbilidad mediante el *Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics* (CIRS-G). Se han analizado datos clínico-biológicos tanto al

diagnóstico como en la evolución de la enfermedad. El análisis estadístico fue realizado con GraphPad Prism v5 (La Jolla, CA).

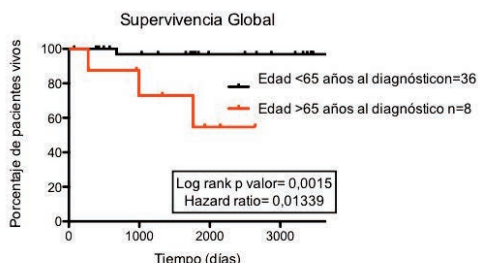


Figura 1: Importancia de la edad en el momento del diagnóstico en la supervivencia global de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.

Figura 1.

Resultados: De los 44 pacientes incluidos hasta el momento actual, 8 tenían una edad superior a 65 años (rango=17-83) y 9 presentaban una comorbilidad elevada, definida como una puntuación de CIRS-G superior a 10 (rango 3-13). No se observaron diferencias significativas en el tipo de HPN (Clásica, asociada a insuficiencia medular o subclínica) en función de la edad. De los 23 pacientes con formas clásicas, 2 (8,6%) tenían edad superior a 65 años. 4 pacientes presentaban datos de una neoplasia mielóide (NMD o NMP concomitante), 3 de ellos (75%) siendo población geriátrica. La mediana de seguimiento fue 7,2 años. Tanto la edad superior a 65 años como un CIRS-G >10 puntos se asociaban a una peor supervivencia global ($p=0,0015$ y $0,0103$ y cociente de riesgos= $0,0134$ y $0,045$ respectivamente) en la serie global. En cuanto al uso de ecuzumab en formas clásicas de la enfermedad, solamente en uno de los dos pacientes mayores de 65 años fue utilizado, mientras que 14 de los 21 pacientes menores de 65 años están en tratamiento. Hay que destacar que los dos pacientes tratados con ecuzumab que presentaban CIRS-G >10 mantienen una supervivencia similar a los pacientes sin comorbilidad (100%).

Conclusiones: La edad y la comorbilidad se asocian con una peor supervivencia global en pacientes con HPN.

PC-317

HPN-APLASIA. EXPERIENCIA DEL REGISTRO ESPAÑOL DE HPN

De la Iglesia Silvia¹, Morado Marta², Arrizabalaga Beatriz³, González Ataulfo⁴, Beneitez David⁵, López Rubio Montserrat⁶, Recasens Valle⁷, Salido Eduardo⁸, Urquía Anunciación⁹, Rodríguez Inés¹⁰, Piernas Sonia¹¹, Martín Xabier³, Chávez Carlos⁵, Lemes Angelina¹, Villegas Ana, Grupo de Eritropatología de la SEHH

¹H. Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, ²H. Universitario La Paz, ³H. Universitario de Cruces, ⁴H. Universitario Clínico San Carlos, ⁵H. Universitario Vall d Hebron, ⁶H. Universitario Príncipe de Asturias, ⁷H. Universitario Miguel Servet, ⁸H. Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, ⁹H. Universitario Donostia, ¹⁰H. Universitario Germans Trias i Pujol, ¹¹H. Parc Tauli

Introducción: La aplasia medular (AA) y la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) se encuentran englobadas, junto con otras patologías, en los síndromes de fallo medular (SFM). Actualmente no se entienden estas patologías como entidades independientes, dado la frecuente evolución entre ellas y con otros SFM coincidiendo con el desarrollo de nuevas clonas en el contexto de la cinética de la célula madre hematopoyética.

Métodos: Con la intención de ver el comportamiento de los pacientes afectados de HPN con pancitopenia y de los que siendo diagnosticados inicialmente de AA desarrollaron una clona HPN en algún momento de su enfermedad, se elaboró una hoja de recogida y se repartió entre los investigadores del Registro Español de HPN. Posteriormente se realizó un análisis descriptivo de los datos.

Resultados: Se recogieron y analizaron 34 pacientes (12 mujeres y 22 hombres) con edades comprendidas entre los 2 y los 87 años afectados de HPN con pancitopenia/AA que presentaron una clona HPN en algún momento de la enfermedad. La edad media del primer diagnóstico fue de 28,5 años (4m-72a). El diagnóstico inicial fue: HPN con pancitopenia (1), AA moderada (16), AA severa (10) y AA muy severa (7). Quince pacientes presentaban clona HPN en PMN y/o monocitos al diagnóstico,

siendo la media de dicha clona del 24% (0.08-95%) y menor del 2% en siete. Todos los casos con datos de hemólisis al diagnóstico tenían clonas >20%. El tiempo de desarrollo de la clona en el resto fue de 8,7 años (5m-28a), apareciendo en dos casos tras la curación. Los pacientes recibieron una media de tres tratamientos para la AA, predominando ciclosporina c/s ATG. Diez pacientes fueron sometidos a trasplante (7 aloTPH y 3 TPH DnE). Catorce pacientes recibieron ecuzumab, siendo la media del tamaño de la clona al inicio del 88,2% (65-99%). La respuesta al tratamiento con ecuzumab fue total en 11 casos y parcial en tres. Se observaron las siguientes complicaciones: colestiasis (3), insuficiencia renal (6; 50% por causa farmacológica), sobrecarga férrica que precisó tratamiento quelante (3), crisis aplásica por parvovirus B19 (1), infección por VHC (1), trombosis (6). Cuatro pacientes fueron anticoagulados antes de iniciar ecuzumab, no objetivándose trombosis posteriores a su inicio. Veintiocho pacientes siguen vivos (26 de ellos con buena calidad de vida), tres fallecieron por complicaciones del trasplante y en tres casos se perdió el seguimiento.

Conclusiones: La evolución clonal en la AA se asocia con frecuencia con el desarrollo de una clona HPN al debut, durante el desarrollo de la enfermedad o tras la curación de la enfermedad. El desarrollo de dicha clona se ha asociado con un mejor pronóstico de la AA tras el tratamiento inmunosupresor. Nuestra experiencia demuestra que la mitad de los casos con clona asocian hemólisis y pueden requerir tratamiento con ecuzumab, presentando generalmente buena respuesta.

PC-318

VALORACION DE LA SOBRECARGA FÉRRICA EN PACIENTES CON HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA TRATADOS CON ECULIZUMAB

Salido Fierrez Eduardo José, Berenguer Piqueras Mercedes, Cabañas Perianes Valentín, Perez-López Raúl, Garcia-Candel Faustino, Cerezo Manchado Juan José, Garcia-Hernández Ana Maria, Melero Amor Antonia, Moya Arnao María, Martinez Marin Amelia, Fernandez Poveda Elena, Navarro Almenzar Begoña, Moraleda Jimenez Jose María

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) clásica es una enfermedad que se caracteriza por intensa hemólisis intravascular y las complicaciones derivadas de ésta, fundamentalmente trombosis y afectación de diversos órganos como riñón, pulmón o sistema nervioso central. A pesar de la dependencia transfusional de los pacientes con HPN, en la era pre-ecuzumab era infrecuente el desarrollo de hemosiderosis grave debido a la ferropenia asociada y a la supervivencia disminuida de estos pacientes. Desde la introducción del ecuzumab, el pronóstico ha cambiado radicalmente, igualándose dicha supervivencia a la de la población general. Sin embargo, a pesar del control de la hemólisis, hasta un 15% de los pacientes (mayor si proviene de una aplasia) continúan con requerimientos transfusionales y pueden desarrollar sobrecarga férrica.

Tabla 1.

Tabla 1. Datos de la evaluación de la sobrecarga férrica.

| PACIENTE 1 | PACIENTE 2 | PACIENTE 3 |
|---------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | | |
| LIC:248,7 µmol Fe/gr | LIC:105 µmol Fe/gr | LIC:56,4 µmol Fe/gr |
| Ferritina: 2948 ngr/mol | Ferritina: 848 ngr/ml | Ferritina: 300 ngr/ml |
| IST>100% | IST >100% | IST:26% |
| LPI: 0,0 µM | LPI: 0,0 µM | No realizado |
| T2* cardíaco: 45 ms | No realizado | No realizado |
| DT: 15-20 ml/Kg/mes | DT: 20 ml/Kg/mes | NO DT |
| DEFERASIROX 500 mgr/día | DEFERASIROX 1000 mgr/día | NO TRATAMIENTO QUELANTE |
| SOBRECARGA MODERADA/GRAVE | SOBRECARGA LEVE | NO SOBRECARGA |

Métodos: En este trabajo evaluamos la sobrecarga férrica en 3 pacientes con HPN hemolítica y clonalidad entre 95-100%. Dicha evaluación se ha realizado mediante monitorización periódica de la ferritina sérica, valoración semicuantitativa del hierro plasmático libre (LPI), RMN hepática para cuantificación de la concentración de hierro hepático (LIC) y cardiaca para determinar el tiempo de relajación tisular miocárdico (valor T2*). El seguimiento y establecimiento de valores objetivo se efectuó según las recomendaciones ya establecidas (*Jensen et al. Br J Haematology 2004; 124: 197-711; Guías GESMD Ed 1; tabla 2*) y se inició tratamiento quelante con deferasirox cuando la cifra de ferritina sérica superó en varias determinaciones consecutivas 1000ngr/ml.



Figura 1.

Tabla 2.

Tabla 2. Grados de sobrecarga férrica y valores objetivo con el tratamiento.

| PARÁMETRO | NO SOBRECARGA FÉRRICA O LEVE | | SOBRECARGA FÉRRICA Umbral de toxicidad | | |
|---------------------|------------------------------|----------|---|----------|-------|
| | NORMAL | OBJETIVO | LEVE | MODERADA | GRAVE |
| LIC (mgr Fe/gr) | <1,2 | <7 | 3-7 | >7 | >15 |
| LIC (µM Fe/gr) | | <125 | 40-125 | >125 | >270 |
| T2* CARDIACA (mseg) | >20 | >20 | 10-20 (zona preventiva) | | <10 |
| FERRITINA (ngr/ml) | <300 | <1000 | 1000-2500 | | >2500 |
| LPI (µM) | 0-0,2 | 0,0 | >0,2 | | |
| IST | 20-50 | <60% | >50% | | |

Resultados: En la tabla 1 se exponen los resultados de la evaluación. Observamos que los pacientes 1 y 2, ambos con dependencia transfusional elevada (15-20 ml/kg/mes), han desarrollado sobrecarga férrica. En el paciente 1 se objetiva una sobrecarga moderada-alta (con depósitos en hígado, bazo y médula ósea), de difícil control debido a una tasa de filtración glomerular disminuida que no permite optimizar el tratamiento con deferasirox. El paciente 2 consideramos que tiene un estado de quelación adecuado y buena respuesta al tratamiento quelante. Es importante destacar la valoración semicuantitativa del hierro libre plasmático (LPI) que ha resultado negativa en ambos una vez iniciado el tratamiento con deferasirox (ausencia de toxicidad directa). Observamos como el paciente 3 corrige la ferropenia tras inicio de eculizumab (control de la hemólisis) y no llega a desarrollar sobrecarga al no tener dependencia transfusional (gráfica 1).

Conclusiones: Los pacientes con HPN tratados con eculizumab, en los que persiste una dependencia transfusional, pueden desarrollar sobrecarga férrica grave que requiere tratamiento quelante. La monitorización de dicho tratamiento no está establecida pero parece razonable seguir las recomendaciones implantadas para otras patologías (SMD, talasemias...) y utilizar pruebas de imagen que nos permitan evaluar la sobrecarga férrica de forma periódica. Destacar la eficacia del deferasirox en el control del hierro libre (LPI) aún a dosis inferiores a las recomendadas.

PC-319

DEPOSITO DE HIERRO EN LA CORTEZA RENAL POR RESONANCIA MAGNETICA EN PACIENTES CON HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURNA. COMPARACION PRE Y POST TRATAMIENTO

Bobes Fernández Alejandro M, Trelles Roberto, Domínguez Marta, González F Ataulfo, Vicente Carmen, Torres Williana M, Velasco P Adhemar, Garcia Roa María, Sanchez Lorena, Pedraza Alejandra, González Ana, Ibarra Mayumi, Bolaños Estefanía, Benavente Celina, Martínez Rafael B, Villegas Ana
Hospital Clínico San Carlos

La Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un trastorno adquirido de baja incidencia, producido por expansión clonal de una célula madre hematopoyética en la que se produce una inhibición de la síntesis del grupo de anclaje de la glicosfosfatidilinositol debido a la mutación del gen fosfatidil inositol glucano- A (GPI-A), ligado al cromosoma X. Esta deficiencia impide la unión de hasta 150 proteínas de unión a GPI, entre ellas CD 59 y CD 55, facilitando la acción lítica del complemento hacia los hematíes (hemólisis intravascular).



Figura 1.

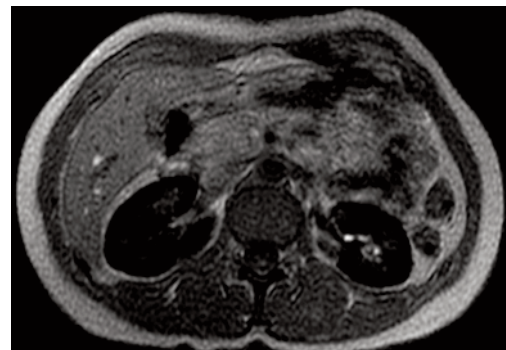


Figura 2.

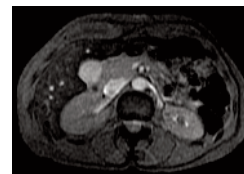


Figura 3.

La triada clínica característica de la HPN se compone por anemia hemolítica, pancitopenia y trombosis. Debido a la hemólisis intravascular crónica la hemoglobina se libera en grandes cantidades, saturando la capacidad de fijación de la haptoglobina, por lo que la hemoglobina libre es filtrada por el glomérulo; parte de ella es excretada en la orina y parte es reabsorbida por las células del túbulo contorneado proximal, donde se almacena en forma de hemosiderina y ferritina. El depósito de hemosiderina en la corteza renal es un hallazgo muy característico en la HPN. Hasta el 60% de los pacientes con HPN podrá desarrollar, en su evolución, diferentes grados de insuficiencia renal (crónica). De esta forma, el depósito de hierro en la corteza renal, se ha implicado en los factores

etiopatogénicos de ésta. La prueba de imagen “Gold standard” para identificar dichos depósitos es la resonancia magnética (RM). En ésta se puede apreciar una pérdida de intensidad de la señal de la corteza renal en las imágenes potenciadas en T1, T2 y en eco de gradiente, siendo la finalmente nombrada la secuencia más sensible. Sin embargo la médula renal no se verá afectada, apreciándose una intensidad normal. Por el contrario en la RM de riñones no afectados, la corteza renal es hiperintensa respecto a la médula en T1 y viceversa en T2. El Eculizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa sobre la proteína C5 del complemento, bloqueando la activación del complemento y por lo tanto la hemólisis posterior. El tratamiento con Eculizumab disminuye claramente el depósito de hemosiderina, objetivándose en RM la práctica normalización de los hallazgos de imagen previos. Hemos revisado las resonancias magnéticas renales disponibles de 7 pacientes con HPN pre y post- eculizumab. Se objetiva una clara disminución de los depósitos de hierro en la corteza renal, a medida que se va administrando el fármaco en las RMs seriadas que se realizaron. Llegando a desaparecer dichos depósitos en su totalidad, alcanzando una imagen similar a aquellas no patológicas.

PC-320

EXPERIENCIA DEL EMPLEO DE DEFERASIROX EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DEPENDENCIA TRANSFUSIONAL

Martinez Faci Cristina¹, Murillo Sanjuan Laura¹, Yus Cebrian Flor², Montañes Gracia Maria Angeles², Recasens Flores Maria Del Valle², Rodriguez-Vigil Iturrate Carmen¹

¹Servicio De Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, ²Servicio De Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: El manejo de la sobrecarga de hierro transfusional es un reto importante en los pacientes con anemias refractarias y dependencia transfusional para evitar las consecuencias de hemosiderosis. Desde su comercialización, deferasirox es el quelante de hierro oral más empleado en pediatría, dada sus características farmacocinéticas y posología.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional y descriptivo de los pacientes pediátricos con anemia, dependencia transfusional y tratamiento quelante oral con deferasirox en un hospital de tercer nivel entre Junio 2012 y Junio 2016. Estimación de la sobrecarga férrica hepática al inicio del tratamiento mediante RM según el protocolo diseñado por Gandon y cols. de la Universidad de Rennes (sobrecarga leve: 40-100 µmol/g; moderada: 100-200 µmol/g; severa: >300 µmol/g). Análisis de la tolerancia al fármaco, recogida de efectos adversos y respuesta en la mejoría de la sobrecarga férrica sérica mediante análisis de los parámetros de ferritina e IST.

Resultados: Cinco pacientes (4 varones) con anemia, dependencia transfusional y tratamiento quelante oral con deferasirox (2 anemia drepanocítica con ACV, 2 síndrome de Pearson y 1 anemia de Blackfan-Diamond). La edad media al inicio del tratamiento fue de 5.9 años (rango entre 1.8 y 13.4 años). Los niveles medios de ferritina sérica al inicio del tratamiento fueron de 1113±752ng/mL y del índice de saturación de transferrina (IST) 64.45±32.15%. Se realizó RM hepática en 4 pacientes (2 sobrecarga severa, 1 sobrecarga moderada, 1 sobrecarga leve). La dosis media de deferasirox al inicio fue 13.4mg/Kg (min. 10mg/Kg, máx. 20mg/Kg). La dosis máxima empleada fue 27mg/Kg. En ninguno de los pacientes fue preciso discontinuación del tratamiento por intolerancia u otros efectos adversos. Un paciente presentó hipertransaminasemia como efecto adverso (ALT 361 U/L, AST 526 U/L), que mejoró al disminuir la dosis de deferasirox. Dos pacientes (anemia de Blackfan-Diamond y síndrome de Pearson) suspendieron el tratamiento quelante al alcanzarse unos niveles de ferritina de 123ng/mL y 898ng/mL respectivamente y disminuir los requerimientos transfusionales. En ellos la duración del tratamiento fue de 8 y 23 meses respectivamente. El resto de los pacientes continúan en tratamiento habiendo disminuido las cifras de ferritina e IST excepto en uno de los pacientes.

Conclusiones: El tratamiento quelante de hierro con deferasirox vía oral ha sido muy bien tolerado en todos nuestros pacientes, sin evidencia de efectos adversos graves. La mayoría de los pacientes iniciaron quelación por encima de los 2 años con evidencia franca de sobrecarga férrica sérica (ferritina >1000ng/mL, IST >60%), y sobrecarga hepática. En nuestras experiencias, la buena tolerancia y seguridad farmacológica obtenidas sugieren un inicio precoz del uso de quelación en niños con dependencia transfusional, previo al establecimiento de la sobrecarga férrica.

PC-321

CUANDO LA APLASIA ERITROIDE ES ALGO MÁS...

Seabra Patrícia, Desterro Joana, Morais Ferraz Patrícia, Coelho Inês, Carvalho Catarina, Alnajjar Khalil, Ferreira Gisela, Azevedo Joana, Sevivas Teresa, Relvas Luís, Cunha Elisabete, Oliveira Ana, Pereira Janet, Bento Celeste, Magalhães Maia Tabita, Ribeiro M Letícia

Serviço Hematologia Clínica, Centro Hospitalar Universitário Coimbra, Portugal

Introducción: La esferocitosis hereditaria (EH) es la anemia hemolítica congénita más frecuente, tiene un patrón de transmisión autosómica dominante y presenta una gran variabilidad fenotípica. La clínica suele variar de cuadros asintomáticos hasta anemias hemolíticas severas transfusión dependientes. Los pacientes asintomáticos o con hemólisis compensada corresponden a la mayoría de los casos de EH y suelen ser diagnosticados en cualquier edad. Una de las causas de agravamiento de la anemia en estos enfermos es la aplasia eritroide transitoria por infección con Parvovirus B19 (PvB19), y cuando coincide ser la forma de presentación inicial puede complicar el diagnóstico por la ausencia de reticulocitosis.

Objetivos: revisar casos clínicos de aplasia eritroide adquirida de la serie roja de etiología vírica como forma de presentación de EH.

Métodos: Recogida de datos clínicos e analíticos de cinco pacientes (3 varones/2 mujeres, edad entre 1 mes y 40 años) diagnosticados con EH en contexto de aplasia eritroide en un Servicio de Hematología de un Hospital Central (Agosto-2014 y Mayo-2016).

Resultados: Todos los pacientes se han presentado con un cuadro de menos de 1 semana de evolución caracterizado por astenia, palidez mucocutánea, anorexia, fiebre y/o dolor abdominal. Ninguno tenía antecedentes personales o familiares de enfermedad hematológica. Del examen físico al ingreso subrayamos un tinte pálido icterico de la piel/mucosas y hepatoesplenomegalia. En las pruebas complementarias sobresale en todos los pacientes: una anemia grave hiporegenerativa, sin otras citopenias, LDH aumentada, bilirrubina sérica normal en 4 pacientes y uno con aumento (Tabla 1). En todos los pacientes se han observado esferocitos en el frotis de sangre periférica y todos tenían un test de antiglobulina directa (TAD) negativo. La pesquisa de DNA del PVB19 y del Herpes Virus Humano 6 (HHV6) por PCR fue positiva para PVB19 en cuatro pacientes y en apenas 1 para HHV6. Ante una anemia hemolítica esferocítica, TAD negativa, aunque sin reticulocitosis se ha planteado la hipótesis de EH que se ha confirmado por test de EMA, test de criohemólisis y estudio de proteínas de membrana del hematíe según la técnica SDS-PAGE. El diagnóstico final fue de EH diagnosticada en contexto de una aplasia eritroide por PVB19 o HHV6 en los 5 pacientes estudiados.

Tabla 1.

| CC | Edad | Hb g/dL | VGM fl | HGM pg | Retic /mcl | LDH U/L | BIT mg/dL | Organo megalias | Sangre Periférica | Infección * | Teste diagnóstico de EH** |
|----|------|---------|--------|--------|------------|---------|-----------|------------------------|-------------------------------|-------------|---------------------------|
| 1 | 12A | 7.2 | 92.4 | 33.7 | 33800 | 1043 | 1.03 | No | Esferocitos | PVB19 | Positivo |
| 2 | 4A | 5.1 | 71.3 | 25.3 | 65800 | 1079 | 0.99 | Espleno megalia | Esferocitos | PVB19 | Positivo |
| 3 | 1 m | 4.6 | 75.4 | 37 | 62000 | 689 | 0.56 | Hepato espleno megalia | Esferocitos | HHV6 | Positivo |
| 4 | 5A | 5.0 | 75.1 | 29.8 | 32400 | 1297 | 0.75 | Espleno megalia | Esferocitos | PVB19 | Positivo |
| 5 | 40A | 7.4 | 92 | 34.1 | 30000 | 453 | 2.3 | Espleno megalia | Esferocitos e microsferocitos | PVB19 | Positivo |

* confirmada por PCR

** citometría de flujo con eosin-5-maleimida, test de lisis en glicerol acidificado y test de criohemólisis.

Conclusiones: La presentación típica de EH incluye la presencia de esferocitos en sangre periférica junto con datos clínicos y analíticos de hemólisis con TAD negativo. Sin embargo, en la presentación por aplasia eritroide, los indicadores de destrucción de los hematíes suelen estar enmascarados, lo que puede dificultar la sospecha diagnóstica. Como muestran nuestros casos clínicos, en que no había historia familiar de EH, fue la presencia de esferocitos en el frotis junto con reticulocitopenia que nos ha llamado la atención para el posible diagnóstico de una aplasia eritroide como forma de presentación de una EH. Aunque las crisis aplásicas sean más comunes en edad pediátrica, uno de nuestros enfermos tenía 40 años. En una época en la que la secuenciación masiva “esta para quedarse” el frotis sigue siendo una de las armas diagnósticas más importantes del Hematólogo.

PC-322

SÍNDROME MIELODISPLÁSICO FAMILIAR. A PROPÓSITO DE UN CASO CON 2 NUEVAS MUTACIONES

González Medina José, Gomez Rojas Sandra, Ayala Rosa, Paciello Mariliz, Martín Clavero Estela, Gonzalez Granado Ignacio, Martinez Joaquín

Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: Está emergiendo el concepto de síndrome mielodisplásico (SMD) familiar, entidad caracterizada por un desorden hereditario con aumento de la predisposición genética para el desarrollo temprano de SMD/leucemia mieloide aguda (LMA). Estos trastornos pueden existir en el contexto de los denominados síndromes de fallo medular o de forma primaria asociados a mutaciones germinales en genes relacionados con SMD/LMA. Este diagnóstico es cada vez más frecuente gracias a las técnicas de secuenciación masiva de nueva generación (NGS). Los genes asociados hasta el momento con este tipo de SMD han sido: CEBPA, GATA 2, TERC, TERT, RUNX1, PAX5, CBP. Describimos un caso excepcional de SMD familiar con dos mutaciones no descritas hasta el momento en esta entidad.

Resultados: Paciente de 18 meses de edad que es diagnosticada a los 3 meses de anemia arregenerativa grave (hb: 5.3g/dL), normocítica y normocrómica. Resto del hemograma normal. No muestra alteraciones del perfil hepático ni renal, ni alteración de parámetros de hemólisis. Frotis: anisocitosis sin otras alteraciones. No anomalías óseas ni alteraciones del crecimiento. No esplenomegalia. Aspirado de médula ósea con hiperplasia eritroide e importantes rasgos de diseritropoyesis. Con la tinción de pearls hierro medular disminuído. Microscopía electrónica sin hallazgos sugestivos de anemia diseritropoyética congénita (ADC). Cuantificación de adenosin deaminasa intraeritrocitaria por espectrofotometría normal. Estudio de hemoglobinas por HPLC sin alteraciones. Test de fragilidad cromosómica negativo. Requerimiento transfusional mensual, con lo que presentaba datos de sobrecarga férrica severa: ferritina 2911ng/mL, RMN hepática: LUC T1 de: 330 (±50). Estudio de mutaciones en genes característicos de ADC: SEC 23b y CDA1 por secuenciación Sanger, sin anomalías. Por NGS con el panel establecido en nuestro centro para pacientes con SMD, se estudiaron un total de 34 genes implicados en patologías mieloides(MPL, NRAS, SF3B1, DNMT3A, IDH1, VHL, KIT, TET2, EZH2, JAK2, PTEN, HRAS, SF1, MLL, CBL, ETV6, KRAS, PRPF40B, SH2B3, FLT3, IDH2, SRSF2, TP53, CALR, EPOR, ASXL1, U2AF1, RUNX1, SF3A1, GATA1, ATRX, ZRSR2, KDM6A y PHF6), equipo Ion Torrent Proton (Life Technologies) protocolo Ampliseq. Análisis bioinformático con Torrent Suite 4.2.1. Análisis de las variantes mediante Ion reporter software 4.0. La paciente presentó dos mutaciones germinales una en JAK2 (50%) y otra en ASXL1(47%). Su madre portaba la mutación de JAK 2 y su padre de ASXL1. Con lo que fue diagnosticada de SMD familiar.

Conclusiones: Describimos 2 mutaciones no reportadas previamente en SMD familiar, aunque sí en patología mieloides del adulto. Hay que tener en cuenta que la herencia de este tipo de mutaciones pueden dar lugar al desarrollo temprano de estos cuadros. En pacientes pediátricos y adultos jóvenes con displasia hay que sospechar este tipo de entidad hereditaria y realizar estudio molecular. Es importante su diagnóstico ya que por su rápida evolución a LMA, deben ser sometidos a aloTPH de forma temprana.

PC-323

UNA MUTACIÓN EN EL ELEMENTO DE RESPUESTA AL HIERRO (IRE) DEL GEN ALAS2 ES UN MODIFICADOR DE LA GRAVEDAD CLÍNICA EN PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA

Sanchez-Fernandez Mayka¹, Ducamp Sarah², Lusciati Sara³, Nicolas Gael², Manceau Hana⁴, Peoc'h Katell⁵, Deybach Jean Charles, Kannengiesser Caroline, Gouya Laurent⁶, Puy Herve⁷

¹Instituto de Investigaciones Josep Carreras contra la Leucemia (IJC), ²INSERM U1149 CNRS ERL 8252, Centre de Recherche sur l'inflammation, Paris, and Laboratory of excellence, GR-Ex, Paris, France., ³Instituto de Medicina Predictiva y Personalizada del Cáncer (IMPPC), ⁴INSERM U1149 CNRS ERL 8252, Centre de Recherche sur l'inflammation, Paris, France. and AP-HP, Centre Français des Porphyrries, Hôpital Louis Mourier, Colombes., ⁵AP-HP, Centre Français des Porphyrries, Hôpital Louis Mourier, Colombes, France., ⁶INSERM U1149 CNRS ERL 8252, Centre de Recherche sur l'inflammation, Paris, and Université Paris Diderot, site Bichat, Sorbonne Paris Cité, France, ⁷INSERM

U1149 CNRS ERL 8252, Centre de Recherche sur l'inflammation, Paris, and Laboratory of excellence, GR-Ex, Paris, France. and Université Paris Diderot, site Bichat, Sorbonne Paris Cité, France

La protoporfiria eritropoyética (PPE) es un trastorno hematológico raro caracterizado por la acumulación de protoporfirina (PP) que causa fotosensibilidad aguda y raramente enfermedad hepática grave. La mayoría de los pacientes con PPE presentan una deficiencia parcial de ferroquelatasa (FECH), causando la acumulación de PP libre. Pocos pacientes de PPE presentan mutaciones de ganancia de función en el gen *ALAS2* que codifica para la forma eritroide del ácido delta-amino-levulínico sintetasa. Estos pacientes presentan además niveles altos de zinc-PP además de PP libre a diferencia de la PPE clásica por mutaciones en *FECH*. Alrededor del 5% de las familias son PPE no presentan mutaciones en los genes *FECH* ni *ALAS2*. La probando es una chica caucásica de 18 años que se referenció al Centro Francés de Porfiria con fotosensibilidad aguda lo que sugería PPE. Niveles altos de Zn-PP y PP libre en eritrocitos confirman el diagnóstico. Sus parámetros del metabolismo del hierro son compatibles con una deficiencia de hierro.

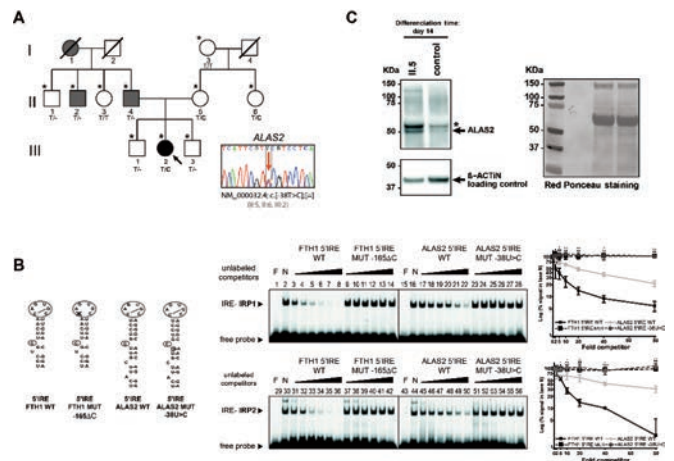


Figura 1.

La actividad enzimática de FECH era normal y no se identificó ninguna mutación del gen *FECH*, ni siquiera el polimorfismo de la FECH IVS3-48C que produce un alelo de baja expresión. El padre y uno tío de la probando presentan acumulación eritrocitaria de zinc-PP y de PP libre asociada con fotosensibilidad leve. La secuenciación completa del gen *ALAS2* reveló la presencia de la variante c.-38T>C (NM_000032.4) localizada en la región IRE del gen *ALAS2* en estado heterocigoto. Este cambio está ausente en diversas bases de datos. Mediante experimentos *in vitro* de EMSA competitivo y Western Blot demostramos que la mutación reduce la afinidad de unión de la Proteína Reguladora Hierro (IRP1) al mRNA de *ALAS2*, lo que conduce a una de-represión de la traducción del ARNm de *ALAS2*, y a un aumento de la producción de la proteína *ALAS2*. Mediante estudios de ligamiento se excluyó el gen *ALAS2* fuese el gen causante de la PPE en esta familia. La mutación en el IRE del *ALAS2* se heredó por vía materna y co-segrega con la acumulación de PP en la familia. La madre presenta niveles de ZnPP en el rango normal superior. Análisis de ligamiento en la familia combinada con la secuenciación del exoma en el probando reveló un nuevo gen causante de la PPE, y actualmente se están realizando estudios funcionales en este gen. En esta familia la mutación del IRE de *ALAS2* actúa como un modificador, desencadenando y agravando la clínica en la paciente. En conclusión hemos identificado por primera vez una mutación en el IRE del gen *ALAS2* como modificador de la PPE. Esta mutación afecta a la regulación post-transcripcional de gen *ALAS2* por las IRPs y desencadena una clínica severa de PPE. Por lo tanto, mutaciones en este elemento regulador pueden desempeñar un papel importante en otros casos raros de PPE.

Financiación: Trabajo subvencionado por proyectos SAF2015-70412-R de MINECO, CIVP16A1857 de Fundación Ramón Areces, DJCLS R 14/04-Deutsche Josep Carreras Leukämie-Stiftung y con apoyo económico de Fundación Internacional Josep Carreras y de Obra Social "la Caixa" otorgados a MS.

PC-324

MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS: NUESTRA EXPERIENCIA

Saez Salinas Alicia¹, De la Iglesia Silvia¹, De la Fuente Félix², Martínez-Nieto Jorge², Viedma Juan¹, Rodríguez Carlos¹, Perera María del Mar¹, Bravo de Laguna, Jiménez Santiago¹, Molero Teresa¹

¹Hospital Universitario Doctor Negrín, ²H.U. Clínico San Carlos

Introducción: Las microangiopatías trombóticas (MAT) son un grupo de entidades muy poco frecuentes, que se definen por un cuadro clínico-patológico caracterizado por trombocitopenia, anemia de origen mecánico, esquistocitos y daño isquémico que puede afectar a diversos órganos, tales como sistema nervioso y sistema renal. El objetivo de este trabajo ha sido revisar los casos de microangiopatías trombóticas de nuestro hospital en los últimos 14 años.

Métodos: Se revisaron las historias de los pacientes afectados de microangiopatía trombótica entre 2002-2016, recogiendo los datos analíticos usados para el diagnóstico diferencial de las mismas (creatinina, hemoglobina, plaquetas, reticulocitos, lactato deshidrogenasa, bilirrubina total, haptoglobina, presencia de esquistocitos en el frotis y niveles de ADAMTS 13), los datos clínicos al diagnóstico, tratamiento y evolución. La determinación de ADAMTS 13 se realizó en el H.U. Clínico San Carlos.

Tabla 1.

| Tabla 1. Características analíticas de los pacientes | | | | | | | | | |
|--|------|------|-----------|-------|--------|----------|--------|-------|-----------|
| Paciente | Cr | Hb | Plaquetas | Ret % | LDH | Bb total | Bb ind | Hapt | ADAMTS 13 |
| Nº 7 | 3,64 | 9,32 | 29.600 | 2,0 | 594 | 9,68 | 7,79 | 0 | 0,3% |
| Nº 9 | 0,67 | 6,6 | 5.000 | 2,0 | 389 | 2,24 | 0,86 | 18,2 | 0% |
| Nº 10 | 1,02 | 9,87 | 11.100 | 10,4 | 631 | 1,27 | 0,8 | 0 | 0% |
| Nº 12 | 0,84 | 7,67 | 31.400 | 14,2 | 919 | 1,74 | 0,75 | <7 | 0% |
| Nº 14 | 0,72 | 12,8 | 95.300 | 4,3 | 358 | 0,55 | ND | ND | 0% |
| Nº 15 | 1,02 | 8 | 12.700 | 15,1 | 563 | 0,79 | ND | ND | 0% |
| Nº 16 | 0,75 | 8,9 | 11.100 | 10,1 | 394 | 2,15 | 1,41 | ND | 0,13% |
| Nº 4 | 3,31 | 4,69 | 18.000 | 0,7 | 360 | 0,23 | ND | <24,3 | 37,5% |
| Nº 8 | 1,96 | 11,2 | 7.000 | 0,3 | 346 | 4,31 | 3,97 | 0 | 48,9% |
| Nº 11 | 1,06 | 9,32 | 10.600 | 1,7 | 1083 | 1,73 | 0,42 | 16,1 | 80% |
| Nº 13 | 2,46 | 9,77 | 6.960 | 1,0 | 1762 | 1,73 | 1,01 | >367 | 50,2% |
| Nº 1 | 0,87 | 6,37 | 11.600 | 7,6 | 2680 | 1,77 | 0,47 | 0 | ND |
| Nº 2 | 0,7 | 7,22 | 146.000 | 4,6 | 854 | 2,75 | 1,75 | 40,7 | ND |
| Nº 3 | 0,77 | 9,79 | 15.700 | 3,5 | 1322 | 1,14 | ND | 0 | ND |
| Nº 5 | 2,38 | 10,3 | 3.000 | 1,5 | 494 | 0,97 | ND | 178 | ND |
| Nº 6 | 1,02 | 11,4 | 11.600 | 2,9 | 1336 | 1,64 | 0,66 | 0 | ND |
| Media de cada uno de los parámetros en el total de los pacientes | | | | | | | | | |
| | 1,45 | 8,95 | 26.478,95 | 0,18 | 880,31 | 2,17 | | | |
| Media de cada uno de los parámetros por grupos según % ADAMTS 13 | | | | | | | | | |
| < 5% | 1,24 | 9,02 | 28.028 | 0,38 | 549 | 2,63 | | | |
| >10% | 2,20 | 8,75 | 10.640 | 0,01 | 887 | 2,00 | | | |
| ND | 1,15 | 9,02 | 36.980 | 0,04 | 1.337 | 1,65 | | | |

Resultados Los resultados analíticos de los pacientes se resumen en la Tabla 1. Se determinaron niveles de ADAMTS 13 en once casos de los dieciséis analizados, llegando al diagnóstico confirmatorio de PTT en siete de ellos (ADAMTS 13 inferiores al 5%). Todos estos pacientes fueron tratados precozmente con plasmaféresis. A dos de ellos se le añadieron corticoides en planta y tres de ellos al alta. Sólo en un paciente, y debido a recaída, se optaron por otros inmunosupresores (Rituximab, Ciclofosfamida), siendo dado de alta con resultados satisfactorios. Solo uno de estos pacientes falleció en el contexto de PTT, shock séptico y parada cardiorrespiratoria. En cuatro de los once pacientes, los niveles de ADAMTS 13 fueron superiores al 10%. En dos de estos casos el diagnóstico fue de SHU secundario a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), recibiendo en ambos casos Eculizumab combinado con plasmaféresis en uno solo de ellos. A pesar de dicho tratamiento ambos pacientes fallecieron. En otros dos, la causa de la MAT fue 2ª a cuadro infeccioso (uno de origen urinario y otro de origen respiratorio en paciente postTPH), recibiendo el primero antibióticos y resolviéndose, y falleciendo el segundo a pesar de tratamiento con plasmaféresis y anti-biototerapia. En cinco pacientes del total, no se determinó ADAMTS 13. Dos fallecieron sin recibir plasmaféresis. El tercero respondió inicialmente a dicho tratamiento pero recayó tras espaciarlas por lo que se añadieron inmunosupresores por tener de base una patología autoinmune. Los otros, recibieron plasmaféresis y corticoides, administrándose además a uno de ellos Rituximab por recaída.

Conclusiones: Las MAT son un grupo de enfermedades poco frecuentes y de diagnóstico difícil, en las que lo más importante, ante la sospecha de anemia y trombopenia sin causa justificada, es iniciar tratamiento en las primeras horas, ya que un diagnóstico tardío conlleva a la muerte del paciente. Es conveniente, el uso de otros tratamientos para mejorar la terapéutica de estos enfermos, y su calidad de vida, la cual, muchas veces se ve afectada con secuelas neurológicas.

PC-325

LA ANEMIA FERROPÉNICA ES LA CAUSA MÁS FRECUENTE DE DERIVACIÓN A UNA CONSULTA DE HEMATOLOGÍA EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Alonso Madrigal Cristina¹, Izuzquiza Fernández Macarena¹, Martínez Lázaro Beatriz¹, Alkadi Fernández Nayua¹, Callén Salvo Luis¹, Mayor Pérez Luis¹, Dourdil Sahún María Victoria¹, Pérez Narvió Begoña¹, Palomera Bernal Luis¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa Zaragoza- Instituto Investigación Sanitaria ISS Aragón

Objetivos: La anemia es una causa muy frecuente de consulta en cualquier Servicio de Hematología. Analizar la intensidad de la misma, origen, etiología y orientación terapéutica han sido objetivos de valoración tras la instauración de una consulta no presencial de alta resolución en Hematología (CHAR). Se presenta un análisis de cuatro años de funcionamiento.

Métodos: De 5816 pacientes analizados, 750 fueron enviados por la presencia de anemia (12,8%). Se han recogido los datos y motivos clínicos de derivación, así como los antecedentes médicos y la procedencia de la consulta. Se han analizado los parámetros analíticos de hemograma, bioquímica básica, metabolismo del hierro, vitamina B12 y ácido fólico.

Resultados: De los 750 analizados, 238 (31,8%) fueron citados en consulta presencial y 512 (68,2%) fueron estudiados mediante la CHAR, objetivo de este análisis. La edad media es 55,7 años y el 63% eran mujeres y el 37% varones. La procedencia era en un 84,1% de Atención Primaria (AP) y el resto de diversos servicios de Especializada (AE). El motivo de consulta era: 36,2% anemia ferropénica, 22,9% anemia normocítica, 19,6% anemia microcítica, 9,4% anemia macrocítica, 5,5% Talasemia, 5,1% ferropenia y 1,4% otros. Los médicos peticionarios informaban de la patología asociada sólo en el 28% de los casos, destacando en el 12,7% patología digestiva y 7,6% ginecológica. Valorando el nivel de hemoglobina, 4% tenían niveles <8g/dL, 24% entre 8-10g/dL, 62,5% entre 10-13g/dL y 9,5% >13g/dL. El VCM medio era de 81,5%, predominando las anemias microcíticas (48%). Comparando las distintas variables del metabolismo del hierro con distintos rangos de VCM, las microcíticas se correlacionan con ferropenia y anemias de procesos crónicos. Analizando el índice de saturación (IS) <10% y >10% y el VCM, encontramos que el 78,9% con IS<10% se asocian a VCM<80 fl. Si asociamos el nivel de ferritina <30ng/mL y >30 ng/mL y el VCM, un 64% con ferritina<30ng/mL se asocian a microcitosis, coincidiendo con la valoración por VCM, donde el 67,2% con VCM<80fl se asocian con ferritinas bajas. En el análisis diagnóstico final, el 71,3% de las anemias estaban relacionadas con el hierro (41,3% anemias ferropénicas, 11,2% de proceso crónico, 10,8% Talasemias, 8% ferropenias). Respecto a los tratamientos indicados, un 47,2% no precisó, un 42,8% con hierro oral y un 6,8% hierro IV. El destino final de los pacientes fue 61,1% a Atención Primaria (AP), 21,5% a otros Servicios y sólo el 17,4% precisaron permanencia en Hematología.

Conclusiones: El perfil de los pacientes enviados por anemia corresponde a un adulto de edad media, predominio femenino y con anemia moderada-leve, de origen ferropénico. Generalmente los casos están bien orientados, pero falta información clínica y de los tratamientos indicados en AP. Creemos que dada su incidencia hay que establecer protocolos consensuados de derivación con AP.

PC-326

POLIMORFISMOS DEL GEN DE LA FERRITINA: A PROPOSITO DE UN CASO

Domínguez Júlia, Guerra José María, Serra Fe, Borrás José, Cladera Antonia, Del Campo Raquel, Gómez Delia, González Elena, Mascaró Martín, Bargay Joan

Hospital Son Llàtzer

Introducción: Paciente mujer de 42 años remitida a consultas de hema-

tología por cifra indetectable de de ferritina en varias determinaciones, sin anemia ni sintomatología. En el estudio presentaba una hemoglobina de 13,8g/dL con los parámetros del patrón férrico ligeramente disminuidos (hierro 68mcg/dl, transferrina 308mg/dl, índice de saturación de transferrina 15%) y la ferritina indetectable, el resto de hemograma era normal. Se orientó como anemia secundaria a sangrado menstrual y se inició tratamiento con hierro a dosis moderadas, normalizando los parámetros férricos (hierro 93mcg/dl, transferrina 264mg/dl, índice de saturación de transferrina 25%), pero persistió la ferritina indetectable. Se determinó la ferritina en diferentes laboratorios, obteniendo el mismo resultado. Ante la sospecha de que la paciente presentara una variante de la ferritina no detectable por técnicas convencionales, se solicitó la secuenciación genética para gen de la L-ferritina (FTL), hallándose el polimorfismo: c.163T>C (p.L55L) rs2230267 con carácter homocigoto. En el momento del estudio (Septiembre de 2014) se desconocía la relevancia clínica de dicho polimorfismo, excepto su posible relación con aneurismas abdominales. Sin embargo en estudios posteriores se ha postulado la relación de dicho gen con la penetrancia de la mutación C282Y homocigótica y la hemocromatosis.

Discusión: Actualmente hay descritos tres síndromes relacionados con mutaciones del gen FTL: 1) Síndrome hiperferritinemia-catarata, caracterizado por la aparición temprana de cataratas asociada a un aumento de niveles de ferritina; 2) Neuroferritinopatía, caracterizada por alteraciones de movilidad progresiva, frecuentemente coreiformes, de aparición en la cuarta o quinta década de la vida y niveles de ferritina normales o bajos; 3) Déficit de l-ferritina: caracterizada por convulsiones y alteraciones de desarrollo neurológico desde la infancia, y niveles bajos de ferritina en suero y tejidos. Teniendo en cuenta la edad de la paciente del caso que nos ocupa era conveniente descartar la presencia de una mutación responsable de neuroferritinopatía, motivo por el cual se realizó el estudio genético. Actualmente estamos a la expectativa de nuevas investigaciones relacionadas con su polimorfismo en particular, si bien en este momento precisa una evaluación especializada de su patrón férrico, por lo que se mantiene en seguimiento.

Conclusiones: La presencia de disparidades en el patrón férrico con niveles muy bajos de ferritina no debe ser obviada, dada la presencia de patologías relacionadas. Ante un caso de estas características se debe evaluar la realización de estudio genético específico.

PC-327

ANEMIA NEONATAL CON DIAGNÓSTICO POCO FRECUENTE, REPORTE DE UN CASO

Marriaga Ospino, Luz Ena

Hospital Universitari Dr. Peset, Valencia

Gestante de 34 semanas remitida de centro privado para cesárea electiva tras detectar en ecografía de la semana 30 cardiomegalia severa, polihidramnios sin signos de hidrops fetal y esplenomegalia. Antecedentes maternos: Grupo sanguíneo: O Rh+. G4 A2 P1 C1 (2011: Gestación por fecundación *in vitro* (FIV)->Aborto a las 7 semanas por hidrops fetal; 2012: FIV->Interrupción voluntaria del embarazo por polihidramnios severo y malformaciones; 2014: FIV->Parto eutócico, varón sano. 2015 (caso índice): Fecundación natural. Padre no refiere antecedentes de interés. Se realiza cesárea programada a las 34 semanas (Julio/15), obteniendo un recién nacido de sexo femenino, regular estado general con un Apgar 6/10, peso 1990 g (p25). Tendencia a la hipotensión, palidez marcada de piel y mucosas, taquipnea con uso de músculos accesorios. Hipotonía y llanto débil. Destaca soplo sistólico y hepato/esplenomegalia palpable. Analíticamente, anemia severa, microcítica e hipocrómica (Hematías 2,58 x10e12/L, Hb 6,4g/dL, hematocrito 22,5%, VCM 87,1 fl, HCM 24,7 pg) con reticulocitos aumentados (110x10e3/mm3). Leucocitos y plaquetas normales. Además asocia aumento de bilirrubina total a expensas de bilirrubina indirecta (BT 4,33mg/dL; BI 4,01mg/dL) y elevación de LDH (2569 UI/L). Haptoglobina baja. En el estudio inicial se descarta incompatibilidad de grupo (GS materno y RN: 0 Rh +; CD negativo). Se realiza frotis de sangre periférica observando poiquilocitosis con algunos dianocitos e hipocromía, no esferocitos. Ante la inestabilidad hemodinámica del RN, precisa transfusión de CH y posteriormente exanguinotransfusión a las 24 horas de vida por aumento progresivo de los valores de bilirrubina que alcanzan 21,26mg/dL y posteriormente fototerapia intensiva durante 5 días. Se reinterrogan a los familiares. Padre: 36 años, GS: O Rh+. Refiere haber precisado transfusiones sanguíneas durante los 3 primeros meses de vida, al parecer tuvo una anemia pero

no logra especificar. Abuelos paternos cosanguíneos, abuela materna, no saben precisar pero refiere un tipo de anemia hereditaria. Se realiza estudio familiar. Madre con hemograma normal (puerperio). Abuela paterna, padre y RN (caso índice): Hematías aumentados, microcitosis e hipocromía. (figura 1). Frotis SP en el padre y abuela paterna con morfología similar a la descrita en la RN. Se realiza estudio de hemoglobinas mediante técnica HPLC y PCR de los genes alfa 1 y alfa 2 (valores de HbF y Hb A2 normales; no mutaciones en genes alfa), con lo que se descarta tanto alfa como beta talasemia. Mediante biología molecular, se realiza estudio de regiones de ADN por MLPA, detectando DELECIÓN DE TODO EL CLUSTER BETTA, siendo diagnosticada de una EPSILON GAMMA DELTA BETA TALASEMIA HETEROCIGOTA. La evolución clínica de la paciente fue inicialmente tórpida pero con recuperación favorable. Preciso un total de 2 transfusiones durante el ingreso. Alta a los 31 días de vida. Última visita de control en enero de 2016, sin incidencias destacables, hemograma :Hb: 9,8g/dl, VCM: 54,8 fl, HCM: 17,9 pg (no valores disponibles de reticulocitos).

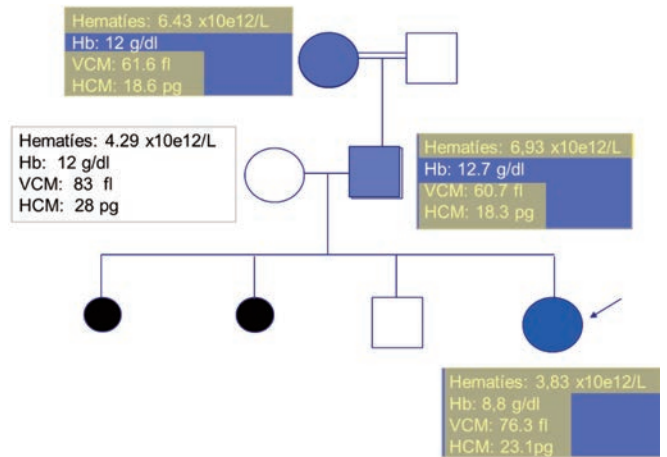


Figura 1.

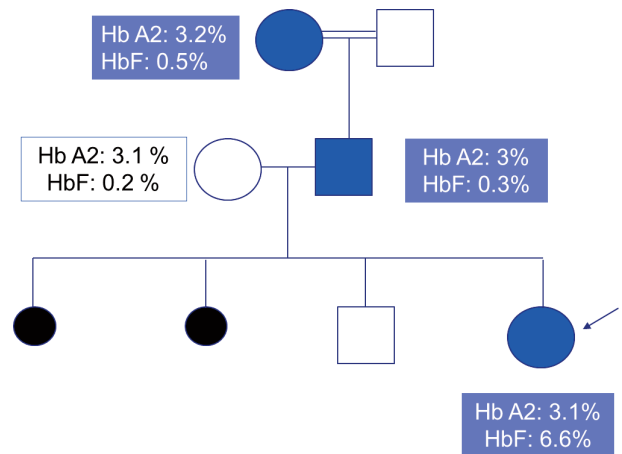


Figura 2.

Conclusiones: La eδβ-talasemia es un tipo infrecuente de talasemia que se manifiesta como una anemia severa fetal y neonatal, con desaparición en los primeros meses de vida. Se deben a amplias deleciones del cluster de la beta-globina en el cromosoma 11.

PC-328

“MALA LECHE”

Coelho Inês, Carvalho Catarina, Alnajjar Khalil, Desterro Joana, Morais Ferraz Patrícia, Seabra Patrícia, Relvas Luís, Magalhães Maia Tabita, Ribeiro M Letícia

Serviço de Hematologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Banco de sangre y práctica transfusional

PC-329

SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVAS DE LA DONACIÓN PREOPERATORIA DE SANGRE AUTÓLOGA (DPSA) EN LA COMUNIDAD DE MADRID

Richart López Luis Alberto¹, Ruiz Sainz Elena², Mardones Martínez Lorena¹, Pérez de Camino Gaisse Begoña³, Pradillo Fernández Virginia⁴, Berberana Fernández de Murias Margarita⁵, Bustelos Rodríguez Rosalía⁶, Chica Gullón Esther⁷, Díaz de Diego Héctor⁸, García Bueno María José⁹, Gómez Vázquez María Jesús¹⁰, Montejano Ortega Laura¹¹, Ortega Pérez Susana¹², Pascual García Teresa¹³, Pérez Jiménez Magdalena¹⁴, Recio López Mónica¹⁵, Sáez Serrano María Isabel¹⁶, Sánchez Fernández María Soledad¹⁷, Sebastián Pérez Elena¹⁸, Tenorio Núñez María Concepción¹⁹, Varea Díaz Sara²⁰, Vicuña Andrés Isabel²¹, Alegre Amor Adrián²¹, Jurado del Campo Marisa¹, Barea García María Luisa¹

¹Centro de Transfusión Comunidad de Madrid, ²Hospital Universitario del Tajo, ³Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, ⁴Hospital General Universitario Gregorio Marañón, ⁵Hospital Universitario Severo Ochoa, ⁶Hospital Universitario del Sureste, ⁷Hospital Universitario de Getafe, ⁸Hemomadrid, ⁹Hospital Universitario Fundación Alcorcón, ¹⁰Hospital Universitario de Móstoles, ¹¹Hospital Universitario 12 de Octubre, ¹²Hospital Nisa Pardo de Aravaca, ¹³Hospital Universitario Príncipe de Asturias, ¹⁴SI-SNST. Ministerio de Sanidad, Servicios, Sociales e Igualdad, ¹⁵Hospital Universitario Quirón Madrid, ¹⁶Hospital Universitario Clínico San Carlos, ¹⁷Hospital Fundación Jiménez Díaz, ¹⁸Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, ¹⁹Hospital Universitario Ramón y Cajal, ²⁰HM Hospitales, ²¹Hospital Universitario de la Princesa

Introducción: La mayor seguridad aportada por técnicas serológicas y moleculares para el cribado de enfermedades transmisibles, la mejora en técnicas quirúrgicas y el uso más racional de la sangre hace que nos cuestionemos la costo/eficiencia de los actuales programas de DPSA, y si sus indicaciones clásicas siguen vigentes.

Métodos: Para obtener una perspectiva amplia se revisó la casuística de DPSA del periodo 2005-2014 nacional y de la Comunidad de Madrid (CM), según datos reportados al Ministerio de Sanidad (tabla 1). Para analizar las indicaciones y eficiencia de la DPSA en la CM durante 2015 fueron encuestados sobre esta actividad los 24 hospitales que utilizan el programa. Contestaron 22 centros.

Tabla 1. Donación y transfusión autóloga. Evolución.

| Año | Nacional | | | | | | | | | |
|-------------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|
| | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
| Donación | 20.496 | 18.908 | 14.781 | 14.291 | 11.617 | 10.649 | 8.491 | 7.195 | 6.551 | 4.842 |
| Transfusión | 13.009 | 11.629 | 9.401 | 8.272 | 7.442 | 6.687 | 5.053 | 4.395 | 2.813 | 1.911 |
| % uso | 63.47 | 61.50 | 63.60 | 57.88 | 64.06 | 62.79 | 59.51 | 61.08 | 42.94 | 39.47 |
| CM | | | | | | | | | | |
| Donación | 3.963 | 3.128 | 3.131 | 2.670 | 2.900 | 2.403 | 2.000 | 1.812 | 1.258 | 911 |
| Transfusión | 2.712 | 2.053 | 2.252 | 1.744 | 1.736 | 1.584 | 1.144 | 1.049 | 709 | 512 |
| % uso | 68.43 | 65.63 | 71.93 | 65.32 | 59.86 | 65.92 | 57.20 | 57.89 | 56.36 | 56.20 |

Resultados: En 2005-2014 se constata un marcado declive del programa de DPSA, a nivel nacional (-323%) y en la CM (-335%) (tabla 1). Durante 2015 en la CM ingresan en el programa de DPSA 232 pacientes (1-52/hospital, edad mediana 58 años (11-83), 53.8% mujeres). Todos recibieron suplementos de hierro oral y en 16 se aplicaron medidas complementarias (hierro i.v. +/- EPO). En total se extrajeron 456 unidades autólogas (1,96 bolsas/paciente). En la tabla II se muestran las indicaciones por categorías. Tres pacientes presentaban fenotipo infrecuente (Kpb-;Yta-) o anemia inmunohemolítica. Resultaron transfundidos 128 pacientes (55.2%) que recibieron 228/456 unidades autólogas (50%); 17 de ellos (13.3%) precisaron también componentes alogénicos.

Tabla 2.

| | Cirugía columna adolescente | Prótesis cadera | Prótesis rodilla | Cirugía Urología | Cirugía columna adulto | Cirugía ortognática | Harvest médula ósea | Otros |
|-------------|-----------------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| Pacientes | 51 | 51 | 57 | 30 | 10 | 10 | 5 | 10 |
| Donación | 115 | 100 | 111 | 49 | 20 | 16 | 7 | 19 |
| Transfusión | 83 | 47 | 35 | 17 | 14 | 6 | 7 | 2 |
| % uso | 71.6* | 47 | 31.5* | 34.7 | 70 | 37.5 | 100** | 10.5** |

*p< 0.001; **p<0.05

Introducción: La anemia ferropénica (AF) es la causa más frecuente de anemia en todo el mundo, sin embargo, su etiología es distinta en los adultos y niños. La Organización Mundial de Salud estima que 30-50% de las anemias en niños son causadas por deficiencia de hierro, distribuidas en grupos de riesgo específicos: primer año de vida (prematuridad, lactancia exclusiva después de los 6 meses, errores alimentarios con consumo excesivo de leche y parásitos intestinales), adolescencia (menstruación) y en infancia y adolescencia (incremento ponderal de las necesidades de hierro). La ingesta excesiva de leche de vaca es una causa frecuente de déficit de hierro: existe un exceso de proteínas y calcio, lo cual dificulta la absorción de hierro si consumida en cantidad >500 ml/día o en simultáneo con otras comidas.

Objetivos: Determinar la etiología de la AF en los niños observados en una consulta de Hematología Pediátrica en un Hospital Central.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo en la población pediátrica de primera consulta, enviados a un Hospital Pediátrico por anemia hipocrómica y microcítica (Ahm), de 1 Julio-2013 a 1 Junio-2015. Definición de anemia, hipocromia, microcitosis y ferropenia según la OMS(2001).

Resultados: En el periodo de 2 años se registraron 151 primeras consultas: 45% (68/151) fueron referenciadas por Ahm, de las cuales 47% (37/68) correspondían a AF. Cinco enfermos con AF fueron excluidos por presentar anemia ya corregida en el momento de la primera observación, por lo que para efectos de este estudio consideramos apenas 32 primeras consultas por AF. De estos 32 enfermos: la mediana de edad fue de 13 años (8,5 meses-18 años), 20/32 del sexo femenino. La principal causa de AF en nuestra población: consumo excesivo de leche (15/32), 6/32 con registro de pérdidas hemáticas (todas por menorragias), 4/32 con historia de infecciones de repetición, 3/32 con diarrea crónica y 3/32 con consumo excesivo de té. 5 enfermos con diagnóstico concomitante de beta talasemia menor y 2 de alfa talasemia. Al diagnóstico, medianas de los parámetros hematológicos (PH): Hemoglobina 10.6g/dL, VGM 66.6 fL, HCM 19.6 pg, RDW 18% e ferritina 8.5µg/L. Todos efectuaron terapéutica con hierro oral (11 enfermos: inicio previo a consulta) y 3 con hierro endovenoso. Después de la corrección de los errores alimentarios y terapéutica >4 meses, todos presentaron mejoría de los PH y ferritina.

Conclusiones: La prevalencia de la AF en la población en la primera consulta fue de 21%, con una mediana de edad de 13 años. Al revés de lo que sería esperado en este grupo etario, la principal causa de AF fue el consumo excesivo de leche (46%). Así, queremos subrayar la importancia de preguntar a todos los enfermos, independientemente de su edad, sobre el consumo de leche (cantidad y horario). Estos errores alimentarios podrán ser fácilmente prevenidos y corregidos con la educación alimentaria, disminuyendo el impacto de la ferropenia y la referenciación hospitalar.

Conclusiones: En 2015 la DSPA en la CM ha sufrido un nuevo descenso en su aplicación, que no se ha acompañado de un mayor aprovechamiento de las unidades recolectadas, ni evitó la transfusión de sangre homóloga adicional a una proporción importante de los pacientes transfundidos. El máximo aprovechamiento de las unidades autólogas se ha relacionado con la cirugía traumatológica en adolescentes y el harvest de médula ósea, con menor eficiencia en prótesis de rodilla y cirugía general. La participación de pacientes con fenotipos raros, que podría ser una clara indicación de sangre autóloga, ha sido anecdótica. A la vista de los resultados parece necesario revisar las indicaciones de la DSPA y restringir su aplicación a los casos donde la relación coste beneficio así lo aconseje.

PC-330

GESTIÓN DE LA SANGRE DEL PACIENTE EN CIRUGÍA DE SUSTITUCIÓN DE VÁLVULA AÓRTICA: ANÁLISIS DE LAS VARIABLES ASOCIADAS A LA REDUCCIÓN DEL CONSUMO DE HEMODERIVADOS

Fernández García PL¹, Tébar Boti E², Orts I³, Moncho J³, López Pérez E¹, Gómez Caballero L¹, López García V¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, ²Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital General Universitario de Alicante, ³Universidad de Alicante

Introducción: La cirugía cardíaca consume más del 10% de la sangre transfundida en EEUU y puede alcanzar el 20% de las transfusiones de un hospital universitario. La anemia preoperatoria y la transfusión se han asociado al incremento en la morbimortalidad y en la estancia hospitalaria tras cirugía cardíaca. Se han identificado como factores de riesgo para la transfusión: anemia preoperatoria, edad >70 años, sexo femenino, superficie corporal pequeña y comorbilidades. La variabilidad en la práctica transfusional entre hospitales es elevada en esta cirugía, oscilando el porcentaje de pacientes transfundidos entre el 25% y el 95%. El control de las indicaciones y la implementación de medidas de ahorro de sangre han logrado una reducción de los pacientes transfundidos de más de 30 puntos porcentuales en algunos estudios.

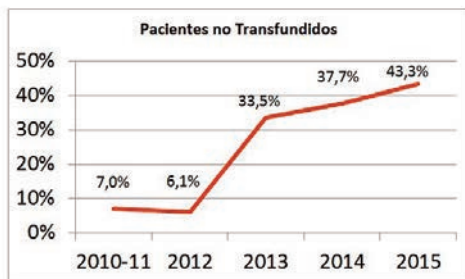


Figura 1.

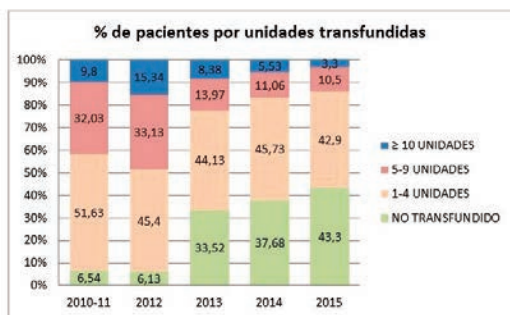


Figura 2.

Métodos: El hospital del Vinalopó es referente en cirugía cardíaca para una población estimada de 852.363 habitantes de la provincia de Alicante, pertenecientes a los departamentos de Vinalopó, Elche, Torreveja, Marina Baixa y Vega Baja. En 2012 se desarrolló un protocolo de optimización de la hemoglobina prequirúrgica con hierro carboximaltosa (si hb <13g/dl, ferritina <200µg/l y saturación transferrina <20%), disminución de las pérdidas intraoperatorias (reducción del tiempo de uso de la bomba y empleo del recuperador) y adecuación de la indicación de la transfusión.

Se ha realizado un estudio retrospectivo del impacto de ese programa de gestión de la sangre del paciente en cirugía de prótesis valvular aórtica.

Resultados: Entre septiembre de 2010 y diciembre de 2015 en nuestro centro se intervinieron de prótesis valvular aórtica 890 pacientes. La distribución por sexos fue 61.6% varones y 38.4% mujeres y la distribución por grupos de edad fue 53.5% mayores de 76 años, 30.2% entre 67 y 76 años y 16.3% menores de 67 años. Tras la intervención se ha observado una reducción progresiva de los pacientes expuestos a sangre alogénica, alcanzando en 2015 una disminución de 36 puntos porcentuales respecto a 2010 (el 43.3% no recibieron ninguna transfusión en 2015, frente al 7% basal; gráfica 1). De forma paralela, se ha reducido progresivamente el porcentaje de pacientes que requerían un mayor volumen de transfusión, de tal forma que en 2015 el 86.2% de los pacientes intervenidos requerían menos de 5 unidades (el 43.3% sin transfusión y el 42.9% menos de 5 unidades; gráfica 2). Comparativamente con otros procedimientos del servicio de cirugía cardíaca el mayor impacto de la intervención se produjo en la cirugía valvular, el único procedimiento en el que se aplicó la optimización sistemática de la hemoglobina prequirúrgica (gráfica 3).

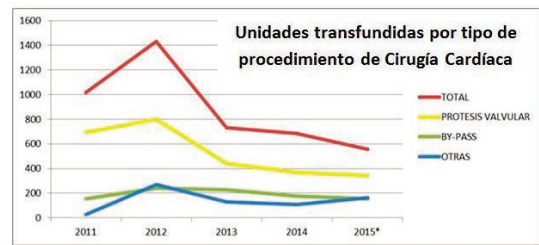


Figura 3.

Conclusiones: La optimización preoperatoria con administración de hierro carboximaltosa, la minimización de las pérdidas racionalizando el empleo de la bomba y el recuperador intraoperatorio y el ajuste de las indicaciones de transfusión, son medidas efectivas en la reducción de la exposición a la sangre alogénica y se relacionan con un menor consumo de hemoderivados en cirugía de prótesis valvular. Es preciso profundizar en el análisis de las variables que influyen en esa asociación.

PC-331

PATIENT BLOOD MANAGEMENT: REDUCTION OF BLOOD TRANSFUSION, WASTAGE AND COSTS

García Erce José Antonio¹, Usón Cristina¹, Menéndez Jándula Bárbara¹, Muñoz Gómez Manuel²

¹Hospital San Jorge. Huesca, ²GIEMSA. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga

Introduction: Historically, up to one-half of hospital red blood cell transfusions (RBCT) were attributed to surgical departments (mostly orthopaedic, cardiac and general surgeries). However, the combination of increasing RBCT costs and possible shortage, as well as growing awareness of RBCT side-effects has prompted the interest in multidisciplinary, multimodal "Patient Blood Management" programs. At our centre, the new RBCT protocol includes: progressive replacement of cross-matching & save by type & screening, optimisation of sample validation, "restrictive" transfusion criteria, single-unit RBCT, prospective haemovigilance and management of perioperative anaemia. We reviewed RBCT data from 2008 to 2015, and the possible influences of anaemia management with iron carboxymaltose (since 2010), and a restrictive RBCT policy.

Methods: RBCT data were retrieved from the Regional Donation Centre management program and analysed according to departments of use: all surgical, critical care, emergencies, and all medical, except haematology and oncology. Results are expressed as RBCT per department both per year (units/year) and as percentage of total annual hospital RBCT (% of total).

Resultados: From 2008 to 2015, we observed a 51.4% decrease in RBCT usage, without change in hospital activity. This decrease in RBCT use occurred in all hospital departments, except for haematology, and was accompanied by a reduction of outdate RBC unit wasting over 80% from 2013 till 2015. The blood consume reduction was observed in all components and in all activity s rate. We found a reduction over 1 day

of median stay (14%). Also we have obtained a halved of annual Blood Component s budget. At 2008, the blood components bill was 578.583,45€; whilst at 2014, 262.206,61€: a -54,68% reduction. Since 2010, 1.271.051,10 € have been saved only in direct costs.

Tabla 1.

| | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Patients | 1811 | 1782 | 1694 | 1670 | 1566 | 1557 | 1425 | 1372 |
| Petitions | 3217 | 3116 | 2807 | 2694 | 2616 | 2516 | 2180 | 2478 |
| Requested Units | 7516 | 7351 | 6361 | 5963 | 5547 | 5060 | 3773 | 2440 |
| Transfused Units | 4651 | 4368 | 3405 | 3274 | 3487 | 2740 | 2180 | 2204 |
| Red Cells | 3930 | 3786 | 2965 | 2957 | 3058 | 2537 | 1925 | 1879 |
| Platelets | 319 | 245 | 215 | 127 | 200 | 110 | 77 | 232 |
| Plasma | 365 | 353 | 225 | 194 | 223 | 91 | 118 | 71 |
| Cost (€) | 578.583 | 566.352 | 445.421 | 438.880 | 395.594 | 357.621 | 262.206 | 300.724 |

Conclusiones: We halved RBTC use, while overall hospital activity remained unchanged. This reduction was almost uniform across departments, except for haematology (which could be attributed explained to complexity and severity of new patients and rHuEPO restrictions). In spite, Pharmacy Service restriction to new iv iron compounds and alpha-EPO use, we have obtained a halved of annual Blood Budget. Since 2010 more than 1.250.000 € have been saved, only in direct costs. We had safe and effectively eliminated the cross-matching & save policy, with significant decrease in both Blood Bank work load and rate of outdate RBC unit wasting, and hospital stays.

PC-332

OPTIMIZACIÓN DE HEMOGLOBINA PERIOPERATORIA CON HIERRO CARBOXIMALTOSA EN PACIENTES DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA DIGESTIVA. UN AÑO DE EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO LUCUS AUGUSTI

Álvaro Lorenzo Vizcaya, María Ángeles Cobas Freire, Michael Calviño Suárez, Rubén Vázquez Fernández, Eugenia Fernández Mellid, Mercedes Varela Pérez, Lucía López González, Esperanza Lavilla Rubira, Emilia Fontanes Trabazo, Sara Ferrero Díaz, María José Sánchez Sánchez, Alicia C Fontela Salvador, María Jesús Regueiro Burgo, Estrella Martínez Romero, María José Ares Aldariz, Paula Holgado del Águila, Jesús Antonio Arias Sampredo

Hospital Universitario Lucus Augusti

Introducción: La optimización de la eritropoyesis es bien conocida como uno de los tres pilares *Patient Blood Management* (PBM), encaminados a minimizar o eliminar las necesidades de transfusión sanguínea alogénica. En nuestro centro se inició la optimización de la hemoglobina (Hb) perioperatoria con hierro carboximaltosa (FCM) en pacientes sometidos a cirugía oncológica digestiva (COD) con anemia y/o ferropenia como primera medida PBM implantada.

Objetivos: Valorar nuestra experiencia de 12 meses de optimización de la Hb perioperatoria con FCM y comparar resultados con respecto a los 12 meses previos al inicio de la optimización de la eritropoyesis.

Métodos: Análisis retrospectivo de los 109 pacientes sometidos a COD (cáncer gástrico, colon y recto) que fueron derivados a nuestra Consulta de Optimización y que recibieron FCM perioperatorio por anemia y/o ferropenia. Comparamos los resultados en cuanto a Hb pre y post quirúrgica, Hb al alta, estancia hospitalaria, hierro intravenoso (i.v.) administrado y concentrados de hematíes (CH) transfundidos durante ingreso, respecto a 194 pacientes sometidos a COD, durante el período de 12 meses previos a la optimización de Hb perioperatoria. Se determinaron los siguientes parámetros: hemograma, VSG, reticulocitos, folato, vitamina B12, PCR, ferrocínica (hierro, ferritina, transferrina, saturación transferrina). Se calculó el *total iron deficiency* (TID) en base a la siguiente fórmula: $\text{Déficit total de hierro (miligramos)} = \text{peso corporal (kilogramos)} \times 0,24 \times (\text{Hb deseada g/L} - \text{Hb real g/L}) + \text{hierro de depósito}^*$.

Resultados: Durante el período de abril de 2015 a marzo de 2016 se optimizaron con FCM un total de 109 pacientes, con dicha patología, observando (Ver tabla): Disminución de 23,4% del número global de pacientes transfundidos en todos los tipos de cirugía oncológica digestiva, variable según los tipos de cirugía (29,7% en Ca. Gástrico; 9,3% en Ca. Colon y 11% en Ca. Recto). Disminución global del número de unidades transfundidas (Ca. Gástrico de 35 a 4 CH; Ca. Colon 66 a 15 CH y Ca.

Recto 47 a 7 CH) suponiendo un ahorro global de 123 CH. Incremento global de la cifra de Hb previa a intervención en 0,4g/dL y al alta 1.1g/dL. Disminución global de la estancia hospitalaria de 3,6 días.

Tabla 1.

| | Ca. gástrico | | Ca. Colon-Sigma | | Ca. Recto, ano | |
|----------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | Pre-Optimización (n=17) | Post-Optimización (n=10) | Pre-Optimización (n=114) | Post-Optimización (n=68) | Pre-Optimización (n=63) | Post-Optimización (n=31) |
| Edad (años) | 75 (48-84) | 75 (45-90) | 72 (42-90) | 71 (42-89) | 69 (41-88) | 67 (52-86) |
| Hb pre-cirugía (g/dl) | 11.3 (7.3-14.9) | 11.7 (9.8-14.7) | 11.9 (8.2-15.6) | 12.4 (8.5-16.7) | 12.4 (7.0-18.5) | 13.8 (10.7-17.0) |
| Hb <12g/dl prequirúrgica (%) | 59 | 60 | 51.7 | 33.8 | 35 | 16.1 |
| Hb post-cirugía inmediata (g/dl) | 10.4 (7.8-14.0) | 10.8 (9.8-13.8) | 10.6 (7.1-15.6) | 10.9 (5.5-15.6) | 11.7 (7.6-15.5) | 13.0 (8.6-15.5) |
| Hb al alta (g/dl) | 9.8 (8.0-11.8) | 11.9 (8.5-13.5) | 10.7 (7.1-15.6) | 10.7 (8.8-14.6) | 11.4 (7.7-14.8) | 12.6 (8.9-15.7) |
| Hb <12g/dl al alta (%) | 100 | 60 | 86.8 | 75 | 63.4 | 64.5 |
| Estancia Hospitalaria (días) | 27.8 (10-53) | 17.6 (9-48) | 14 (3-78) | 16.2* (5-120) | 16.5 (7-85) | 13.6 (7-38) |

* Exceptuando a 1 paciente hospitalizado 120 días por complicaciones de la intervención quirúrgica. Con este paciente: 22.7 días estancia hospitalaria.

***hierro depósito:** <35 kg peso corporal =15mg/Kg; >35 kg de peso corporal=500mg. Según resultados de TID obtenido, se administraron entre 1-3 ampollas de 500mg FCM intravenoso (con dosis máxima de 1000mg semanal).

Conclusiones: Los resultados obtenidos tras la implantación de la optimización de Hb perioperatoria con FCM como medida PBM en pacientes sometidos a COD, han resultado ser coste eficaces en nuestro centro, con disminución global de los requerimientos transfusionales y de la estancia hospitalaria, y observándose asimismo un incremento global de las cifras de Hb perioperatorias, con el impacto en la calidad de vida de estos pacientes que ello supone.

PC-333

REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO, EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Marriaga Luz Ena, Legarda Mario, Fernandez Miguel, Fernandez María José, Ribas Paz, Marco Josefa, Donato Eva, Juan María Luz, Sayas María José, Tolosa Alejandra, Del Arco Aurora, Cejalvo María José, De la Rubia Javier

Hospital Dr. Peset

Introducción: Los pacientes sometidos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) reciben un número considerable de transfusiones de concentrados de hematíes (CH) y de plaquetas (CPq) hasta la recuperación de parámetros hemoperiféricos. Sin embargo, el impacto del soporte transfusional (ST) en la evolución tras el TAPH no ha sido bien analizada.

Objetivos: 1.Evaluar los requerimientos transfusionales (RT) de CH y CPq, en pacientes a los que se les realiza un TAPH. 2.Evaluar si el número de transfusiones de CH y CPq varía en función de la enfermedad de base y el número de líneas de tratamiento recibidas previo al TAPH. 3.Establecer si existe relación entre los días de ingreso hospitalario con la enfermedad de base y tratamiento previo.

Métodos: Revisamos el ST en los TAPH realizados en el Servicio de Hematología del Hospital Dr. Peset de Valencia desde enero de 2011 hasta marzo de 2015. Se realizaron 53 TAPH con los diagnósticos: Mieloma múltiple (MM, 28pacientes) y linfomas (LL, 25 pacientes). Se clasificaron en 3 subgrupos. Grupo 1: MM en primera línea (n=28); Grupo 2: LL trasplantados en primera línea(LL1, n=15); Grupo 3: LL trasplantados tras, al menos, 2 líneas de tratamiento previas (LL2, n=10). La comparación de las variables cuantitativas, se realizó mediante la prueba t de Student. Se consideró significativo un valor p<0,05. La relación entre los días de ingreso hospitalario y los requerimientos transfusionales se analizó con el coeficiente de correlación lineal de Pearson.

Resultados: El grupo con mayor RT de CH fué el grupo 3 (p<0,05). El número de transfusiones de CH en el grupo 3 fue significativamente mayor que en los grupos 2 (p=0,048) y 1 (p=0,041). No se observaron diferencias significativas entre los grupos 1 y 2 (p=0,71) (tabla 1); El grupo

1 requirió menos CPq que los grupos 2 y 3 ($p < 0,01$). No hubo diferencias significativas entre los grupos 2 y 3 ($p = 0,63$); La duración del ingreso hospitalario fue significativamente más corta en el grupo 1 que en el grupo 3 (21,9 vs 25,9 días) ($p = 0,014$), pero similar a la duración en el grupo 2 (24,3 días). Se observó una clara correlación entre los días de ingreso y el número de transfusiones de CPq en el grupo 3 ($r = 0,7$; ($p = 0,002$) (Figura 1), mientras que no se observó una clara correlación entre la carga transfusional y la duración de la hospitalización en los otros grupos.

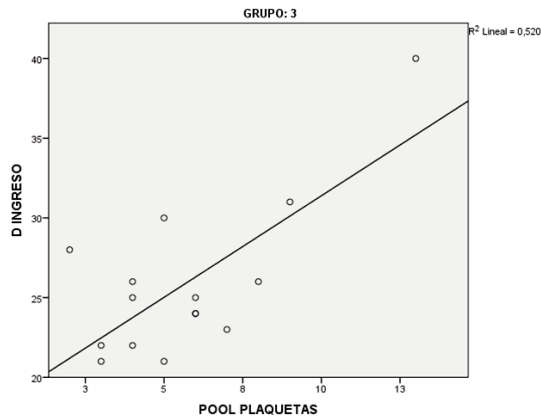


Figura 1.

Tabla 1.

| | DX | MEDIA | IC 95% | MEDIANA | P |
|-----------------|-----|-------|--------------|------------------------|--------------------|
| CH | MM | 2,46 | (1,54-3,39) | 2 (extremos: 0-10) | MM vs LL1 p = 0,71 |
| | LL1 | 2,2 | (0,78-3,62) | 2 (extremos: 0-6) | MM vs LL2 p=0,041 |
| | LL2 | 4,07 | (2,79-5,35) | 3 (extremos: 2-8) | LL1 vs LL2 p=0,048 |
| PLAQUETAS | MM | 2,5 | (1,89-3,11) | 2 (extremos: 1-7) | MM vs LL1 p<0,001 |
| | LL1 | 5,2 | (4,2-6,20) | 5,5 (extremos: 2-7) | MM vs LL2 p<0,001 |
| | LL2 | 5,67 | (4,12-7,21) | 5 (extremos: 2-7) | LL1 vs LL2 p=0,63 |
| DÍAS DE INGRESO | MM | 21,9 | (20,04-23,7) | 21 (extremos: 16-34) | MM vs LL1 p= 0,16 |
| | LL1 | 24,3 | (21,4-27,2) | 24,5 (extremos: 19-32) | MM vs LL2 p=0,014 |
| | LL2 | 25,9 | (23,1-28,6) | 25 (extremos: 21-40) | LL1 vs LL2 p=0,41 |

Conclusiones: En nuestra serie se confirma que, independientemente del diagnóstico analizado, los pacientes que reciben un TAPH en primera línea reciben un menor número de CH cuando se compara con los pacientes trasplantados enfases más avanzadas de enfermedad. La transfusión de CPq no parece verse tan influenciada por el número de líneas de tratamiento recibidas previo al TAPH, pero sí por el diagnóstico que motiva el trasplante. Así, los pacientes diagnosticados de MM recibieron menor número CPq que los pacientes diagnosticados de LL.

PC-334

EVOLUCIÓN DE LAS CAUSAS DE RECHAZO DE LAS UNIDADES DE PLASMA ENVIADAS A FRACCIONAMIENTO INDUSTRIAL EN EL PAIS VASCO

Martin Martitegui Xabier¹, Perez Vaquero Miguel Angel², Monge Ruiz Jorge³, Cárdenas Diaz de Espada Jose Manuel², Biritxinaga Rodriguez Laura², Ibarra Fontán Adelaida², Vesga Carasa Miguel Angel²

¹Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Bizkaia, ²Centro Vasco de Transfusión y Tejidos Humanos

Introducción: El Centro Vasco de Transfusión y Tejidos Humanos (CVTTH) tiene un contrato con la industria farmacéutica Grifols para el fraccionamiento industrial de los plasmas de nuestros donantes con el fin de obtener hemoderivados plasmáticos (albúmina, inmunoglobulinas...). Estos viales así obtenidos son luego suministrados a las farmacias hospitalarias de los hospitales públicos. Así como el País Vasco es autosuficiente en componentes sanguíneos lábiles, no lo es en este tipo de productos.

Objetivos: Analizar las distintas causas de rechazo así como su evolución entre los años 2009 y 2015 de las unidades de plasma enviadas a la empresa Grifols para su fraccionamiento industrial.

Métodos: Hemos estudiado los informes que la empresa Grifols facilita periódicamente al CVTTH donde se analizan el total de las unidades de plasma enviadas así como las distintas causas de rechazo de las mismas atribuibles al CVTTH en los últimos 7 años. Asimismo, hemos realizado una comparativa del porcentaje de rechazo que presenta el CVTTH respecto al porcentaje de rechazo medio de los distintos Centros de Transfusión de España.

Resultados:

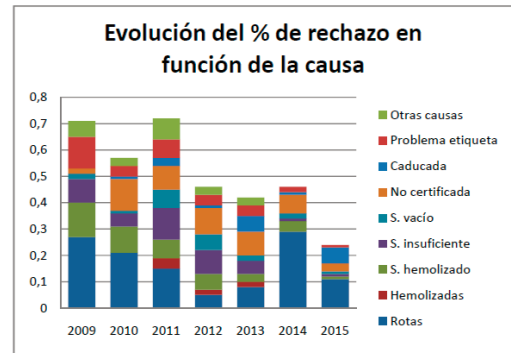


Figura 1.

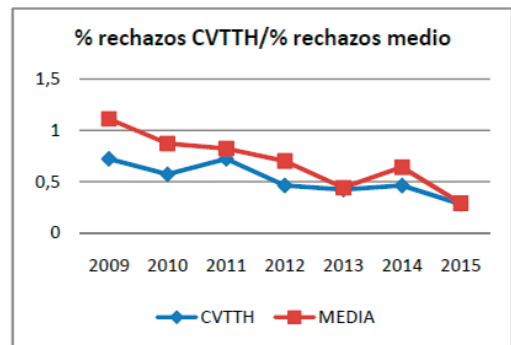


Figura 2.

Tabla 1.

| | 2009 | | 2010 | | 2011 | | 2012 | | 2013 | | 2014 | | 2015 | |
|-----------------------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
| | Nº | % | Nº | % | Nº | % | Nº | % | Nº | % | Nº | % | Nº | % |
| Rotas | 174 | 0,27 | 117 | 0,21 | 140 | 0,15 | 46 | 0,05 | 60 | 0,08 | 205 | 0,29 | 81 | 0,11 |
| Hemolizadas | 2 | 0 | 1 | 0 | 26 | 0,04 | 21 | 0,02 | 13 | 0,02 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Segmento hemolizado | 88 | 0,13 | 52 | 0,1 | 51 | 0,07 | 52 | 0,06 | 25 | 0,03 | 25 | 0,04 | 4 | 0,01 |
| Segmento insuficiente | 59 | 0,09 | 25 | 0,05 | 83 | 0,12 | 87 | 0,09 | 41 | 0,05 | 10 | 0,01 | 7 | 0,01 |
| Segmento vacío | 11 | 0,02 | 5 | 0,01 | 50 | 0,07 | 54 | 0,06 | 18 | 0,02 | 16 | 0,02 | 19 | 0,01 |
| No certificada | 12 | 0,02 | 70 | 0,12 | 63 | 0,09 | 98 | 0,1 | 70 | 0,09 | 52 | 0,07 | 40 | 0,03 |
| Caducada | 3 | 0 | 8 | 0,01 | 18 | 0,03 | 7 | 0,01 | 50 | 0,06 | 4 | 0,01 | 47 | 0,06 |
| Problema etiqueta | 79 | 0,12 | 23 | 0,04 | 46 | 0,07 | 39 | 0,04 | 31 | 0,04 | 12 | 0,02 | 10 | 0,01 |
| Otras causas | 39 | 0,06 | 20 | 0,03 | 58 | 0,08 | 23 | 0,03 | 23 | 0,03 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Total rechazadas | 467 | 0,72 | 321 | 0,57 | 499 | 0,72 | 422 | 0,46 | 331 | 0,42 | 325 | 0,46 | 209 | 0,28 |
| % medio de rechazo | 1,11% | | 0,87% | | 0,82% | | 0,70% | | 0,44% | | 0,64% | | 0,29% | |
| Total enviadas | 65285 | | 56236 | | 69531 | | 91931 | | 78760 | | 70373 | | 75344 | |

Conclusiones: El estudio de las causas de rechazo de las unidades de plasma enviadas a fraccionamiento industrial ha permitido a lo largo de estos años realizar benchmarking e implementar medidas con el fin de reducir el porcentaje de rechazo de las mismas, incidiendo de forma especial en aquellas causas de mayor prevalencia. Puede observarse una disminución de las unidades rotas (la principal causas de rechazo de unidades de plasma en el CVTTH) a lo largo de estos años. De igual forma, se observa una disminución del porcentaje de rechazo en el resto de causas, siendo de especial importancia las unidades no certificadas, aquellas que presentan un segmento insuficiente y aquellas rechazadas por otras causas. A lo largo de estos últimos 7 años puede observarse un aumento en el número total de unidades de plasma enviadas a fraccionamiento. No obstante, hemos reducido el porcentaje de unidades rechazadas de

un 0.72% a un 0.28% situándonos anualmente por debajo del porcentaje de rechazo medio estatal. Todo ello conlleva a una optimización y aprovechamiento del plasma de nuestros donantes y a acercarnos un poco más a la autosuficiencia de hemoderivados plasmáticos.

PC-335

LA IMPORTANCIA DE LA DONACIÓN DE PLASMA: PRIMERA DONACIÓN MASIVA A NIVEL NACIONAL REALIZADA POR CRTS DE GRANADA-ALMERÍA

Morente Constantín Estefanía¹, López Berrio Antonio², Romero García Pablo³, García Ruiz María Almudena¹, Hernández Vidaña María Adoración², García Bautista Jesús Alejo¹, Fernández Montoya Antonio², Jurado Chacón Manuel¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario Universitario de Granada, ²Centro Regional de Transfusión Sanguínea de Granada-Almería, ³Complejo Asistencial de Soria

Introducción: Los niveles de autosuficiencia en hemoderivados destinados a la transfusión sanguínea en Andalucía nos obligan a replantear el tipo de donación en los donantes altruistas de nuestra comunidad. Somos autosuficientes y cubrimos las necesidades del fraccionamiento primario (hematíes, plaquetas, leucocitos), mientras que el resto de hemoderivados, como factor VIII, factor IX, albúmina, inmunoglobulinas intravenosas, antitrombina III y alfa-1-antitripsina siguen siendo un reto de la hemoterapia andaluza. Con este fin, la red transfusional de Andalucía se propone, mediante una campaña de plasmaféresis a nivel autonómico, aumentar la obtención de plasma para el fraccionamiento industrial.

Tabla 1.

| | |
|---------------|---|
| En EE.UU. | 26.1 M litros |
| Plasmaféresis | 24.1 M litros |
| En Europa | 7.9 M litros |
| Plasmaféresis | 3.9 M litros |
| En España | 0.43 M litros |
| Plasmaféresis | <4%. Dependencia EE.UU. >50% plasma. |

Métodos: Las acciones para mejorar el nivel de autosuficiencia en los componentes plasmáticos comprenden el aumento de las donaciones, la optimización de la obtención del plasma en los procesos de separación de sangre total, la racionalización del uso de los hemoderivados, la optimización de las entregas rechazadas por la industria, el aumento de los rendimientos por parte de la industria y establecer los programas específicos de plasmaféresis. Para este último objetivo, se ha diseñado una campaña de plasmaféresis en la comunidad autónoma andaluza que tiene como objetivo aumentar el plasma disponible para fraccionamiento industrial hasta 75000 litros. El diseño de la campaña comprende elegir de 5 a 10 colectas de más de 100 donantes que se repitan cuatro o más veces al año en cada provincia, con el objeto de obtener 30 plasmaféresis en cada una. Las 7800 plasmaféresis sumadas a los litros de plasma enviados en el año 2015 podrían completar el objetivo total. El CRTS de Granada-Almería ha iniciado esta campaña organizado este año 2016 una colecta extraordinaria, a lo largo de todo un día, exclusivamente de plasma, solicitando mediante carta la donación a donantes conocidos de plasma. Se emplearon 21 máquinas de plasmaféresis, solicitándose algunas de las mismas a otros centros de donación de España (Sevilla y Barcelona). Hubo un total de 109 donaciones, 107 de donantes conocidos (62 hombres y 45 mujeres) y 2 de nuevos donantes (1 hombre y una mujer). El mayor número de donaciones entre los hombres se produjo en el grupo de edad comprendido entre los 41 y los 50 años, mientras que en las mujeres tuvo lugar en el grupo de edad de los 51 y los 60 años. En cuanto a las donaciones por grupo, la mayoría fueron del grupo A+, seguido de O+, A-, B+, AB+, O-, AB- y B- (éstos 2 últimos grupos con un solo donante cada uno), en este orden. De cada 42 bolsas de plasma de

+/- 200 mL se obtienen 21 viales de albúmina, 1.3 viales de factor VIII, 3 viales de IGIV, 1 vial de A1P1 y 1 vial de FIX.

Conclusiones: El aumento de la disponibilidad de componentes plasmáticos procedentes de plasma de donantes altruistas es un indicativo importante de mejora en la seguridad transfusional. El fraccionamiento industrial del plasma procedente de donaciones altruistas y gestionado su fraccionamiento desde las instituciones públicas supone un mayor nivel de eficiencia económica para el sistema sanitario público. La experiencia con este tipo de campañas de promoción de la donación de plasma seobjetiva como un método eficaz de aumentar la disponibilidad de plasma para su fraccionamiento.

PC-336

USO DE PLASMAFÉRESIS TERAPÉUTICA EN PATOLOGÍA NO HEMATOLÓGICA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Varea Diaz Sara, Bengochea Casado Marisa, Mendez De Paz Guy Daniel, Serrano Maestro Alfons, Quiroz Cervantes Keina, Rodrigo Alvarez Esther, Perez De Oteya Jaime

Hm Hospitales

Introducción: La aféresis terapéutica es un procedimiento para la extracción y recambio de los diferentes componentes sanguíneos. Concretamente la plasmaféresis es utilizada para el recambio de plasma portador de productos patológicos del paciente por plasma de donante sano o por seroalbúmina según la patología. Las indicaciones aprobadas por la asociación americana de aféresis (del inglés, ASFA) se han ido incrementando con diferentes grados de recomendación. En este trabajo nos centramos en las plasmaféresis terapéuticas (PT) realizadas para indicaciones no hematológicas.

Métodos: Se han revisado de manera retrospectiva las PT realizadas en nuestro centro en el período 2014-2015. El aparato utilizado en todas ellas fue el SPECTRA OPTIA. Para esta revisión se han tenido en cuenta las indicaciones, número de procedimientos, volemias recambiadas y la respuesta a la terapia valorada por los departamentos solicitadores.

Resultados: Desde Enero de 2014 a Diciembre de 2015 en nuestro centro se realizaron 19 PT. Sólo 3 de ellas fueron por procesos hematológicos (púrpura trombótica trombocitopénica), que corresponde al 15% de la actividad, 11 para patología neurológica (57.7%), 3 de nefrología (15.5%) y el resto se correspondió con otras patologías menos comunes. Todas las indicaciones clasificadas dentro de categoría I según la ASFA en su revisión de 2013. Centrándonos en las enfermedades no hematológicas (ENH), el líquido de reposición utilizado fue la albúmina al 5% en 13 de los 14 procesos, 92.8%, el restante con PFC inactivado con amotosaleno (Enfermedad de Wegener con hemorragia alveolar, peculiaridad contemplada también como categoría I según la ASFA). Todos los procedimientos se iniciaron con 1.5 volemias, con una media de volemias procesadas de 7 (rango 1.5-9). Además, todos indicados como segunda línea de tratamiento, tras fracasar a otros fármacos como corticoides (21.3%), inmunoglobulinas (31.5%) o en combinación de ambos o con ciclofosfamida (15.5%). Las respuestas conseguidas fueron variadas, destacando que la tasa de respuestas globales fue de 57.5% (21% respuesta completa, 31.5% respuesta parcial y 5% estables) respecto del total de procedimientos realizados. La PT en las enfermedades no hematológicas consiguió rescatar a 10 de los 14 pacientes sometidos al tratamiento, lo que corresponde a 71%.

Conclusiones: El creciente uso de esta terapia en las enfermedades autoinmunes ofrece una alternativa eficaz y fácil a los pacientes. Hacen falta estudios más numerosos para variar los grados de evidencia para estandarizar el uso de la PT como primera línea de tratamiento tanto como única terapia como asociada a otros tratamientos farmacológicos.

PC-337

PLASMAFÉRESIS Y RECAMBIO TERAPÉUTICO DE OTROS COMPONENTES SANGUÍNEOS. EXPERIENCIA DE 639 PROCEDIMIENTOS DURANTE 15 AÑOS EN EL HOSPITAL DE MÓSTOLES

Latorre González Alejandra, Vilches Moreno Alba, Orbe Jaramillo Irene Alejandra, Marcheco Pupo Eriel Alexis, Gómez Vázquez María Jesús

Hospital universitario Móstoles

Introducción: El Recambio Plasmático (RP) es un procedimiento tera-

péutico que permite separar el plasma de los demás componentes celulares y reemplazar con una solución coloide (albúmina y/o plasma). Este procedimiento es una herramienta necesaria para el tratamiento de ciertas patologías que revisamos en este estudio.

Objetivos: El objetivo es describir los principales datos demográficos, las indicaciones clínicas, la distribución por categorías según las guías ASFA y las complicaciones asociadas al procedimiento. Por otro lado, determinar los niveles de ADAMST-13 al diagnóstico y tras tratamiento en los pacientes con púrpura trombopénica trombótica (PTT).

Métodos: Se han analizado de forma retrospectiva 63 pacientes sometidos a RP entre 2001-2016. Hemos realizado 639 procedimientos agrupados en 82 ciclos terapéuticos (CT), los cuales se definen como el número total de RP tanto diarios como en días alternos, pero que fueron realizados bajo un mismo proceso clínico. Se incluyeron las siguientes variables: sexo, edad, enfermedad subyacente, número de CT, tipo de aféresis, líquido infundido y complicaciones.

Tabla 1.

| | Enfermedad | Pacientes | Ciclos Terapéuticos | Tipo de Aféresis | Categoría ASFA |
|-----------------|------------------|-----------|---------------------|------------------|----------------|
| Hematológicas | PTT | 18 | 25 | RP | I |
| | SHU | 2 | 2 | RP | II/III/IV |
| | MAT | 3 | 3 | RP | II/III/IV |
| | MM.MW | | | | |
| | Hiperviscosidad | 4 | 5 | RP | I |
| | Drepanocitosis | 4 | 5 | RE | II |
| | Leucemias | 3 | 3 | DL | I/III |
| | Policitemia Vera | 1 | 1 | DP | II |
| | SUBTOTAL | 35 | 44 | | |
| | Neurología | M. Gravis | 8 | 18 | RP |
| G. Barré | | 3 | 3 | RP | I |
| Sd. Isaacs | | 1 | 1 | RP | - |
| E. Múltiple | | 2 | 2 | RP | II |
| Mielitis | | 3 | 3 | RP | II |
| SUBTOTAL | | 17 | 27 | | |
| Reumatología | LES | 2 | 2 | RP | II |
| | Crioglobulinemia | 3 | 3 | RP | I |
| | Vasculitis | 2 | 2 | RP | II |
| SUBTOTAL | 7 | 7 | | | |
| Neoplasia | MAT secundaria | 2 | 2 | RP | III |
| SUBTOTAL | 2 | 2 | | | |
| Ginecología | HELLP | 1 | 1 | RP | - |
| | Eclampsia | 1 | 1 | RP | - |
| | SUBTOTAL | 2 | 2 | | |
| TOTAL | 63 | 82 | | | |

Resultados: Nuestra serie comprende 63 pacientes, 36 mujeres (57%) y 27 hombres (43%) con una media de edad de 55 años (rango de edad 11-97 años). En los 63 pacientes utilizamos la vía central como vía de acceso y como fluido de reemplazo albúmina salvo en aquellos que sufrían PTT que se administró PFC. De forma rutinaria se aportó calcio sin magnesio ni Inmunoglobulinas. Las indicaciones más frecuentes, las encontramos en patologías hematológicas (56%) entre ellas la PTT, el MM con hiperviscosidad y la drepanocitosis con síndrome torácico sometido a recambio de hematíes. Por otro lado, hemos realizado 3 CT en 3 pacientes con Leucemia mieloide aguda, dos de ellos ante clínica de leucostasis y el tercero como profilaxis. En el caso de la Policitemia Vera se realizó depleción de plaquetas por trombocitosis con complicación hemorrágica. Entre las patologías neurológicas (27%) destacan la Miastenia Gravis, seguida de la enfermedad de Guillain-Barré. Entre otras patologías destacamos procesos reumatológicos (11%), oncológicos (3%) referentes a dos cuadros de anemia microangiopática que inicialmente se catalogó de PTT. Por último se describen dos procesos ginecológicos (3%) como son la eclampsia y el síndrome de HELLP. El 72% de los procedimientos se han realizado dentro de las categorías I y II de la ASFA. En cuanto a los efectos secundarios, los más frecuentes fueron la hipotensión, tetania, infecciones en relación con la vía central, hipofibrinogenemia e hipogammaglobulinemia.

Conclusiones: En nuestra experiencia, el mayor número de procedimientos se realizó en las patologías hematológicas, con una media de edad de 55 años. El 72% de los RP cumplen la categoría I y II de la ASFA y no hemos objetivado complicaciones graves durante los procedimientos. La patología con mayor incidencia es la PTT. Se realizó determinación de los niveles de ADAMST-13 al 61% de los pacientes al diagnóstico (todos con niveles <5%) y al 33% durante el seguimiento. En conclusión debemos incidir en la determinación de los niveles de ADAMST-13 en todos pacientes ante la sospecha de PTT.

PC-338

EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL UNIVERSITARIO EN LA REALIZACIÓN DE RECAMBIO DE GLÓBULOS ROJOS COMO TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES DE LA ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

De Soto Álvarez Teresa, Hernández Maraver Dolores, Morado Arias Marta, Sánchez Vadillo Irene, Reguera Ortega Juan Luis, Meijón Ortigueira María del Mar, Viejo Llorente Aurora, Jiménez Yuste Víctor
Hospital Universitario La Paz

Introducción: Los signos cardinales de la anemia de células falciformes son la anemia hemolítica y las crisis vasooclusivas. Existen diversos tratamientos convencionales (sangrías y transfusión de sangre), con resultados dudosos, pero el recambio de glóbulos rojos permite reducir rápidamente el porcentaje de HbS y controlar los síntomas al sustituir los hematíes anormales por sanos. En las guías ASFA existen diversas categorías y grados de recomendación en cuanto al uso de este tratamiento según la clínica. Revisamos una serie de 7 casos de anemia de células falciformes tratados en nuestro hospital con recambio de hematíes.

Objetivos: 1. Evaluar la eficacia y evolución clínica de los pacientes en los que se ha hecho recambio en función de las indicaciones del mismo. 2. Describir tolerancia, seguridad y posibles efectos adversos derivados de este tratamiento (formación de aloanticuerpos, sobrecarga férrica y sobrecarga de volumen).

Métodos: Hemos analizado los datos de 7 pacientes entre 12 y 36 años (mediana 19), con anemia de células falciformes que presentaron complicaciones agudas (1 síndrome torácico agudo y 2 crisis vasooclusivas en gestantes) o crónicas (2 priapismos y 2 cirugías programadas) a los que se ha realizado recambios en una o varias ocasiones. Se ha utilizado el sistema de aféresis Spectra Optia® ajustando la FCR (fracción de células residuales) en función del% de HbS previa y deseada. (Tabla 1).

Tabla 1.

| PTE | Edad | Sexo | HbS | Nº | Causa | Recomendación + Categoría | Indicación |
|-----|------|------|-----|----|----------------------------|---------------------------|------------|
| 1 | 19 | F | SS | 1 | Cr. vasooclusiva+gestación | 2C y III | Programada |
| 2 | 36 | F | SS | 1 | Cr. vasooclusiva+gestación | 2C y III | Programada |
| 3 | 19 | F | SS | 1 | Prequirúrgico | 2ª y III | Programada |
| 4 | 32 | F | SS | 1 | Síndrome torácico agudo | 1C y II | Urgente |
| 5 | 22 | M | SC | 1 | Priapismo | 2C y III | Programada |
| 6 | 12 | F | SS | 1 | Prequirúrgico | 2ª y III | Programada |
| 7 | 15 | M | SS | 3 | Priapismo | 2C y III | Programada |

Resultados: Se han realizado 9 recambios de glóbulos rojos. En todos los pacientes se ha realizado el fenotipo eritrocitario y se han seleccionado concentrados de hematíes fenotipo-compatible a excepción del único caso urgente. La HbS media inicial fue 52,95% (32.45-99%), y la HbS final 27,63% (15.86-55%). El procedimiento fue bien tolerado, no hubo datos de sobrecarga férrica ni de volumen en ningún caso y tan sólo se identificó un anticuerpo de especificidad anti-M durante la gestación.

Conclusiones: 1. El recambio de hematíes en la anemia de células falciformes es un procedimiento eficaz en el tratamiento y prevención de las complicaciones derivadas de esta enfermedad, incluso las que no son reconocidas como categoría I de la ASFA. 2. Se obtiene de forma segura una rápida disminución del porcentaje de HbS. La tolerancia en nuestra serie ha sido excelente y no hemos objetivado complicaciones.

PC-339

DETECCIÓN DE DONANTES DE SANGRE CON RASGO FALCIFORME

Martinez Millán Diana Cristina¹, Ortiz de Salazar Martínez Mabel¹, Giménez Richarte Ángel¹, Martínez Pons Patricia², Larrea González Luis Roberto², Cristina Arbona Castaño²

¹Centro de Transfusión de Alicante, ²Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana

Introducción: El rasgo falciforme o drepanocítico (individuos heterocigotos o portadores de HbS), es un estado de portador benigno y asintomático, con parámetros eritroides (hemoglobina, índices corpusculares, reticulocitos) normales. Son sujetos no anémicos, que no necesitan tratamiento ni restricciones ocupacionales, y por ello en muchos casos el sujeto no está diagnosticado. La prevalencia de anemia y rasgo falciforme es mayor en África Sub-sahariana y regiones del sur del Medite-

rráneo, así como en regiones del centro- y sudamérica, superponiéndose a las zonas de distribución de malaria, por la parcial resistencia que otorgan frente a la infección. Sin anemia y con el desconocimiento de la situación de portador, estos sujetos son susceptibles de ser aceptados como donantes de sangre. Aunque los estudios son escasos, no se han descrito efectos secundarios relevantes de tipo vaso-oclusivo en pacientes que reciben este tipo de sangre, pero sí que puede suponer un riesgo para el donante y un problema a la hora de aplicar filtros desleucotizadores a los concentrados de hematíes (CH) procedentes de estos donantes, por obstrucción de los mismos. ¿Sería por tanto necesaria la realización de pruebas adicionales en donantes seleccionados?

Objetivos: Diagnosticar o descartar el rasgo falciforme en donantes cuyo filtro desleucotizador del concentrado de hematíes se obstruye durante el procesamiento.

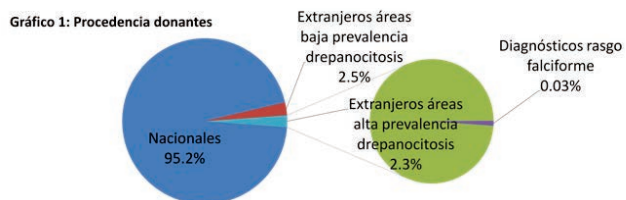


Figura 1.

Tabla 1. Resultados de la electroforesis de hemoglobina de los casos.

| DONANTE | Hb A2 (%) | Hb F (%) | Hb S (%) |
|-----------------------|-----------|----------|----------|
| 1 - Marruecos - Varón | 3.6 | < 0.8 | 37.7 |
| 2 - Malí - Varón | 3.8 | < 0.8 | 38.9 |
| 3 - Marruecos - Mujer | 3.8 | < 0.8 | 36.1 |

Métodos: Por un periodo de 2 meses, desde el 2 de Enero al 1 de Marzo de 2016, ambos incluidos, se ha realizado en los donantes de sangre del Centro de Transfusión de Alicante (CTA), estudio diagnóstico de rasgo falciforme con electroforesis de hemoglobina a los concentrados de hematíes en que se ha producido obstrucción del filtro desleucotizador, y que procedían de donantes extranjeros.

Resultados: En el periodo descrito ha habido un total de 9895 donaciones alogénicas en el CTA, siendo 478 (4.8%) donaciones procedentes de donantes extranjeros. De éstos, 231 procedían de países con mayor prevalencia de drepanocitosis (48.3% de los extranjeros, 2.3% del total de donaciones). Gráfico 1. En este periodo ha habido 3 obstrucciones de filtro en CH procedentes de donantes extranjeros (1.3% de las donaciones procedentes de extranjeros de países de mayor prevalencia), y los 3 resultaron ser portadores de rasgo falciforme (Tabla 1). En ninguno de los casos se han notificado reacciones adversas en el donante tras la donación.

Conclusiones: Aunque a día de hoy en el CTA el porcentaje de donantes procedentes de países con alta prevalencia de ciertas hemoglobinopatías (como el rasgo falciforme) es bajo, los flujos migratorios desde éstos países son importantes, y hay que hacer frente a nuevas situaciones, como en su día sucedió con la malaria. La electroforesis de hemoglobina es una técnica rápida y fácil de interpretar, que podría añadirse para la detección de ésta y otras hemoglobinopatías en donantes seleccionados.

PC-340

INTERFERENCIAS EN EL ESCRUTINIO DE ANTICUERPOS IRREGULARES EN 4 PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE TRATADOS CON DARATUMUMAB

García Ramírez Patricia, Olcoz Montserrat, Alvarellos Montserrat, Montoya M^a Cruz, Millacoy Pamela, Arguiñano Jose María, Sánchez M^a Piva, Zalba Saioa, Aznar M^a Victoria, Antelo M^a Luisa, Ezpeleta Itziar

Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Navarra

Introducción: El daratumumab (DARA) es un anticuerpo monoclonal humano con actividad terapéutica, dirigido frente al antígeno CD38, que

habitualmente es expresado por las células plasmáticas del mieloma múltiple (MM). El CD38 también se expresa en hematíes normales y por ello el DARA puede unirse a ellos interfiriendo en el escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) y en la prueba cruzada (PC). Esta interferencia se manifiesta como una panaglutinación inespecífica frente a todos los reactivos comerciales que contienen hematíes y frente a muestras de concentrados de hematíes, incluso procedentes de donantes isofenotipo. Este fenómeno puede dificultar los estudios de compatibilidad pretransfusional. Los hematíes de sangre de cordón umbilical expresan menos CD38 y por ello la unión con Daratumumab es más débil o inexistente.

Métodos: Se han recopilado los resultados de los test inmunohematológicos realizados en nuestro laboratorio de hemoterapia a pacientes en tratamiento con DARA. Según nuestro protocolo habitual, se realiza grupo y EAI a todas las muestras pretransfusionales. Para ello se dispone de analizadores automatizados tipo Autovue de Ortho[®] y se emplean tarjetas poliespecíficas que se procesan en fase de coombs y en un medio de baja fuerza iónica (LISS) y/o en medio enzimático. En el caso de los pacientes tratados con DARA con resultado positivo, se repitió el EAI con tarjetas de gel de Biorad[®] y se realizó específicamente la PC empleando hematíes de cordón (Biorad[®]).

Figura 1. Pruebas cruzadas con 3 muestras de hematíes de cordón umbilical compatibles ABO con resultado negativo en 2 pacientes.

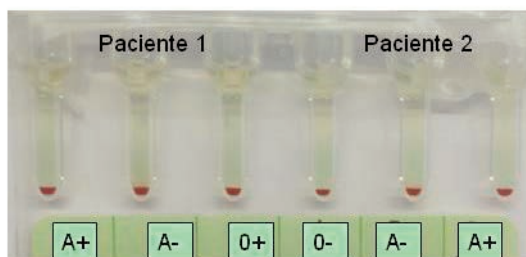


Figura 1.

Tabla 1. Resultados de la electroforesis de hemoglobina de los casos.

Tabla 1. Características

| | Paciente 1 | Paciente 2 | Paciente 3 | Paciente 4 |
|--------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Sexo | Mujer | Varón | Varón | Varón |
| Edad | 83 | 76 | 62 | 64 |
| Grupo sanguíneo | A+ | A+ | A+ | A+ |
| Línea de tratamiento | 3 ^o línea | 4 ^o línea | 3 ^o línea | 2 ^o línea |
| Última transfusión | 22/03/2016 | 07/03/2016 | 17/03/2015 | 19/08/2013 |
| EAI previo | Negativo | Negativo | Negativo | Negativo |
| Días desde el inicio del tratamiento | 43 | 36 | 488 | 53 |
| EAI actual | 2+ | 2+ | 1+ | 1+ |
| Test de antiglobulina directo | Negativo | Negativo | Negativo | Negativo |

Resultados: Evaluamos 4 pacientes diagnosticados de MM, tres hombres y una mujer, todos ellos tratados con DARA dentro de ensayos clínicos. En tres casos DARA se asoció a carfilzomib y dexametasona y en el otro a lenalidomida y dexametasona. El EAI previo al tratamiento con DARA había sido negativo en todos. (Tabla 1). Tras una mediana de 48 días desde el inicio del tratamiento, el EAI realizado en tarjeta en medio "LISS-Coombs" fue moderadamente positivo (1-2+) y negativo con hematíes tratados con enzimas (ficina). En el panel de identificación de anticuerpos irregulares (panel de 11 células Ortho[®]) se observó una panreactividad, siendo el test de antiglobulina directo negativo en todos los casos. Las PC de estos pacientes realizadas en tarjeta frente a diferentes bolsas isofenotipo fueron incompatibles (autocontrol negativo). Las PC utilizando muestras de sangre de cordón ABO compatible, han sido reiteradamente negativas en todos los casos. (Figura 1). Los dos pacientes que requirieron transfusión recibieron unidades isofenotipo sin experimentar ningún tipo de reacción postransfusional y con un buen rendimiento.

Conclusiones: El tratamiento con DARA ocasiona interferencias en el estudio inmunohematológico y dificulta la búsqueda de unidades de san-

gre compatibles. El uso de paneles de hematíes tipados de sangre de cordón podría ser una alternativa útil. Dada la alta frecuencia con que los pacientes con MM presentan anemia, sería deseable notificar al Servicio de Transfusión qué pacientes serán tratados con DARA para determinar su fenotipo eritrocitario con anterioridad. En caso de precisar transfusión, es recomendable seleccionar unidades que respeten el fenotipo eritrocitario del paciente frente a los sistemas antigénicos más inmunógenos, reduciendo el riesgo de aloinmunización y agilizando el proceso transfusional.

PC-341
EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO DE LA IDENTIFICACIÓN Y TITULACIÓN DE ANTICUERPOS DE FORMA AUTOMATIZADA

García Ruiz María Almudena¹, Morente Constantín Estefanía¹, Romero García Pablo², Pérez Zenni Francisco Javier¹, Hernández Mohedo Francisca¹, Jurado Chacón Manuel¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Granada, ²Complejo Asistencial de Soria

Introducción: La actuación eficiente de un Servicio de Transfusión requiere una compleja interrelación entre las áreas clínicas y técnicas, así como la adecuada gestión de los recursos humanos y materiales. Es necesario encontrar nuevas formas de trabajo que permitan optimizar la carga de trabajo. La implantación de un sistema totalmente automatizado permite mejorar la capacidad para obtener resultados precisos y eficacia operativa. El Analizador ORTHO VISION™ ha sido desarrollado para cubrir las necesidades exclusivas de los laboratorios de inmunohematología, mediante las ventajas patentadas de Responsive Automation, lo que supone un enfoque transformador de la medicina transfusional, ya que aúna tecnologías de monitorización y flujo de trabajo. Nuestro objetivo es validar el sistema de identificación de anticuerpos y la titulación de los mismos de forma totalmente automatizada mediante diluciones seriadas realizadas en el analizador ORTHO VISION™, comparándolo con el método tradicional de diluciones en tubo.

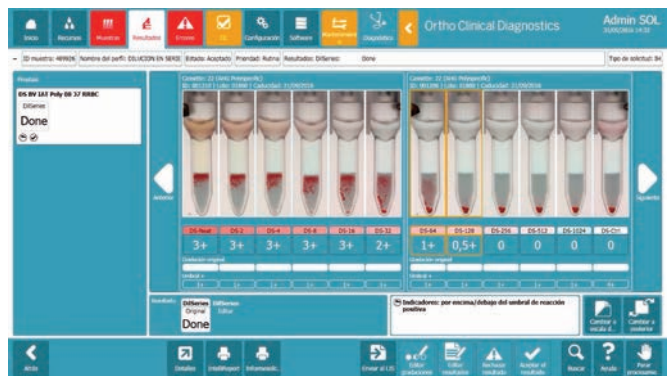


Figura 1.

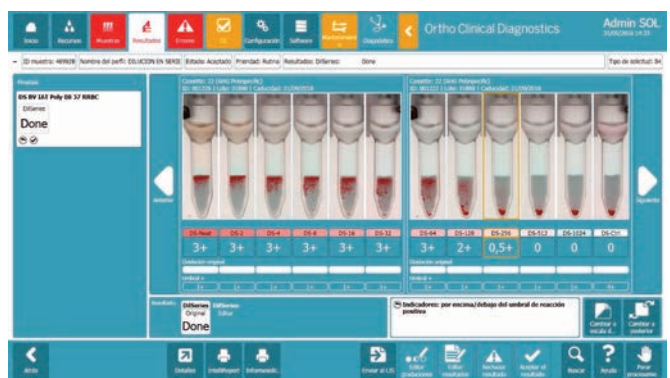


Figura 2.

Métodos: Realizamos la investigación en 25 muestras con escrutinio de anticuerpos irregulares positivo y procedemos a la identificación de los anticuerpos mediante 2 paneles Ortho Clínical Diagnostics realizados

en tarjetas Poly de forma automatizada. Una vez identificados, se realiza su titulación mediante diluciones seriadas en el equipo en tarjetas Poly y paralelamente diluciones seriadas en tubo comparando los resultados de ambos métodos. Imagen 1 y 2.

Resultados: Se realiza la identificación de 25 anticuerpos. Las titulaciones variaron entre 1/2 y 1/1024. Los resultados emitidos en el analizador variaron de +/- 1 a 2 desviaciones estándar respecto a los resultados obtenidos mediante el método manual dado que el método en tarjeta ofrece mayor sensibilidad. Tabla 1.

Tabla 1.

| Anticuerpo | Ortho Vision | Tubo | Anticuerpo | Ortho Vision | Tubo |
|------------|--------------|--------|------------|--------------|-------|
| Anti-D | 1/4 | 1/2 | Anti-E | 1/4 | 1/2 |
| Anti-K | 1/1024 | 1/256 | Anti-E | 1/2 | 1/2 |
| Anti-D | 1/8 | 1/4 | Anti-E | 1/8 | 1/4 |
| Anti-D | 1/128 | 1/64 | Anti-D | 1/4 | 1/4 |
| Anti-S | 1/16 | 1/4 | Anti-D | 1/4 | 1/2 |
| Anti-D | 1/250 | 1/128 | Anti-D | 1/8 | 1/4 |
| Anti-M | 1/8 | 1/4 | Anti-K | 1/32 | 1/16 |
| Anti-K | 1/16 | 1/8 | Anti-K | 1/16 | 1/8 |
| Anti-M | 1/8 | 1/2 | Anti-M | 1/4 | 1/2 |
| Anti-K | 1/1024 | 1/1024 | Anti-S | 1/32 | 1/16 |
| Anti-c | 1/4 | 1/2 | Anti-E | 1/8 | 1/4 |
| Anti-M | 1/2 | 1/2 | Anti-K | 1/256 | 1/128 |
| Anti-M | 1/4 | 1/2 | | | |

Conclusiones: El Analizador automatiza una gama completa de pruebas de inmunohematología, incluidos paneles de células y diluciones seriadas para los estudios de titulación de anticuerpos, lo cual ayuda a eliminar las pruebas manuales, incluso las especializadas; además permite dejar registro en el equipo de los resultados, incluyendo la imagen de las diluciones seriadas en las tarjetas y documentar todo el proceso analítico, gracias a los informes proporcionados por su tecnología patentada Intellicheck®, de cada una de las muestras, lo que supone una mejora importante en el seguimiento en un grupo de interés especial, como son las gestantes sensibilizadas. Un sistema totalmente automatizado que permite estandarizar todo el menú de pruebas en una única plataforma, junto con la incorporación al equipo de mayor número de parámetros antes elaborados de forma manual (más laboriosos y lentos) permite la optimización de los recursos humanos, y el reparto de la actividad. La conexión del equipo con nuestro sistema informático del servicio de transfusión (Milenio), integrado en la historia clínica digital, permite la gestión integral de la muestra, resultados analíticos, gestión postanalítica, y el registro completo en la historia clínica del paciente (trazabilidad completa).

PC-342
IDENTIFICACION DE ANTICUERPOS IRREGULARES EN GESTANTES ALOINMUNIZADAS, EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Pedraza N Alexandra¹, García Roa María², Saez Serrano María Isabel¹, Martín María Paz¹, Sanchez Noboa Lorena¹, Vicente Ayuso Carmen¹, Velazco Cueto Adhemar¹, Bobes Fernandez Alejandro¹, Trelles Martinez Roberto¹, Gonzalez Salinas Ana María¹, Ibarra Morales María Mayumi¹, Martinez Martinez Rafael¹

¹Hospital Clínico San Carlos, ²Hospita Clínico San Carlos

Introducción: La administración profiláctica de gammaglobulina anti-D ha disminuido la incidencia de la enfermedad hemolítica del feto y recién nacido (EHFRN) por anti-D en las gestantes Rh-negativas. El escrutinio sistemático de anticuerpos irregulares en el primer y tercer trimestre de la gestación identifica la presencia de AI con y sin trascendencia gestacional, que a veces nos obliga a hacer un seguimiento inmunohematológico.

Objetivos: Realizar un análisis descriptivo de los EAI positivos de las madres del Área 7 pertenecientes al Hospital Clínico San Carlos entre los años 2012 a 2015, estudiando su incidencia, su especificidad, su frecuencia relativa y su relevancia clínica. Además describir el porcentaje de anticuerpos identificados a partir de un resultado muy débilmente positivo.

Métodos: De un total de 19.712 gestantes estudiadas los últimos 4 años, se revisaron 108 informes con EAI positivos en tarjeta de Ortho, recogiendo los datos referentes al grupo sanguíneo, antecedentes transfusio-

nales y gestacionales, grado de positividad del escrutinio (incluyendo aglutinaciones mayor o iguales a 0.5), especificidad del anticuerpo identificado y relevancia clínica.

Tabla 1.

| Anticuerpos irregulares en HCSC entre 2012-2015 | |
|---|------------|
| Tipo de anticuerpo | Incidencia |
| Anti-D | 45% (48) |
| Anti-M | 13% (14) |
| Anti-Le a | 13% (14) |
| Anti-K | 6.5% (7) |
| Anti-Jka | 4.6% (5) |
| Indeterminados | 3.7% (4) |
| Anti-E | 3.7% (4) |
| Crioglobulinas | 3.7% (4) |
| Anti-Lu a | 1.9% (2) |
| Anti-c | 1.9% (2) |
| Anti-S | 1.9% (2) |
| Anti-Le b | 0.9% (1) |
| Anti-Chi | 0.9% (1) |

Resultados: La proporción de gestantes con EAI positivos fue del 0,54%. De estas el 18.5% (20) habían sido transfundidas y el 26% (28) eran madres primigestantes. Las proporciones de AI encontradas se describen en la tabla 1. El anticuerpo más frecuentemente identificado fue el Anti-D (45%), de estos sólo 3 casos (8.4%) se correspondían con un anti-D inmune, precisando seguimiento durante el embarazo y los 39 restantes (91.6%) se trataban de anti-D pasivos tras inmunoprofilaxis. De los 60 casos con anticuerpos irregulares no Anti-D (55%), un 18.5% se relacionaron con EHFRN, siendo los más frecuentes el anti K, anti Jka y anti E, todos ellos mantuvieron un título estable y no presentaron complicaciones hemolíticas perinatales. Se determinaron además 18 (16.6%) EAI débilmente positivos, que se correspondieron con 6 Anti-D pasivos, 2 Anti-M, 4 Anti-Lea, 2 anti-Jka, 1 Anti-CW, 1 anti-E, 1 crioglobulina, y 2 sin especificidad. Sólo 3 gestantes precisaron seguimiento por riesgo de EHFRN.

Conclusiones: La frecuencia de isoimmunización por anti-D registrada en nuestro centro en los 4 últimos años (0.01%) es inferior a la descrita por última vez en España en 2010 (0.1%). Es fundamental insistir en la correcta solicitud del screening gestacional, ya que un EAI positivo tras la administración profiláctica de gammaglobulina además de simular una falsa isoimmunización, condiciona un mal uso de los recursos hospitalarios. Es importante profundizar en el estudio inmunohematológico de las gestantes con grados débiles de aglutinación en el screening, ya que hemos identificado especificidades relacionadas con la EHFRN.

PC-343

ALOINMUNIZACION EN GESTANTES EN COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEON. REGISTRO DE LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS

Vidan Estevez Julia, Rondon Filomeno, Ahmadi Abdolah, De La Puente Ana, Cecchini Carlos, Quiñones Jose, Rodriguez-Garcia Jose Antonio

Hospital De Leon

Introducción: El riesgo de presentación de Enfermedad Hemolítica del Feto-Recién Nacido (EHFRN) implica un control y seguimiento exhaustivo de las gestantes para detectar isoimmunización materna fetal, debido a la elevada morbimortalidad perinatal que conlleva. En la práctica clínica diaria, la estrategia preventiva será fundamental para detectar pacientes de alto riesgo. Presentamos la experiencia en pacientes gestantes de nuestra población de referencia, en las que se ha detectado aloinmunización.

Objetivos: Se pretende disponer de información obtenida desde la consulta de banco de sangre de pacientes embarazadas sensibilizadas e identificar los anticuerpos asociados a afectación fetal severa. Con ello también es posible tener datos sobre los aloanticuerpos más frecuentemente identificados en nuestro hospital.

Métodos: Entre 2010 y 2015 se han estudiado de forma observacional y prospectiva las gestantes del área asistencial de León con una población de aproximadamente 350.000 habitantes. A toda gestante se le realizó el Grupo ABO y RH(D) junto al escrutinio de anticuerpos eritrocitarios irregulares (EAI) o Coombs indirecto en el primer trimestre del embarazo. En las pacientes con resultados positivos se procedió a citarlas en

consulta del banco de sangre para hacer historia clínica de antecedentes obstétricos y transfusionales e investigar la especificidad del anticuerpo. Una vez identificado el anticuerpo problema y determinado el riesgo de EHFRN, realizamos titulaciones seriadas del anticuerpo a la vez que derivamos a las gestantes a la consulta de fisiopatología fetal donde con ecografía-doppler se buscaban signos indirectos de anemia fetal, signos precoces de hidrops y determinación del pico sistólico de velocidad en la arteria cerebral media.

Resultados: De las 17.032 gestantes estudiadas en nuestro Hospital, un total de 50 resultaron sensibilizadas, con una incidencia del 2,9%. Durante la gestación se realizó grupo, Rh y estudio seriado de Coombs indirecto; en el momento del parto, grupo, Rh, Coombs indirecto en la madre y Coombs directo del recién nacido. Los aloanticuerpos detectados en las gestantes fueron los que se muestran a continuación en la tabla 1. De las que presentaron EAI positivo 45 (90%) fueron españolas y 5 (10%) extranjeras. Múltiparas 36 (72%), primíparas 14 (28%) y 1 (2%) presentó antecedente transfusional conocido (anti-Jka como anticuerpo implicado). De las 10 inmunizaciones anti-D a 7 (70%) no se les había administrado gammaglobulina tras parto previo de recién nacido Rh Positivo, otras 3 (30%) fueron vacunadas perfectamente, pero se inmunizaron.

Tabla 1. Anticuerpos en embarazadas.

| Anticuerpos | Año | | | | | | |
|-------------|------|------|------|------|------|------|-----------|
| | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | |
| Anti-M | 0 | 0 | 2 | 4 | 2 | 3 | 11 (22%) |
| Anti-D | 0 | 0 | 2 | 3 | 3 | 1 | 9 (18%) |
| Anti-Jka | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 5 (10%) |
| Anti-E | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 1 | 4 (8%) |
| Anti-Lea | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 4 (8%) |
| Anti-Cw | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 4 (8%) |
| Anti-K | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 (6%) |
| Anti-E+c | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 (4%) |
| Anti-c | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2%) |
| Anti-Leb | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2%) |
| Anti-N | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2%) |
| Anti-Fyb | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 (2%) |
| Anti-Jra | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 (2%) |
| Anti-D+C | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 (2%) |
| Anti-c+Fyb | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 (2%) |
| Anti-P1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 (2%) |
| Total | 8 | 1 | 7 | 14 | 8 | 12 | 50 (100%) |

Conclusiones: La EHFRN es una enfermedad vigente a pesar del menor número de aloinmunizaciones con la administración de gammaglobulina anti-D. En nuestra área de referencia nos llama la atención que existe una alta frecuencia del anti-D (20%), a pesar de la profilaxis con gammaglobulina anti-D, lo cual puede ser debido a dosis insuficientes de vacuna o a omisiones en la administración. Debemos continuar transfundiendo sangre fenotipo Rh y Kell compatible a aquellas mujeres en edad fértil que lo precisen, para intentar evitar la aloinmunización debida a esta causa. En embarazadas inmunizadas es importante la coordinación multidisciplinar con el servicio de obstetricia primero y el de neonatología después para establecer de forma temprana un tratamiento prenatal que asegure la supervivencia y ausencia de afectación del niño.

PC-344

RESULTADO DE LA EFICACIA DE PREVENCIÓN DE LA ALOINMUNIZACIÓN EN POBLACIÓN DE RIESGO: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

García Ruiz María Almudena, Morente Constantín Estefanía, Romero García Pablo, Garrido Collado María Pilar, Pérez Zenni Francisco Javier, Hernández Mohedo Francisca, Jurado Chacón Manuel

Complejo Hospitalario Universitario de Granada

Introducción: El antígeno Rh (D) es el más inmunogénico, sin embargo, hay que tener en cuenta otros antígenos que también se han implicado en el desarrollo de la enfermedad Rh (CcEe), Kell, Jk, Fy, Ss, entre otros. Los servicios de transfusión deben realizar un esfuerzo para evitar la aloinmunización en las mujeres en edad fértil (desde el nacimiento hasta la edad de 45-55 años), en la medida de lo posible, así como en pacientes con requerimientos transfusionales crónicos. Pretendemos analizar los resultados de los incidentes relacionados con la transfusión comunicados

al sistema de HV y valorar la eficacia tras implantar en nuestro centro en 2014 la prevención de la aloinmunización en mujeres en edad fértil (mujer <50 años) y en niñas, y pacientes con hemoglobinopatías, mediante la transfusión de unidades de concentrados de hematíes de igual fenotipo Rh-Kell.

Tabla 1.

| AÑOS | HOMBRES | MUJERES | ANTICUERPOS | CH TRANSFUNDIDOS |
|------|---------|---------|-------------|------------------|
| 2012 | 9 | 18 | 27 | 15.838 |
| 2013 | 7 | 20 | 27 | 15.998 |
| 2014 | 16 | 24 | 40 | 15.923 |
| 2015 | 2 | 11 | 15 | 16.556 |

Tabla 2.

| Anticuerpos | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|-------------|------|------|------|------|
| Anti-D | 5 | 2 | 4 | 3 |
| Anti - K | 8 | 9 | 7 | 2 |
| Anti - k | 1 | | 1 | |
| Anti - E | 4 | 4 | 12 | 2 |
| Anti - e | | | 2 | |
| Anti - Fya | 1 | 3 | 1 | 2 |
| Anti - C | 3 | 1 | 1 | 3 |
| Anti - c | 2 | 1 | 5 | |
| Anti - JKa | | 3 | 2 | 2 |
| Anti - M | 1 | | | |
| Anti - Lea | 1 | 1 | 2 | |
| Anti - Leb | | | | 1 |
| Anti - Kpa | | | 1 | |
| Anti - S | | | 1 | |
| Anti - Lua | | 2 | | |
| Anti - Jkb | 1 | 1 | 1 | |

Tabla 3.

| AÑO | ESTATAL | AUTONÓMICO | NUESTRO CENTRO |
|------|--------------|--------------|----------------|
| 2007 | 24 | 0 | 0 |
| 2008 | 43 | 0 | 0 |
| 2009 | 85 | 0 | 0 |
| 2010 | 216 | 74 | 0 |
| 2011 | 208 | 105 | 0 |
| 2012 | 273 | 144 | 27 |
| 2013 | 530 | 239 | 27 |
| 2014 | 1039 | 238 | 40 |
| 2015 | No publicado | No publicado | 15 |

Métodos: De la base de datos del sistema informático milenio (Horus) del Servicio de Transfusión de nuestro centro hemos obtenido los anticuerpos (Ac) identificados entre los años 2012 a 2015. Hemos evaluado la historia transfusional previa y hemos seleccionado los incidentes notificados al sistema de HV con imputabilidad 3. Los Incidentes por aloinmunización en nuestro centro comunicados al sistema de HV desde 2012 al 2015 han sido: En 2012 hubo 27 casos, 18 corresponden a mujeres y 9 a hombres, mientras que en 2013 han sido 20 y 7 respectivamente. En 2014, hubo 40 casos, 24 mujeres y 16 hombres. En 2015 se identificaron 15 anticuerpos en 13 receptores, dado que 2 pacientes tenían 2 Ac, se trataba de 11 mujeres de edades entre 66 y 88 años y 2 hombres de 47 y 88 años. En cuanto a la actividad transfusional se registró un total de 15.838 concentrados de hematíes (CH) transfundidos en 2012, 15.998 en 2013, 15.923 en 2014 y 16.556 en 2015. Tabla 1.

Resultados: Se han registrado 27 casos de aloinmunización con imputabilidad 3 en el año 2012, 27 casos en 2013, 40 casos en 2014 y 15 casos en 2015. Los anticuerpos identificados están identificados en la tabla 2.

Conclusiones: Nuestros resultados reflejan el éxito de esta medida, los casos de aloinmunización han descendido significativamente, muy importante en el grupo de mujeres en edad fértil, por su trascendencia en la prevención de problemas en el embarazo, en 2014 solo hubo 5 casos de aloinmunización en mujeres <50 años, y ninguno en 2015, con implantación al 100%. Los casos en 2015 fueron por transfusiones en cirugía (11 casos) y por anemia crónica ferropénica en ancianos (2 casos). Los incidentes por aloinmunización desde 2007 a 2015 no reflejan la realidad, (Tabla 3). En Andalucía hasta el año 2012 no se han notificado estos incidentes. En 2012 se registraron 144 aloinmunizaciones. En 2013 hubo 239 casos, y en 2014, 238. Los datos del 2015 no están publicados. Creemos que es necesario establecer protocolos de actuación y estrategias para mejorar la notificación de estos incidentes, y extender la prevención en los servicios y centros de transfusión, donde aún no se ha establecido.

PC-345

CARACTERIZACIÓN DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNES DIAGNOSTICADAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICO SAN CARLOS DESDE EL AÑO 2013 AL 2016

Torres Jimenez Williana M¹, Bobes Fernández Alejandro M¹, Sáez Serrano Maria Isabel¹, Martin Maria Paz², Toral Ibarra Denisse Sharon¹, Sanchez Noboa Lorena G¹, Garcia Roa Maria¹, Pedraza Alexandra¹, Vicente Ayuso Maria del Carmen¹, Velasco Cueto Pablo A¹, Ibarra Morales Mariana M¹, Gonzalez Salinas Ana¹, Trelles Martinez Roberto¹, González Fernando A¹, Bolaños Calderón Estefanía¹, Díaz Jordán Bolívar², Veramendi Susie³, Martinez Martinez Rafael B¹

¹Hospital Clínico San Carlos, ²Hospital Universitario La Paz, ³Hospital Universitario La Princesa

Introducción: La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es una enfermedad rara. Tiene una prevalencia de 17 casos/100 000. El mecanismo patogénico de la AHAI es la destrucción inmunológica de los glóbulos rojos del paciente mediada por anticuerpos dirigidos contra antígenos en la membrana de los mismos. Las AHAI pueden ser: primarias (idiopáticas) y secundarias, siendo más frecuentes las idiopáticas. Las manifestaciones clínicas de las AHAI dependen en gran medida del tipo de anticuerpo implicado y el grado de anemia.

Métodos: se han recogido los datos analíticos de un total de 22 pacientes diagnosticados de anemia hemolítica autoinmune en nuestro servicio desde el año 2013 al 2016.



Figura 1.

Resultados: analizamos un total de 22 pacientes con diagnóstico de AHAI, con una mediana de edad de 74 años (36-87 años). El 45.45% eran mujeres (10/22) y 54.5% hombres (12/22). La hemoglobina mostró valores muy variables entre pacientes (4.5-10.7g/dL) con una mediana de 7.9g/dL y así como también los reticulocitos que oscilaron entre 2.2%-27% (altos en el 100% de los casos). Todos los pacientes presentaron datos bioquímicos de hemólisis, LDH y BT alta, haptoglobina baja (90.9% de los pacientes, correspondiente a 20/22). Las AHAI secundarias fueron mas frecuentes que las idiopáticas, constituyendo una de las principales causas de las mismas las patologías hematológicas, en nuestro caso, 13 de los pacientes (59%) fueron anemias hemolíticas secundarias, de las cuales 11 (84.6%) eran patologías hematológicas (LLC 4, PTI 3, LNH del manto 1, LNHBDG 1, LNH 2) siendo mas frecuentemente asociada a LLC (4/11). En el 41% de los casos no se objetivó una pato-

logía asociada (Idiopáticas). Sólo en 1 caso se llegó al diagnóstico de la enfermedad tras el episodio de AHAI (LNH de la zona marginal). Con respecto al estudio Inmunoematológico: El EAI fue positivo en el 86.33% de los casos. El 90.9% (20/22) de los casos de las AHAI fueron por anticuerpos calientes. En un caso el episodio fue mixto (anticuerpos calientes + anticuerpos fríos). El EAI fue positivo en el 86.33% de los casos, en forma de panaglutinina. Se realizó autoadsorbido en el 63.6% de los casos para descartar la presencia de aloanticuerpos. Los resultados se resumen en la tabla 1.

Tabla 1.

| Pacientes (N=22) | Resultados |
|---------------------------------------|-------------------------|
| 1. Edad | 74 (36-87) |
| 2. Sexo | |
| Mujer | 11 (44%) |
| Hombre | 14 (56%) |
| 3. Grupo ABO | |
| A | 8 (36.36%) |
| B | 1 (2.2%) |
| AB | 4 (18.18%) |
| O | 9 (40.9%) |
| 4. Grupo Rh(D) | |
| Positivo | 20 (90.9%) |
| Negativo | 2 (9.1%) |
| 5. EAI | |
| Positivo | 19 (86.36%) |
| Negativo | 3 (13.64%) |
| 6. Hb | 7.9 g/dl(4.5-10.7 g/dl) |
| 7. Frotis de sangre periférica | Esferecitos |
| 8. Reticulocitos | 7.33% (2.2-27%) |
| 7. Bioquímica | |
| LDH | A: 22/22 (763-4000) |
| BT | A: 20/22 |
| Haptoglobina | B: 20/22 |
| 8. Idiopática | 9 (41%) |
| 9. Secundaria | 13 (59%) |
| 10. Causas de AHAI Secundaria: | |
| Hematológicas: | |
| LLC | 4 |
| AHAI asociada a PTI | 3 |
| LNH del manto | 1 |
| Linfoma de la zona marginal | 2 |
| LNHBDG | 2 |
| Otras: | |
| Hepatitis C | 1 |
| Hepatitis autoinmune | 1 |
| 11. Anticuerpos responsables: | |
| IgG + C3d | 8 |
| IgG | 12 |
| C3d | 1 |
| IgG+C3d+IgM | 1 |
| 13. Autoadsorbido | 14/22 (63.6%) |

Conclusiones: Las AHAI secundarias han sido mas frecuentes, la mayoría de estas a enfermedad hematológica, lo que puede estar condicionado por la alta sospecha, conllevando a un mayor diagnóstico. Las AHAI clínicamente más graves son generalmente por anticuerpos calientes, constituyendo la mayoría de los casos en nuestra revisión. Observamos una relación entre los niveles de hemoglobina, los datos bioquímicos de hemólisis (LDH alta, bilirrubina indirecta alta y haptoglobina baja) y los reticulocitos (a mayor grado de anemia, reticulocitos, LDH y BI mas altos, así como haptoglobina baja). Destacar que los niveles mas bajos de hemoglobina se observaron en los pacientes con LLC.

PC-346

ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE TEST DE COOMBS DIRECTO NEGATIVO: A PROPÓSITO DE UN CASO

Verdugo Cabeza de Vaca M^a Victoria, Correa Alonso M^a Angeles, Campos Alvarez Rosa, Campo Palacio Heidy Johana, Hermosín Ramos Lourdes, Raposo Puglia Jose Angel, Ordoñez Vahí Sofía, Salamanca Cuenca Araceli

Hospital del SAS de Jerez de la Frontera

Las anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI) se caracterizan por disminución de la vida media de los hematíes causada por la destrucción temprana de los mismos, mediada por autoanticuerpos contraantígenos eritrocitarios. Entre un 80 y un 90% de los casos se producen por autoanticuerpos calientes de tipo IgG y/o complemento. La presencia de IgA como inmunoglobulina acompañante ocurre entre el 1.5 y el 20% de los casos y la presencia exclusiva de IgA se reduce a un 0.2-2.7%. Describimos un caso de AHAI causada exclusivamente por autoac de clase IgA.

Caso clínico: Varón de 88 años que consulta por astenia y malestar general. Se diagnostica de síndrome linfoproliferativo tipo LLC-B y por presentar anemia severa con parámetros analíticos sugerentes de hemólisis se inicia estudio para descartar AHAI. Los resultados fueron los siguientes: Hb 6 gr/dl, VCM 110 fl, reticulocitos 21%, bilirrubina total 3.18mg/dL (B.indirecta 2.9mg/dl), LDH 876 U/L, haptoglobina <7mg/dL y Prueba de la antiglobulina directa (PAD) con AGH poliespespecifica (anti-IgG+C3d) negativa. Ante la alta sospecha de hemólisis inmune se realizó PAD con reactivos monoespecíficos resultando positiva con anti-IgA (+++) y negativa con el resto. Se realizó elución ácida (Elukit), com-

portándose el eluido como una panaglutinina al enfrentarlo a un panel de hematíes de grupo O y utilizando como soporte solo los pocillos con anti-IgA. No pudo determinarse ninguna especificidad del autoanticuerpo en estudios adicionales. El estudio del suero descarto la presencia de aloanticuerpo libre. Se instauró tratamiento con corticoides con mejoría clínica y normalización de los parámetros de hemólisis.

Conclusiones: La AHAI causada exclusivamente por autoanticuerpo de clase IgA es poco frecuente. En una revisión llevada a cabo en 5235 pacientes con AHAI, sólo en 6 pacientes (0.1%) el autoanticuerpo responsable era de clase IgA. En otra revisión de 140 casos de AHAI por anticuerpos calientes, no se encontró ninguno con implicación exclusiva de IgA, sólo en 11 casos acompañaba a IgG y/o complemento. El autoac IgA se suele comportar como una panaglutinina, pero se ha descrito especificidad contra antígenos del sistema Rh y también frente a antígenos del sistema Gerbich. Su comportamiento es similar al de los autoanticuerpos de tipo IgG y/o complemento, tanto desde el punto de vista patogénico como en la respuesta al tratamiento esteroideo. Si se sospecha AHAI, aunque la PAD con AGH poliespecífica sea negativa debemos realizar estudio con reactivos monoespecíficos para poder llegar al diagnóstico e instaurar el tratamiento específico.

PC-347

ANEMIA HEMOLITICA INDUCIDA POR FÁRMACOS Y FRACASO HEPATORENAL

Martínez Marín Amelia, Moya Arnao María, Cabañas Perianes Valentín, Salido Fiérez Eduardo, Blanquer Blanquer Miguel, Fernández Poveda Elena, Funes Vera Consuelo, Berenguer Piqueras Mercedes, García Candel Faustino, Cerezo Manchado Juan José, Pérez Lopez Raul, Labbadia Francesca, Moraleda Jiménez José María

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca-IMIB, Universidad de Murcia

Introducción: Los fármacos representan una de las causas de Test de Coombs Directo (TCD) positivo debido a diferentes mecanismos fisiopatológicos inmunes, asociándose en algunos casos a hemólisis que puede variar de intensidad leve a grave. En la actualidad hay descritos tres mecanismos inmunes: tipo hapteno, por modificación del antígeno y mediado por inmunocomplejos. Describimos un caso en nuestro centro que desarrolló anemia hemolítica asociada a Rifampicina por depósito de inmunocomplejos, con insuficiencia renal aguda y hepatitis asociada.



Figura 1.

Caso clínico: Varón de 18 años que acude a Urgencias por fiebre, malestar general y dolor abdominal. Como antecedente de interés el paciente llevaba 8 semanas en tratamiento con rifampicina oral dos veces por semana por orzuelos de repetición. En la exploración física destaca hipotensión, ictericia, coluria y oligoanuria. En la analítica se objetivó una Creatinina de 1,17mg/dL; Bilirrubina total de 11,1mg/dL (no se pudo diferenciar entre directa o indirecta), con GOT 385 U/L, GPT 170 U/L, GGT en 222 U/L y LDH en 1570 U/L. Ante la sospecha de hepatitis

tóxica por Rifampicina ingresó a Digestivo para estudio. Posteriormente se objetivó empeoramiento de la función renal, con cifras de Creatinina hasta 6mg/dL y anuria de 24 horas de evolución. Se objetiva anemia (Hb 11g/dL) y trombocitopenia que había ido en descenso desde el ingreso (Plaquetas 80000u/L), así como datos de coagulopatía de consumo, por lo que se interconsulta a Hematología. Estudio hematológico: En la morfología de sangre periférica se observaron un 2% de esquistocitos. El test de Coombs directo fue positivo (++++/++++) para el complemento (C3d). El escrutinio de anticuerpos irregulares y el eluido fueron negativos. La tinción de Perls en orina resultó positiva. Con todos estos datos y el antecedente de toma de Rifampicina realizamos un estudio serológico de investigación de "in vitro" de hemólisis/aglutinación inducida por Rifampicina (*Dacie et al Practical Haematology, 11th Edition, 2011, 290291*) (Fig.1,2). Utilizamos una solución de Rifampicina de 6 mcg/ml, similar a la concentración máxima en plasma publicada. Con esta técnica se confirmó el diagnóstico de Anemia Hemolítica Inmune inducida por Rifampicina, al detectar aglutinación (2+/4+) de los hematíes 0 control en aquellos tubos en los que se había añadido suero del paciente y solución de rifampicina.

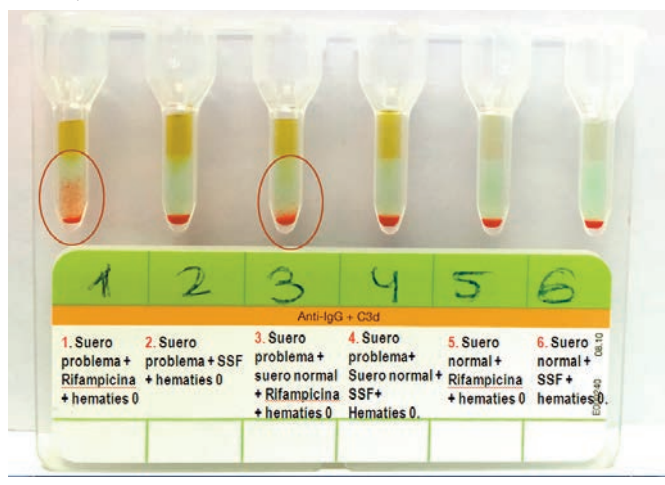


Figura 2.

Conclusiones: Con todos estos datos podemos deducir que se trata de una anemia hemolítica inducida por Rifampicina. Por los datos de hemólisis intravascular, el eluido inactivo y la positividad para el complemento, el mecanismo más probable sería el de "neoantígeno" o por inmunocomplejos. Es un tipo de anemia hemolítica donde el fármaco se une a una proteína plasmática formando un neoantígeno; uniéndose el anticuerpo y formando un inmunocomplejo. Éste se une a la membrana del hematíe, provocando la activación del complemento y hemólisis brusca intravascular, favoreciendo el depósito de inmunocomplejos a nivel renal y hepático; provocando fallo hepático e insuficiencia renal. Tras suspender el fármaco y realizar hemodiálisis transitoria, el paciente normalizó la función renal y la cifra de hemoglobina, quedando asintomático.

PC-348

AGONISTA DE LA TROMBOPOYETINA COMO DESENCADENANTE DE ANEMIA HEMOLITICA INMUNE

Campo Palacio Heidy Johana, Correa Alonso Maria Angeles, Salamanca Cuenca Araceli, Verdugo Cabeza De Vaca Maria Victoria, Blazquez Goñi Cristina

Hospital Jerez De La Frontera

Introducción: La anemia hemolítica inmune (AHI) producida por fármacos es una entidad poco frecuente en la que la exposición a una droga desencadena la producción de anticuerpos que destruyen los hematíes. Múltiples fármacos pueden causar AHI o test de Coombs directo (TCD) positivo, siendo las cefalosporinas las que con más frecuencia la producen. Se sospecha que pueden estar infradiagnosticadas, pues otros fármacos, que aún desconocemos, también podrían desencadenarlas. El Romiplostin (Nplate®) es un agonista de la trombopoyetina, cuyo uso está aprobado para el tratamiento de adultos con trombopenia inmune

primaria (PTI) crónica refractaria a otros tratamientos, pero que se emplea también en trombopenias hiporregenerativas y que, hasta ahora, no se había relacionado con la aparición de AHI. Presentamos el caso de una mujer que recibió Romiplostin para tratar una trombopenia postquimioterapia y desarrolló una anemia hemolítica inmune por anticuerpos Romiplostin dependientes.

Caso clínico: Mujer de 67 años diagnosticada en febrero 2014 de Leucemia aguda mieloblástica. Recibió tratamiento quimioterápico (QT) de inducción con Idarubicina y Citarabina (3+7), consiguiendo remisión completa (RC) sin recuperación hemoperiférica. La pancitopenia persistente impidió administrar QT de consolidación. En Junio de 2014, inicia tratamiento con Eritropoyetina (EPO) y Romiplostin. La EPO se pudo retirar dos meses después y la dosis de Romiplostin de 4ug/kg/sem se pudo reducir hasta 0.5ug/kg/sem manteniendo plaquetas >100x10⁹/ul. Los estudios medulares sucesivos mostraban RC. En un control realizado en Octubre 2015, la Hb era de 12.8 gr/dl y la cifra de plaquetas 133x10⁹/ul. Cuatro semanas después la paciente refería astenia y la Hb era 9.7 gr/dl. Ante la sospecha de recaída se realiza estudio medular y se suspende Romiplostin. Se descarta recaída y se inicia estudio de anemia (10 días desde la última dosis de romiplostin). Los resultados obtenidos fueron los siguientes: Hb 10.2 gr/dl, reticulocitos 9.3% (v.a 233x10⁹/ul), LDH 513mg/dl, Bilirrubina 0.63mg, haptoglobina 117mg/dL, TCD positivo (++) con suero antiglobulina poliespecífico, negativo con anti- IgG y positivo (++) con anti-C3d. El eluido no fue reactivo con un panel de hematíes de grupo O y el test de Coombs indirecto (TCI) también fue negativo. Se detecta crioaglutinina de especificidad anti-I, título 32 y rango térmico <20°C. El suero de la paciente reaccionó positivamente (++) cuando se enfrentó a hematíes O en presencia de una solución de Romiplostin (ID-Card. LISS/Coombs BIORAD) y el eluido también reaccionó positivamente (+), pero de forma más débil. En ambos casos, los controles en ausencia de Romiplostin fueron negativos. Sin medidas adicionales, salvo la supresión del Romiplostin, la paciente presentó mejoría clínica y analítica: elevación de Hb y haptoglobina, descenso de LDH y reticulocitos. Actualmente, la Hb es de 13.5 gr/dl y el TCD sigue siendo positivo.

Conclusiones: Ante una AHI en la que se descarta la presencia de autoanticuerpos calientes y/o fríos, hay que sospechar que pueda deberse a fármacos y realizar los tests precisos para ponerla de manifiesto. En la bibliografía revisada, sólo hemos encontrado publicado un caso de un paciente tratado con Romiplostin por una PTI que desarrolló una anemia hemolítica inmune.

PC-349

TROMBOCITOPENIA ALOINMUNE EN EL FETO Y RECIÉN NACIDO, A PROPÓSITO DE DOS CASOS GRAVES DE ESPECIAL INTERÉS

Pedrote Amador Begoña¹, Reinoso Segura Marta¹, Calderón-Cabrera Cristina¹, Carmona González Magdalena¹, Noguerol Novella Pilar¹, Martín-Sánchez Jesús¹, Fornes Gema², Pérez-Simón José Antonio¹

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío, ²Hospital Reina Sofía

Introducción: La trombocitopenia aloinmune del feto y recién nacido (TAIFN) se define como una enfermedad resultante de la producción de anticuerpos maternos frente a antígenos plaquetarios (HPA) del feto. Supone aproximadamente el 3% de las trombopenias fetales y neonatales, con alta morbimortalidad y que se asocia a riesgo de sangrado y a hemorragias intracraneales (HIC) neonatales. Es de presentación imprevisible pudiendo aparecer en el primer hijo y debiéndose sospechar por antecedentes maternos.

Métodos: Se han analizado los casos de TAIFN confirmados en nuestro centro. Se trata de 4 gestantes con una mediana de edad de 35 años (rango 34-36), cuyos hijos nacieron con trombopenia <50 x10⁹/L ó tuvieron gestaciones previas con complicaciones hemorrágicas, recoigos en nuestro centro desde 2008 hasta la actualidad. Se realiza detección de anticuerpos antiplaquetarios específicos mediante técnica de MAIPA (*monoclonal antibody-specific immobilisation of platelet antigens*) y estudio de antígenos antiplaquetarios específicos (HPA) mediante PCR- SSP.

Resultados: *Caso 1:* Primigesta con recién nacido con trombopenia de 30x10⁹/L, sin sangrados. Se detectaron anticuerpos maternos específicos anti-HPA1a. *Caso 2:* Gestante en segundo embarazo y recién nacido con trombopenia de 27x10⁹/L, sin sangrado y con recuperación espontánea de cifras de plaquetas, no precisando tratamiento alguno. Se detectaron anticuerpos anti-HPA1a maternos. *Caso 3:* Gestante con antecedentes de

HIC y pérdida fetal en la semana 34 del primer hijo. No se detectaron anticuerpos anti-HPA tras dicha gestación aunque la madre era homocigota HPA1b y padre homocigoto HPA1a. Se realizaron estudios seriados de anticuerpos maternos en segunda gestación desde el primer mes, siendo negativos mediante técnica de elección MAIPA y finalmente positivos por técnica PAK12 y PAK-Lx. A pesar del resultado negativo y ante los graves antecedentes e incompatibilidad de la pareja, se realizó seguimiento por Medicina Fetal y Hematología recibiendo tratamiento antenatal con inmunoglobulinas desde la semana 16 de gestación y corticoides. Recién nacido sano con trombopenia de $50 \times 10^9/L$ y clínica hemorrágica mucocutánea, precisando transfusión plaquetas irradiadas de genotipo: HPA1b 1b, HPA 5a 5a y administración de inmunoglobulinas. **Caso 4:** Gestante en segundo embarazo con antecedentes de hemorragia ventricular izquierda y pérdida fetal en la semana 27 del primero. Fenotipo materno HPA1a homocigoto y paterno HPA1b homocigoto objetivándose presencia de anticuerpo anti-HPA1b. Recibió tratamiento con inmunoglobulinas y corticoides desde la semana 20. Recién nacido sano con cifra de plaquetas de $94 \times 10^9/L$ sin clínica hemorrágica.

Tabla 1.

| | EDAD | EMBARAZOS PREVIOS | AC | TRATAMIENTO MADRE | CIFRA PLAQUETAS RN | SANGRADO RN | Transfusión plaquetas RN |
|--------------|------|-------------------|---------------|---------------------|--------------------|-------------|--------------------------|
| Gestante # 1 | 35 | No | Ac. antiHPA1a | No | $30 \times 10^9/L$ | No | No |
| Gestante # 2 | 36 | Si | Ac. AntiHPA1a | No | $27 \times 10^9/L$ | No | No |
| Gestante # 3 | 34 | Si (HIC) | Ac. antiHPA1a | Si (Ig+corticoides) | $50 \times 10^9/L$ | Si | Si |
| Gestante# 4 | 36 | Si (HIC) | Ac. antiHPA1b | Si (Ig+corticoides) | $94 \times 10^9/L$ | No | No |

Conclusiones: En nuestra experiencia se detectaron anticuerpos antiplaquetarios anti-HPA1a y un infrecuente anti-HPA1b en los casos de sospecha de TAIEN estudiados. A pesar de la gravedad de los 2 casos con antecedentes de HIC fetal, un estrecho seguimiento por parte de Medicina Fetal y Hematología y un tratamiento farmacológico, han permitido la finalización de estas gestaciones sin complicaciones y sin medidas agresivas (transfusión plaquetar intraútero y/o cordocentesis diagnóstica).

PC-350

TROMBOCITOPENIA NEONATAL ALOINMUNE COMO PROBABLE CAUSA ETIOLÓGICA DE ABORTOS DE REPETICIÓN. A PROPÓSITO DE UN CASO

Sancho Ponce Esther¹, Canals Suris Carme², Muníz Díaz Eduardo³, Rodríguez González Jordi³, Puigarnau Vallhonrat Rosa⁴, Mirada Vives Alicia⁴, Quintana Río Elena⁵, Solvas González Carmen¹, Cortadellas Colet Rosa¹, Palau Noguera M Lurdes¹, Claret Roset Rosa¹, Fusté Nebot Enric¹, Barroso Fernández Teresa¹, Benaiges Renom Celia¹, Palafox Camps Cristian¹, García García Sonia¹, Heredia González Angeles¹, Garrido Verdolet Joan¹, Calle Jimenez Begoña¹, Riquelme Baqués Pilar¹, Salinas Argente Ramón¹

¹Banc de Sang i Teixits. Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Barcelona., ²Banc de Sang i Teixits de Catalunya. Laboratorio de Inmunohematología. Barcelona., ³Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Barcelona., ⁴Servicio de Neonatología. Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Barcelona., ⁵Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Barcelona.

Introducción: La trombocitopenia fetal-neonatal aloinmune (TNFA) se produce por la destrucción de las plaquetas del feto inducida por anticuerpos producidos por la madre, que van dirigidos contra antígenos plaquetarios de origen paterno. Tiene lugar en aprox. 1 de cada 1000 nacimientos, y es la causa más frecuente de trombopenia grave en fetos y neonatos. En la raza caucásica, tiene especificidad frente al antígeno plaquetar HPA-1a en más del 80% de los casos. La hemorragia intracraneal (30%), es la complicación más grave, con un 10% de mortalidad y un 20% de secuelas neurológicas irreversibles.

Caso clínico: Gestante de 33 años, con antecedentes patológicos de síndrome ansioso-depresivo y antecedentes obstétricos de una interrupción de embarazo por focomelia (2º trimestre) y 3 abortos espontáneos (2º trimestre). Sin antecedentes transfusionales previos. Se realizó estudio por antecedentes de abortos de repetición (serologías víricas, perfil autoinmune, anticuerpos antifosfolípido, dosificación Proteína C y S funcional, niveles de homocisteína y FVIII, resistencia a la PCA y perfil

mutacional de los genes FV Leiden y Protrombina G20210A) que no mostró alteraciones. En el estudio anatomopatológico de uno de los legrados endometriales se confirmaron restos de decidua con extensa necrosis y hemorragia. El seguimiento de su 5ª gestación fue normal hasta el control ecográfico de la semana 35, donde se objetivó ventriculomegalia bilateral fetal por ecografía. En la resonancia magnética fetal se observó hematoma supratentorial y de fosa posterior con hidrocefalia secundaria. Ante la sospecha de TNFA se solicitó estudio inmunohematológico. Previo a la finalización de la gestación, la paciente inició dinámica uterina irrefrenable. De acuerdo con la familia se decidió cesárea electiva y nació un varón con Apgar (9/10). En la analítica se confirmó trombocitopenia grave ($6 \times 10^9/L$), que requirió tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas (IGIV) a dosis de $1g/kg \times 2$ días y transfusión de una alícuota de concentrado de plaquetas de aféresis HPA-1a y 5b negativo. El Servicio de Neurocirugía indicó conducta expectante. Después de 2ª dosis IGIV y transfusión de 2 alícuotas de concentrado de plaquetas de aféresis, se objetivó normalización de la cifra plaquetar ($>150 \times 10^9/L$), que se mantuvo durante todo el ingreso. El estudio inmunohematológico confirmó el genotipo materno HPA-1a negativo, el genotipo neonatal HPA1-a positivo y la presencia de aloanticuerpos anti HPA-1a (IgG) en el suero materno. Aunque la evolución general los primeros días de ingreso fue muy favorable, está aún por determinar si persistirán secuelas neurológicas irreversibles.

Tabla 1.

| Antígeno plaquetario | Madre | Padre | Recién nacido |
|----------------------|--------|--------|---------------|
| HPA-1 | 1b1b | 1a1a | 1a1b |
| HPA-2 | 2a2a | 2a2a | 2a2a |
| HPA-3 | 3a3a | 3a3a | 3a3a |
| HPA-5 | 5a5a | 5a5a | 5a5a |
| HPA-15 | 15a15b | 15a15b | 15a15b |

Conclusiones: La TNFA debe sospecharse en todo neonato con cifra plaquetar ($<50 \times 10^9/L$), y en fetos o neonatos de madres con episodios anteriores. El diagnóstico precoz puede permitir administrar un tratamiento eficaz basado en la transfusión de plaquetas fenotipo HPA compatible acompañada, o no, de IGIV. En gestantes con antecedentes de abortos de repetición de 2º-3º trimestre, sin otras causas etiológicas que así lo justifiquen, se debería plantear el realizar un cribado prenatal incluyendo el genotipo plaquetar materno y la investigación de anticuerpos anti-HPA.

PC-351

IDENTIFICACIÓN DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA MOVILIZACIÓN Y OBTENCIÓN DE CÉLULAS PROGENITORAS AUTÓLOGAS: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Verdugo Cabeza de Vaca Mª Victoria, Correa Alonso Mª Angeles, Campo Palacio Heidy Johana, Salamanca Cuenca Araceli, Raposo Puglia Jose Ángel, Ordoñez Vahí Sofía

Hospital del SAS de Jerez de la Frontera

Introducción: La utilización de sangre periférica (SP) como fuente de progenitores hematopoyéticos (PH) ha desplazado, en gran medida, a la medula ósea en los últimos años, pero no todos los pacientes movilizan una cantidad suficiente de PH para garantizar el éxito del trasplante. Factores como la edad, diagnóstico, tipo y número de ciclos de quimioterapia (QT), radioterapia, infiltración medular, pueden influir en la movilización y obtención de PH.

Objetivos: Analizar las características de las movilizaciones autólogas realizadas en nuestro centro entre 2008-2015.

Métodos: Se han realizado 212 movilizaciones en 195 pacientes. Lamovilización se realizó con G-CSF en 196 ocasiones y con QT+G-CSF en16. Se administró Plerixafor en 25 p. Consideramos fallo de movilización: CD34+ basal es $<20/uL$ el 1er día de AF y fallo de obtención: células CD34+ obtenidas en una movilización y obtención de PH es $<2 \times 10^6/kg$ receptor (Kg r). Se ha realizado un análisis estadístico de las distintas variables.

Resultados: De las 212 movilizaciones realizadas, en 81 (38.2%) hubo fallo de movilización (CD34+ basal 1ª día de AF $<20/uL$). Analizado por diagnósticos, la mayor frecuencia de fallos se produjo en los LNH(46; 51.1%), seguidos por los MM (21; 25.6%) y de los LH (5; 21.7%). Analizado por edades hubo fallo de movilización en 25 (30,8%) >60 años y en 56 (69,1%) <60 años. Tras la 1ª AF en 101 (47,6%) no se consiguió

alcanzar los 2×10^6 CD34+/Kg r y de ellos 47 casos obtuvieron $<1 \times 10^6$ CD34+/Kg r, en 25 se administró plerixafor, consiguiendo alcanzar $>2 \times 10^6$ CD34+/Kg r de producto final en todos los casos, excepto en uno. Analizamos el producto final obtenido con una mediana de células CD34+ $\times 10^6$ /Kg r obtenidas fue 5.4 (0.15- 45.76), con una mediana de sesiones de Af de 2 (1-6). En 12 pacientes se obtuvo $<2 \times 10^6$ /Kg receptor, correspondiendo a 8 LNH, 3 LH y 1 LAM. El 100% tenían <20 /uL CD34+ basal, el 75% habían recibido alquilantes como tratamiento y el 91,6% >6 ciclos. En los análisis estadístico se observa, con diferencia estadísticamente significativa, que la CD34 + basal influye en el producto final obtenido y las cifras de plaquetas, el LNH y la RT previa son factores que influyen en el fallo de movilización.

Tabla 1. Características de los pacientes.

| | |
|--|---|
| SEXO: | - Hombre: 134 - Mujer: 78 |
| EDAD: Mediana: 54 (15-73) | |
| DIAGNÓSTICOS: | - LNH: 90 - MM: 82 - LH: 23 - LAM: 11 - LAL: 1 - EW: 1 - LCP: 1 - Neuroblastoma: 1 |
| Nº CICLOS: Mediana: 6 (4-12) | |
| Nº LÍNEAS: Mediana 1 (1-4) | |
| RT: | - SI: 18 - NO: 191 |
| INFILTRACIÓN DE LA MÉDULA ÓSEA: | - SI: 1 - NO: 211 |
| CIFRA DE PLAQUETAS: Mediana: 121 (34-250) $\times 10^3$ /mcl | |

Tabla 2. Análisis de Cd34+ Basal y Tras 1ª Af.

| | CD34+ BASAL <20 u/L (38.2%) | CD34+ BASAL 20 u/L % (31.8%) | P VALUE | CD34+ >2X10 ⁶ /Kg % (51.47%) | CD34+ <2X10 ⁶ /Kg % (48.53%) | P VALUE |
|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------|--|--|---------|
| EDAD | 48 (55.8%) 39 (55.8%) | 59 (71%) 35 (2%) | 0.321 | 70 (86.2%) 31 (93.7%) | 79 (75.2%) 32 (28.8%) | 0.339 |
| SEXO | 48 (82.5%) 32 (39.8%) | 54 (65.8%) 49 (34.2%) | 0.519 | 64 (83.3%) 37 (38.8%) | 70 (83%) 41 (37%) | 0.964 |
| DIAGNÓSTICO | | | | | | |
| LNH | 48 (84.8%) | 49 (34.2%) | 0.25 | 62 (81.4%) | 59 (88.2%) | 0.23 |
| LH | 3 (2.8%) | 22 (17.7%) | 0.22 | 12 (19.8%) | 22 (48.8%) | 0.02 |
| LAM | 1 (1.2%) | 1 (0.7%) | 0.48 | 1 (1%) | 1 (2%) | 0.6 |
| LAL | 1 (1.2%) | 0 | 0.68 | 1 (1%) | 0 | 0.7 |
| EW | 1 (1.2%) | 0 | 0.48 | 1 (1%) | 0 | 0.6 |
| LCP | 1 (1.2%) | 0 | 0.48 | 1 (1%) | 0 | 0.6 |
| NEUROBLASTOMA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.9 |
| QT | | | | | | |
| AQUILANTES | 53 (67.8%) | 73 (84.2%) | 0.23 | 68 (86.2%) | 60 (54.4%) | 0.03 |
| LEUCEMIA | 2 (2.5%) | 4 (3.2%) | 0.69 | 2 (2%) | 4 (8.8%) | 0.69 |
| PLAQUETOPENIA | 4 (5.2%) | 0 | 0.68 | 1 (1%) | 0 | 0.68 |
| Nº CICLOS | 37 (70.2%) 24 (29.8%) | 32 (39.2%) 79 (80.8%) | 0.133 | 60 (86.2%) 38 (37.8%) | 74 (88.8%) 38 (33.2%) | 0.034 |
| RT PREVIA | 11 (13.8%) | 7 (8.3%) | 0.55 | 12 (14.8%) | 9 (8.4%) | 0.53 |
| CIFRAS DE PLAQUETAS < 200000 | 47 (58%) | 59 (71%) | 0.001 | 37 (46.4%) | 48 (43.6%) | 0.03 |
| CD34+ BASAL <20 u/L | 11 (13.8%) | 10 (12.2%) | 0.85 | 71 (86.2%) | 10 (9.2%) | <0.0001 |
| CD34+ BASAL ≥ 20 u/L | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Tabla 3. Analisis del Producto Final Obtenido.

| | CD34+ < 2X10 ⁶ /Kg No (34.6%) | CD34+ 2-4X10 ⁶ /Kg No (45.21.7%) | CD34+ > 4X10 ⁶ /Kg No (20.18.2%) | P VALUE |
|------------------------------------|---|--|--|---------|
| EDAD | 114 (134%) 102 (114%) | 59 (71%) 35 (2%) | 8 (10%) 7 (8%) | 0.321 |
| SEXO | 54 (65.8%) 39 (34.2%) | 39 (47.7%) 19 (18.2%) | 8 (8.8%) 8 (8.8%) | 0.385 |
| DIAGNÓSTICO | | | | |
| LNH | 52 (62.7%) | 62 (74.7%) | 8 (9.6%) | 0.23 |
| LH | 3 (3.6%) | 6 (7.2%) | 2 (2.4%) | 0.44 |
| LAM | 1 (1.2%) | 1 (1.2%) | 0 | 0.6 |
| LAL | 1 (1.2%) | 0 | 0 | 0.68 |
| EW | 1 (1.2%) | 0 | 0 | 0.48 |
| NEUROBLASTOMA | 0 | 0 | 0 | 0.99 |
| QT | | | | |
| AQUILANTES | 73 (84.2%) | 59 (71%) | 8 (10%) | 0.03 |
| LEUCEMIA | 4 (3.2%) | 1 (1.2%) | 0 | 0.69 |
| PLAQUETOPENIA | 0 | 0 | 0 | 0.7 |
| Nº CICLOS | 32 (39.2%) 24 (29.8%) | 12 (14.8%) 68 (86.2%) | 1 (1.2%) 12 (14.8%) | 0.034 |
| RT PREVIA | 8 (9.8%) 37 (46.4%) | 8 (9.8%) 38 (46.4%) | 0 (0%) 9 (11.2%) | 0.06 |
| CIFRA DE PLAQUETAS < 200000/mcl | 9 (11.2%) | 59 (71%) | 8 (10%) | 0.002 |
| CD34+ BASAL <20 u/L | 24 (29.8%) | 10 (12.2%) | 12 (14.8%) | <0.0001 |
| CD34+ BASAL ≥ 20 u/L | 0 | 0 | 0 | 0 |

Conclusiones: En nuestra experiencia no siempre los fallos de movilización han supuesto un fallo de obtención de PH, quizás por el fenómeno de reclutamiento intraaféresis. El bajo índice de fallos de obtención en parte puede deberse al empleo de plerixafor en los últimos años siempre que tras la 1ª aféresis preveíamos posibilidad de fallo. Como ya está demostrado, también en nuestro caso, los niveles de CD34+ basal son el mejor predictor del resultado de la aféresis. Parece que la cifra de plaquetas, el diagnóstico de LNH influye de forma negativa en la movilización

y en el producto obtenido, al igual que la RT previa; no existiendo correlación entre la edad, el sexo, cifra de plaquetas o el nº de ciclos.

PC-352

ADMINISTRACION DE G-CSF PARA LA MOVILIZACION DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: COMPARACION DE FILGRASTRIM CADA 24 HORAS VS CADA 12 HORAS

Campo Palacio Heidy Johana, Correa Alonso Maria Angeles, Verdugo Cabeza De Vaca Maria Victoria, Salamanca Cuenca Araceli, Rubio Sanchez Vicente

Hospital Jerez De La Frontera

Introducción: La sangre periférica (SP) constituye en la actualidad la fuente principal de progenitores hematopoyéticos (PH) para la realización de trasplantes autólogos y alogénicos, pero la movilización de los progenitores desde la médula ósea (MO) a la SP requiere administrar factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF). Basados en la vida media del G-CSF tras su administración subcutánea (SC), algunos estudios sugieren una mayor eficacia si se administra cada 12 horas, en vez de cada 24 horas, aunque este dato no ha sido completamente reproducido. En este estudio revisaremos la obtención de PH con ambas pautas de administración.

Tabla 1.

| VARIABLE | GRUPO 1 (C/12h) | GRUPO 2 (C/24h) |
|--|--------------------|----------------------|
| NUMERO DE DONANTES | 117 | 24 |
| EDAD (AÑOS) | 44 (2 - 74) | 41 (21 - 72) |
| ≤ 60 AÑOS | 107 (91.5%) | 22 (88%) |
| SEXO (HOMBRE/MUJER) | 63H/54M | 14H/11M |
| LEUCOCITOS BASAL x 10 ⁹ /ul | 43.5 (20.1 - 85.9) | 36,11 (21,11 - 65,8) |
| HEMOGLOBINA BASAL EN gr/dl | 14 (10,2 - 16,9) | 14,2 (11,1 - 16,7) |
| PLAQUETAS BASAL x 10 ³ /ul | 228 (121 - 442) | 234 (93 - 350) |

Objetivos: Analizar si hay diferencias en la colección de PH en donantes sanos con la administración de G-CSF (Filgrastim) 10 µg ug/kg cada 24 horas vs 5 µg/kg cada 12 horas.

Métodos: Análisis retrospectivo de los datos de 142 donantes sanos en el periodo comprendido entre 1999 y febrero de 2016. En 117 donantes la pauta de administración de G-CSF fue 5 ug/kg sc cada 12 horas (Grupo 1) y en 25 donantes 10ug/kg sc cada 24 horas (Grupo 2). En todos los casos la administración de G-CSF comenzó 4 días antes de la primera leucaferesis y continuó hasta completar la colección de células CD34+ requerida para el trasplante. Un donante recibió además Plerixafor.

Tabla 2.

| VARIABLE | GRUPO 1 (c/12h) | GRUPO 2 (c/24h) | p |
|--|--------------------|--------------------|------|
| CD34+ TOTAL EN EL PRODUCTO EL PRIMER DIA DE AFERESIS | 482 (44,1 - 1817) | 392 (36,84 - 1216) | 0,24 |
| CD34+/Kg/ donante x 10 ⁶ OBTENIDA EN LA PRIMERA AFERESIS | 6,43 (1,34 - 24) | 5,22 (0,59 - 13,3) | 0,12 |
| CD34+/Kg/ receptor x 10 ⁶ OBTENIDA EN LA PRIMERA AFERESIS | 6,90 (1,09 - 26) | 5,39 (0,56 - 15,9) | 0,20 |
| CD34+/Kg/ receptor TOTAL | 7,5 (2,43 - 36,36) | 5,57 (1,48 - 15,9) | NR |
| NUMERO DE DONANTES CON CD34+ ≥ 4 x 10 ⁶ /kg/receptor EN LA PRIMERA AFERESIS | 89 (76%) | 17 (68%) | 0,40 |
| NUMERO DE AFERESIS NECESARIAS PARA OBTENER CD34+ ≥ 4 x 10 ⁶ /kg/receptor | 1 (1-3) | 1 (1-4) | NR |

Resultados: El grupo 1 (G-CSF 5ug/kg/12h) incluye 117 donantes, la mediana edad 44 años (2-74) y 63 eran hombres. La mediana de leucocitos preaféresis 43.5x10⁹/ul (20.1-85.99), hemoglobina 14.05 gr/dl (10,2-16,9) y plaquetas 227x10³/ul (121-442). La mediana de células CD34+x10⁶ totales obtenidas en la primera aféresis (AF) 482 (44.1-1817), de células CD34+x10⁶/kg/donante 6.43 (1.34-24) y de células CD34+x10⁶/kg/receptor 6.9 (1.09 -26). La cantidad total obtenida de CD34+ 7.5x10⁶/kg/receptor (2.4-36.36). La mediana de aféresis realizada 1 (1-3). En 89 casos (76%) sólo se precisó una sesión de AF para alcanzar CD34+ =4x10⁶/kg/receptor. El grupo 2 (G-CSF 10ug/kg/24horas) incluye 25 donantes, la mediana edad 41 años (21-72) y 14 eran hombres. La mediana de leucocitos preaféresis 36.11x10⁹/ul (21,14 - 65,84), hemo-

globina 14.1 gr/dl (11,1-16,7) y plaquetas $239 \times 10^9/\text{ul}$ (93 - 350). La mediana de células CD34+ $\times 10^6$ totales obtenidas en la primera aféresis 392.5 (36.08-1216), de células CD34+ $\times 10^6/\text{kg/donante}$ 5.22 (0.59- 13.3) y de células CD34+ $\times 10^6/\text{kg/receptor}$ 5.39 (0.56-15.9)). La cantidad total obtenida de CD34+ $5.57 \times 10^6/\text{kg/receptor}$ (1.48-15.9). La mediana de AF realizada 1 (1-4). En 17 casos (68%) sólo se precisó una sesión de AF para alcanzar CD34+ $=4 \times 10^6/\text{kg/receptor}$. No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en relación a la cantidad CD34+ obtenidas en el primer día de AF ($p > 0.05$).

Conclusiones: La administración de G-CSF cada 24 horas en vez de cada 12 horas parece tener una eficacia similar para movilizar PH desde la MO a la SP. La mayor comodidad de la administración en una dosis única diaria hace que en donantes sanos nos inclinemos por esta modalidad.

Miscelánea

PC-353

IMPACTO DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS DE ORIGEN VÍRICO EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS EN NUESTRO MEDIO

Cidre López Raquel, Nieto Vazquez Agustín, Santamaría López Ana, Fernández Fernández María de los Ángeles, Albo López María del Carmen

Hospital Álvaro Cunqueiro

Introducción: Las infecciones respiratorias de origen viral son causa importante de morbimortalidad en personas inmunocomprometidas. Los pacientes hematológicos son especialmente susceptibles, tanto por su enfermedad de base como por los tratamientos recibidos. Rhinovirus, Influenza, Parainfluenza y VRS son algunos de los agentes más frecuentes. Las técnicas diagnósticas moleculares han ido mejorando con el tiempo, ofreciéndonos resultados rápidos y precisos.

Objetivos: Analizar las características de las infecciones respiratorias víricas en nuestros pacientes.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, en el que revisamos las historias de 237 pacientes hematológicos del CHUVI con sospecha de infección respiratoria de origen vírico, durante un período de dos años (mayo'13 a mayo'15). Recogimos 401 muestras de PCR de virus respiratorios en exudado nasofaríngeo (ENF) y BAL, centrándonos en: características demográficas, enfermedad de base, comorbilidades, sintomatología, pruebas diagnósticas, tratamiento y evolución.

Tabla 1.

| | |
|---|-------|
| Fiebre | 56% |
| Tos | 71.5% |
| Rinorrea/congestión nasal | 49% |
| Molestias orofaríngeas | 13.4% |
| Disnea | 8.5% |
| Dolor torácico de características pleuríticas | 2.4% |

Tabla 2.

| PACIENTES NO TRASPLANTADOS | | PACIENTES TRASPLANTADOS | |
|------------------------------|-------|------------------------------|-------|
| Rhinovirus | 33.1% | Rhinovirus | 17% |
| Parainfluenza | 13.9% | Parainfluenza | 13.8% |
| Influenza A | 11.9% | VRS | 8.5% |
| VRS | 8.6% | Influenza A | 8.5% |
| Influenza B | 6.6% | Coronavirus | 6.4% |
| Bocavirus | 4% | CMV | 6.4% |
| Coronavirus | 4% | Metapneumovirus | 5.3% |
| Enterovirus respiratorios | 2.6% | Influenza B | 4.3% |
| Metapneumovirus | 2% | Bocavirus | 2.1% |
| Adenovirus | 1.3% | Adenovirus | 1.1% |
| CMV | 0.6% | Coinfección por varios virus | 26.6% |
| Coinfección por varios virus | 11.4% | | |

Resultados: 122 pacientes eran varones y 115 mujeres, con una mediana de edad de 64 años (4-89). 88 fueron sometidos a TPH-46 autólogos y 42 alogénicos (35 HLAid, 6 haploidénticos y 1 de cordón). El 61'5% de las muestras fueron positivas (64% en pacientes trasplantados y 60% en no trasplantados). De ellas, 11% en BAL y 89% en ENF. El 30'5% de las infecciones se consideraron nosocomiales. De las adquiridas en la comunidad el 60% precisaron ingreso por el proceso respiratorio. Los síntomas más frecuentes se muestran en la Tabla 1. Los agentes causales se recogen en la Tabla 2. El 17% del total presentaron positividad para más de un virus y el 15'4% infección concomitante por agente no vírico (hongos o bacterias). El 61'4% de las infecciones se asociaron a linfopenia. Se vio hipogammaglobulinemia en un 57%. El 30'3% presentaban comorbilidades asociadas (tabaquismo, broncopatía/cardiopatía de base, DM u otros tumores, VIH). En el 51% la radiografía de tórax fue normal o inespecífica. Solo un 11% mostraba consolidación neumónica. En 42 pacientes se realizó broncoscopia. 12 con resultados concordantes entre ENF y BAL. Se identificó el virus en BAL en 10 pacientes con ENF negativo. Hallazgos en relación con otros patógenos 8, y BAL negativo en 11 pacientes con ENF positivo. Discordancia entre ambas pruebas en

1 caso aislado. Las infecciones por Influenza fueron tratadas con oseltamivir, los CMV en pacientes trasplantados con ganciclovir e Igs y el 28% de los VRS recibieron tratamiento con ribavirina e Igs. En el 90% la evolución fue favorable. 5 exitus, considerándose la infección respiratoria como causa fundamental en 4.

Conclusiones: Nuestro estudio confirma que las infecciones respiratorias virales son causa frecuente de morbilidad en nuestros pacientes, si bien la mortalidad asociada ha sido baja. Los síntomas más frecuentes son los de afectación de vía aérea superior, presentándose sin fiebre un porcentaje importante de los casos. La presencia de comorbilidades, la linfopenia y la hipogammaglobulinemia parecen relacionarse con estas infecciones. Aunque no vemos una mayor prevalencia en pacientes trasplantados respecto al resto, parece que las coinfecciones por varios microorganismos son más frecuentes. Dado el porcentaje de casos de origen nosocomial, resaltamos la importancia de la vacunación de personal y familiares y de las medidas de aislamiento.

PC-354

INCIDENCIA DE VIRUS RESPIRATORIOS EN PACIENTES ADULTOS HEMATOLÓGICOS EN EL PERÍODO ESTACIONAL 2015/2016: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Cornejo Calvo Maria Elena, Pérez González Jose Andrés, Pedrosa Corral Irene, Gonzalez Sierra Pedro Antonio, Mesa Morales Zoraida, López Fernández Elisa, Moratalla López Lucía, Romero Aguilar Antonio, Jurado Chacón Manuel

Complejo Hospitalario Universitario de Granada

Introducción: Los pacientes con diagnóstico de hemopatías malignas sometidos o no a Trasplante Hematopoyético (TPH) son pacientes inmunocomprometidos con alto riesgo de desarrollo de infecciones oportunistas. Las infecciones por Virus Respiratorios (VR) son relativamente comunes siendo potencialmente graves, requiriendo ingresos hospitalarios continuos en el periodo estacional. Existen diferentes factores de riesgo como las comorbilidades, la neutropenia/linfopenia o la vacunación previa que tiene impacto en la incidencia de dichas infecciones en este grupo de pacientes.

Objetivos: Analizar la incidencia de infección por diferentes virus respiratorios en el periodo estacional 2015-2016 en nuestra área de atención asistencial. Identificar factores de riesgos relacionados con el desarrollo de infecciones por virus respiratorios y su impacto en la mortalidad relacionada con la infección.

Métodos: Entre el 1 de octubre de 2015 y el 31 de Mayo de 2016 se ha solicitado estudio de VR en exudado nasofaríngeo o lavado broncoalveolar en 204 muestras de 101 pacientes. El 33.8% de las muestras (69) han presentado estudio de PCR positiva para VR. Un 68% son varones con una edad media de 55.6 años. El 31.8% presentaban comorbilidades (EPOC, DM, obesidad y otros). El 39.1% habían recibido un TPH, en la mayoría de los casos allogenico. Un 14.5% de los pacientes presentaban neutropenia (<500/mm³) en el momento de la infección. La linfopenia (<1000/mm³) estaba presente en 69.6% de los pacientes con infección por influenza y VRS.



Figura 1.

Resultados: De los 69 aislamientos de virus respiratorios, se identifican los siguientes agentes causales: 20 (28.9%) pacientes con infección del virus de la gripe, 13 (18.9%) por VRS y el resto, 39 (52.2%) por otros virus respiratorios tales como enterovirus, rinovirus, coronavirus, parainfluenza y metapneumovirus. Todos los pacientes con aislamiento de virus influenza (tipo A y B) recibieron tratamiento con oseltamivir. Un 38.46% de los pacientes con infección por VRS recibieron tratamiento con ribavirina oral. Los pacientes con otros aislamiento recibieron únicamente tratamiento sintomático. La mortalidad relacionada con la infección ha sido del 7.2% (5 pacientes). Se ha realizado estudio multivariante no existiendo relación entre ninguna variable (sexo, edad,

diagnóstico, aislamiento, comorbilidades, neutropenia, TPH o tratamiento recibido) con la mortalidad relacionada con la infección, no alcanzando significación estadística (p>0.5).

Conclusiones: La infección por VR es una complicación relativamente frecuente en pacientes con hemopatías malignas, siendo responsable un prácticamente un tercio de las infecciones respiratorias en periodo estacional. En nuestra serie, no se han identificado factores que aumentan el riesgo de desarrollo de infecciones por VR en pacientes hematológicos. Es necesario diseño de estudios prospectivos aleatorizados para definir la estrategia terapéutica más adecuada en estos pacientes, si bien con las medidas instauradas en nuestra práctica asistencial la mortalidad relacionada con la infección es baja (7.2%).

PC-355

INFECCIÓN POR GRIPE EN PACIENTES CON PATOLOGÍA HEMATOLÓGICA DIAGNOSTICADA: REVISIÓN DE 40 CASOS CONSECUTIVOS EN UN SOLO CENTRO (2014-2016)

Martín Batista Silvia, Hernández Miguel-Teodoro Hernández, Castro Beatriz Castro, De Bonis Carolina, Raya Jose Maria, Soria Beatriz, Gonzalez Bernardo, Martín-Santos Taida, Martín Alejandro, Lakhwani Sunil, Rodriguez Maria Jose

Hospital Universitario de Canarias

Introducción: La gripe es una enfermedad respiratoria aguda causada por el virus de influenza A o B. La protección proporcionada por vacunas se basa en la inducción de anticuerpos neutralizantes del virus, principalmente contra la hemaglutinina viral. La vacunación está especialmente indicada en grupos de riesgo entre los que se encuentran los pacientes diagnosticados de patología hematológica. Nuestro objetivo es analizar las características principales de pacientes en nuestro centro con un diagnóstico hematológico, que se hubieran realizado el test de la gripe por cualquier motivo.

Métodos: Hemos estudiado retrospectivamente todos los casos de pacientes hematológicos que se hayan realizado un test de gripe en nuestro centro, en el periodo comprendido entre 2014 y 2016.

Resultados: la edad media fue de 51,43 años (mediana 61.5) y 16 eran mujeres (40%). Del total de 40 pacientes, los diagnósticos más frecuentes fueron: mieloma múltiple (MM) (8 pacientes, 20%), leucemia aguda linfoblástica (LAL) (5 pacientes, 12.5%), linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) (5 pacientes, 12.5%), leucemia linfática crónica (LLC) (5 pacientes, 12.5%), leucemia aguda mieloide (LAM) (3 pacientes, 4.5%), linfoma folicular (LF) (3 pacientes, 4.5%) y otros (11 pacientes, 27.5%). Entre los principales motivos de consulta por los que acudieron a nuestro centro, se encuentran: síndrome gripal (15 pacientes, 37.5%), consulta programada (12 pacientes, 30%), fiebre (5 pacientes, 12.5%) y otros (7 pacientes, 17.5%). Los hallazgos en sangre en ese momento fueron: leucopenia en el 22.5% de los pacientes y leucocitosis en el 32.5%. Se encontraron 20 pacientes con niveles bajos de Ig G (58%), 15 con niveles bajos de IgM (44%) y 12 de IgA (35%). De los pacientes con test de gripe positivo, 8 tenían niveles de Ig G inferiores al rango de la normalidad, 7 para Ig M y 8 para Ig A. Los resultados del test de la gripe fueron positivos en 13 pacientes (32.5%) correspondiendo a gripe A un total de 6 (46.15%) y a gripe B 7 (53.84%). Del total de pacientes, 25 de ellos admitieron no haberse vacunado previamente (62.5%), desconociendo este dato en el resto (fallecidos en el momento del estudio). Dentro de los pacientes con infección por virus influenza, 1 de ellos presentaba como diagnóstico MM, 1 LAL, 1 LAM, 2 LF, 2 LDCGB y 4 LLC. En el momento del cierre de este estudio, 13 pacientes habían muerto (32.5%), 5 de ellos como consecuencia de infección por gripe (12.5% del total y 38.5% de los fallecidos).

Conclusiones: en nuestra experiencia, la incidencia de infección por gripe es considerable en pacientes hematológicos causando una mortalidad no desdeñable. Ninguno de los pacientes se había vacunado. El diagnóstico mas frecuente fue LLC. Niveles disminuidos de inmunoglobulinas se encontraron en la mayoría de pacientes con test gripe positivo (62%). No obstante, se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos y nuevas estrategias que mejoren los resultados.

PC-356

BROTE ESTACIONAL POR VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL (VRS) EN PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN DE HEMATOLOGÍA EN EL PERÍODO ENERO/ABRIL 2016

Cornejo Calvo Maria Elena, Pérez González Jose Andrés, González

Sierra Pedro Antonio, Pedrosa Corral Irene, Mesa Morales Zoraida, López Fernández Elisa, Moratalla López Lucía, Romero Aguilar Antonio, Jurado Chacón Manuel

Complejo Hospitalario Universitario de Granada

Introducción: El VRS es causante de brotes estacionales que se suceden principalmente desde los meses de Noviembre a Abril con una clínica que varía desde infección de vías altas hasta progresión a neumonía grave en pacientes inmunodeprimidos. El tratamiento en la mayoría de pacientes consiste en hidratación y soporte respiratorio. Ribavirina (RBV) ha demostrado eficacia administrada de forma inhalada, sin embargo conlleva un personal, material, riesgo y costes no siempre asumibles. La vía oral puede evitar estos problemas pero no existe suficiente experiencia en su uso.

Objetivos: Analizar la epidemiología del brote estacional por VRS en nuestro centro y los posibles factores de riesgo. Valorar la sensibilidad del antígeno y PCR en aspirado nasofaríngeo (ANF) como técnica diagnóstica. Describir el uso de RBV oral como tratamiento complementario en determinados pacientes.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo con un total de 13 pacientes hematológicos que fueron diagnosticados mediante ANF de infección por VRS, durante el período de Enero a Abril de 2016. La muestra la conformaron 7 varones y 6 mujeres, con una edad media al diagnóstico de 48.9 años (25-71). Como diagnóstico hematológico de base, el 77% fueron postrasplantados de progenitores hematopoyéticos y el 23% hemopatías malignas. De todos ellos, solamente un paciente presentaba comorbilidades concomitantes significativas.

Resultados: Inicialmente el diagnóstico se realizó mediante detección rápida del antígeno de VRS de las cuales 7 muestras fueron positivas y por tanto, hubo 6 falsos negativos, ya que posteriormente fueron positivas tras realizarse mediante PCR. Desde el punto de vista analítico, valoramos la presencia de linfopenia ($<1.000/\text{mm}^3$) en el 76.9% de los pacientes; o neutropenia ($<500/\text{mm}^3$) en tan sólo un 8%. En pacientes seleccionados (5) se inició tratamiento con RBV a dosis de 10-20mg/Kg/día por vía oral repartidos en dos dosis, con una media de duración de 6.5 días (5-7) con buena tolerancia y mejoría clínica. Observamos una mortalidad general relacionada con la infección del 15%.

| Tabla 1. Características pacientes | |
|------------------------------------|------------|
| Edad (años) | 48.9 |
| Sexo (H/M) | 7/6 |
| TPH | 10 (77%) |
| Comorbilidades | 1 (7.7%) |
| Neutropenia ($<500/\text{mm}^3$) | 1 (8%) |
| Linfopenia ($<1000/\text{mm}^3$) | 10 (76.9%) |

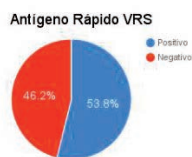


Figura 1.

Conclusiones: 1. La comorbilidad y la neutropenia de los pacientes no parecen tener relación con la incidencia o mortalidad relacionada con la infección. Sin embargo, la linfopenia sí parece tener influencia sobre éstas. 2. Respecto a los test diagnósticos empleados, podemos concluir la mediana sensibilidad (53%) de la determinación de antígeno rápido, frente a la PCR como técnica gold estándar. 3. Se requieren estudios prospectivos, con series más amplias y con mayor potencia estadística para determinar criterios de tratamiento, dosis y duración respecto al uso de RBV oral.

PC-357

ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE MICALFUNGINA EN LA PROFILAXIS PRIMARIA DE LA INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS

Tormo Mar¹, Navarro Bernat², Calabuig Marisa¹, Pérez Ariadna¹, Isabel Ballester¹, Dávalos Lucio¹, Medina Farina¹, Mosquera Diana¹, Solano Carlos¹

¹Hospital Clínico Universitario de Valencia, ²Instituto INCLIVA. Valencia

Introducción: Los pacientes con neoplasias hematológicas presentan un riesgo elevado de infección fúngica invasiva (IFI) fundamentalmente durante el tratamiento quimioterápico de inducción de la leucemia mieloide aguda (LMA) y en el trasplante alogénico de progenitores

hematopoyético (AloTPH). La profilaxis antifúngica en estos pacientes se basa en el uso de azoles de espectro extendido. Existen situaciones en las que estos fármacos no pueden ser administrados. Micalfungina es una equinocandina efectiva frente a *Cándida* y *Aspergillus* aprobada para la profilaxis de la infección por *Cándida* en pacientes sometidos a AloTPH o en los que se espera una neutropenia grave prolongada.

Objetivos: Analizar la eficacia y seguridad de micalfungina en la profilaxis antifúngica primaria en pacientes hematológico de alto riesgo de IFI en nuestro centro.

Métodos: Se ha analizado de manera retrospectiva pacientes con neoplasias hematológicas ingresados en el servicio de hematología del HCUV tratados con micalfungina durante la fase de neutropenia como profilaxis antifúngica primaria entre octubre de 2010 y enero de 2016. Principales criterios de inclusión: 1. TPH alogénico en el periodo preinjerto hematopoyético 2. LMA en tratamiento de inducción o consolidación intolerantes a posaconazol oral o con alteración de la función hepática durante la profilaxis con el azol. La incidencia de IFI de brecha (IFI probada/probable) e IFI posible se analizó según criterios de la EORTC 2008.

Resultados: Se han analizado 92 episodios de ingreso correspondientes a 89 pacientes. Diagnósticos: 33 LMA, 25 linfomas/SLPC/LLC, 17 LLA, 6 MM, 5 SMD y 6 otros. Motivos de ingreso: 50 TPH (12 TASP, 24 aloTPH familiar, 15 aloTPH de DNE, 4 TPH haploideítico y 3 TSCU), 31 tratamientos de inducción por LMA, 3 tratamientos de consolidación por LMA y 8 por otros motivos. Recibieron micalfungina como 1er antifúngico profiláctico en 51 episodios, 37 como 2do y 4 como 3ero con una mediana de 18 días. Motivo del uso de micalfungina: 41 (44.5%) por protocolo en AloTPH, 22 (22.9%) por intolerancia oral, 26 (28.2%) por toxicidad hepática y 3 (3.2%) por otros motivos. La incidencia de IFI probable y posible fue del 3.3% y 5.4%, respectivamente. Los episodios de IFI de brecha correspondieron a 3 pacientes con API probable por criterio radiológico y microbiológico. Fallecieron 8 pacientes (8.7%): 2 por EICH, 2 por progresión, 2 por infección y 2 por otras causas. Ningún paciente presentó toxicidad significativa según criterios CTCAEv4.0.

Conclusiones: En nuestra experiencia, micalfungina puede ser utilizado con eficacia y seguridad en pacientes con neoplasias hematológicas de alto riesgo de IFI, tanto por *Cándidas* como por *Aspergillus*, en situaciones en las que el uso del azol de espectro extendido está contraindicado.

PC-358

ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Domínguez Velasco Nazaret, Muñoz García Carmen, Vera Goñi Juan Antonio, Rojas Noboa Johanna, Kestler González Krysta, Herruzo Delgado Beatriz, Rodríguez Fernández Alicia

Hospital Universitario Virgen Macarena/Rocío

Introducción: La enfermedad fúngica invasora (EFI) presenta una elevada morbimortalidad en pacientes con enfermedades hematológicas y receptores de trasplante hematopoyético. La evaluación adecuada del riesgo individual de EFI es crítica para elegir el mejor método profiláctico y terapéutico e incrementar la supervivencia de los pacientes. Presentamos un análisis de las IFI observadas en este grupo de pacientes.

Métodos: Registro retrospectivo las IFI en pacientes hematológicos desde enero de 2013 a mayo de 2016. Analizamos las IFI probadas y probables (EORTC) describiendo microorganismos causales, incidencia, factores de riesgo, profilaxis, respuesta al tratamiento y su impacto en la supervivencia.

Resultados: Durante ese periodo, 18 pacientes presentaron 20 IFI (dos pacientes presentaron 2 IFI), el 61.1% (11) era hombres y 38.8% (7) eran mujeres. Con una edad media de 44 años (18-64). Los diagnósticos hematológicos fueron Leucemia Mieloblástica Aguda en 11 casos (61.1%), Leucemia Linfoblástica aguda 4 casos (22.2) y Linfoma No Hodgkin en 3 casos (16.6%). Las 20 IFI fueron las siguientes: 8 Aspergilosis invasoras probables (40%), 2 Aspergilosis invasoras probadas (10%), 6 candidiasis invasivas (30%), y 4 probables candidiasis hepatoesplénicas (20%). Figura 1. En cuanto al tratamiento, en las 10 Aspergilosis invasivas (probadas y probables), un 70% (7) fue con voriconazol y un 30% con Anfotericina B liposomal. El tratamiento de las 6 candidiasis invasivas fue en el 66.7% de los casos con fluconazol y 33.3% con anfotericina B liposomal. En las 4 probables candidiasis hepatoesplénicas, el 50% (2) fueron tratadas con fluconazol y la otra mitad con voriconazol. En nues-

tra serie, el 50% (9) del total de IFI tuvo una respuesta favorable al tratamiento. De los 18 pacientes, sólo 3 (16.6%) recibieron profilaxis con posaconazol. En cuanto a los factores de riesgo de nuestra serie: el 100% (18) de los pacientes presentaban neutropenia de más de 14 días en el momento del diagnóstico, el 50% (9) eran portadores de catéter venoso central y el 33.3% (6) habían recibido tratamiento con esteroides en dosis altas. Figura 2. Los resultados del análisis bivalente de los factores de riesgo con el exitus, se realizaron con el test exacto de Fisher donde se objetivan resultados estadísticamente no significativos en la relación ser portador de catéter central ($p=0,64$), y la toma de corticoides ($p=0,1$). Sin embargo el estudio está limitado por ser una muestra de pequeño tamaño. En cambio, una condición indispensable en nuestra serie de paciente era tener una neutropenia de más de 14 días. De los 18 pacientes, sólo 3 (16.6%) recibieron profilaxis con posaconazol. La mortalidad atribuida a la IFI fue de un 33.3% (6).

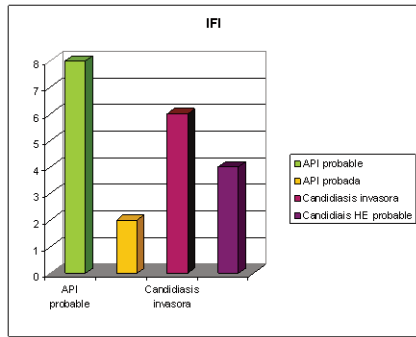


Figura 1.

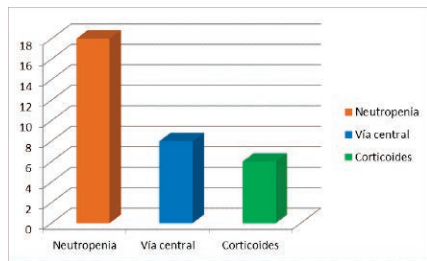


Figura 2.

Conclusiones: Las infecciones fúngicas invasoras en paciente con enfermedades hematológicas en tratamiento quimioterápico y con neutropenia podrían tener un impacto negativo importante en cuanto a la supervivencia. Por lo que hace imprescindible un correcto diagnóstico y tratamiento precoz de las mismas. Además de seleccionar aquellos paciente que se beneficiarían de profilaxis antifúngica, prestando especial atención a aquellos que tengan factores de riesgo para desarrollar IFI.

PC-359

CONTROL MULTIDISCIPLINAR DE LOS EPISODIOS DE BACTERIEMIAS EN EL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

Segura D Adrián, Costilla B Lissette, Lacalle A Laura, Espinosa L Natalia, De Rueda C Beatriz, Rubio E Rebeca, Rezusta Antonio, Villuendas UM^a Cruz, Huarte L Rafael, Gimenez-Julvez Teresa, Delgado B Pilar

Hospital Universitario Miguel Servet

Introducción: Los episodios de bacteriemia (BA) en pacientes inmunodeprimidos representan una elevada morbimortalidad. La cambiante tendencia etiológica de la bacteriemia y el patrón de susceptibilidad antimicrobiana comprometen la tasa de respuesta a los esquemas de tratamiento empírico.

Objetivos: Determinar el número de bacteriemia con documentación microbiológica en pacientes oncohematológicos, incluidas las bacteriemia asociada a catéter (BAC), a su vez conocer: tipo de catéter, agentes etiológicos, manejo terapéutico (sellado y/o retirada de catéter) y antibioterapia.

Métodos: Estudio descriptivo, prospectivo, realizado en la unidad de hospitalización de Hematología Clínica y Trasplante de Médula Ósea, durante un período de 12 meses. Dentro del programa multidisciplinar de control de resistencia antibiótica: se extrae 2 hemocultivos de sangre periférica y de catéter venoso central (si procede) tras el primer pico febril con inicio de antibiótico empírico de amplio espectro según protocolo. En los casos de BAC se procede al sellado de catéter y/o retirada del mismo. Control estricto de infección y colonización por gérmenes resistentes (GR) en acuerdo con el S^o microbiología y S^o preventiva.

Resultados: Se documentaron 24 episodios de BA, incluidas las BAC n=16 (2 casos de infección local sin documentación microbiológica). Mujeres n=8 y varones n=16, con una media de edad de 60.8 años (32-87). Los diagnósticos hematológicos más frecuente fueron el AloTPH (n=5) y LNH (n=5) seguido de leucemia mieloide aguda (n=4). El 62,5% (n=14) de los episodios fueron en período de neutropenia y el 20.8% (n=5) tuvieron colonización previa por GR. La mayoría de BA fueron asociadas a dispositivo venoso central (reservorio n=8, hickman n=4, drum n=2, catéter yugular n=2). El germen más frecuente fue Staphylococcus coagulasa negativo (SCN) (S. epidermidis n=8), seguido de bacterias gram negativas (BGN) (Citrobacter freundii n=1, pseudomona aeruginosa XDR n=2, Cinetobacter Koseri + Klebsiella Pneumoniae n=1), Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM) n=1, E. Faecium n=1. Se sellaron 11 catéteres intravasculares de los cuales se retiraron 5. Catéteres retirados sin sellado previo debido a infección por GR n=5. El tratamiento antibiótico pautado fue en su mayoría, glucopéptidos o lipopéptidos (teicoplanina n=10, vancomicina n=3, daptomicina n=1). En las BA no asociadas a catéter (n=8) el agente mas frecuente fue E. Coli (n=6) seguido de SARM (n=1) y Proteus Miralis (n=1); la antibioterapia mas usada fueron los betaláctamicos del subgrupo carbapenems.

Tabla 1.

TABLA 1: BACTERIEMIAS ASOCIADAS A CATÉTER CENTRAL

| Dx ** | # BAC | Tipo de catéter intravenoso | | | | Cultivo Positivo * | | Colonización * | |
|---------|-------|-----------------------------|------------|-----|------|--------------------|----|----------------|-----|
| | | Hickman | Reservorio | CVY | DRUM | H | C | FN+ | FR+ |
| LMA | 4 | 1 | 3 | - | - | 3 | 4 | 1 | 0 |
| LLA | 1 | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| MM | 1 | - | 1 | - | - | 1 | 1 | 0 | 0 |
| AM | 1 | - | 1 | - | - | 1 | 1 | 0 | 0 |
| LNH LNF | 1 | - | 1 | - | - | 1 | 1 | 0 | 0 |
| LB | 1 | - | - | 1 | - | 1 | 1 | 0 | 0 |
| LNH | 2 | - | 1 | 1 | - | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Alo TPH | 4 | 2 | 1 | - | 1 | 4 | 4 | 0 | 1 |
| AutoTPH | 1 | 1 | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TOTAL | 16 | 4 | 8 | 2 | 2 | 13 | 14 | 2 | 3 |

*H: hemocultivo, C: cultivo de catéter, FN+: Frotis nasal + FR+: Frotis rectal+
 ** LMA: leucemia mieloide aguda, LLA: Leucemia linfóide aguda, LB: Linfoma de Burkitt, MM: mieloma múltiple, AM: aplasia medular, LNH LNF: Linfoma no Hodgking linfoblástico, LNF: linfoma no Hodgking, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Conclusiones: Los gérmenes más frecuentemente relacionados con BAC son los SCN lo cuál se corresponde con la literatura actual. En nuestro centro se aprecia un aumento de la incidencia de BGN que replantea el tratamiento empírico a seguir en los pacientes con neutropenia febril. Es beneficioso el enfoque multidisciplinar en el control de las infecciones en pacientes inmunodeprimidos que permitan disminuir su incidencia y reducir el número de resistencias antibiótica.

PC-360

INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE. ¿ES DIFERENTE EL CURSO EVOLUTIVO DEL PACIENTE HEMATOLÓGICO RESPECTO AL DE MEDICINA INTERNA?

Serna Muñoz Maria José¹, Iniesta Pastora¹, Antequera Pedro², Ríos Silvina¹, Santos Marisabell¹, Muñoz Ballester Julia¹, Sola María¹, García Menchón Antonio¹, Amigo ML¹, Pérez Ceballos Elena¹, De Arriba Felipe¹, López-Godino Oriana¹, Heras Inmaculada¹, Vicente Vicente¹

¹Servicio de Hematología y Oncología médica. Hospital universitario Morales Meseguer y centro regional de hemodonación. IMIB. Universidad de Murcia. Murcia., ²Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia.

Introducción: La infección por *Clostridium difficile* (ICD) produce un cuadro diarreico asociado en ocasiones con importante morbimortalidad, y su incidencia está aumentando en relación al mayor consumo de antibióticos. Es debatible si la inmunodepresión es un factor de riesgo de complicaciones, o por el contrario, la menor respuesta inflamatoria favorece una mejor evolución. Nuestro objetivo fue analizar las complicaciones de ICD y comparar clínica, factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento entre pacientes inmunodeprimidos del Servicio de Hematología y de Medicina Interna (MI) de nuestro hospital.

Métodos: Análisis retrospectivo de pacientes de Hematología y MI con ICD entre enero de 2013 y mayo de 2016. El diagnóstico se basó en un cuadro clínico compatible y la detección mediante test inmunoensayo de la enzima GDH y de las Toxinas A y B. En los casos discordantes (GDH+/Toxina-) se estudiaron las cepas mediante técnicas moleculares de PCR (illumigene®*C.difficile*). Hemos definido según los criterios ESCMID 2013: 1) Severidad: signos/síntomas de colitis, efectos sistémicos de la toxina, necesidad de ingreso en UCI, colectomía o muerte; 2) Respuesta al tratamiento: remisión clínica y mejoría de los parámetros asociados a severidad; 3) Recurrencia: cuadro clínico compatible tras >8 semanas de la resolución del cuadro primario.

Tabla 1.

| Tabla 1. | Hematología (n= 30) | Medicina Interna (n= 46) | P |
|----------------------------------|---------------------|--------------------------|--------------|
| Sexo varón | 63.3% (19) | 41.3% (19) | |
| Mediana edad en años (rango) | 54 (13 - 83) | 80 (29 - 96) | 0.032 |
| Origen de la infección: | | | 0.009 |
| • Nosocomial | 83% (25) | 55% (31) | |
| • Adquirido en comunidad | 17% (5) | 45% (15) | |
| Inmunodepresión | 100% (30) | 22% (10) | 0.000 |
| Criterios de gravedad | 13% (4) | 27% (15) | 0.049 |
| • Inmunodeprimidos | 100% (4) | 13% (2) | 0.28 |
| Tratamiento antibiótico previo : | | | 0.27 |
| • B-lactámicos (BL) | 30% (9) | 48% (22) | |
| • Quinolonas (Q) | 20% (6) | 13% (6) | |
| • Asociación (BL+Q) | 34% (10) | 15% (7) | |
| • Ninguno | 13% (4) | 22% (10) | |
| • Desconocido | 3% (1) | 2% (1) | |
| Diagnóstico microbiológico | | | 0.3 |
| • GDH+/Tox+ | 47% (14) | 59% (27) | |
| • GDH+/Tox-/PCR+ | 53% (16) | 41% (19) | |
| Tratamiento primer episodio | | | 0.6 |
| • Metronidazol (M) | 74% (22) | 61% (28) | |
| • Vancomicina (V) | - | 2% (1) | |
| • Asociación (M+V) | 3% (1) | 7% (3) | |
| • Sin tratamiento | 23% (7) | 30% (14) | |
| Evolución primer episodio: | | | 0.002 |
| • Resolución | 90% (27) | 72% (33) | |
| • No respuesta | - | 4% (2) | 0.36 |
| • Recurrencia | 10% (3) | 7% (3) | 0.44 |
| • Éxito asociado a la ICD | - | 17% (8) | 0.014 |

Resultados: Incluimos 76 pacientes, 30 de Hematología y 46 de MI, siendo 10 del último grupo enfermos inmunodeprimidos. Entre los pacientes de Hematología, 11 fueron sometidos a TPH: 3 autólogos y 8 alogénicos, de los cuales todos salvo uno, presentaron EICR aguda con afectación digestiva (2 pre-ICD/ 5 post-ICD). En la Tabla 1 mostramos el análisis comparativo del primer episodio de ICD entre los dos grupos. Se encontraron diferencias en: mayor origen nosocomial en los pacientes hematológicos, y mayor edad, más episodios de ICD grave y éxitus relacionado a la ICD, en MI. Pese a que no hubo diferencias en el tratamiento antibiótico previo ni en el manejo de la infección, en los hematológicos observamos mayor tasa de respuesta al tratamiento. De los pacientes que recayeron, únicamente uno fue refractario a tratamientos posteriores (asociación de Metronidazol + Vancomicina y fidaxomicina), perteneciente al grupo de hematología. El resto respondieron a segunda línea o bien con el mismo abordaje que en el primer episodio en el caso de MI, o bien con la asociación con Vancomicina o Fidaxomicina en monoterapia como tratamiento de rescate para los pacientes de hematología.

Conclusiones: En esta serie los pacientes hematológicos tienen una mejor respuesta al tratamiento así como una menor mortalidad lo que podría justificarse por el diagnóstico e inicio del tratamiento de manera más precoz por el estudio sistemático del *Clostridium difficile* en heces en caso de diarrea, menor edad y mayor grado de inmunosupresión lo que podría determinar una respuesta inflamatoria colónica atenuada. La determinación rutinaria de *Clostridium difficile* en pacientes con diarrea asociada a edad avanzada, comorbilidad, antibioterapia y atención sanitaria, debe ser también una práctica habitual para mejorar los resultados obtenidos en este tipo de infección.

PC-361

BACTERIEMIA POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E IMPLICACIONES TERAPEÚTICAS

Lorenzo Jambrina Alicia, De las Cuevas Torresano Carmen, Fernández Caso Belén, Granja Torrecillas Silvia María, Arriero García Álvaro, De la Cámara Llanza Rafael

Hospital Universitario de La Princesa

Introducción: El objetivo de este trabajo es describir la epidemiología de la bacteriemia por *P.aeruginosa* en pacientes hematológicos, así como la eficacia y sensibilidades de los antibióticos empleados, incluyendo el Ceftolozano-Tazobactam recientemente aprobado por la AEMPS.

Métodos: Análisis unicéntrico retrospectivo de 75 episodios de bacteriemia por *P.aeruginosa* en 68 pacientes hematológicos entre Abril 2009 y Marzo 2016. El estudio de sensibilidades se realizó por el método E-test, se aplicaron los criterios de CLSI y EUCAST para la interpretación de las CMI resultantes.

Tabla 1.

Tabla 1. Sensibilidades de los antibióticos testados

| ANTIBIÓTICO | SENSIBLE | RESISTENTE | INTERMEDIO |
|--|-------------|---|------------|
| CEFTAZIDIMA 74 casos testados (27 multiR) | 45 (60%) | 25 (33,33%) | 4 (5,3%) |
| PIPERAZILINA-TAZOACTAM | 62 (82,66%) | 9 (12%) | 4 (5,3%) |
| MEROPEDEM | 32 (42,6%) | 36 (48%) | 7 (9,33%) |
| AMIKACINA | 48 (64%) | 24 (32%) | 3 (4%) |
| COLISTINA 73 casos testados (28 multiR) | 67 (91,7%) | 5 (6,8%) | 1 (1,4%) |
| CIPROFLOXACINO | 33 (44%) | 42 (56%) | 0 |
| AZTREONAM 70 casos testados (28 multiR) | 39 (55,7%) | 23 (32,8%) | 8 (11,4%) |
| CEFTOLOZANO-TAZOACTAM ¹ 42 casos testados retrospectivamente (16 sensibles, 2 R carbapenémicos, 24 multiR) | 22 (53%) | 20 (47%) (18 multiR, 1 R carbapenémicos) | 0 |

1. Se ha testado el antibiótico Ceftolozano-Tazobactam por el método E-test, confirmando los resultados mediante la repetición de dicha técnica en las muestras. Se está estudiando la presencia de carbapenemas tipo VIM por técnicas de biología molecular como posible mecanismo de resistencia, resultados que se presentarán en el congreso.

Resultados: 25 pacientes eran receptores de trasplante (14 alogénicos, 11 autólogos), y 50 no trasplantados (19 LAM, 2 SMD, 1 LMMC, 13 linfomas, 5 mielomas, 4 LLC, 3 LAL, 2 AM, 1 SMP). 45 pacientes estaban ingresados y 30 acudieron a urgencias. 41 pacientes habían recibido tratamiento antibiótico de amplio espectro el mes previo. 62 pacientes tenían <1000 neutrófilos/mm³ y 58 <500 neutrófilos/mm³ cuando se diagnosticó la bacteriemia. 1 paciente portaba sonda vesical y 66 portaban CVC/reservorio. Los hemocultivos fueron extraídos en 58 casos de CVC/reservorio, 9 de vía periférica y 8 de ambos. Se retiró el CVC/reservorio en 23 casos y se mantuvo en 43, con una mortalidad del 17% y 51% en cada grupo. 29 pacientes presentaron infección a otro nivel (19 neumonía, 4 infección del tracto urinario por *P.aeruginosa*, 6 ectima gangrenoso documentado) y 10 colonización gastrointestinal por *P.aeruginosa*. El antibiótico empírico más empleado fue Piperazilina-Tazobactam (53%), seguido de Ceftazidima(24%), Meropenem(21%) y Levofloxacino(2%). En 56 (75%) casos la *P.aeruginosa* aislada fue sensible al antibiótico empírico empleado y en 19 (25%) resistente, con una mortalidad del 23% y 56% en cada grupo. Se añadió Amikacina en 45 casos tras informarse de la presencia de bacilos gram negativos en los hemocultivos. 24 (32%) pacientes requirieron soporte vasoactivo, de ellos 14 (19%) fueron ingresados en UCI, finalmente los 24 pacientes fallecieron. En total fallecieron 33(44%) pacientes, con una mediana de días transcurridos desde la fecha del hemocultivo positivo al éxitus de 3,5 días. En el grupo de trasplantados la mediana de días desde el trasplante y el hemocultivo positivo fue 41 días. 14 casos se produjeron en los tres primeros meses post-trasplante y 11 de forma tardía, de los que 8 pacientes presentaban recaída (6 con nueva línea de tratamiento, 2 ILD) y 3 EICH grado III-IV. 28(37%) *Pseudomonas* fueron multirresistentes, 11(15%) resistentes a Carbapenémicos y 36(48%) sensibles, con mortalidades del 54%, 64% y 31% en cada grupo. 5 pacientes presentaron dos episodios diferentes y 1 paciente tres episodios de bacteriemia, con una mediana de 380 días

entre episodios (rango 24-1007 días). Las sensibilidades de los antibióticos testados se describen en la Tabla 1, incluyendo 42 cepas disponibles de forma retrospectiva para Ceftalozano-Tazobactam.

Conclusiones: Nuestra serie refleja la alta morbi-mortalidad asociada a bacteriemia por *P.Aeruginosa* en los 4 días posteriores a la infección. El antibiótico beta-lactámico antipseudomonas empírico de elección en nuestro centro es Piperazilina-Tazobactam. En nuestra serie Ceftalozano-Tazobactam no parece demostrar mejor perfil de sensibilidad que los antibióticos empleados de forma habitual de acuerdo a los resultados obtenidos.

PC-362

RESULTADOS DE LA IMPLANTACIÓN DEL PROTOCOLO DIAGNÓSTICO DE MALARIA IMPORTADA EN EL HOSPITAL DE PONIENTE

Molina Arrebola María Angustias, Giménez López María José, Sánchez Crespo Alicia, Pérez Moyano Rosario, Cabezas Fernández María Teresa, Cabeza Barrera María Isabel, Avivar Oyonarte Cristóbal, Salas Coronas Joaquín

APES Hospital de Poniente

Introducción: La malaria o paludismo es una enfermedad producida por la infección por varias especies del género *Plasmodium*. Es endémica en África Subsahariana, Asia y América Central y del Sur. Según la OMS, en 2010 hubo 216 millones de casos y unas 655.000 defunciones, la mayoría en niños. La mortalidad en viajeros en nuestro país es del 2-3%, siendo menor en el caso de pacientes semiinmunes.

Objetivos: Presentación del protocolo consensuado de diagnóstico de malaria en nuestro hospital, basado en las Recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional, según el cual el diagnóstico de la malaria importada es siempre urgente y se debe sospechar ante cualquier paciente con fiebre procedente de regiones tropicales.

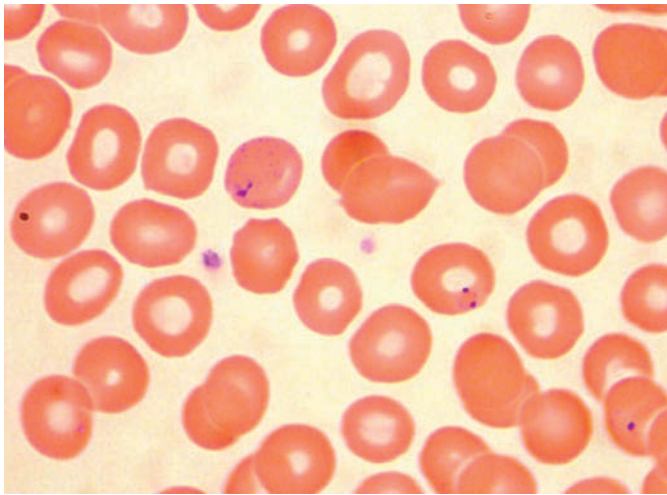


Figura 1.

Métodos: El estudio se realiza en los pacientes procedentes de países endémicos con clínica compatible. Las pruebas diagnósticas incluyen: Hemograma y bioquímica básica; Frotis/extensión fina: menos sensible que la gota gruesa pero más específica. Permite identificar más fácilmente la especie, las parasitemias mixtas, y además cuantificar la parasitemia, que es considerada factor pronóstico y definitorio de gravedad (>2,5% en pacientes no inmunes); Test de diagnóstico rápido (TDR) de detección de antígenos parasitarios mediante técnicas inmunocromatográficas; de alta sensibilidad y especificidad, se realizan como cribado inicial y complemento al frotis; PCR: técnica más sensible, pero de tiempo de tiempo de respuesta largo, coste elevado y restringido a laboratorios de referencia. Se solicita ante la duda por microscopía de parasitación distinta a *P. falciparum*, parasitemias mixtas o sospecha de parasitemias submicroscópicas; Estudio de hemoglobinopatía estructural o talasémica y, en caso de parasitación por *P. ovale* o *P. vivax*, dosificación de G6PDH.

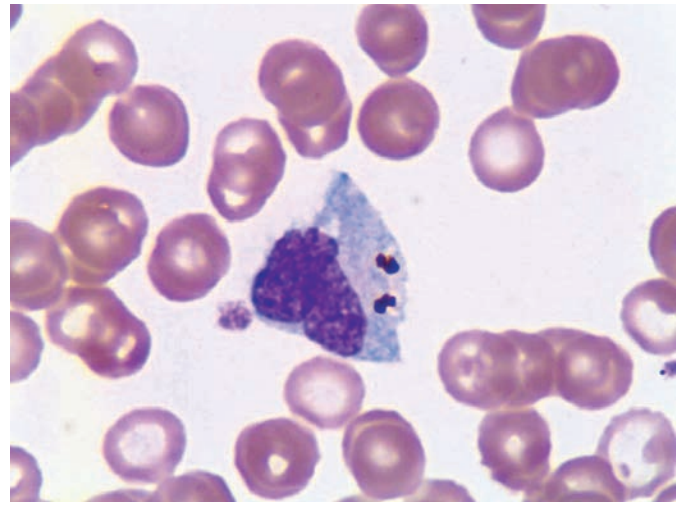


Figura 2.

Resultados: Durante el año 2015 se diagnosticaron 42 casos de malaria (230 casos desde 1998), con una edad media de 34 años (rango 16-52), siendo Mali el país de origen más frecuente (n=25). Todos eran inmigrantes estables que regresaban de visitar a sus amigos y familiares (VFR), excepto 1 varón, autóctono. El diagnóstico se obtuvo en 36 casos por frotis y TDR, 5 por PCR y 1 por TDR exclusivamente. Se encontraron 40 casos de *P. falciparum*, 1 *P. malariae* y 1 parasitación mixta *P. vivax* + *P. ovale* (paciente autóctono procedente de República Democrática del Congo). La cifra plaquetar media fue de 120.000/mm³ (29.000-355.000). En los casos diagnosticados por frotis, se detectó trombopenia en 24 (24/36; 66,6%) y anemia en 3 (3/36; 8,3%). En los pacientes diagnosticados por PCR (malaria submicroscópica) no hubo casos con trombopenia. El índice de parasitación media fue 0,3%, con 11 casos >2,5%. Se detectó Hemoglobinopatía S heterocigota en 3 casos (parasitemias: 0,1%, 0,15% y 4%), Hb C heterocigota en 1 (parasitación 0,001%), alfa-talasemia homocigota en 1 (parasitación 0,001%) y beta-talasemia menor en 1 (diagnóstico por PCR). Todos presentaron buena evolución tras tratamiento con derivados de la artemisinina.

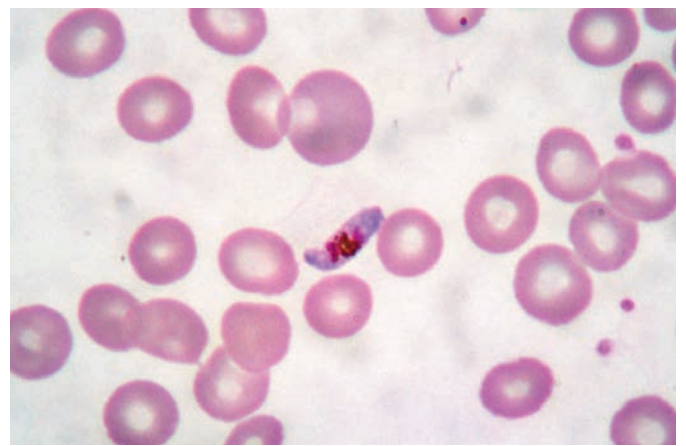


Figura 3.

Conclusiones: Se presenta un protocolo práctico ante la sospecha diagnóstica de malaria, con el fin de realizar un diagnóstico y tratamiento rápidos. Destacamos la trombopenia como hallazgo hematimétrico más frecuente en pacientes sintomáticos.

PC-363

USO Y COMPLICACIONES ASOCIADAS A LOS CATÉTERES CENTRALES DE INSERCIÓN PERIFÉRICA (PICCS) EN HEMATOLOGÍA

Raposo Puglia José Ángel, Guijo González Pedro, Martín Chacón Eusebio, Verdugo Cabeza de Vaca María Victoria, Gil Cano Anselmo,

Madrigal Toscano María Dolores, Garzón López Sebastián
Hospital SAS Jerez de la Frontera

Introducción: El uso de catéteres venosos centrales (CVC) permanentes está en auge para indicaciones como administración de fluidos, antineoplásicos, nutrición y hemoterapia. Gracias a su fácil inserción, confortabilidad y percepción inicial de disminución de complicaciones relacionadas con el procedimiento frente a otros CVC, la implantación de los PICCs ha ido en aumento. Sin embargo, su uso se ha relacionado con complicaciones, fundamentalmente vasculares e infecciosas.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional que recoge nuestra experiencia en el primer año de implantación de los dispositivos Power-PICC. La muestra queda constituida por 33 pacientes; 20 varones y 13 mujeres. Todos fueron insertados en la Unidad de Cuidados Intensivos bajo control radiológico en el periodo comprendido entre el 5/11/14 y el 19/11/15.

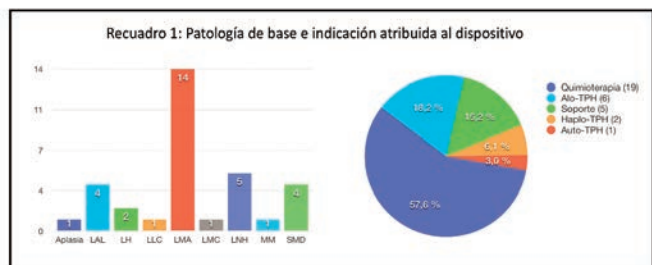


Figura 1.

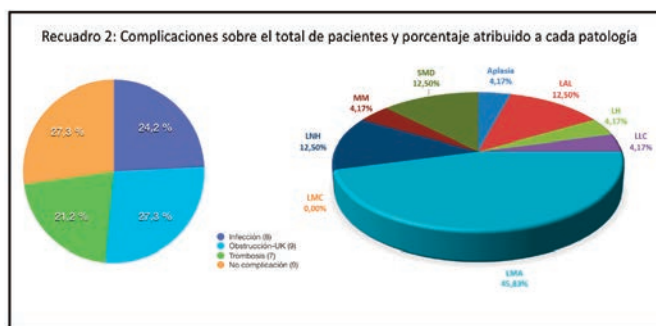


Figura 2.

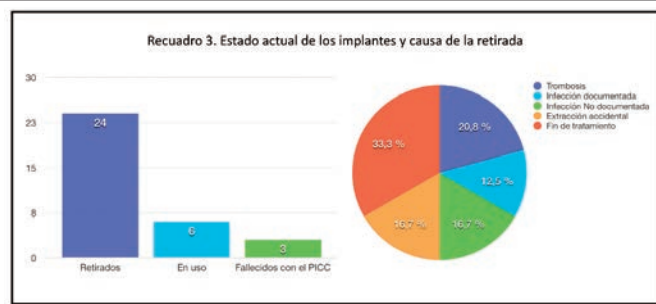


Figura 3.

Resultados: La mediana de edad fue 60 años (rango 24-75). El 24% de los pacientes tenían antecedentes personales trombóticos y al 51,5% se les había retirado dispositivos previos por complicaciones (RDPC). La enfermedad de base y el uso atribuido al momento de la implantación quedan recogidos en el recuadro 1. Del total, 24 pacientes (72,7%) presentaron complicaciones con el uso de los dispositivos (el 33,3% fueron complicaciones mayores que provocaron su retirada: trombosis e infección documentada) y el 45,8% de las mismas ocurrieron en el grupo LMA (recuadro 2). De las complicaciones en LMA: infección (INF) 45%, obstrucción-UK (O-UK) 45% y trombosis (TR) 9%. En el grupo de pacientes con menos de 1000 neutrófilos hubo una tasa de INF del 45,4% frente a 13,6% en los que superaban dicha cifra. Respecto a la cifra de plaquetas también aparecen diferencias; con recuento >100.000, O-UK 41,2% frente a 12,5%, TR similares. Entre los pacientes con antecedentes de RDPC hubo un 76,4% de complicaciones frente al 68,7% en los

sin antecedentes (valor absoluto: O-UK 7, INF 5, TR 1 vs O-UK 2, INF 3, TR 6). La mediana de duración del PICC fue de 36 días (12-137), en LMA de 53 (21-364). El estado actual y las causas de retirada se detallan en el recuadro 3. En el subgrupo de pacientes con LMA sigue en uso el 21,4% de los PICCs y se ha retirado el 71,4% de los mismos (cuatro, por fin de tratamiento; tres, por INF no documentada; dos, por extracción accidental y uno, por INF documentada). Tan sólo un paciente falleció con el dispositivo instalado en este subgrupo.

Conclusiones: La indicación mayoritaria ha sido la administración de quimioterapia, fundamentalmente en el grupo de pacientes con LMA, el cual pensamos que es el que más podría beneficiarse del uso de estos dispositivos. Hemos detectado las complicaciones referidas en la literatura sin que destaque en frecuencia ninguna de ellas. Un tercio de las complicaciones fueron debidas a obstrucciones del dispositivo con resolución mediante tratamiento local con urokinasa intraluminal, permitiendo continuar con su uso. Aunque debemos realizar un seguimiento más prolongado, creemos que el uso de los PICCs aporta comodidad y seguridad en el manejo precoz de los pacientes con hemopatías agudas y, con una mayor experiencia en el manejo y cuidado de los mismos, podría resultar el acceso vascular definitivo durante todo el período de tratamiento.

PC-364

UTILIZACIÓN DE CATÉTERES VENOSOS CENTRALES DE INSERCIÓN PERIFÉRICA TIPO POWER PICC® EN UNA UNIDAD DE HEMATOLOGÍA

Martínez-Serra Laia, Angona Anna, Gimeno Eva, Ferraro Mariana, Montesdeoca Sara, Lafuente Elisabeth, Luís Sonia, Blat Rosa, Abella Eugenia

Servicio de Hematología. Hospital del Mar-IMIM, Barcelona

Introducción: Los catéteres venosos centrales de inserción periférica (CVCIP) permiten un buen acceso venoso sin necesidad de colocar una vía venosa central. El CVCIP tipo Power PICC® está compuesto de poliuretano de 4ª generación, dispone de 1-2 luces y un diámetro de 4-5 frames, es de larga duración y permite la extracción de muestras sanguíneas, la administración de tratamiento endovenoso, la inyección de contraste yodado, la transfusión de hemoderivados y la monitorización de la presión venosa central. Se coloca de forma ecoguiada, por personal de enfermería especializado y sin necesidad de prueba de imagen de comprobación posterior.

Objetivos: Evaluar la experiencia en la utilización de CVCIP tipo POWER PICC® en pacientes con hemopatías malignas y determinar su validez como acceso venoso de elección.

Métodos: Análisis descriptivo y retrospectivo del uso de 17 CVCIP POWER PICC® en 11 pacientes (leucemia mieloide aguda (LAM n=4), linfoma no Hodgkin (LNH n=7)) ingresados en una unidad de Hematología entre enero-mayo de 2016.

Resultados: El principal motivo de colocación fue la administración de quimioterapia (82%). No se registró ninguna complicación durante el proceso de inserción. Se observaron incidencias por el uso en 4/17 casos: prolongación del tiempo de transfusión de hemoderivados (n=1) y dificultad de reflujo (n=3). Se retiraron 7/17 CVCIP: 1 por final de tratamiento (LNH n=1) y 6 por sospecha de infección durante el periodo de aplasia post-quimioterapia (LAM n=5, LNH n=1). Se documentaron hemocultivos diferenciales positivos en 4/6 CVCIP que requirieron su recambio. Los gérmenes identificados fueron *S.epidermidis* (40%), *S.haemolyticus* (20%), *S.coagulasa negativo* (20%) *P.aeruginosa* multiresistente (20%). Dos pacientes con LAM requirieron un segundo recambio del CVCIP por infección estafilocócica.

Conclusiones: Los CVCIP POWER PICC® pueden ser una buena alternativa para la administración de quimioterapia intensiva. Sin embargo, la frecuente manipulación de los CVCIP en los pacientes con aplasias post-quimioterapia prolongadas puede estar asociada a un aumento del riesgo de complicaciones. Se precisa de un mayor número de pacientes para confirmar estos resultados.

PC-365

MORTALIDAD EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS ADMITIDOS EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Muñoz García Carmen¹, Dominguez Velasco Nazaret¹, Jimenez del Valle J Ramón², Rodríguez Fernández Alicia¹

¹UGC Hematología Hospital Universitario Virgen Macarena, ²UCI H. V.Macarena de Sevilla

Introducción: La decisión de ingreso de pacientes hematológicos en UCI, siempre ha resultado controvertido, dado la alta tasa de mortalidad que presentan, en torno al 80%. Existen varios escores pronósticos de mortalidad, siendo el APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) uno de los más utilizados. Permite evaluar desde el punto de vista estadístico la probabilidad de muerte del enfermo en el episodio actual. Determina tanto variables fisiológicas: Edad, Temp, presión arterial, F.C, FRespiratoria Glasgow; como parámetros de laboratorio: hemograma, creatinina, O2. Así una puntuación mayor de 20 predice una mortalidad del 60%.

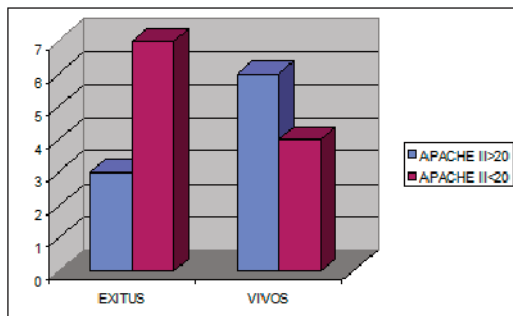


Figura 1.

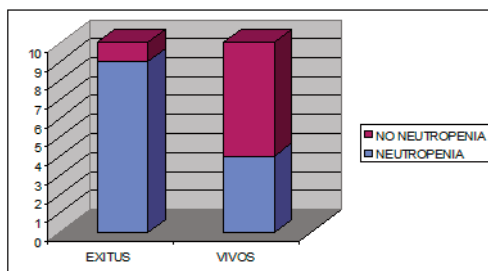


Figura 2.

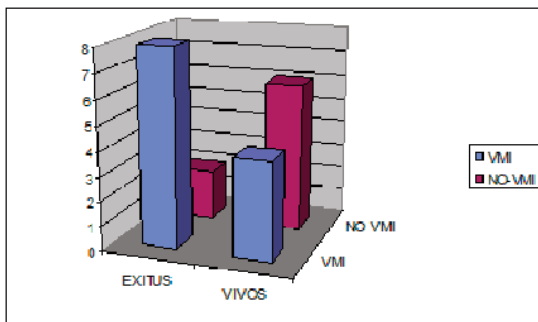


Figura 3.

Métodos: Estudio Retrospectivo de pacientes hematológicos ingresados en UCI desde 2014 hasta mayo 2016, analizando mortalidad, APACHE II y otros factores pronósticos que pueden estar implicados. Se ha empleado análisis estadístico mediante Ods Ratio y t Fisher.

Resultados: Se han incluido 19 pacientes y 20 ingresos en UCI. El 60% fueron hombres, frente a 40% de mujeres, la edad media al ingreso fue de 49.8 años. El análisis por patología mostró un 45% (9) de LMA, 15% (3) de LNH, 10% de M.M y un 5% (1 caso) de SMD, Amiloidosis, LH, LLA, LMC y PTT respectivamente. Del total de ingresos, 65% (13) habían recibido tanto QT intensiva previa como Neutropenia grave. Sólo un paciente había recibido Alo-TPH de DE. Disponían de Vía Central 55%. Las causas de ingreso fueron I.Respiratoria y Shock séptico en un 30% respectivamente, motivo quirúrgico en un 25% y 5% por Fallo hepático, PTT y Sepsis grave. Al ingreso el índice APACHE II medio fue de 18.45 con un promedio de 1.8 de disfunciones orgánicas. La mediana de estancia fue de 10.9 días, precisando ventilación Mecánica Invasiva (VMI) el 60%. La mortalidad fue del 50% (10), siendo del 30% en los 10 primeros días y del 50% en el primer mes. Las causas de exitus fueron

Shock Séptico en 70%, y en un 10% respectivamente por Insuficiencia Respiratoria, Sepsis grave y Fallo hepático. Los análisis univariantes muestran riesgo relativo de 5.4 y 3.3 de mortalidad en presencia de neutropenia y VMI respectivamente frente a No Neutropénicos y no VMI. En cambio tomando como punto de corte APACHE >20, los resultados son inversos a lo esperado, mostrando menor mortalidad en valores superiores a 20. RR: 0.4.

Conclusiones: En nuestra serie la mortalidad resultó algo menor que lo publicado. El APACHE II en nuestra serie no mostró utilidad como predictor de mortalidad, que pudiera deberse al pequeño tamaño muestral, por lo que es necesario ampliar el estudio para poder confirmar los resultados. Coincidiendo con la literatura, tanto la Neutropenia como VMI disminuyen la supervivencia en el paciente hematológico que ingresa en UCI.

PC-366

ATENCIÓN PALIATIVA INTEGRADA EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

García García Beatriz¹, Boya Cristiá M^a Jesús², Somolinos Marcos Nieves³, Benito Parra Laurentino², Escolano Escobar Cristian², Oña Compañ Francisca², Domínguez Cruz Alfredo¹, De la Hera Liébana Ana María¹

¹Equipo Soporte Cuidados Paliativos. Hospital Universitario Getafe (Madrid), ²Servicio de Hematología. Hospital Universitario Getafe (Madrid), ³Equipo Soporte Cuidados Paliativos. Hospital Universitario Getafe (Madrid).

Introducción: Describir el manejo del paciente hematológico con necesidades paliativas atendido de forma integrada por el Servicio de Hematología y Unidad de Cuidados Paliativos (UCP) de un hospital terciario.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo en el que se describen características y atención de pacientes derivados por el Sº de Hematología a UCP.

Resultados: Desde Enero/2011 hasta Marzo/2016, 141 pacientes con enfermedades hematológicas han sido atendidos por UCP (7.3% del total) para control de síntomas relacionados con la enfermedad o con efectos secundarios del tratamiento recibido. Diagnósticos más frecuentes: Mieloma múltiple 35%; LNH 27%, Leucemia aguda 15% y SMD 10%. Se han realizado 135 interconsultas en pacientes ingresados, con un tiempo de seguimiento medio de 9,4 días (mediana 7). El 56% de los pacientes presentaban dolor. El 45% recibían ya analgesia de tercer escalón (46% fentanilo TD, 23% morfina, 17% oxidodona) y el 15% precisaron rotación de opioide. El 44% fallecieron durante el ingreso y la intervención de la UCP fue para tratamiento sintomático de la fase final, precisando sedación el 40% (64% por delirium y 25% por disnea) y el manejo conjunto de la información. La atención ambulatoria ha consistido en 256 consultas, la mayoría coincidiendo con citas de Hematología en el hospital, en pacientes con tratamiento hematológico activo y/o con soporte transfusional, y con una situación funcional aceptable con movilidad e independencia para la mayoría de las actividades. El motivo del seguimiento conjunto ha sido el control de síntomas (dolor 45% y astenia 16%). Durante el primer trimestre de 2016, el 37% de los pacientes de consulta de Paliativos tienen enfermedad hematológica (el 63% tumores sólidos). El número de consultas por paciente ha sido 5 (rango 1-20). El 34% de los pacientes de la consulta de MM en tratamiento activo presentan dolor y están siendo vistos de forma conjunta por los dos equipos. En el 53% se consigue buen control de los síntomas y son dados de alta de las consultas de Paliativos.

Conclusiones: Nuestra experiencia muestra que es posible y beneficiosa la atención conjunta de los servicios de Hematología y Paliativos, no sólo en el tramo final de la enfermedad, sino en cualquier momento de la trayectoria del paciente en función de las necesidades del mismo y su familia. La atención ambulatoria se hace sobre todo en pacientes con mieloma múltiple con dolor. Se necesitan estudios que identifiquen las necesidades específicas del paciente hematológico y que puedan demostrar el beneficio de la intervención combinada de los equipos de Hematología y Paliativos.

PC-367

DESCRIPCIÓN DE UNA NUEVA RED LINFÁTICA EN MÉDULA ÓSEA COMO SALIDA DE EMERGENCIA PARA PROGENITORES DENDRÍTICOS EN INFLAMACIÓN VÍA TLR4/TRAF6/IKK/SNAP23 Y ACTIVACIÓN DE CCL19/CCR7

Serrano Lopez Juana¹, Kumar Sachin², Zhang Cuiping², Serrano Lopez Josefa¹, Gutierrez Mariscal Francisco¹, Fang Jing², Wellendorf

Ashely³, Mohmoud Fatima⁴, Roche Paul⁵, Rangel Yamileth¹, Geiger Hartmut², Grimes Leighton H⁶, Starczynowski Daniel T², Sanchez Garcia Joaquin¹, Cancelas Perez Jose Antonio²

¹Hospital Universitario Reina Sofia-IMIBIC, ²Division of Experimental Hematology, Cincinnati Children's Research Foundation, ³Division of Experimental Hematology, Cincinnati Children's Research Foundation, ⁴Cincinnati children hospital medical center (CCHMC), ⁵Hoxworth Blood Center, University of Cincinnati, ⁶National Cancer Institute (NCI), ⁷Department of Cancer Biology, University of Cincinnati

Migración de Stem Cell Hematopoyética y progenitores (HSC/P) comienza en el desarrollo embrionario y perdura en el adulto. El modelo clásico describe una salida cíclica de HSC/P desde médula ósea (MO) hacia sangre periférica (SP) donde viaja a tejidos y desde allí a circulación linfática y SP entrando en MO. El propósito real de esta migración no se conoce. Aquí demostramos que en situación de inflamación sistémica un subtipo de progenitor hematopoyético (PH) es movilizado desde MO directamente a linfa/ganglios linfáticos (GL), sin transitar por SP. Esta migración es rápida y tiene el propósito de reemplazar las células dendríticas (CD) residentes. Para ello estudiamos HSC/P contenidos en GL de Linfadenitis/Linfomas humanos e inflamación murina. Primero encontramos una significativa acumulación de HSC/P en linfadenitis foliculares y granulomatosas humanas (2.41 ± 1.49 y 0.76 ± 0.40 , respectivamente) respecto de linfadenitis virales (0.19 ± 0.17), linfomas de Hodgkin (HL, 0.66 ± 0.63) o no Hodgkin (NHL, 0.093 ± 0.050), independiente de procedencia del ganglio. Segundo, el análisis funcional/inmunofenotipo de progenitores de ganglio reactivo reveló que son progenitores granulo-macrofágicos (CFU-GM) y CD45⁺CD34⁺ co-expresando CD133, indicando procedencia mielóide. Estudios de mecanismo en modelo de inflamación sistémica en ratón inducido por lipopolisacárido (LPS) y análisis de la cinética de progenitores (CFU) demuestran una migración temprana hacia la linfa (pico a 3h) de CFU-GM desde la MO y tres horas más tarde hacia la sangre (6h). Trasplante competitivo de suspensiones celulares de GL inflamado de ratones CD45.2⁺ en ratones CD45.1⁺ demostró que esta migración temprana afecta solamente a PH y no a la stem cell hematopoyética. Además, por microscopía confocal en ratones transgénicos para sistema linfático (Lyve1-eGFP⁺) demostramos por primera vez una red linfática en endostio medular permitiendo la salida directa de progenitores GMP a la linfa desde MO durante inflamación. Estos GMP entran en GL vía aferente localizándose en zona paracortical de linfocitos T y la inflamación induce diferenciación y retención de CD convencionales (CDc) pero no a dendríticas plasmacitoides, granulocitos o macrófagos en el GL. En ratones Cx3cr1-eGFP⁺ el LPS induce también movilización temprana de progenitores dendríticos (MDP expresando Lineage⁻/Cx3cr1⁺/c-Kit^{int}/CD115⁺/FLT3⁺) al GL, indicando dos diferentes orígenes para el reemplazo de CDs. Migración celular "in vitro" en respuesta a LPS y otro "in vivo" en ratones quiméricos *Mx1-Cre^{Tg/+};WT* or *Mx1-Cre^{Tg/+};Traf6^{D/D}* y *Lys1-Cre^{Tg/+};WT* or *Lys1-Cre^{Tg/+};Traf6^{D/D}* encontramos que la migración al GL es dependiente de Traf6 tanto en GMP de MO como en células mieloides maduras de GL. Análisis del secretoma del GL combinado con anticuerpos neutralizantes "in vivo" determinó que esta migración depende de la expresión en GL de Ccl19. Además, LPS induce upregulación de *Ccr7* en GMP y el bloqueo de *Ccr7* bloquea la movilización linfática de PH. La expresión exógena del IκB super-represor demostró que esta migración es independiente de NF-κB. Sin embargo, mediante el uso de bloqueantes del tráfico intracelular de proteínas demostró una migración depende de factores citosólicos proteicos. Mediante inhibidores específicos de la vía de activación de IKK, análisis de fosforilación de su sustrato SNAP23 y exocitosis de demostramos que la migración depende de activación de exocitosis en células mieloides diferenciadas del GL. Así, concluimos que la inflamación sistémica induce movilización directa de PH a la linfa desde MO permitiendo una rápida migración al GL para la diferenciación a CD contribuyendo en la respuesta inmune celular. Este proceso esta controlado por la activación de la vía no-canónica LPS/Tlr4/Traf6/IKK/SNAP23 generando gradiente Ccl19 en GL y expresión de *Ccr7* en GMP de la MO.

PC-368

RELEVANCIA DEL PORCENTAJE DE MACRÓFAGOS CON HEMOFAGOCITOSIS EN EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE PACIENTES CON SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO

Knight Asorey Teresa¹, Prats Martín Concepción¹, Morales Camacho Rosario¹, Márquez Francisco¹, Pérez López Olga¹, Arbelo Elisa¹, Vargas

M Teresa¹, Caballero Velázquez Teresa¹, Herrera M Ascensión¹, Borrero JJ², Bernal Ricardo¹, Pérez Simón José Antonio¹

¹UGC de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío-Virgen Macarena, Sevilla, ²UGC Anatomía Patológica, Universidad Virgen del Rocío, Sevilla

Introducción: El síndrome hemofagocítico (SHF) es una entidad cuyo diagnóstico se basa en parámetros clínicos, analíticos e histopatológicos establecidos por "The International Histiocyte Society" (IHS) en 2004. La hemofagocitosis es uno de los criterios diagnósticos, aunque puede observarse en ausencia de SHF

Objetivos: Revisar una serie de pacientes diagnosticados de SHF. Determinar el porcentaje de macrófagos y macrófagos con hemofagocitosis observados en el aspirado de médula ósea (AMO). Comparar la hemofagocitosis observada en este grupo con la de pacientes sin SHF. Evaluar el posible impacto de ambos parámetros en el diagnóstico y supervivencia de los pacientes con SHF.

Métodos: Estudio retrospectivo de 31 pacientes diagnosticados de SHF (IHS 2004) en nuestro centro entre 2008-2015. La revisión citomorfológica se llevó a cabo por 2 citohematólogos expertos. El porcentaje de macrófagos se estableció en base a un recuento mínimo de 500 células nucleadas y el porcentaje de hemofagocitosis sobre la población de macrófagos (mínimo 30). Se analizaron datos clínicos y analíticos relacionados con el diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Se estableció un grupo control formado por pacientes con hemofagocitosis en el AMO sin criterios de SHF. Para el análisis estadístico se utilizó SPSS v19.0. El análisis de supervivencia se realizó mediante Kaplan-Meier.

Tabla 1.

| PARÁMETROS | N/total (%) |
|-------------------------------------|---|
| Hombre/Mujer | 17/14 |
| Patologías de base | |
| - Linfomas | 11/31 (36%); 2 asociados a VEB |
| - Infecciones | 10/31 (32%) 3 VEB, 3 leishmaniasis, 2 CMV y 2 leishmania asociado a VEB |
| - Enfermedades autoinmunes | 5/31 (16%) |
| - Otras (neoplasia sólida/ cirugía) | 2/31 (6%) |
| - Idiopático | 3/31 (10%) |
| Fiebre | 30/31 (97%) |
| Esplenomegalia | 27/31 (87%) |
| Citopenia única | 5/31 (16%) |
| Bicitopenia | 12/31 (39%) |
| Pancitopenia | 14/31 (45%) |
| Hiperferritinemia | 20/31 (64%) |
| Hipertrigliceridemia | 13/31 (42%) |
| LDH elevada | 17/31 (55%) |
| Hipofibrinogenemia | 9/31 (29%) |

Resultados: 31 pacientes con SHF, mediana de edad 41 (6 meses- 80 años). Las características clínicas y analíticas se recogen en la tabla 1. 12 (39%) fueron tratados según protocolo IHS; 10 (32%) con quimioterapia dirigida a linfoma (3 incluyendo etopósido); 3 (10%) con corticoides; 5 (16%) antibioterapia y 1 no se trató. La mediana de seguimiento fue 8.2 meses con una supervivencia global del 50%. 15 de los 31 pacientes fallecieron, 10 (32%) en los primeros 90 días. 40 pacientes con hemofagocitosis sin SHF se utilizaron como control; éstos presentaban: linfomas 11/40 (27.5%); citopenias 8/40 (20%); leucemias 4/40 (10%); neoplasia de células plasmáticas 3/40 (7.5%); aplasia medular 3/40 (7.5%); síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos 3/40 (7.5%); infecciones 2/40 (5%); otras causas 6/40 (15%). La mediana de macrófagos en los pacientes con SHF fue 1.5% (0.5-90%) frente a 1% (0.2- 35%) en el grupo control (p=0.25). La mediana del porcentaje de macrófagos con hemofagocitosis en los pacientes con SHF fue 25% (0.5-75%) frente a 3.5% (0.5- 60%) en el grupo control (p<0.001). En los pacientes con SHF, los que tenían un porcentaje de macrófagos >1.5% presentaron mediana de supervivencia de 99 días frente a 243 días en aquellos con porcentaje inferior (p=0.76). Los pacientes con un porcentaje de macrófagos con hemofagocitosis >25% presentaron una tasa de supervivencia de 107 días frente a 190 en los que presentaban un porcentaje inferior (p=0.45).

Conclusiones: El porcentaje de macrófagos observado en AMO en pacientes con criterios de SHF es similar al observado en pacientes sin SHF. Sin embargo existen diferencias significativas en el porcentaje de macrófagos con fenómenos de hemofagocitosis. Esta información podría resultar útil en el diagnóstico diferencial. Entre los pacientes con SHF, se observó una tendencia a una menor supervivencia en aquellos con porcentajes elevados de macrófagos así como mayor porcentaje de hemofagocitosis.

PC-369

VALORACIÓN DIAGNÓSTICA DEL PACIENTE CON ESPLENOMEGALIA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Eusebio Ponce Emiliana, Cantalapiedra Alberto, Fernandez Fernandez Esther, Olazabal Juan, Cidoncha Borja, Bonis Esther, Reyes Violeta, Angomas Eduardo, Garcia Frade Javier

Hospital Universitario Rio Hortega

Introducción: El abordaje del paciente con Esplenomegalia no solo se limita a la objetivación del aumento del tamaño del Bazo por encima de los límites normales. El diagnóstico diferencial de las patologías asociadas resulta muy amplio. Existen asociaciones clínico-analíticas características que pueden orientar hacia una etiología concreta, siendo de gran utilidad el conocimiento de las mismas.

Métodos: Se desarrolló un estudio retrospectivo descriptivo a cinco años, durante el periodo 2010-2014, en el que se incluyeron pacientes con esplenomegalias por diversas causas, evidenciadas en la exploración física, y confirmadas por pruebas de imagen (Ecografía, TAC y Resonancia). Se incluyeron además pacientes sometidos a esplenectomías durante este periodo.

Resultados: Durante el periodo de estudio se revisaron 224 pacientes, de los cuales 182 presentaban esplenomegalia real. Se excluyeron 42 pacientes esplenectomizados por otras causas, como traumatismos o asociación con otros tumores, sin presentar esplenomegalia. Según sus causas, las esplenomegalias se clasificaron dentro de cuatro grupos, con los siguientes hallazgos: Hematológicas (12,08%): 22 pacientes, Mieloma Múltiple (4.5%), Policitemia Vera (4.5%), Trombocitemia Esencial (9.09%), Mielofibrosis (4.5%), Leucemia Mielomonocítica Crónica (4.5%), Leucemia Mieloide Aguda (9.09%), Leucemia Linfática Crónica (9.09%), LNH Esplénico (4.5%), LNH (13.63%), Anemia Hemolítica (22.72%), Esferocitosis (13.63%). Infecciosas (16,48%): 30 pacientes, Fiebre Q (10%), Mononucleosis (20%), VIH (6.66%), Virus Hepatotropos VHC (33.33%) y VHB (6.66%), Tuberculosis (3.33%), Borreliosis (3.33%), Otras infecciones víricas (16.66%). Hepáticas/Hipertensión Portal (50,54%): 92 pacientes, hepatopatía etílica (36.9%), asociada a Virus Hepatotropos VHB (2.17%) y VHC (11.95%), asociada a VIH (4.35%), Cirrosis Biliar Primaria (3.26%), Hepatocarcinoma (11.96%), metástasis (6.52%), tóxica (2.17%) y no filiadas (17.39%), Colangitis (2.17%), Fibrosis Hepática Congénita (1.08%). Otras (20,87%): 38 pacientes, Insuficiencia Cardíaca/ Cardiopatía estructural (21.05%), Compresiva (31.57%), Bazo Accesorio (5.26%), Enfermedad de Gaucher (2.63%), Poliquistosis Hepatorrenal (2.63%), Aneurisma esplénico (2.63%), Hiperplasia Esplénica (2.63%) y No filiada (31.58%). Se revisaron los casos de esplenomegalia relacionados con adenopatías, presentándose ambas de manera concomitante en 71 (38,8%) casos, presentándose con mayor frecuencia en los casos de infecciones, así como en patologías hematológicas. Se revisaron además los casos asociados con pancitopenia, documentándose ambas en 48 (26,22%) de los pacientes, presentándose con mayor frecuencia en los casos asociados a hepatopatías y causas infecciosas.

Conclusiones: El abordaje clínico del paciente con esplenomegalia implica conocer sus causas más frecuentes, así como su asociación con otros signos y alteraciones analíticas que nos permitan realizar un diagnóstico certero en el menor tiempo posible. En nuestro centro las causas más frecuentes de Esplenomegalia fueron las patologías hepáticas y alteraciones de la circulación portal, seguidas de las infecciones y los trastornos hematológicos. Sin embargo, el diagnóstico diferencial de la misma aún resulta muy amplio, por lo que es utilidad su correlación con otros signos, como las adenopatías, así como alteraciones analíticas, como la pancitopenia, los cuales se asocian con mayor frecuencia con determinadas entidades, permitiéndonos realizar en muchos casos una mejor aproximación diagnóstica.

PC-370

ESPLENOMEGALIA COMO MANIFESTACIÓN ÚNICA DE LA ENFERMEDAD DE NIEMANN PICK TIPO C

López de Frutos Laura¹, Alfonso Pilar², Andrade-Campos Marcio², Cebolla Jorge Javier¹, Irún Pilar Ballesteros Inmaculada³, Bernal Teresa⁴, Dalmau Jaime⁵, Gaona Manuel⁶, Linares M Dolores⁷, Ojeda Emilio⁸, Santos Fernando⁹, Vitoria Isidro⁵, Giraldo Pilar¹⁰

¹Fundación Española para el Tratamiento y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras lisosomales (FEETEG), Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), ²Fundación Española para el Tratamiento y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras lisosomales (FEETEG), Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Zaragoza, ³Hospital de la Axarquía, Vélez, ⁴Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, ⁵Hospital Universitario i Politècnic la Fe, Valencia, ⁶Hospital Universitario de Burgos, Burgos, ⁷Hospital General Universitari de Castelló, Castelló de la Plana, ⁸Hospital Puerta de Hierro, Madrid, ⁹Hospital Universitario la Paz, Madrid, ¹⁰Fundación Española para el Tratamiento y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras lisosomales (FEETEG), Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Zaragoza.

Introducción: La Enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC) es una enfermedad por depósito lisosomal (EDL), poco frecuente y de herencia autosómica recesiva caracterizada por un déficit en el transporte de colesterol que provoca acúmulos lipídicos en el interior de la célula. El espectro fenotípico incluye manifestaciones viscerales, neurológicas y psiquiátricas, manifestándose principalmente en edad infantil; sin embargo existe un subtipo característico de población adulta, caracterizado por una esplenomegalia aislada y citopenias, síntomas que pueden confundirse con una hemopatía.

Objetivos: Describir las variantes genéticas y utilidad de los biomarcadores habitualmente utilizados en pacientes con EDL en los casos con sospecha clínica de NPC de fenotipo visceral.

Métodos: Se analizaron los siguientes biomarcadores: actividad quitotriosidasa (QT) mediante reacción enzimática, concentración de la quinina CCL18/PARC mediante inmunoensayo y concentración de 7-cetocolesterol (7-CC) mediante cromatografía líquida en tándem con espectrometría de masas. El estudio genético de NPC1 y NPC2 se realizó mediante secuenciación Sanger. Los datos clínicos y el consentimiento informado para manejo de muestras y datos de cada paciente fueron proporcionados por los facultativos responsables e incorporados a la base de datos del grupo de investigación GIIS-12.

Resultados: En los últimos 3 años, se han analizado 169 sospechas de NPC, 8 mostraban únicamente sintomatología visceral. Centrándonos en esos 8 casos, la edad media de diagnóstico es de 38,0 (13,7-41,5) [mediana (rango intercuartílico)] años, ratio varón/mujer 4/4. Al diagnóstico el signo común fue una esplenomegalia de 18,0 (17,0-19,0) cm, hemoglobina 12,3 (12,1-14,6)g/dL, plaquetas 116,0 (92,8-177,5) x10⁹/L. Biomarcadores: Actividad QT 170,5 (92,3-573,0) nmol/mL/h, concentración de CCL18/PARC y 7-CC 157,5 (155,5-184,3)ng/mL y 210,5 (84,1-539,3) ng/mL respectivamente. Durante el seguimiento 1 paciente fue esplenectomizado con hallazgos compatibles con NPC, no se registraron alteraciones neurológicas en ningún caso. Las variantes genéticas observadas en NPC1, descritas como patogénicas o VUS son las siguientes: p.C177T, p.Q775P, p.N916S, p.I1061T y p.A1151T. NPC2 no presenta variantes. Todas las variantes genéticas fueron encontradas en heterocigidad.

Conclusiones: Los biomarcadores CCL18/PARC y 7-CC se encuentran elevados en todos los casos analizados, siendo buenos marcadores para EDL y facilitando el diagnóstico diferencial con enfermedades hematológicas por lo que deberían ser incluidos en el cribado inicial. Ninguna de las variantes genéticas observadas en NPC1, es exclusiva de fenotipo visceral.

PC-371

¿EN QUÉ CONTEXTO PODEMOS OBSERVAR HIPERPLASIA DE MASTOCITOS MORFOLÓGICAMENTE NORMALES?

Lopez Sandra, Marquet Juan, Piris-Villaespesa Miguel, Velasco-Rodríguez Diego, Valles Ana, Moreno Gemma, Villarrubia Jesus
Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: Los mastocitos son células presentes en múltiples tejidos del cuerpo humano, con un papel en la respuesta alérgica e inflamatoria y que se originan a partir de células hematopoyéticas en la médula ósea. En la mastocitosis sistémica es frecuente el hallazgo de aumento de mastocitos con una característica morfología atípica con elementos alargados y con defectos de la granulación pero su aumento en médula ósea no siempre implica patología primaria del mastocito. La hiperplasia de mastocitos morfológicamente normales, es un hallazgo frecuente en la evaluación de médula ósea, con un significado clínico y etiopatogénico no claramente establecido y frecuentemente vinculado con neoplasias linfoides y síndromes mielodisplásicos. Con el fin de esclarecer en que patologías es frecuente este hallazgo, describimos nuestra experiencia en un hospital de tercer nivel a lo largo de tres años.

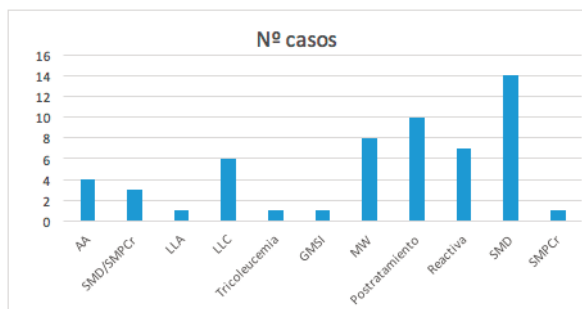


Figura 1.

Métodos: A través de la aplicación informática RUBRA se realizó un análisis retrospectivo de los informes de aspirado de médula ósea realizados entre abril de 2013 y abril de 2016 en los que se había reportado la presencia de hiperplasia de mastocitos morfológicamente normales.

Resultados: La hiperplasia de mastocitos morfológicamente normales fue reportada en 62 estudios de aspirado de médula ósea de un total de 56 pacientes. En 14 estudios (25%) no se encontró patología asociada en el momento del hallazgo de la hiperplasia mastocitaria: 7 fueron informados como médulas óseas reactivas y 7 fueron aspirados medulares de control tras tratamiento quimioterápico y estaban en remisión citológica. En 42 estudios (75%) sí existía patología asociada en el momento del hallazgo. En estos casos, la patología más frecuente fue la neoplasia linfóide (15 casos, 26.7%): 8 Linfomas Linfoplasmocíticos (LPL), 6 Leucemias Linfocíticas Crónicas (LLC) y 1 caso de tricoleucemia. El segundo grupo de patologías más frecuente fue el de Síndromes Mielodisplásicos (SMD), con 14 casos (25%) entre los que destacaba el SMD con del(5q) aislada con 3 casos y la Anemia Refractaria Simple con otros 3 casos. En cuanto al resto de patologías, en 4 casos el diagnóstico hematológico fue de anemia aplásica (AA), 3 SMD/Síndrome Mieloproliferativo crónico (SMD/SMPCr), 1 SMPCr y 1 gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI) de tipo IgG.

Conclusiones: La hiperplasia de mastocitos morfológicamente normales, en nuestra experiencia, es informada como hallazgo asociada preferentemente a neoplasias linfóide (LPL y LLC) y SMD, pero también a médulas óseas reactivas o con tratamiento quimioterápico reciente. No obstante, sería necesaria la realización de más estudios de fenotipo y moleculares para entender la etiología y repercusión de este hallazgo.

PC-372

ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE NEOPLASIAS MALIGNAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER. DATOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE ENFERMEDAD DE GAUCHER

Andrade Campos Marcio M¹, Barez A², Noya Pereira MS³, Fernandez Galán MA⁴, García Bragado Dalmau F⁵, García Frade J⁶, Ibañez A⁷, Giraldo Pilar⁸

¹UIT-HUMS, IIS-Aragón, CIBERER, ²Hematología, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, ³Hematología H Teresa Herrera, A Coruña, ⁴Hematología H Virgen del Puerto. Plasencia, ⁵Medicina Interna HU Josep Trueta. Girona, ⁶Hematología HU Rio Hortega. Valladolid, ⁷SºHematología Compl Hospitalario Albacete, ⁸UIT-HUMS, IIS-Aragón, CIBERER. FEETEG.

Introducción: El registro español de Enfermedad de Gaucher (EG) fue establecido en 1993 como respuesta a la necesidad de agrupar las experiencias individuales en el diagnóstico y manejo de esta enfermedad, in-

crementar el conocimiento relacionado con las características locales y conocer la incidencia y prevalencia real en la población española. El registro, es abierto a todos los médicos involucrados en el manejo de pacientes con EG y ofrece de forma gratuita el análisis enzimático, bioquímico y molecular para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes (www.feeteg.org).

Métodos: Para este trabajo, se realizó una consulta a la base de datos de la fundación FEETEG, aprobada por su comité ético, con el fin de analizar la incidencia de neoplasias en pacientes mayores de 20 años de edad incluidos en el registro. Se revisaron los archivos de los pacientes incluidos y contactando con los médicos responsables en caso necesario. Todos los pacientes incluidos en el registro han firmado un consentimiento informado previo. El tiempo de seguimiento se estableció desde el momento del diagnóstico hasta el último contacto.

Resultados: De los 281 pacientes adultos mayores de 20 años incluidos en el registro, 279 son portadores de EG tipo 1 y 2 de tipo 3. La edad media de toda la cohorte 52,3 (23-90), de ellos 140 hombres, 141 mujeres. De ellos, 21 (7,5%) pacientes con EG1, 4 homocigotos para N370S, el resto heterocigotos para N370S y tenían entre sus comorbilidades la presencia de alguna neoplasia y/o gammopatía monoclonal, y dos de ellos tenían más de una neoplasia. Relación hombre/mujer: 11/10, edad media 60,2 (25-90), mediana de seguimiento de 16,5 años (4-23). Cinco han fallecido. En tratamiento enzimático sustitutivo se encuentran 9 pacientes y 3 en tratamiento con el inhibidor de sustrato miglustat. La mediana de tiempo en terapia (independientemente TES o TIS) al momento del desarrollo de la neoplasia fue de: 17,4 años. Las neoplasias registradas fueron (H/M): Gammopatía monoclonal (5/5), Neoplasias de línea B: linfoma de Hodgkin 1 (H), leucemia linfocítica crónica 1 (H), mieloma múltiple 1 (H), neoplasias mieloides: leucemia mielóide crónica: 1 (M), síndrome mielodisplásico: 1 (H), neoplasias sólidas: melanoma: 1 (M), meningioma: 2 (M), cáncer de útero: 2 (M), carcinoma gástrico 1 (M), cáncer de colon 1 (M), cáncer de mama 1 (M), adenocarcinoma de próstata: 2 (H), cáncer de pulmón 1 (H), carcinoma hepático 1 (H), cáncer de tiroides 1 (M), cáncer de ovario 1 (M).

Conclusiones: Se ha comentado ampliamente la mayor incidencia de neoplasias hematológicas entre los pacientes afectados de EG. Sin embargo en esta cohorte de pacientes españoles la incidencia de tumores sólidos es superior a las neoplasias hematológicas en general y en particular a las de línea linfóide B. Probablemente la incidencia de neoplasias en esta población y durante este periodo de seguimiento sea similar a la esperada en población general española que se encuentra en 0,21%/año.

Este trabajo ha sido parcialmente realizado con una ayuda a la investigación de FEETEG y FIS PS15/00616

PC-373

ENFERMEDAD DE CASTLEMAN: A PROPÓSITO DE UNA SERIE DE 10 CASOS

Millacoy Austenrritt Dina Pamela¹, Ardaiz Maria Angeles¹, García Ramirez Patricia¹, Alvarellos Montserrat¹, Montoya M^a Cruz¹, Mateos M^a Carmen¹, Viguria M^a Cruz¹, Zudaire M^a Teresa¹, García-Bragado Federico², Ezpeleta Itziar¹

¹Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Navarra., ²Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Navarra.

Introducción: La enfermedad de Castleman (EC) es una hiperplasia angiofolicular linfóide, inusual. Se divide clásicamente en dos formas: localizada (ECL) o multicéntrica (ECM), es conocida su asociación a VHH-8 y VIH. Las alternativas terapéuticas van desde la exéresis quirúrgica completa en la ECL al tratamiento sistémico en mono o poliquimioterapia, anticuerpos monoclonales y antivirales en ECM. El pronóstico es variable.

Métodos: Se analizan de manera retrospectiva, las características clínicas de 10 pacientes diagnosticados de EC entre diciembre del 2002 y diciembre del 2015 en nuestro hospital.

Resultados: La mediana de edad fue de 38 años [4-78] y el 70% fueron varones. La ECM es la más representada (80%). El síntoma más frecuente fue la presencia de linfadenopatía periférica en el 50% y las localizaciones por orden de frecuencia decreciente: cervical, axilar, inguinal y abdominal. Los siguientes síntomas fueron: sudoración nocturna (40%), fiebre (30%), dolor (20%), astenia (20%) y pérdida de peso (20%). El 70% de los casos presentaron hepatomegalia y/o esplenomegalia. Fueron habituales las alteraciones analíticas en los casos de ECM como: elevación de proteína C reactiva (PCR) y VSG (87.5%), marcado-

res de autoinmunidad (12.5%), anemia y hipoalbuminemia (75%), hipergammaglobulinemia y trombopenia (62.5%). El 100% de ECL no presentaron alteraciones analíticas. El VHH-8 se encuentra en el 100% de los casos con ECM asociada a VIH (40%) al igual que la positividad para VEB, no observándose en pacientes VIH negativos. Como enfermedades asociadas; sarcoma de kaposi (50%, en VIH positivos) y linfoma B marginal (16.6% en VIH negativos). Las características histopatológicas fueron: forma plasmocelular (40%), hialin vascular (40%) y mixta (10%). En los 2 casos de ECL se realizó exéresis quirúrgica con curación de la enfermedad. Un 25% de casos con ECM no recibió tratamiento adicional a la cirugía y el 62.5% fueron tratados con 4 ciclos de Rituximab, consiguiendo remisión completa con una mediana de seguimiento de 13 meses [6-70 meses]. Un paciente fue tratado con esquema R-CHOP durante 6 ciclos con remisión completa sin poder realizar seguimiento por exitus (carcinoma pulmonar). Respecto a los valores de VSG, en el seguimiento posterior, se observó una normalización en el 100% de los casos. En el caso de la PCR, en un 60% se normalizaron los valores y en el 40% restante hubo disminución significativa. La mortalidad global de nuestra serie es del 20%, siendo únicamente un caso relacionado directamente con la EC.

Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes

| | n = 10 |
|--------------------------------------|-----------|
| Sexo, varón | 70% |
| Edad al diagnóstico, mediana (rango) | 38 (4-78) |
| Tipo histológico | |
| Hialino-vascular | 40% |
| Plasmocelular | 40% |
| Mixta | 10% |
| ECM / ECL | 8/2 |
| Síntomas al diagnóstico | |
| A denopatas | 50% |
| Síntomas B | 40% |
| Hepatoesplenomegalia | 70% |
| Alteraciones analíticas ECM | |
| Reactantes de fase aguda: VSG | 87.5% |
| Reactantes de fase aguda: PCR | 87.5% |
| Marcadores de autoinmunidad | 12.5% |
| Anemia | 75% |
| Trombopenia | 62.5% |
| Hipoalbuminemia | 75% |
| Hipergammaglobulinemia | 62.5% |
| VIH/VHH8/VEB | 40% |

Conclusiones: Respecto a la patogenia de la EC, es conocida la implicación del VHH-8. En nuestra serie, todos los casos VIH positivos presentaron positividad para VHH-8 y VEB; queda por aclarar si este hallazgo puede ser relevante en el desarrollo de la enfermedad. Con los datos de nuestra serie se confirma la importancia de los reactantes de fase aguda en el seguimiento de los pacientes. A pesar del desarrollo de nuevos fármacos, el uso de Rituximab ha demostrado su eficacia en monoterapia en nuestra serie. La EC es una entidad muy poco frecuente con comunicación de casos anecdóticos, por lo que sería interesante la realización de estudios multicéntricos.

Gestión y organización

PC-374

ORDEN DE ELECCIÓN DE LA ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA EN LOS 37 AÑOS DEL SISTEMA MIR: HACIA LA RECUPERACIÓN DEL ATRACTIVO PERDIDO

Arriero García Álvaro, Alegre Amor Adrián¹, Vicente Vicente, Solano Carlos, Jiménez-Yuste Víctor, López-Jiménez Javier, Bergua Juan, Caballero Dolores, Vázquez Lourdes, Sánchez-García Joaquín, Raya José María, Arregui Pedro, Moraleda José María

H.U. La Princesa. Comisión Nacional De Especialidad. Msssi

Introducción: Como la mayoría de las especialidades médicas, la Hematología y Hemoterapia (HH) ha perdido un gran atractivo en el número de orden de elección en los 37 años del sistema MIR. En la actualidad ocupan las primeras posiciones las especialidades quirúrgicas o procedimentales incluyendo la Cirugía Plástica, Dermatología o Cardiología entre otras. Presentamos la evolución de este número de orden a lo largo de estos años.

Evolución del nº de plazas MIR de Hematología y Hemoterapia ofertadas Años 1979-2015



Comisión Nacional de Hematología y Hemoterapia Consejo Nacional de Especialidades en Ciencias de la Salud (CNECS)

Figura 1.

Evolución del promedio y la mediana en el nº de orden de elección de plazas de Hematología y Hemoterapia Convocatorias 1983-2015

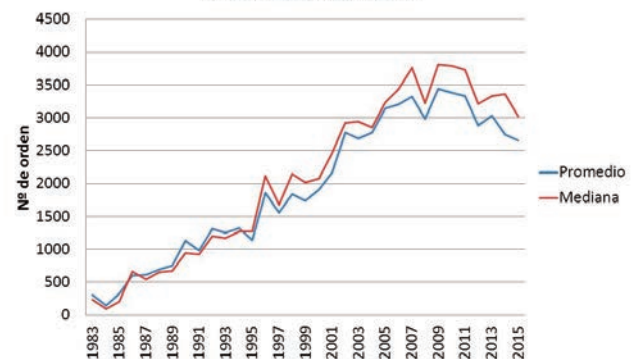


Figura 2.

Métodos: Análisis objetivos de las siguientes fuentes de los años 1.979-2.016: Elección de Plazas MIR, Ministerio de Sanidad, Seguridad Social e Igualdad. (www.msssi.org). Datos de la Secretaría del Consejo Nacional de Especialidades en Ciencias de la Salud. Información de la Comisión Nacional de la Especialidad de Hematología y Hemoterapia. Páginas web de temática MIR y noticias de revistas y diarios médicos.

Resultados: Hay 76 centros acreditados con 136 plazas disponibles y un número de plazas ofertadas de 114 (convocatoria 2015-2016). El número de plazas ofertadas ha variado entre 15 y 129 con una mediana de

60 por año (Figura 1). La HH ha pasado en tres décadas de ser elegida muy pronto, con una mediana de orden inferior al 200, a una mediana casi del 4000 y un promedio superior al 3000. Sin embargo desde 2010 se ha observado una mejora con promedios próximos al 2500 e incluso elección de varios números debajo del 100, incluyendo el número 2 en 2015 y número 1 en 2016, lo que podría indicar una recuperación progresiva de preferencia. Se presentarán los datos detallados junto con el mapa docente y evolución de plazas adjudicadas (Figuras 2 y 3).

Tabla 1.

| Plazas Adjudicadas de la especialidad de Hematología y Hemoterapia desde la Prueba Selectiva de 1983-1984 a la de 2015-2016 | | |
|---|-----------------------------|----------------------------|
| Año convocatoria | Promedio de los nº de orden | Mediana de los nº de orden |
| 1983 | 306 | 237 |
| 1984 | 147 | 105 |
| 1985 | 331 | 209 |
| 1986 | 609 | 673 |
| 1987 | 621 | 554 |
| 1988 | 703 | 658 |
| 1989 | 758 | 682 |
| 1990 | 1136 | 950 |
| 1991 | 988 | 925 |
| 1992 | 1313 | 1210 |
| 1993 | 1258 | 1176 |
| 1994 | 1328 | 1275 |
| 1995 | 1152 | 1277 |
| 1996 | 1864 | 2122 |
| 1997 | 1569 | 1684 |
| 1998 | 1843 | 2149 |
| 1999 | 1741 | 2026 |
| 2000 | 1913 | 2079 |
| 2001 | 2172 | 2468 |
| 2002 | 2777 | 2927 |
| 2003 | 2691 | 2951 |
| 2004 | 2778 | 2857 |
| 2005 | 3144 | 3234 |
| 2006 | 3208 | 3442 |
| 2007 | 3324 | 3762 |
| 2008 | 2985 | 3231 |
| 2009 | 3445 | 3813 |
| 2010 | 3391 | 3792 |
| 2011 | 3333 | 3732 |
| 2012 | 2892 | 3222 |
| 2013 | 3040 | 3341 |
| 2014 | 2750 | 3365 |
| 2015 | 2659 | 3027 |

Conclusiones: La Hematología ha perdido atractivo como especialidad preferida del MIR por diversos factores, como pueden ser complejidad, expectativas laborales, desconocimiento, escasa visibilidad, fragmentación de sus áreas, así como pocas opciones de ejercicio privado e incluso modas. Sin embargo en las últimas convocatorias se ha mejorado el orden de elección. Creemos que el esfuerzo en una mayor visibilidad y conocimiento por parte de la SEHH y CN, así como su potencial asistencial están logrando recuperar el atractivo, tendencia que confiamos se mantenga en el futuro escenario de la troncalidad, en el que Hematología figura en el tronco médico junto a otras 22 disciplinas.

PC-375

TELECONTROL COMO MODELO DE GESTIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL CON ANTIVITAMINAS K A TRAVÉS DEL PORTAL DEL PACIENTE

Gómez Crespo M¹ José¹, Pascual Martínez Adriana², López Álvarez Carmen¹, Casamayor Gema², Beltrán Álvarez Pilar², Patrignani de la fuente Noelia², Teran Benzaquen Claudia³, Vidal Laso Rosa³, Llamas Sillero Pilar¹

¹Fundación Jiménez Díaz, ²Hospital Infanta Elena, ³Fundación Jiménez Díaz

Introducción: El uso a largo plazo del tratamiento anticoagulante oral con AVK (TAO) se ha incrementado en patologías cardiovasculares y en enfermedad tromboembólica. Atendiendo a una mejora de la calidad de vida de los pacientes se ha demostrado que los programas de telemedicina han resultado coste-efectivos. El desarrollo de sistemas de tecnologías de la información permiten la conexión entre el hospital y el domicilio del paciente. Hemos diseñado un proyecto que nos permite realizar un control del TAO vía web con una mayor implicación por parte del paciente en el control de su propia enfermedad.

Objetivos: Implantar un programa de telemedicina para el control de los pacientes en TAO basándonos en la aplicación del “portal del paciente” del sistema informático del hospital. Evaluar la calidad de vida y satisfacción de los pacientes incluidos en el programa. Analizar el tiempo en rango terapéutico (TTR) de los pacientes en telecontrol.

Métodos: Estudio longitudinal prospectivo llevado a cabo en los HU. Fundación Jiménez Díaz y H. Infanta Elena en el que se han incluido en programa de telecontrol del TAO a 140 pacientes. El programa se inició en junio-2015. El desarrollo, implantación y seguimiento se llevó a cabo por el personal de UTA (Unidad de tratamiento anticoagulante) del hospital correspondiente integrada por médicos y enfermeras, destacando el papel activo de las mismas en la educación activa de los pacientes, entrega del material y resolución de dudas telefónicas; y el apoyo del equipo informático.

Resultados: Se realizó el seguimiento de estos pacientes durante un máximo de 12 meses y un mínimo de 2 meses. De los 140 pacientes incluidos en el programa, la edad media fue de 50 años (rango de edad: 7 a 85 años); 81 hombres y 43 mujeres. Ninguno presentó eventos adversos que le hayan obligado a salir del programa. El 90% de los pacientes fueron autosuficientes en el manejo del coagulómetro y del sistema informático. Una vez que el paciente introducía en el sistema informático su INR y comentarios, se le devolvía la pauta del TAO y las recomendaciones realizadas por el hematólogo a tiempo real. En un análisis preliminar, se ha analizado el tiempo en rango terapéutico del grupo de pacientes con prótesis metálica en posición mitral de 1225 controles vía web, estando en rango terapéutico el 43,5%. En relación al grupo de pacientes con FA y ETEV, se analizaron 673 consultas de telecontrol, estando el 72% en rango terapéutico.

Conclusiones: Se ha demostrado que dicho programa ofrece seguridad y mejora de la calidad de vida percibida, lo que se traduce en mejores resultados de salud y mejor gestión clínica. Estos resultados apuntan a que las personas mayores, sin formación o experiencia previa en tecnologías de la información, pueden ser candidatos a programas de telemedicina sin presentar mayores dificultades. Aunque son datos preliminares en tiempo en rango terapéutico tanto de los pacientes portadores de prótesis mitral como los diagnosticados de FA, presentaron mayor número de controles en rango terapéutico, comparados con una serie histórica de nuestro centro.

PC-376

DE LA CONSULTA DEL SINTROM A LA UNIDAD DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE (UTA)

Izuzquiza Fernández Macarena, Gavín Sebastián Olga, Martínez Lázaro Beatriz, Alonso Madrigal Cristina, Dourdil Sahín María Victoria, Palomera Bernal Luis, Cornudella Lacasa Rosa

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa Zaragoza- Instituto Investigación Sanitaria ISS Aragón

Introducción: El tratamiento anticoagulante oral (TAO) representa en la actualidad una de las áreas que exigen mayor dedicación dentro de la labor asistencial de las unidades de anticoagulación de los Servicios de Hematología y Hemoterapia. La población anticoagulada se encuentra en continuo crecimiento, existiendo a día de hoy más de 4 millones de pacientes en tratamiento anticoagulante a largo plazo. Estos pacientes dependen de las unidades de anticoagulación para el control biológico, visitas clínicas, interconsultas perioperatorias y cambios de tratamiento. Además, la mayoría de ellos suelen ser pluripatológicos, por lo que van a precisar una dedicación multidisciplinaria para optimizar su tratamiento. Con la aparición en escena de los Anticoagulantes orales de acción directa (ACODs), se incrementa la complejidad de los pacientes anticoagulados. Ante esta realidad, en el año 2010 iniciamos “el cambio” de la consulta del Sintrom a la Unidad de Tratamiento Anticoagulante (UTA) definiendo los siguientes.

Objetivos: coordinación de los servicios implicados en el manejo de las enfermedades tromboembólicas, el desarrollo de programas formativos para atención primaria y otras especialidades, la formación de pacientes y la investigación; es decir, el desarrollo de un plan integral del paciente anticoagulado.

Métodos: El objetivo inicial del desarrollo de la unidad fue crear un registro de pacientes en tto con ACODs. Para ello se elaboró un plan de mejora de calidad en el que se integraron servicios implicados en el manejo del tratamiento anticoagulante, cardiología, neurología, urgencias y medicina interna; estableciéndose una dinámica de trabajo a partir de

los datos de pacientes proporcionados por otras especialidades, atención primaria (derivados a la consulta de alta resolución), o bien a partir de nuestro propios pacientes revisando las indicaciones y el TRT de los mismos. Esta rutina de trabajo consiste en: hoja de registro, analítica y revisión de la misma, información y educación sanitaria, evaluación del paciente, comorbilidades y tratamiento y por último recomendaciones de seguimiento para AP.



Figura 1.



Figura 2.

Resultados: El total de pacientes registrados desde abril de 2010 hasta abril de 2016 es 583, de los cuales 310 son varones y 273 mujeres. De ellos, 116 pacientes se encuentran en tratamiento con Dabigatrán, 221 con Rivaroxabán y 246 con Apixabán. Durante este tiempo, se ha realizado revisión de aspectos clínicos de los pacientes (visitas a urgencias, episodios hemorrágicos y/o trombóticos), se han proporcionado datos a neurología y cardiología, se han realizado protocolos de manejo del paciente anticoagulado, proyectos de investigación y participación en ensayos clínicos.

Conclusiones: Las UTA son imprescindibles para la valoración, tratamiento y seguimiento del paciente anticoagulado siendo el eje fundamental del manejo de estos pacientes en coordinación con el resto de servicios implicados.

PC-377

INTERCONSULTAS A HEMATOLOGÍA DESDE ATENCIÓN PRIMARIA EN NUESTRO CENTRO: ANÁLISIS DEL SEGUNDO SEMESTRE DEL AÑO 2015

Ordoñez Vahí Sofía¹, Saldaña Moreno Raquel¹, Madrigal Toscano María Dolores¹, Díaz García Rocío², Raposo Puglia José Ángel¹, Garzón López Sebastián¹

¹Hospital De Jerez De La Frontera, ²Ugc Arcos De La Frontera

Introducción: La Atención Primaria (AP) constituye un primer nivel asistencial y debe funcionar como filtro para la correcta derivación a la Atención Especializada. El aumento de la complejidad de la especialidad de Hematología, entre otros factores, puede estar contribuyendo al incremento progresivo de las derivaciones desde AP a nuestra unidad. Esta creciente demanda tiene una serie de consecuencias eminentemente negativas: aumento en las listas de espera, retraso en los diagnósticos e inicio de tratamiento, e incremento en la carga laboral, que mermaría la atención prestada.

Métodos: Estudio retrospectivo descriptivo de las Interconsultas procedentes desde AP realizadas a la UGC de Hematología y Hemoterapia del Hospital de Jerez de la Frontera en el 2º semestre de 2015. Con este trabajo pretendemos conocer cuáles son los principales motivos de derivación, el perfil de pacientes, y cuál ha sido la resolución de estas consultas.

Tabla 1.

| | Alta en 1ª | Alta en 2ª-3ª | En estudio | Derivación otro especialista | Derivación consulta ACO | No acuden | Paciente Hematológico |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------|-----------------------|
| Adenopatías | - | - | - | 3 (75%) | - | - | 1 (25%) |
| Alt. Proteinograma | 1 (9.1%) | - | - | 1 (9.1%) | - | 2 (18.2%) | 7 (63.6%) |
| Anemia | 18 (21.7%) | 23 (27.7%) | - | 16 (19.3%) | 7 (8.4%) | 9 (10.8%) | 10 (12%) |
| Coagulación | 6 (9%) | 26 (38.8%) | 11 (16.4%) | 8 (11.9%) | 6 (9%) | 6 (9%) | 4 (6%) |
| Mieloproliferación | 7 (12.7%) | 16 (29.1%) | - | 2 (3.6%) | 15 (27.3%) | 3 (5.5%) | 12 (21.8%) |
| Otras citopenias | 10 (20.4%) | 8 (16.3%) | - | 6 (12.2%) | 17 (34.7%) | 5 (10.2%) | 3 (6.1%) |
| Otros | 2 (20%) | 5 (50%) | - | - | 1 (10%) | 1 (10%) | 1 (10%) |
| Revisión | 1 (12.5%) | 1 (12.5%) | - | - | - | 1 (12.5%) | 5 (62.5%) |
| TOTAL | 45 (15.62%) | 79 (27.43%) | 46 (15.97%) | 36 (12.5%) | 11 (3.82%) | 27 (9.38%) | 44 (15.28%) |

Tabla 2.



Tabla 3.



Resultados: En el último semestre de 2015 se realizaron 288 interconsultas a Hematología desde AP (una media de 48 interconsultas al mes). La mediana de edad era 51 años (0-93), con predominio de mujeres (62.85%). El principal motivo de Consulta fue la Anemia (83 interconsultas; 28.92% del total). Las consultas sobre Coagulación son el 2º motivo de derivación (23.34%), seguido de los cuadros de Mieloproliferación (19.16%). (Tabla 1). Respecto a la resolución de estas consultas (Tabla 2), en la 1ª visita resolvimos de forma directa casi el 20% (15.62% de ellas fueron dadas de alta a AP y un 3.82% derivadas a la Consulta de Control de Anticoagulación). Tras ampliar el estudio conseguimos descartar patología hematológica tras 2 o 3 visitas en casi el 40% de las interconsultas (27.43% dadas de alta a Atención 1ª y 12.5% derivadas a otros especialistas). De todas las interconsultas, sólo 44 pacientes (el 15.97% de las personas remitidas) han sido considerados como pacientes hematológicos y continúan actualmente el seguimiento en nuestras consultas. Un 15.97% de los pacientes se encuentran aún en estudio, y será necesario un análisis posterior de los resultados valorando si se dieron de alta o si son considerados pacientes hematológicos.

Conclusiones: Una vez detectadas las causas de derivación y los manejos más frecuentes de estos pacientes, nos planteamos la creación de protocolos de derivación de las patologías más frecuentes, así como un nuevo modelo de gestión, aún en pilotaje: la consulta no presencial online. El objetivo final de estas medidas es lograr un mejor aprovechamiento de los recursos, disminuyendo la demora en las consultas, con un aumento en la relación entre AP y especializada, logrando en definitiva una mejora en la calidad de la atención prestada.

PC-378

¿SE REALIZA UN USO EXCESIVO DE LAS DERIVACIONES DESDE ATENCIÓN PRIMARIA A HEMATOLOGÍA?

Rivas Luque Marta, Chic Acevedo Carolina, Sánchez de Castro María, Durán Nieto María Soledad

Complejo Hospitalario Jaén

Introducción: Los pacientes acceden a atención especializada a través de su Médico de Familia, siendo derivados los pacientes que escapan a su resolución. Diariamente recibimos en Hematología pacientes desde los Centros de Salud, con múltiples motivos de derivación. Hemos analizado el perfil de los mismos, con el objetivo de conocer los datos para plantear estrategias de optimización de la relación entre Medicina de Familia y Hematología en nuestro ámbito.

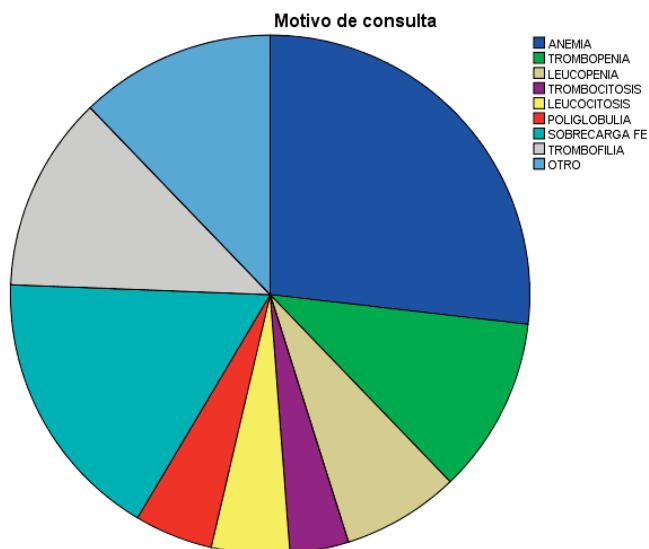


Figura 1.

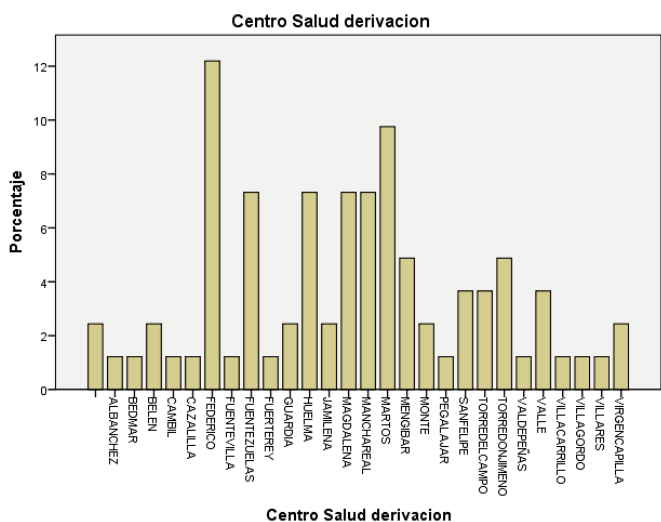


Figura 2.

Métodos: Se ha realizado un estudio observacional descriptivo retrospectivo en el que se han recogido los pacientes derivados a Consulta Externa de Hematología del Complejo Hospitalario Jaén desde el área correspondiente de Atención Primaria, del 11/1/16 al 10/2/16. Se han registrado los datos demográficos, centro de salud de procedencia, motivo de derivación, diagnóstico, y si han precisado seguimiento, derivación a otro especialista, o se han dado de alta. El análisis estadístico se ha realizado con el programa informático SPSSv. 22.

Resultados: Durante el primer mes del año, se han derivado a nuestras consultas un total de 93 pacientes, de los cuales 36 son hombres (38.7%) y 57 mujeres (61.3%), con edades comprendidas entre los 14 y los 92 años (54.25 +/- 19.5). De ellos no han acudido 11 pacientes, y el resto han sido atendidos. Entre los pacientes atendidos, los motivos de derivación han sido: anemia (26.8%), sobrecarga férrica (17.1%), estudios de trombofilia (12.2%), otros motivos (12.5%), trombopenia (11%), leucopenia (7.3%), leucocitosis (4.9%), poliglobulia (4.9%) y trombocitosis (3.7) (Imagen 1). Se observan dos Centros de Salud con un número de derivaciones más elevado respecto al resto, seguidos de otros 4 centros con un número de derivaciones también por encima de la media. No se ha recogido el área total de población de cada centro, por lo que no podemos analizar la tasa de derivación (Imagen 2). De todos los pacientes estudiados, se han diagnosticado de patología hematológica 22 pacientes, 20 (22.4%) con trastornos banales que no precisan tratamiento y 2 (2.4%) han sido diagnosticados de hemopatías (ambos de trombocitemia esencial). Los otros 50 pacientes (61.4%) no han presentado patología hematológica. Se han dado de alta a 57 pacientes (69.5%), 7 pacientes (8.5%) se han derivado a otro especialista, y 4 pacientes (4.9%) continúan seguimiento en nuestras consultas. Se han dado 10 altas directas, y el resto han precisado pruebas complementarias.

Conclusiones: Se derivan un alto número de pacientes a nuestras consultas, siendo, sin embargo, el número de pacientes diagnosticados de patología hematológica menor al 50% de los pacientes derivados. Esto es indicativo de que se podría optimizar la derivación de los pacientes, pues en un gran número de ellos puede no haber una clara indicación de estudio por Hematología. Consideramos que es preciso que establezcamos protocolos con indicaciones claras de derivación, y una adecuada comunicación con atención primaria, que suponga una optimización de la atención y una reducción en las listas de espera.

PC-379

SISTEMA DE GESTION DE RIESGOS: CERTIFICACION DE LA UNIDAD DE HOSPITALIZACION DE ONCOHEMATOLOGIA DE ACUERDO A LA NORMA UNE 179003

Lavilla Rubira Esperanza¹, Varela Pérez Mercedes¹, Sánchez Sánchez María José¹, García Miño Eva¹, Pontón Pontón María Jesús¹, Rodríguez Rodríguez Isabel¹, Morado Quiñoa Purificación², Alvarez Vázquez Juan Carlos², Roca Bergantiños Olga², Calviño Suárez Michael¹, Lorenzo Vizcaya Alvaro¹, López González Lucía¹, Campos Balea Begoña³, Arias Sampredo Jesús¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. ²Servicio de Calidad. ³Sección de Oncología Médica. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo.

Introducción: La seguridad del paciente, entendida como ausencia de daño, lesiones o complicaciones innecesarias derivadas de la asistencia, es uno de los pilares básicos de la calidad. Sin embargo, los datos disponibles estiman la tasa de efectos adversos en 4-17% de los episodios de hospitalización. La Norma UNE 179003 es una norma de ámbito nacional que guía a las organizaciones sanitarias en la implantación de un sistema de gestión de los riesgos derivados de la prestación de los servicios sanitarios, con el fin último de aumentar la seguridad para el paciente desde un enfoque preventivo y proactivo.

Objetivos: Difundir las acciones ejecutadas para la Certificación de la Unidad de Hospitalización de Oncohematología en el Sistema de Gestión de Riesgos según la norma UNE 179003.

Métodos: La Unidad consta de 34 camas, 4 de ellas en aislamiento con filtro HEPA, asignadas al Servicio de Hematología y a la Sección de Oncología. Se llevó a cabo un proceso sistemático de identificación, análisis y evaluación de riesgos, así como tratamiento de algunos seleccionados. Se establecieron sistemas de notificación y registro.

Resultados: 1. Constitución de un Grupo de Gestión de Riesgos interdisciplinar, integrado por profesionales sanitarios de todas las categorías, profesionales de calidad y la alta dirección. 2. Identificación inicial de 119 riesgos potenciales/consecuencias, clasificados entre 1 y 5 según la gravedad de las consecuencias, la probabilidad de ocurrencia, y de no detección; finalmente, se desarrolló mapa de riesgos de 18 riesgos reales. Se iniciaron planes de tratamiento en 4: identificación de pacientes, movilización y caídas, tratamiento citostático y malnutrición; a través de estos dos últimos se consiguió aumentar la implicación del Servicio de Farmacia, y de la Sección de Endocrinología y Nutrición. Posteriormente se han abierto planes dirigidos a la infección nosocomial y la conciliación de tratamientos. 3. Sistema de notificación de la ocurrencia de evento:

historia clínica electrónica, SINASP, programa de Banco de Sangre. 4. Sistemas de registro: historia clínica electrónica, programa de prescripción, dispensación y administración de citostáticos. 5. Análisis de los eventos en el seno del Grupo, llevándose a cabo análisis causa-raíz en casos de eventos centinela. 6. Desarrollo de planes de formación dirigidos al personal, pacientes y cuidadores. Con todo ello, se obtuvo la Certificación en Enero de 2014.

Conclusiones: El trabajo en un grupo interdisciplinar, con profesionales de todas las categorías sanitarias, de control de calidad y el compromiso de la Dirección permiten la implantación de Sistemas de Gestión de Riesgos y certificación de acuerdo con la norma UNE 179003, que redundan en una mejora en la calidad asistencial.

PC-380

EVALUACIÓN DE LA IMPLEMENTACIÓN DE UNA ENFERMERA GESTORA DE CASOS PARA EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE SINTOMÁTICO

Abella Eugenia, Ben Azaiz Ben Lashen Randa, García-Pallarols Francesc, Senín Alicia, Montesdeoca Sara, Martínez-Serra Laia, Gimeno Eva, Torres Elena, Besses Carles

Servicio de Hematología. Hospital del Mar-IMIM. Barcelona

Introducción: En pacientes con mieloma múltiple sintomático (MMS) es esencial un diagnóstico e inicio de tratamiento temprano. La implementación de un programa de enfermería que gestione los nuevos casos (GdC) permite agilizar el proceso asistencial, mantener al paciente informado, y reducir la carga asistencial asociada al MMS.

Objetivos: Evaluar el impacto de la implementación de un programa de GdC en el tiempo hasta el diagnóstico y tratamiento, y en la carga asistencial hospitalaria.

Métodos: Se recogieron datos de manera prospectiva, (septiembre 2014 - enero 2016), de los pacientes derivados a nuestro centro con sospecha de MMS (grupo de intervención, GI). Se comparó con un grupo control (GC) de pacientes con las mismas características en los dos años previos al inicio del estudio. Las variables recogidas fueron: tiempos desde la derivación hasta la primera visita en el Servicio de Hematología, la finalización de pruebas diagnósticas, y el inicio del tratamiento. También se evaluaron la incidencia de ingresos y visitas a urgencias durante el primer año de seguimiento en ambos grupos. Se utilizó el test exacto de Fisher para analizar las incidencias. Para la comparación de variables cuantitativas se aplicó la prueba U de Mann-Whitney debido a la asimetría de la distribución de las variables. Se consideró significación estadística un valor de $p < 0,05$.

Tabla 1.

| Variable | GRUPO CONTROL (n = 37) | | GRUPO INTERVENCIÓN (n = 22) | | P |
|---|------------------------|----------------------|-----------------------------|--------------------|--------|
| | media (DS) | mediana (rango) | media (DS) | mediana (rango) | |
| Tiempo derivación-1ª visita hematólogo (días) | 26(53) | 7(0-259) | 9(13) | 4(0-43) | 0,2691 |
| Tiempo derivación-fin pruebas diagnósticas (días) | 48(65) | 16(1-275) | 18(18) | 11(2-67) | 0,2525 |
| Tiempo derivación-inicio del tratamiento (días) | 53(64) | 28(2-283) | 27(27) | 19(2-95) | 0,2657 |
| Tasa ingresos | 86% | - | 55% | - | 0,012 |
| Nº ingresos | 3 (2) | 2(0-11) | 1(2) | 1(0-7) | 0,0039 |
| Duración ingresos (días) | 34 (40) | 21 (0-199) | 16(25) | 7(0-76) | 0,0109 |
| Tasa visitas a urgencias | 86% | - | 50% | - | 0,002 |
| Nº visitas a urgencias | 4(4) | 2(0-23) | 1(2) | 1(0-5) | 0,0124 |
| Costes ingresos | 27.098€ (31.480€) | 16.618€ (0-157.479€) | 12.805€ (19.631€) | 5.144€ (0-60.143€) | 0,0109 |
| Costes urgencias | 309€ (372€) | 172€ (0-1.976€) | 90€ (131€) | 43€ (0-430€) | 0,0005 |
| Costes totales | 27.407€ (31.621€) | 16.790€ (0-157.908€) | 12.895€ (19.707€) | 5.273€ (0-60.572€) | 0,0079 |

Resultados: Se incluyeron 22 pacientes en el GI y 37 en el GC. La tabla 1 muestra los principales resultados. Se observa una reducción del tiempo desde la derivación del paciente hasta la consulta, finalización de pruebas diagnósticas e inicio del tratamiento, aunque la diferencia no

alcanza la significación estadística, probablemente debido al tamaño muestral. Comparado con el GC, el GI presenta una reducción de la probabilidad de tener un ingreso o una visita a urgencias durante el primer año del 37% y 42% respectivamente. Se observa una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia de utilización de estos servicios asistenciales, así como en los días de hospitalización. Este menor uso de recursos está asociado con una reducción significativa de los costes asociados a ingresos hospitalarios y visitas a urgencias (Tabla 1).

Conclusiones: La implementación de un GdC para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con MMS permite disminuir la carga asistencial, medida como incidencia y número medio de hospitalizaciones y visitas a urgencias. Además del beneficio para los pacientes, está asociado con una disminución de los costes hospitalarios asociados al manejo de estos pacientes. También se observa una reducción del tiempo hasta el inicio del tratamiento, comparado con el grupo control.

PC-381

VALORES CRÍTICOS DEL LABORATORIO DE HEMATOLOGÍA EN UN HOSPITAL TERCIARIO: PROTOCOLO DE NOTIFICACIÓN E IMPACTO ASISTENCIAL

Martinez Lazaro Beatriz, Alonso Madrigal Cristina, Izuzquiza Fernandez Macarena, Dourdil Sahun Maria Victoria, Moreno Chulilla Jose Antonio, Cornudella Lacasa Rosa, Perez Narvion Begoña

Hospital Clinico Universitario Lozano Blesa

Introducción: Por suponer un riesgo vital para el paciente, determinados resultados obtenidos en un laboratorio clínico requieren su comunicación urgente al personal sanitario responsable. Desde la acreditación del laboratorio de Hematología del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza conforme a la UNE-EN ISO 15189 en el año 2010, se implantó un protocolo de notificación de valores críticos de pacientes ambulatorios basado en aviso telefónico y, desde el último año, mediante correo electrónico confirmando la recepción en cada caso.

Tabla 1.

| VALOR CRÍTICO NOTIFICADO | n | % |
|--|------------|------------|
| Hb \square 7 gr/dL | 79 | 73,1 |
| Plaquetas \square 20 $\times 10^9/L$ | 17 | 15,7 |
| Plaquetas \square 999 $\times 10^9/L$ | 1 | 0,9 |
| Recuento de leucocitos \square 100 $\times 10^9/L$ | 1 | 0,9 |
| Recuento absoluto de neutrófilos \square 0,5 $\times 10^9/L$ | 6 | 5,6 |
| Extensión de sangre periférica para blastos: positiva | 4 | 3,7 |
| TOTAL | 108 | 100 |

Objetivos: Describir los valores críticos en hematemetría de pacientes ambulatorios notificados en el Hospital Clínico de Zaragoza de Julio a Diciembre del año 2015 y resaltar la necesidad de protocolizar su identificación y rápida comunicación.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo. Fuente: revisión de valores críticos de pacientes ambulatorios de Consulta Externa de Atención Especializada (AE) y de Atención Primaria (AP) desde el 1 de Julio al 31 de Diciembre de 2015, a través de la plataforma Modulab de Werfen. Se estudiaron edad, sexo, diagnóstico, fecha de la notificación, profesional clínico que informa, parámetro analítico que motivó el valor crítico y su resultado. Previo a la notificación de cada valor crítico se valoraron datos demográficos y el archivo histórico del paciente y se comprobó que no existen defectos en la fase preanalítica ni analítica, comprobando el buen estado de la muestra y repitiendo en análisis del analito en cada caso, verificando el resultado obtenido.

Resultados: Durante los seis meses del estudio se notificaron valores críticos correspondientes a 108 pacientes ambulatorios (56 de AE, y 52 de AP). 55 hombres y 53 mujeres con una mediana de edad de 77 años. Todas las notificaciones fueron realizadas por el facultativo responsable. Un 84,2% (91/108) de forma telefónica y un 15,7% (17/108) por correo

electrónico. Los valores críticos notificados se describen en la tabla siguiente: de los 79 pacientes con anemia grave con cifras de Hb entre 4,2 y 6,9g/dL (media de 5,9g/dL); un 46,8% (37/79) fueron transfundidos en Urgencias en menos de 48 h tras la notificación.

Tabla 2.

| Hb <7 gr/dL | n | % |
|--------------------------------|----|------|
| Transfusión en Urgencias | 37 | 46,8 |
| Transfusión en Banco de Sangre | 6 | 7,6 |
| Ingreso hospitalario | 16 | 20,3 |
| Fe iv en Urgencias | 5 | 6,3 |
| Sin datos clínicos | 15 | 19 |
| TOTAL | 79 | 100 |

Conclusiones: El valor crítico más notificado es la anemia grave. En un 54,4% de pacientes con anemia grave se ha evitado el ingreso hospitalario realizando transfusión de forma ambulatoria. La comunicación urgente de valores críticos es un compromiso de todo laboratorio clínico. Un protocolo eficiente de notificación supone tanto un beneficio para la salud del paciente, mejorando su seguridad, como una reducción del gasto sanitario. Sería conveniente elaborar una lista de valores críticos aceptada universalmente para evitar la variabilidad entre laboratorios.

PC-382

ESTUDIO DE PACIENTES DERIVADOS A UNA CONSULTA DE ALTA RESOLUCIÓN POR POLIGLOBULIA EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Martinez Lazaro Beatriz, Alonso Madrigal Cristina, Izuzquiza Ernandez Macarena, Alkadi Fernandez Nayua, Callen Sevilla Luis, Mayor Perez Luis, Gavin Sebastian Olga, Dourdil Sahun Maria Victoria, Moreno Chulilla Jose Antonio, Cornudella Lacasa Rosa, Palomera Bernal Luis

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Introducción: La generalización de realización de hemogramas en la población general está conllevando un incremento de consultas en los Servicios de Hematología por valores anormales muchas veces no justificado. El aumento de la cifra de hemoglobina (Hb) o poliglobulia es uno de ellos. En análisis previos se tenía constancia de que una mayoría de estas derivaciones carecían de fundamento. Para analizarlo de manera rigurosa se han estudiado todas las derivaciones por este concepto en una consulta de alta resolución no presencial en Hepatología (CHAR).

Métodos: De 5816 pacientes analizados mediante la CHAR, se han estudiado a 379 pacientes derivados por poliglobulia. Se han recogido los datos y motivos clínicos de derivación, así como los antecedentes y la procedencia de la consulta. Se han analizado los parámetros analíticos de hemoglobina (Hb), hematocrito, índices eritrocitarios, leucocitos, plaquetas, gasometría arterial, nivel de eritropoyetina (EPO) y determinación de la mutación JAK2 (V617F). Se realiza un análisis descriptivo de las variables descritas, así como valoración de niveles de Hb, análisis de saturación de O₂ y carboxihemoglobina y mutaciones JAK2. Se estudia así mismo tratamientos aplicados y destino de los pacientes.

Resultados: De los 379 pacientes, 136 (35,6%) fueron citados en consulta presencial y 243 (64,4%) fueron analizados mediante la CHAR; estos son el objetivo del trabajo. La edad media es de 58,5 años (18-88) y un 76,5% eran varones. Un 61,3% tenía hábito tabáquico. La procedencia era en un 81,1% de Atención Primaria (AP) y un 5,3% de Neumología. El motivo de consulta mayoritario era por hallazgo analítico casual (81,1%) y por EPOC (15,6%). En el análisis descriptivo el nivel medio de Hb era de 17,9g/dL (14,2-22). La EPO se determinó en 93 pacientes con un 25% de valores altos. Respecto a la saturación de O₂ (49 pacientes), no hubo diferencias entre fumadores y no fumadores, hecho que sí ocurría con el nivel de carboxihemoglobina. Tomando como punto de corte el valor normal máximo de Hb en hombres de 17,5g/dL y de 15,5g/dL en mujeres, tenían niveles altos un 71,9% de las 57 muje-

res y un 53,2% de los 186 varones analizados. Si el punto de corte lo establecemos según la definición de poliglobulia/policitemia (18,5g/dL en varones y 16,5g/dL en mujeres) solamente el 17,5% de los varones y 12,3% de las mujeres cumplían estos criterios. Se realizó estudio mutacional JAK2 en 40 pacientes, encontrando mutación en 6 (2,5%), siendo diagnosticados de Policitemia Vera. Respecto al tratamiento, una gran mayoría (79,8%) no precisó y en un 17,7% se indicó flebotomías. Por este motivo la gran mayoría de los pacientes fueron remitidos a AP (73,7%).

Conclusiones: La mayoría de los pacientes derivados para estudio por Poliglobulia fueron derivados desde AP y sin criterios de enfermedad. La mayoría de los casos tienen niveles de hemoglobina en el límite superior de la normalidad y son adultos varones y fumadores.

PC-383

ACREDITACIÓN DE UN PROGRAMA DE TPH CON DOS SISTEMAS PARALELOSCAT-PROGENITORES Y JACIE-EBMT DE FORMA SECUENCIAL. VENTAJAS E INCONVENIENTES

Alegre Adrián, Aguado Beatriz, Vicuña Isabel, Figuera Ángela, Cámara Rafael, Cámara Carmen, Francés Jorge, Hernández Isabel, Arriero Álvaro, González-Pardo Miriam

H.U. La Princesa

Introducción: Tras la desaparición del sistema de Acreditación Conjunta CA-JACIE que estuvo en activo desde 2.006 hasta 2.011 auspiciado por la ONT y empleado por diversos centros, disponemos en la actualidad en España de dos sistemas paralelos de Acreditación de los Programas de TPH. Por un lado el Sistema CAT de Progenitores Hematopoyéticos y Terapia Celular de la SEHH-SETS y por otro lado el Sistema JACIE (Joint Accreditation Committee ISCT/EBMT). Nuestro Centro ha sido evaluado en 2.015 de forma secuencial mediante ambos sistemas. Presentamos las ventajas e inconvenientes de esta doble acreditación.

Métodos: Evaluación de los Estándares (Versión 15.1) de Acreditación de Progenitores Hematopoyéticos y Area Clínica del Sistema CAT (Certificación Acreditación Transfusión SEHH-SETS) y Estándares del Sistema JACIE 5º Edition (International Standards for Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration). Resultados de la acreditación. Se empleó el Programa BDI de la empresa Technoquality V1.0 como Sistema informático de Gestión de Calidad.

Resultados: La Acreditación de CAT tuvo lugar en Junio y la de JACIE en Octubre de 2.015. Para cada acreditación hubo que abonar las tasas de forma independiente y disponer de al menos dos días de auditoría con diferentes inspectores. La documentación y los formularios dobles en español e inglés precisaron numerosas reuniones específicas diferentes del Comité de Calidad. Hubo coincidencia en las no conformidades y desviaciones, siendo todas de resolución documental basadas principalmente en mejoras de plan formativo, historias clínicas, compromiso con unidades externas y aspectos estructurales. La ventaja de someterse a las dos auditorías son, por un lado, el mayor rigor en la evaluación y la adquisición de mayor experiencia para las acreditaciones futuras.

Conclusiones: La acreditación TPH-CAT-versión nueva V15.1 llega a ser tan compleja y útil como JACIE. Sin embargo por su reconocimiento internacional sería conveniente la unificación de nuevo de ambos estándares para reducir el tiempo de dedicación, el exceso y duplicidad de carga administrativa, así como reducción de las tasas económicas. El nuevo sistema conjunto debiera incluir los nuevos estándares de la 6ª edición JACIE.

Referencias

1. Procedimiento de Certificación Unidades de obtención (Procesamiento), administración y Programa Clínico Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos PR-CAT-03 Rev. 2015 www.catransfusion.es
2. 5ª Edition (International Standards for Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration JACIE www.ebmt.org

PC-384

LAS TICS COMO HERRAMIENTA PARA LA TRASFORMACIÓN DEL MODELO SANITARIO. UNA REALIDAD EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA ELENA

Pascual Martinez Adriana¹, Patrignani de la Fuente Noelia¹, Beltran

Alvarez Pilar¹, Sanchez Menam Marta¹, Vila del Paso Hugo¹, Garcia Lorenzo Juan Alberto¹, Cordoba Mascullano Raul², Gomez Crespo Maria Josefa², Llamas Sillero Pilar²

¹Hospital Universitario Infanta Elena, ²Fundación Jimenez Diaz

Introducción: Conscientes de la importancia de la mejora de la eficiencia de los procesos para asegurar la sostenibilidad del sistema sanitario, nuestro hospital ha apostado por la gestión y el servicio centrado en el paciente utilizando las tecnologías de la información (TICs) como herramienta y elemento facilitador.

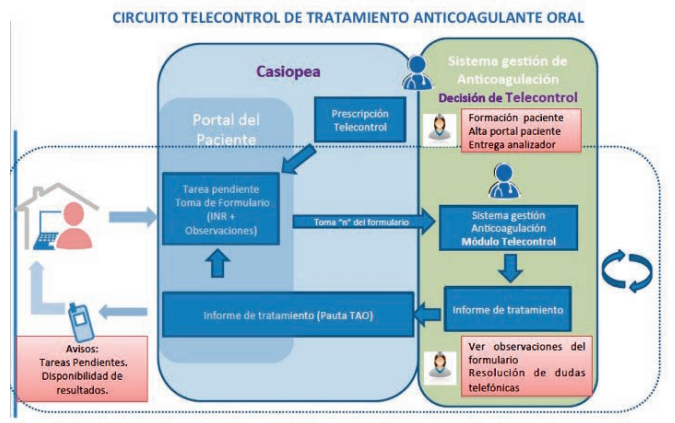


Figura 1.

SEGUIMIENTO DE PATOLOGÍA CRÓNICA POR FORMULARIOS DEL PORTAL



Figura 3.



Figura 2.

Objetivos: Establecer proyectos innovadores, eficientes en Hematología, utilizando las TICs disponibles en nuestra organización. Optimizar los circuitos y recursos disponibles.

Métodos: En 2015 se implantó la historia clínica electrónica integrada "Casiopea 2.0" que permite coordinar circuitos, automatizar procesos y la autogestión del paciente con la plataforma "Portal del Paciente". El Portal del Paciente es una aplicación informática segura que permite a los pacientes acceder a su información clínica online utilizando cualquier dispositivo con acceso a internet. Permite gestiones administrativas y su principal función diferencial es la posibilidad de comunicación entre paciente y su médico y/o enfermera para hacer un seguimiento más estrecho y personalizado sin desplazarse al hospital. En hematología hemos desarrollado tres proyectos utilizando las TICs, para realizar una atención no presencial. *Telecontrol del paciente anticoagulado con AVK:* El telecontrol del TAO por parte del paciente se define como aquel control que realiza el propio paciente en su domicilio con un coagulómetro portátil. Permite que el paciente, después de haber recibido la educación necesaria, pueda hacerse el control de INR digital sin desplazarse al centro sanitario y el hematólogo le envíe la dosis ajustada y la fecha para el próximo control. Es absolutamente necesario que todos los pacientes o cuidadores incluidos en esta modalidad de telecontrol se impliquen y reciban una información completa y adiestramiento en el manejo del coagulómetro y del circuito informático. *Seguimiento no presencial patologías*

Conclusiones: Las TICs son la herramienta de cambio para mejorar la atención, ampliar los canales de comunicación y conseguir un paciente mejor informado, formado y que sea activo en su proceso, facilitando de esta manera el empoderamiento de los pacientes. Estos proyectos aportan seguridad, comodidad en los procesos, y evitan al paciente visitas innecesarias y costes. Los profesionales tenemos mayor posibilidad de atención, seguimiento. Permite optimizar los recursos intra e inter-hospitalarios.

PUBLICACIÓN

Gammopatías monoclonales

PB-001

CARACTERÍSTICAS DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD Y TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE EN RECIDIVA O REFRACTARIO EN ESPAÑA: RESULTADOS DEL ESTUDIO PREMIERE

Casado Montero Luis Felipe¹, Martín-Regueira Patricia², Zagorska Aleksandra³, Lefèvre Cinira³, González-García Paloma², Qizilbash Nawab⁴, San José Belén⁴, Méndez Ignacio⁴, Martínez-López Joaquín⁵

¹Hospital Virgen de la Salud, Toledo, ²BMS España, ³BMS, Princeton, NJ, EEUU, ⁴Oxon Epidemiology Limited, Madrid, ⁵Hospital 12 de Octubre, Madrid

Introducción: El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas y la 2ª hemopatía maligna más frecuente. ¹ Quimioterapia, radioterapia y trasplante de progenitores hemopoyéticos son tratamientos habituales, pero en práctica clínica no hay un abordaje estándar. A pesar de estas opciones, el MM se considera incurable por las múltiples recaídas y/o desarrollo de refractariedad.¹ Disponer de información real en la presentación y manejo del MM en recaída/refractario (RR) puede ayudar al desarrollo y mejora de estrategias nacionales de tratamiento.

Objetivos: Describir las características demográficas, clínicas y de tratamiento de una cohorte representativa de pacientes tratados en España para un acontecimiento de MMRR.

Métodos: PREMIERE es un estudio observacional retrospectivo en 31 centros en España de pacientes que inician una nueva línea de tratamiento, terapia índice (LOT1), por MM en recaída/refractario entre 01/07/10 y 30/06/12. El objetivo primario fue estimar la supervivencia libre de progresión (PFS) y los secundarios la descripción de características demográficas, de tratamiento y supervivencia global (OS). Los pacientes tenían =18 años y habían recibido =1 línea de tratamiento. Se les siguió desde la fecha de inicio de terapia índice (fecha índice) hasta un máximo de 3 años, o hasta la muerte, pérdida de seguimiento o reclutamiento en un ensayo clínico. Los datos de supervivencia se estimaron con el método de Kaplan-Meier. Se presenta el primer análisis preliminar.

Tabla 1.

Tabla 1: Características basales de la cohorte PREMIERE

| Características en fecha índice n (%) | Todos los pacientes N=284 |
|---|---------------------------|
| Varones | 153 (53.9) |
| Edad, años | |
| Mediana (Q1 - Q3) | 69.0 (60.5 - 77.0) |
| MM estatus al iniciar LOT1 (n=282) | |
| Recaída | 204 (72.3) |
| Refractario | 47 (16.7) |
| Refractario primario | 15 (5.3) |
| Recaída y refractario | 16 (5.7) |
| ISS (n=273) | |
| I | 50 (18.3) |
| II | 63 (23.1) |
| III | 92 (33.7) |
| Desconocido | 68 (24.9) |
| Comorbilidades | |
| Ninguna | 127 (44.7) |
| Historia de enfermedad cardiovascular [a] | 46 (16.2) |
| Diabetes | 33 (11.6) |
| Enfermedad renal | 25 (8.8) |
| EPOC | 19 (6.7) |

[a] Incluye insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio/enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y patología arterial periférica

Resultados: 284 pacientes inician la LOT1, que fueron segundas líneas en el 83,1% y tercera línea en 16,9%. El 56,7% de los 284 pacientes reciben una nueva línea (LOT2, la mayoría 3ª línea), 30% otra sucesiva (LOT3) y un 13,3% líneas posteriores. Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes y enfermedad cardiovascular; el 44,7% no tenían patología concomitante (tabla 1). De los 284 pacientes que reciben terapia índice, 70 fallecieron, 8 pasaron a cuidados paliativos, 3 entraron en un ensayo clínico y en 15 se desconoce su evolución. Los pacientes en la LOT1 alcanzaron una mayor mediana de PFS (10,4 meses) que en líneas posteriores (6,3 meses, tabla 2). El tratamiento más usado fue lenalido-

mida-dexametasona, aunque se registraron >9 esquemas diferentes, en monoterapia o combinación, con un máximo de 7 líneas en el periodo de estudio. Tras la LOT1, 14 pacientes (5%) tuvieron enfermedad estable y 150 (53,4%) progresaron. Las causas de interrupción fueron ausencia de beneficio clínico en el 11,6% en LOT1 y 7,4% en LOT2.

Tabla 2.

Tabla 2: Supervivencia y duración del tratamiento, según línea de tratamiento

| n (%) | LOT 1: 1er lto. para MMRR (N=284) | LOT 2+: ≥2 lto. para MMRR (N=161) [a] |
|---|-----------------------------------|---------------------------------------|
| PFS (pacientes que progresan o mueren) | 204 (72.3) | 121 (75.2) |
| Tiempo a PFS, meses | | |
| Mediana (95% CI) | 10.4 (8.7-12.6) | 6.3 (4.4-8.2) |
| OS (muertes) | 67 (23.6) | 49 (30.4) |
| Tiempo a OS, meses | | |
| Mediana (95% CI) | NR (33.4-NR) | 25.8 (19.7-NR) |
| Duración LOT, meses | | |
| Mediana (Q1 - Q3) | 10.1 (3.7 - 22.4) | 9.1 (4.3 - 19.0) |
| Tiempo en tratamiento, meses | | |
| Mediana (Q1 - Q3) | 6.3 (3.2 - 14.0) | NA |
| Causas de finalización de tratamiento (%) | | |
| Plan de tratamiento completo | 36 (12.7) | 15 (9.3) [b] |
| Máximo beneficio clínico | 33 (11.6) | 12 (7.5) [b] |
| Decisión del médico | 99 (34.9) | 71 (44.1) [b] |
| Decisión del paciente | 4 (1.4) | 1 (0.6) [b] |
| Otro | 112 (39.4) | 62 (38.5) [b] |

NR = No alcanzada; NA = No aplica; [a] Valores representan el periodo completo en una segunda línea de tratamiento del MMRR o posterior. [b] Valores sólo de la segunda línea de tratamiento del MMRR.

Conclusiones: 1) Los pacientes del estudio PREMIERE que iniciaron una línea de tratamiento para MMRR en España mostraron una distribución uniforme en gravedad y presentación de la enfermedad. 2) El porcentaje que recibió =3 líneas disminuyó bruscamente. Se observa gran heterogeneidad en los tratamientos usados, aunque predominan los regímenes con lenalidomida. Sólo una pequeña proporción recibió tratamiento paliativo. 3) La duración del tratamiento, PFS y OS fueron más prolongados en las primeras líneas de tratamiento que en líneas posteriores.

Referencias

1. Dimopoulos M.A. *et al.* Eur J Haematol 2011;86:1-15.

PB-002

DEPURACIÓN DEL INJERTO CON INMUNOSELECCIÓN EN EL TAPH DE PACIENTES CON MIELOMA. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

Hernández Miguel-Teodoro, Violeta González-Coello, González Bernardo, Fernández Marta, Díaz-Gómez Maribel, Raya José María, Machado Patricia¹, De Bonis Carolina, Soria Beatriz, Iraheta Sandra, Martín Taida, Lakhwani Sunil, Gutiérrez Lorena, Martín Alejandro, Pecos Patrici, Moreno Melania, Rodríguez María-Joé, González Gloria, Stoica Cornelia, Martín Silvia¹, Arcas Remedios, Afonso Inmaculada
Hospital Universitario de Canarias

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) forma parte del tratamiento de primera línea en enfermos menores de 70 años. Sin embargo, aunque se ha aumentado la supervivencia (SG) la mayoría de pacientes recaerán. La recaída puede venir por la falta de erradicación de la enfermedad tras el acondicionamiento, pero también hay evidencia de que la contaminación del injerto puede contribuir en la recaída. Presentamos una serie de pacientes con mieloma a los que se les ha realizado un procedimiento de depuración inmunomagnética ex vivo, cuyo seguimiento es el más largo conocido y se compara con una serie contemporánea como control.

Métodos: se ha incluido un grupo de 16 pacientes que han recibido un injerto depurado y otro grupo de 24 con TAPH si depurar en fechas similares (total 40). El procedimiento consistió en inmunoselección magnética mediante el separador Isolex 300i (Baxter), realizándose doble inmunoselección (positiva, seguida de negativa) en 11 casos o selección positiva en 5. La median de seguimiento es de 13 años.

Resultados: Los dos grupos tenían características similares, incluido ISS y alteraciones citogenéticas. El implante tanto de neutrófilos y plaquetas

no difirió entre los grupos, con ligera mejoría incluso en el grupo tratado *ex vivo*. Las complicaciones, incluidas las infecciones, no difirieron entre ambos grupos. La supervivencia mediana libre de progresión (SLP) fue en el grupo de depuración de 37,89 meses vs 25,95 meses en el grupo control ($p=0,1$). La mediana de la SG desde el TAPH fue en el grupo de depuración de 73,02 meses vs 67,96 meses en el grupo de control.

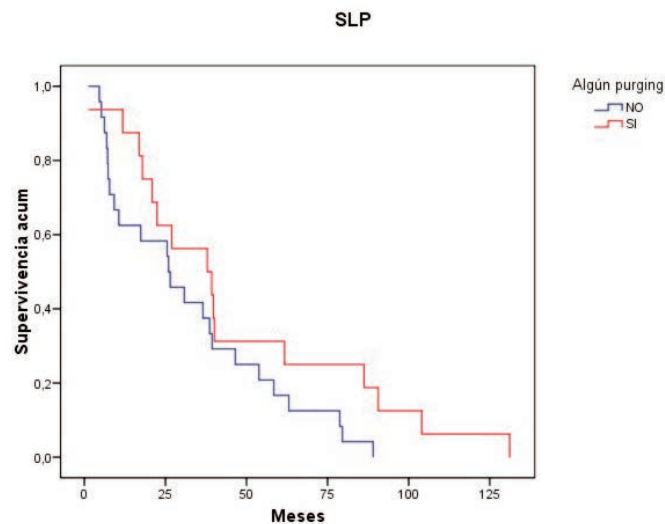


Figura 1.

Conclusiones: la depuración inmunomagnética tanto positiva como doble es un procedimiento factible y seguro en cuanto al implante, sin que aumente las complicaciones infecciosas. Aunque la diferencia en la SLP no resultó estadísticamente significativa, hay una tendencia en favor de la administración de un injerto deplecionado de células tumorales. Esto justificaría el interés, gracias a los nuevos tratamientos de alta eficacia, en realizar la extracción en condiciones de escasa o nula enfermedad mínima residual (EMR).

PB-003

BORTEZOMIB SUBCUTANEO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE MAYORES DE 75 AÑOS

Martínez-Robles Violeta, Ballina Belen, Cerdá Seila, Rondón Filomeno, De Las Heras Natalia, Rodríguez-García José-Antonio, Escalante Fernando
Complejo Asistencial Universitario De León

Introducción: La formulación y administración del Bortezomib por vía subcutánea (BTZ-SC) ha sido un cambio muy importante en el manejo del paciente con mieloma múltiple que permite alcanzar una cadencia y acumulación de dosis óptima con pocos efectos secundarios, reducciones de dosis o discontinuaciones mejorando las tasas de respuestas respecto a la formulación intravenosa (IV).

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de tolerancia de la administración de BTZ-SC en los pacientes mayores de 75 años con MM. De los 111 pacientes tratados en nuestro centro con BTZ-SC, 36 (32,4%) tenían una edad >75 años. La mediana de edad al inicio del tratamiento era de 79,5 años (75-87), 21 eran varones y 15 mujeres, 30 pacientes recibieron tratamiento en 1ª línea y 6 en segundas o posteriores líneas. Los esquemas de tratamiento empleados fueron: VMP: 20; VEL-DEX/VEL-PRED: 16. En la mayoría de los ciclos administrados (220/288) se utilizó la dosis semanal. La tasa de respuesta global (>RP) fue del 72% (26/36), 4 pacientes tuvieron una progresión y otros 6 una enfermedad estable/respuesta mínima. La mediana de ciclos administrados fue de 8 (6-11). 30 de los 36 pacientes recibieron el tratamiento planificado en el momento del inicio del tratamiento. De estos 25 recibieron el tratamiento con el 100% de las dosis. 3 pacientes discontinuaron (además de los 4 que progresaron): 1 por toxicidad G3, otro por decisión propia y otro por muerte no relacionada. Hubo que disminuir la dosis a 5 pacientes, 3 por neuropatía, otro por alteración de las pruebas de función hepática y otra por decisión del paciente. La tasa de neuropatía G3 fue del 2,7% (1/36) con PNP G1-2 el 8,3% (3/36). No observamos diferencias

con los pacientes de 66-75 años tratados con esquemas de tratamiento similares a los descritos en este grupo de pacientes.

Conclusiones: BTZ-SC ofrece un excelente perfil de tolerancia y seguridad en este grupo de pacientes tan vulnerable. La tasa de neuropatía global es similar a la de los grupos >75 años, con una toxicidad G3 prácticamente nula con la administración semanal y SC. No hemos observado ninguna complicación severa en este grupo de pacientes.

PB-004

LA MICROINDENTACIÓN MEDIANTE OSTEOPROBE® DETECTA UNA MARCADA DISMINUCIÓN DE LA RESISTENCIA ÓSEA EN PACIENTES CON GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO.

Montesdeoca Sara¹, Abella Eugènia¹, García Pallarols Francesc¹, González Alba², Nogués Xavier³, Mellibovsky Fernando⁴, Martínez Laia¹, Güerri Roberto³, Díez-Pérez Adolfo³, Mellibovsky Leonardo³

¹Servicio de Hematología, Hospital del Mar, Barcelona, ²Servicio de Medicina Interna, Hospital del Mar, Barcelona, ³Servicio de Medicina Interna, Hospital del Mar. URFOA. IMIM. RETICEF. Universitat Autònoma de Barcelona, ⁴Escola d'Enginyeria de Telecomunicacions i Aeroespacial de Castelldefels, Universitat Politècnica de Catalunya

Introducción: La gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) afecta a más del 3% de los adultos mayores de 50 años. Estudios previos muestran que los pacientes con GMSI experimentan un aumento significativo del riesgo de fractura ósea (1) y que la prevalencia de GMSI es mayor en pacientes que han presentado fracturas (6%) (1). La técnica de microindentación mide la resistencia de tejido óseo *in vivo* (2,3) y ha demostrado ser útil en la detección de la disminución de resistencia del material óseo (BMS), incluso en etapas iniciales de enfermedades que afectan el metabolismo óseo. Estos hallazgos se correlacionan tanto con la fragilidad ósea como con el riesgo de fractura y de forma más precoz que la medición de la densidad mineral ósea (DMO) (4) por densitometría ósea (DXA). El objetivo del estudio fue analizar la resistencia mineral ósea mediante Osteoprobe® así como la densidad mineral ósea empleando DXA en pacientes con GMSI y comparar estos datos con un grupo de controles.

Métodos: Se incluyó a 22 pacientes con diagnóstico de GMSI. Se obtuvo un consentimiento informado y se extrajo una analítica incluyendo parámetros relacionados con el metabolismo óseo. Se calculó la DMO en la columna lumbar y la cadera mediante DXA (Hologic QDR 4500 SR™, Bedford, MA), así como la BMS mediante la aplicación de 8 indentaciones sobre la zona tibial media anterior con el dispositivo Osteoprobe® (Active Life Scientific Sta Barbara CA) (3). Los resultados se compararon con 50 controles ajustados por sexo y edad.

Resultados: La mediana de edad del grupo de GMSI fue de 72 años (48-92) y la mediana de edad del grupo control fue de 59 años (24-98). En cuanto a la distribución por sexos, el grupo de GMSI consistió en 6 hombres (27%) y 16 mujeres (73%) y el grupo control estaba constituido por 20 hombres (43%) y 26 mujeres (57%). Los pacientes con GMSI presentaron valores más bajos de BMS en comparación con el grupo control (ver tabla 1) y no se observaron diferencias significativas en la DMO con densitometría entre los dos grupos.

Tabla 1.

| | GMSI | Controles | P |
|--|-----------------|---------------|-------------------|
| Resistencia del material óseo (BMS) | 68,3 ± 5 | 83 ± 4 | < 0,001 |
| Densidad mineral ósea en columna lumbar | 0,929 | 0,977 | 0,288 |
| Densidad mineral ósea en cuello femoral | 0,730 | 0,783 | 0,179 |
| Densidad mineral ósea total | 0,898 | 0,902 | 0,157 |

Conclusiones: El método de microindentación mediante Osteoprobe® mide directamente las propiedades mecánicas del tejido y es capaz de detectar una disminución significativa de la resistencia ósea en pacientes con GMSI, correlacionándose con un mayor riesgo de fractura. Esta técnica podría ser útil para identificar a aquellos pacientes con GMSI candidatos a iniciar terapia precoz con antiresortivos pese a presentar una DXA normal. Además se trata de un método mínimamente invasivo, con excelente tolerancia y práctica ausencia de efectos adversos. Son necesarios estudios prospectivos con un mayor número de pacientes para confirmar estos datos.

PB-005

ROMBENCEFALITIS POR LISTERIA MONOCYTOGENES EN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE: CASO CLÍNICO

Argüello Junquera Maria, Fonseca Mourelle Ariana, Solano Tovar Jackeline, Arias Fernández Tamara, Ramírez Payer Angel

HUCA

Introducción: Aunque se han realizado grandes avances en el tratamiento del mieloma múltiple en la última década, con un aumento significativo de la supervivencia y la calidad de vida, las infecciones continúan siendo una importante causa de morbimortalidad.

Métodos: Mujer de 64 años de edad, sin antecedentes de interés, diagnosticada en Agosto de 2014 de Mieloma Múltiple IgG lambda + Bence-Jones lambda ISS II e ISS-R II, amplificación 1q. En la resonancia magnética se objetivaron dos lesiones de partes blandas en regiones glútea y sacra de 7 y 2,7 cm respectivamente. Recibió inducción con 6 ciclos VRD (Bortezomib + Lenalidomida + Dexametasona) + TASPE (Mel200) y consolidación con VRDx2 alcanzando RCe/EMR+ y resolución de las lesiones de partes blandas. Inició mantenimiento con Lenalidomida-Dexametasona y mantuvo profilaxis de TVP con adiro 100.

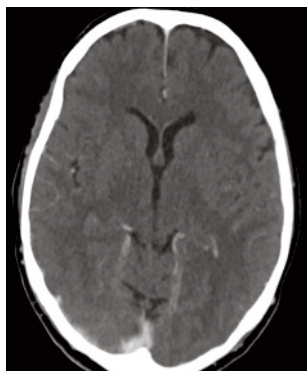


Figura 1.

Durante el tercer ciclo del mantenimiento, la paciente acudió a Urgencias por clínica neurológica (disartria e inestabilidad) y fiebre de varios días de evolución. Se realizó TC craneal donde se apreció una discreta hipodensidad en la sustancia blanca parieto-occipital izquierda (Fig.1), interpretada como isquemia aguda. Se suspendió la Lenalidomida y se inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular y antibioterapia con cefalosporina de tercera generación. En los siguientes días, presentó un empeoramiento de los síntomas neurológicos, por lo que se ampliaron los estudios diagnósticos: Resonancia Magnética Craneal: Imágenes sugestivas de Rombencefalitis de origen infeccioso (Fig 2); Líquido cefalorraquídeo. Bioquímica: Discreta proteinorraquia y Leucorraquia a expensas de neutrófilos. Citometría de flujo: Se descartó infiltración por células plasmáticas. Microbiología: Serología de virus y cultivo de bacterias negativos. Posteriormente, se obtuvieron los resultados de los hemocultivos extraídos al ingreso, con crecimiento de *Listeria Monocytogenes* sensible a ampicilina, gentamicina y vancomicina.

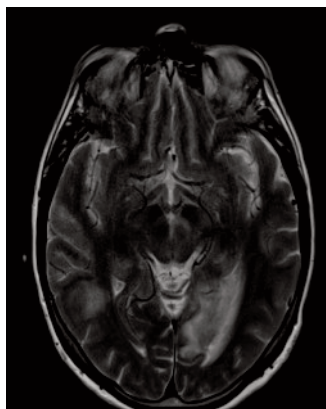


Figura 2.

Resultados: Se establece el diagnóstico de rombencefalitis y sepsis por *L. Monocytogenes* y se inicia tratamiento con ampicilina y gentamicina. Al finalizar el tratamiento el LCR de control fue normal y en la RNM se objetivó gran mejoría de las lesiones que presentaba al diagnóstico. Como única secuela al alta presentaba una moderada inestabilidad en la marcha.

Conclusiones: Las infecciones son una causa significativa de morbimortalidad en los pacientes con mieloma múltiple. Son muchas las causas que las favorecen, desde la biología de la propia enfermedad (hipogammaglobulinemia) hasta las alteraciones del sistema inmune relacionadas con las nuevas terapias, corticoterapia o la edad elevada de estos pacientes. Clásicamente se han descrito infecciones por herpes zoster, bacterias encapsuladas o los microorganismos más frecuentes en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos, autólogo u alogénico. Sin embargo, la infección por *L. Monocytogenes* ha sido escasamente descrita en la literatura en este tipo de pacientes, siempre con una mortalidad elevada.

PB-006

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN PACIENTES CON AMILOIDOSIS AL CON AFECTACIÓN CARDÍACA: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Domínguez Velasco Nazaret¹, Millán Duro Rafael², Jiménez Madrona Luis³, Valencia Luján Eduardo Joffrey⁴, Mayoral Recio Alejandro⁵

^{1,2}UGC Hematología Hospital Universitario Virgen Macarena, ^{2,3,4,5}UGC Cardiología Hospital Universitario Virgen Macarena

Introducción: La amiloidosis primaria (AL) es un grupo de enfermedades caracterizada por el depósito de fragmentos de cadenas ligeras Ig que se depositan en los tejidos, ocasionando de forma progresiva un fracaso lento del órgano afecto. Se puede presentar sola o asociada a otras discrasias sanguíneas. El pronóstico de los pacientes dependerá del número y severidad de órganos afectados, siendo la afectación cardíaca la que conlleva un peor pronóstico.

Objetivos: Describimos las características clínicas, tratamiento y pronóstico de una cohorte de pacientes con amiloidosis AL con afectación cardíaca atendidos en nuestro centro.

Métodos: Estudio de cohortes histórica que incluyó 8 pacientes (5 mujeres, 3 hombres), con una edad media 64±12 años (rango 42-76 años) con diagnóstico histopatológico de amiloidosis AL atendidos por la Unidad de Amiloidosis de Hospital Universitario Virgen Macarena entre 2013-2015.

Tabla 1.

| Datos demográficos | N= 8 | |
|--------------------------|---------|--------|
| Sexo | Hombres | 3 |
| | Mujeres | 5 |
| Edad | Media | 64 ±12 |
| | Rango | 42-76 |
| Número órganos afectados | | |
| | 1 | 3 |
| | 2 | 4 |
| | ≥3 | 1 |
| ECOG | ≤1 | 5 |
| | 2 | 2 |
| | ≥3 | 1 |

Resultados: Los datos demográficos y clínicos en el momento del diagnóstico lo podemos observar en la tabla 1. La afectación clínica de órganos y sistemas en el curso evolutivo, se resumen en la tabla 2. En todos

los pacientes, se realizó biopsia en grasa abdominal con resultado positivo para Rojo Congo y con diagnóstico Histológico de Amiloidosis AL en el 100% de los casos, de los cuales estaban asociados a Mieloma Múltiple (MM) en el 62.5% de los casos. Se realiza aspirado y biopsia de MO a todos los pacientes y se evidencia una plasmocitosis clonal >10% (rango 8-30%) en 5 pacientes. El Proteinograma revela: IgG λ 37.5% (3), IgA λ 37.5% (3), IgG κ 12.5% (1) e IgA κ 12.5% (1), con proteinuria Bence Jones positiva en 25% de los casos (2). El 75% de los casos (6) presentaba un ratio cadena κ/λ alterado. En todos ellos se hace Ecocardiografía, con resultado de Miocardiopatía restrictiva en el 87.5% (7) y miocardiopatía hipertrófica en 12.5% (1) de los caso.

Además se practicó Cardio-RNM en 6 pacientes, mostrando hipertrofia de paredes y realce tardío con gadolinio con patrón típico de amiloidosis cardiaca. En cuanto a la actitud terapéutica, las decisiones se tomaron según el ECOG, la edad y los órganos afectados. Como tratamiento sintomático, todos recibieron diuréticos de asa, además de IECA/ARA II (50%) y betabloqueantes (37.5%) a dosis bajas. El tratamiento específico y la supervivencia están recogidos en la tabla 3 (supervivencia expresada en meses hasta exitus o hasta 31 de diciembre de 2015). Se produjeron 3 exitus (37.5%) con una mediana de supervivencia de 10 meses [7,5-14 meses].

Tabla 2.

| Afectación de órganos | | |
|-----------------------|------------------------|---|
| Cardiovascular | | |
| | Disnea | 5 |
| | Edemas | 5 |
| | Astenia | 2 |
| | NYHA ≥ III | 3 |
| Renal | | |
| | FG ≤ 40 ml/ min | 1 |
| | Sd nefrótico | 3 |
| | Creatinina ≥ 1.5 mg/dl | 3 |
| Digestivo | | |
| | Hepatomegalia | 3 |
| | Esplenomegalia | 2 |
| | Macroglosia | 1 |
| Otros | | |
| | Síncope ortostático | 1 |
| | Lesiones líticas | 1 |
| | Trombosis | 3 |
| | Sangrado mayor | 2 |
| | Sangrado menor | 1 |
| | Lesiones cutáneas | 1 |

Tabla 3.

| Tratamiento | 1ª línea | Respuesta hematológica | 2ª línea | TAPSE | TX | Supervivencia (meses) | Exitu |
|-------------|---------------------------|------------------------|-------------------------------|-----------|----|-----------------------|-------|
| Paciente | Bortezomib + prednisona | RP | Ciclofosfamida + dexametasona | Si | No | 13 | No |
| 1 | CyBorD | MBRP | No | Pendiente | No | 15 | No |
| 2 | Lenalidomida + prednisona | MBRP | No | Si | No | 6 | Si |
| 3 | Bortezomib + prednisona | No valorable | No | No | No | 6 | Si |
| 4 | Sin tratamiento | - | No | No | No | 16 | No |
| 5 | Merfalan + prednisona | NR | Bortezomib + dexametasona | No | No | 9 | No |
| 6 | Dexametasona | NR | Merfalan + prednisona | No | No | 9 | si |
| 7 | Bortezomib + prednisona | RP | CyBorD | Pendiente | Si | 11 | no |
| 8 | | | | | | | |

RH: Respuesta hematológica. RC: respuesta completa. MBRP: muy buena respuesta parcial. RP: respuesta parcial. NR: no respuesta. TAPSE: trasplante autólogo progenitores hematopoyéticos. Tx: Trasplante cardíaco

Conclusiones: La amiloidosis, por tratarse de una enfermedad rara y de expresión clínica muy variada, es frecuente que se diagnostique de forma tardía y con afección orgánica en fase avanzada, lo que ocasiona un pro-

nóstico desfavorable, siendo la afectación cardíaca el principal determinante pronóstico, con una mediana de supervivencia de 10 meses en nuestro centro. El manejo terapéutico debe ser multidisciplinar, en función de la edad, el grado y el tipo de afectación orgánica. trasplante cardíaco se debe considerar en enfermos jóvenes con afectación predominantemente cardíaca, mientras que el TASPE se debe reservar para enfermos en buena situación.

PB-007

DIÁLISIS CON FILTROS HIGH-CUT OFF EN MIELOMA MÚLTIPLE CON AFECTACIÓN RENAL. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Hernández Pérez Patricia, González Méndez Héctor, Lorenzo Hernández Yaxiraxi, Sánchez Quintana Ana, Alberich Díaz María Pilar, Ríos Rull Pablo, Oliva Hernández Ana, Marrero Santos Carmen, Notario Mc Donnell Cristina, Breña Atienza Joaquín, Cabello Rodríguez Ana, Hernanz Soler Nuria, León Mendoza Antonio, Ríos de Paz Mario, Figueroa Paternina Alexander, Marín Saucedo Alejandro, Mesa Lorenzo María del Carmen

Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria

Resumen: El mieloma múltiple (MM) se basa en la proliferación clonal de células plasmáticas que producen cantidades elevadas de inmunoglobulinas, que circulan en suero como cadenas ligeras libres (CLL), pudiendo ser excretadas por la orina en forma de proteinuria de Bence-Jones (BJ) causando un fallo renal intratubular por su precipitación (nefropatía por cilindros o riñón de mieloma). Dichas cadenas ligeras pueden ser de tipo kappa (formas monoméricas, 22'5 kDa, mejor pronóstico) o lambda (diméricas, 45 kDa). La insuficiencia renal aguda es una forma de presentación frecuente (hasta 50%) indicando peor pronóstico. Parte de estos pacientes (10-20%) necesitarán terapia sustitutiva para mejorar la función renal. La rápida disminución de CLL puede mejorar significativamente la función renal y por tanto el pronóstico y la morbilidad. Esto se puede conseguir mediante el uso de hemodiálisis de alta duración con filtros de alto cut-off (HCO), especialmente diseñados para eliminar las cadenas ligeras libres circulantes (que no se eliminan con dializador convencional), asociado al uso de quimioterapia dirigida. Se sugiere que acortar el tiempo de exposición del riñón del paciente a cadenas ligeras reduce el riesgo de insuficiencia renal permanente.

Objetivos: Demostrar la mejoría de función renal y disminución de morbilidad en pacientes diagnosticados de MM con afectación renal aguda, tanto al inicio como en sucesivas recaídas.

Métodos: Evaluamos 3 casos de MM con insuficiencia renal. Uno de ellos se trata de MM de debut (IgA κ), otro BJ (de CLL λ) en recaída tras múltiples líneas de tratamiento, y una leucemia de células plasmáticas primaria de nuevo diagnóstico (IgG κ).

Tabla 1.

| PACIENTE | SEXO | EDAD | TIPO MM | DIAGNÓSTICO | INICIO HD | FUNCIÓN RENAL INICIAL | FUNCIÓN RENAL FINAL | FUNCIÓN RENAL ACTUAL (MAYO/16) | SESIONES | QUIMIOTERAPIA |
|----------|--------|------|---------|-------------|----------------|-----------------------|---------------------|--------------------------------|----------|---------------|
| 1 | Mujer | 37 | IgA κ | Debut | Biopsia: NC | 6'95 | 2'17 | 1'14 | 6 | VTD |
| 2 | Hombre | 52 | LCP | Debut | Biopsia: IgG κ | 5'17 | 1'7 | 0'9 | 6 | VCD |
| 3 | Hombre | 37 | BJ λ | 2008 | CLL | 5'44 | 2'8 | 1'59 | 32 | VD-PACE-POMA |

NC: nefropatía por cilindros demostrada en biopsia renal; VTD: Bortezomib -talidomida -dexametasona; VCD: Bortezomib -ciclofosfamida -dexametasona; VD-PACE-POMA: Bortezomib -dexametasona -doxorubicina -ciclofosfamida -etoposido -pomalidomida; sin cisplatino por deterioro de función renal.

Resultados: Todos los pacientes de nuestro estudio recuperaron la función renal sin volver a precisar terapia sustitutiva. Uno de ellos actualmente conserva un filtrado glomerular normal. Los dos pacientes con mieloma de debut están actualmente en remisión completa, pendientes de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. El paciente con mieloma múltiple de más tiempo de evolución continúa en tratamiento con pomalidomida, con enfermedad controlada, si bien el pronóstico está marcado por la evolución de la enfermedad y los tratamientos previos. En cuanto al número de sesiones necesarias para recuperar una función renal adecuada, parece tener relación con el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio de la filtración, líneas de tratamiento, así como la cadena ligera implicada. Como criterio de inicio de la hemodiálisis de HCO, en dos de los pacientes se realizó biopsia renal con de-

mostración de nefropatía por cilindros. En el restante, se decidió en función del cociente CLL (0'001 con CLL λ).

Conclusiones: El uso de estos filtros, conjuntamente con esquemas de quimioterapia para MM, produce una mejoría rápida de la función renal. No obstante, dado el pequeño número de pacientes tratados hasta el momento en nuestro hospital, es necesario continuar el seguimiento y realizar más estudios.

PB-008

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON LENALIDOMIDA A LARGO PLAZO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Marín Saucedo Alejandro, Sánchez Ana, Ríos Pablo, Breña Joaquín, Notario Cristina, González Héctor, Cabello Ana, Marrero Carmen, Hernanz Nuria, Oliva Ana, León Antonio, Ríos Mario, Figueroa Alexander, Hernández Patricia, Lorenzo Yaxiraxi, Mesa María Carmen
Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria

Introducción: El mieloma múltiple (MM) continua siendo una enfermedad incurable. Sin embargo, el uso de nuevos fármacos y sus combinaciones tiende a convertirla en una enfermedad crónica. La lenalidomida es un fármaco inmunomodular que junto con dexametasona ha sido una combinación muy utilizada en pacientes con diagnóstico de MM en recaída, consiguiendo en determinados pacientes respuestas muy prolongadas.

Objetivos: Analizar la eficacia y la seguridad del tratamiento a largo plazo con lenalidomida, así como determinar las características de los pacientes que puedan beneficiarse más de esta estrategia.

Métodos: Se incluye un total de 15 pacientes que han recibido tratamiento con lenalidomida durante más de 4 años. Los pacientes iniciaron lenalidomida 25mg/día durante 21 días al mes junto con dexametasona 40 mg los primeros 4 días del ciclo entre los años 2008 y 2012. 13 pacientes iniciaron el tratamiento por datos de progresión (11 biológica/2 clínica) mientras que 2 lo recibieron como tratamiento de mantenimiento al tratarse de pacientes jóvenes con enfermedad agresiva al diagnóstico. Todos recibieron profilaxis de la enfermedad tromboembólica con AAS.

Resultados: De los 15 pacientes analizados el 60% son hombres y el 40% mujeres. La mediana de edad fue de 60 años (29-76). El 95% presentó un ISS I-II y LDH normal al diagnóstico y el 17% enfermedad extramedular. Todos los pacientes había recibido una línea de tratamiento previa y 13 de ellos consolidación con trasplante de progenitores hematopoyéticos. Las respuestas globales fueron del 100% (58% de respuestas completas, 42% de respuestas parciales) con una mediana de respuesta de 15 meses. La mediana de tiempo con tratamiento fue de 5.4 años y la supervivencia global tras una mediana de seguimiento de 6 años del 95%. La toxicidad principal fue la hematológica (60%) que obligó a la suspensión temporal y posterior disminución de dosis en 5 pacientes. Otras toxicidades fueron la diarrea crónica (13%) y el diagnóstico de segundas neoplasias (13%).

Conclusiones: El tratamiento con lenalidomida a largo plazo beneficia a un subgrupo de pacientes presentando toxicidades escasas y manejables. Iniciar el tratamiento en recaída biológica y con escasas líneas previas podrían ser factores influyentes para conseguir respuestas prolongadas a lenalidomida.

PB-009

IDENTIFICACIÓN DEL MANEJO DEL PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE SEGÚN LA OPINIÓN DE LOS EXPERTOS ESPAÑOLES

Grande Marta, López María José, Sanabra Cristina, Ruiz-Zorrilla Ana, Bailes Marta, Montoto Carmen
Takeda Farmacéutica España

Introducción: Con la aparición de nuevas opciones terapéuticas con mecanismos de acción innovadores¹, el manejo del paciente con Mieloma Múltiple (MM) está cambiando de forma considerable. Las nuevas opciones de tratamiento han supuesto una mejora en el pronóstico del paciente y un aumento de la supervivencia global a 5 años de la población afectada². Entender el entorno actual es fundamental de cara a evaluar el beneficio que aportan las nuevas terapias y el lugar que ocuparán en el tratamiento de esta enfermedad. Con objetivo de conocer el manejo actual del paciente con MM, se realizó en hospitales españoles una encuesta denominada "M3" (Mapa de Mieloma Múltiple) que permitiría conocer y entender el flujo actual del paciente con MM en España.

Métodos: Se diseñó una encuesta con objetivo de conocer el flujo del paciente con MM en España a través de la opinión de hematólogos dedicados al tratamiento de dicha patología: incidencia, prevalencia, estadio y edad al diagnóstico, pruebas diagnósticas y tratamiento, en la que se recogía la opinión de los expertos. El trabajo de campo se realizó entre mayo de 2014 y marzo de 2016 y consistió en entrevistas presenciales a clínicos españoles especialistas en el tratamiento del MM.

Resultados: Se realizaron un total de 74 entrevistas en hospitales españoles (25% grandes, 30% tamaño medio, 45% pequeños). La distribución anual de casos por hospital es de 1/3 de pacientes de nuevo diagnóstico frente a 2/3 en seguimiento. El 84% de clínicos estimó que la edad media al diagnóstico del paciente es de 65 años y el 75% de clínicos opinó que 1/3 de los pacientes de nuevo diagnóstico es candidato a trasplante. El índice utilizado para la medida del estadio es el ISS y en el 85% de los casos se realiza test citogenético de rutina al diagnóstico. El 90% estimó que no se recibe mantenimiento tras el tratamiento de primera línea o trasplante. El tratamiento de segunda línea y sucesivas viene condicionado por el tratamiento recibido en la línea anterior. En segunda línea el 86% de los encuestados utiliza dobles frente al 14% que utiliza tripletes. El 88% del total de hospitales está participando en proyectos de investigación con nuevos agentes.

Conclusiones: Tras el análisis de los datos se observó que el manejo del MM en España se lleva a cabo en todos los hospitales, independientemente del tamaño y que la mayoría de los pacientes, tanto de nuevo diagnóstico como en recaída, reciben tratamientos basados en inhibidores del proteosoma. Las pruebas citogenéticas solo se realizan al diagnóstico y no condicionan el tratamiento que recibe el paciente. La mayoría de hospitales encuestados tiene experiencia con nuevos agentes y se encuentran actualmente participando en ensayos clínicos con nuevas moléculas. Por este motivo, serían necesarios proyectos de investigación adicionales de cara a verificar los resultados clínicos con datos de práctica real, para conocer la percepción del clínico sobre el impacto de los nuevos fármacos en el tratamiento del MM en España en los próximos años.

PB-010

HETEROGENEIDAD CLONAL EN MIELOMA: ESCAPE DE CADENAS LIGERAS

García de Veas Silva Jose Luis¹, Rodríguez Ruiz Teresa¹, López Velez María del Señor¹, Bermudo Guitarte Carmen², Kestler Krysta², Rojas Noboa Johanna Carolina², Duro Millán Rafael², Ríos Tamayo Rafael¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Granada, ²Hospital Universitario Virgen Macarena

Introducción: El "escape de cadenas ligeras (ECL)" es un fenómeno definido por un incremento monoclonal en suero de cadenas ligeras libres (CLL) sin el correspondiente incremento de la inmunoglobulina monoclonal cuando tiene lugar una recaída de un paciente diagnosticado con mieloma múltiple de inmunoglobulina intacta (MMII). Presentamos el caso de un paciente donde la medición seriada de los niveles de CLL tras el trasplante nos permite detectar de forma precoz la recaída como "ECL". Exposición del caso: Hombre de 64 años diagnosticado de MMII IgA-Kappa estadio ISS-3. Al diagnóstico, el componente monoclonal fue de 1,90g/dL por electroforesis en suero (SPE), tipificado como IgA-Kappa por Inmunofijación (IFE), con niveles de CLL de 510,5mg/L para kappa y de 13,8mg/L para lambda con ratio alterado de 36,9. La proteinuria de Bence Jones (PBJ) fue positiva kappa libre. La biopsia de médula ósea (BMO) mostró un 20% de células plasmáticas y presentó múltiples lesiones líticas en cráneo y esqueleto axial en el PET/TAC. Tras el tratamiento de inducción con 6 ciclos de Velcade-Dexametasona, el paciente recibió un trasplante de médula ósea y alcanzó la remisión completa (IFE negativa y 0,1% de células plasmáticas en médula ósea) con una deficiencia selectiva de IgA (IgA < 10mg/dL) pero un ratio K/L alterado de 9,5 (kappa=11,5mg/L y lambda 1,2mg/L). Dos meses tras el trasplante, los niveles de CLL monoclonal empezaron a incrementarse con valores de 33mg/L para kappa libre pero con SPE y PBJ normales. Cinco meses tras el trasplante, los niveles de kappa libre fueron de 150mg/L (ratio=57) con SPE y PBJ negativos. Los niveles de kappa libre aumentaron rápidamente alcanzando un valor de 21282mg/L con SPE negativa al séptimo mes tras el trasplante. Por IFE solo fue identificada la cadena ligera monoclonal kappa con ausencia de la cadena pesada IgA siendo la deficiencia selectiva de IgA persistente tras el trasplante. Con estos resultados, se documentó una recaída biológica de la enfermedad en forma de

“ECL”. Se realizó una BMO que evidenció un 47% de células plasmáticas y en el PET/TAC realizado se observaron focos hipermetabólicos de captación confirmando también la recaída clínica del paciente. El paciente empezó tratamiento con Lenalidomida-Dexametasona-Claritomicina observándose tras los ciclos 1º y 2º una disminución de los niveles de kappa libre a 1121mg/L (ratio de 125) y 379,9mg/L (ratio de 62) respectivamente pero el paciente presentó una trombopenia severa durante este periodo presentando un pronóstico adverso.

Conclusiones: En los pacientes con MMII que alcanzan la remisión es muy importante la evaluación periódica de las CLL para detectar precozmente si el paciente recae en forma de “ECL”. Sin la cuantificación de las CLL tras la remisión de la enfermedad y/o trasplante, el “ECL” no puede ser detectado y por lo tanto la recaída del paciente. Además, este caso es un ejemplo de heterogeneidad clonal en mieloma con diferentes clones al diagnóstico (IgA-Kappa) y en la recaída (Kappa libre) debido a la distinta sensibilidad de los clones al tratamiento y permaneciendo aquellos mas resistentes al mismo.

PB-011

IDENTIFICACIÓN DEL COMPONENTE OLIGOSECRETOR: UN DESAFÍO DIAGNÓSTICO

García de Veas Silva Jose Luis¹, Rodriguez Ruiz Teresa¹, Lopez Velez Maria del Señor¹, Bermudo Guitarte Carmen², Kestler Krysta², Rojas Noboa Johanna Carolina², Duro Millan Rafael², Rios Tamayo Rafael¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Granada, ²Hospital Universitario Virgen Macarena

Introducción: La detección e identificación del componente monoclonal (CM) es fundamental en el diagnóstico de pacientes con sospecha de gammopatías monoclonales (GM) como el Mieloma Múltiple (MM), Amiloidosis Primaria (AL), Síndrome de Poems (POEMS) etc. Sin embargo, cuando el CM se encuentra presente en concentraciones bajas, a veces es difícil su detección con el empleo de técnicas tradicionales como la electroforesis en suero (SPE), inmunofijación en suero (IFE) y proteinuria de Bence Jones (PBJ). Sin embargo, la cuantificación de cadenas ligeras libres en suero (CLL) es una técnica mas sensible que los métodos tradicionales por lo que permite detectar la presencia del CM cuando no puede ser detectada por dichas técnicas tradicionales. El objetivo de nuestro estudio fue demostrar la importancia de la cuantificación de las CLL en el estudio diagnóstico de pacientes con CM oligosecretor o no cuantificable por los métodos tradicionales.

Métodos: estudio de 7 pacientes con sospecha diagnóstica de gammapatía monoclonal. SPE se realizo en el sistema Capillarys (Sebia), la IFE en el sistema Hydrasys (Sebia), las CLL en un analizador SPA PLUS (The Binding Site).

Resultados: Tabal 1.

Tabla 1.

| Caso | Hallazgos clínicos | Pruebas de Laboratorio | Diagnóstico |
|-----------------|---|---|--|
| Hombre, 68 años | Anemia macrocítica (Hemoglobina=9 g/dL), Hematías en rouleaux Pancitopenia. | SPE= ausencia de pico Kappa libre=14450 mg/L Lambda libre=4,9 mg/L Ratio K/L=2949 IFE=Kappa Libre | MM de cadenas ligeras Kappa Estadio ISS 3 |
| Mujer, 75 años | Fallo renal agudo Proteinuria Edemas | SPE=ausencia de pico Kappa libre=17,7 mg/L Lambda libre=1800 mg/L Ratio K/L= 0,009 IFE=Lamba Libre | Amiloidosis Primaria Lambda |
| Hombre 57 años | Dolor lumbar intenso | SPE=ausencia de pico Kappa libre=31,6 mg/L Lambda libre =15,4 mg/L Ratio K/L=2,05 IFE=negativa | MM No Secretor Estadio ISS 1 |
| Hombre, 47 años | Fractura patológica | SPE=ausencia de pico Kappa Libre=148 mg/L Lambda libre=5,6 mg/L Ratio=28,3 IFE=negativa | MM de cadenas ligeras Kappa Estadio ISS 1 |
| Mujer, 82 años | Fallo renal agudo Dienes Proteinuria Edemas | SPE=ausencia de pico Kappa libre=477,5 mg/L Lambda libre=23,3 mg/L Ratio K/L=20,49 IFE=Kappa libre positivo débil | Enfermedad por depósito de cadenas ligeras |
| Hombre, 54 años | Anemia Trombocitopenia Dolor óseo intenso | SPE=pico pequeño de 0,9 g/dL Kappa libre=3,22 mg/L Lambda libre=4025 mg/L Ratio=0,0008 IFE=IgD-Lambda | MM IgD-Lambda Estadio ISS 3 |
| Mujer, 74 años | Síncope Síndrome nefrótico Edemas | SPE=negativa Kappa libre=4,42 mg/L Lambda libre=1,5 mg/L Ratio=2,94 IFE=negativa Pro-BNP=7800 pg/ml | Amiloidosis renal y cardiaca |

Conclusiones: La cuantificación de CLL en el estudio inicial de pacientes con sospecha de gammopatías monoclonales nos permite identificar pacientes con componente oligosecretor que no puede ser detectado o es detectado débilmente por las técnicas tradicionales. Esto es debido a la alta especificidad y sensibilidad que presenta este ensayo en comparación con las técnicas clásicas.

PB-012

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO CON GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA POR DEPÓSITO DE COMPLEMENTO. UNA NUEVA ENTIDAD DIAGNÓSTICA EN LAS DISCRASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

Berenguer Piqueras Mercedes, Cabañas-Perianes Valentín, Rubio Tejero Antonio, Moreno Belmonte Maria Jose, Perez-López Raúl, Salido Fierrez Eduardo José, García-Candel Faustino, Cerezo Manchado Juan José, Moya Arnao María, Martínez Marin Amelia, Fernandez Poveda Elena, Navarro Almenzar Begoña, Martínez Garcia Ana Belen, Melero Amor Antonia, Ibañez Camacho Fernanda, Minguela Puras Alfredo, Garcia Hernández Ana María, Muñoz Esparza Carmen, Moraleda Jimenez Jose María

Hospital Clínico Universitario Virgen De La Arrixaca (Murcia). Imib (Instituto Marciano De Investigación Biosanitaria). Universidad De Murcia.

Introducción: La Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (GMSI) se engloba en el grupo de discrasias de células plasmáticas y se caracteriza por la presencia de una paraproteína en suero u orina sin presencia de eventos definitorios de Mieloma Múltiple y que por lo tanto no requiere tratamiento. En 2013 fue descrita una nueva entidad denominada GMSI asociada a glomerulonefritis proliferativa por depósito de complemento C3 por (Sethi S y Rajkumar SV, Mayo Clin Proced 2013) en el que se producía insuficiencia renal debido a la glomerulonefritis proliferativa desencadenada al depósito de C3 por interacción de la paraproteína de la GMSI con el sistema del complemento mediante dos vías patogénicas (directa e indirecta). Pacientes: Se presenta un caso clínico con GMSI con glomerulonefritis proliferativa por depósito de C3.

Tabla 1.

| RESULTADOS DE ESTUDIO INICIAL DE GAMMAPATÍA MONOCLONAL | |
|--|--|
| Proteinograma suero (g/dL) | Componente M en región gamma de 0,6 |
| Proteinograma orina 24h (g) | Componente M de 0,37 |
| Inmunofijación suero | Paraproteína IgG κ |
| Nefelometría y CLL suero (mg/L) | CLKs 188.9 mg/L CLLs 54.8 K/L 3.45 IgG 2500 IgA 948 IgM 58 |
| Inmunofijación orina | Bence-Jones Kappa + |
| Aspirado de médula ósea | 7% Células plasmáticas |
| CMF médula ósea | No células plasmáticas aberrantes |
| Bioquímica | Glu 111 urea 120 creat 2.55 calcio 9.2 PT 8.3 Alb 3.5 PCR 3.2 NT-proBNP 4520 |
| Hemograma | Hb 9.9 PlaQ 126.000 Leucocitos 19120 [RAN 8450 RAL 9070 RAM 1240] VSG 20 |
| Serie ósea | No lesiones osteolíticas |
| PAAF grasa abdominal | Negativa para amiloide. |

Resultados: Varón de 69 años con factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM, DLP) con desarrollo en semanas de insuficiencia renal (creatinina 2,55 mg/dL). Se realiza estudio inicial de discrasia de células plasmáticas que se pueden observar en la tabla 1. Tras descartar MM se realizó biopsia renal para despistaje de Amiloidosis primaria y Enfermedad de Cadenas Ligeras que mostró un leve infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario con positividad para ambas cadenas ligeras Kappa y Lambda y hemosiderófagos aislados. Con Rojo Congo no se identificó amiloide. En la IFI DIRECTA positividad mesangial granular y focalmente en membrana basal, moderada (++) para C3. Negatividad para IgA, IgG, IgM, C1q, Kappa, Lambda y Fibrinógeno. Esclerosis global glomerular y proliferación mesangial y endocapilar. No se identifican alteraciones a nivel vascular y tampoco infiltrados inflamatorios ni fibrosis intersticial. Ante el diagnóstico de Glomerulonefritis proliferativa por

depósito de C3 asociado a GMSI se inició tratamiento con bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona en ciclos de 21 días según recomendaciones del artículo referenciado a dosis de: bortezomib 1.3mg/m² semanal; ciclofosfamida 500mg (total dosis) semanal y dexametasona 40mg semanal, recibiendo el primer ciclo hace una semana.

Conclusiones: La GMSI asociada a glomerulonefritis proliferativa por C3 es una entidad recientemente definida de incidencia y de pronóstico incierto que cursa con fracaso renal agudo. Su tratamiento es poli quimioterapia para destruir el clon celular que fabrica la paraproteína implicada en la patogenia de la entidad. Se podrían realizar registros a nivel nacional de esta entidad para conocer su incidencia, respuesta al tratamiento y curso evolutivo de la misma.

PB-013

ANÁLISIS DEL TRASPLANTE AUTOLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO

Morante Martinez Diego¹, Bonis Izquierdo Esther², Eusebio Ponce Emiliana², Reyes Rodriguez Violeta², Angomas Jimenez Eduardo², De La Fuente Graciani Ignacio², Cidoncha Morcillo Borja², Fernández Fernández Esther², Gutierrez Pérez Oliver², Fernández Fontecha Elena², Olazabal Herrero Juan², Conde Caballero Joaquina², Peñarrubia Ponce María Jesús³, Cantalapiedra Díez Alberto², García-Frade Uria Javier²

¹Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid, ²Servicio de Hematología Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid, ³Servicio de Hematología Hospital Clínico Universitario Valladolid

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyeticos (TAPH) es considerado el tratamiento de primera línea de intensificación más adecuado en pacientes jóvenes afectos de mieloma multiple (MM).

Objetivos: Revisar experiencia durante los años 2002-2012 en nuestro centro en tratamiento de primera línea seguido de TAPH como intensificación en MM.

Métodos: Estudiamos retrospectivamente 40 pacientes diagnosticados de MM de nuestro área hospitalario que recibieron TAPH como primera línea de tratamiento de forma consecutiva durante los años 2000-2012. Recogándose los datos demográficos, los referentes a la enfermedad y a la terapia realizada previo y tras el TAPH así como los propios del TAPH. Se realizó análisis estadístico con el programa programa IBM-SPPS statistics 19.

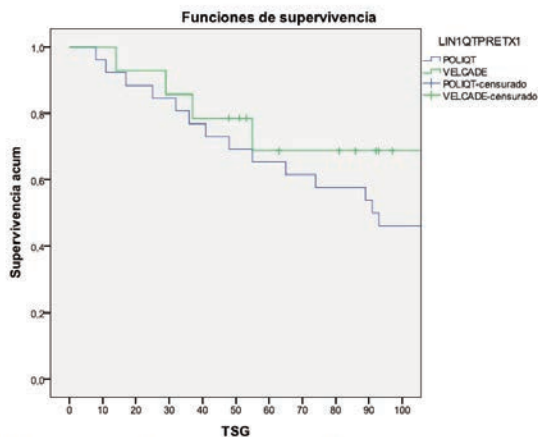


Fig. 2 Curva de Kaplan Meier de SG segun grupos de tratamiento

Figura 1.

Resultados: De los 40 pacientes, 15 están vivos a fecha de análisis. La edad media de diagnóstico al trasplante era de 59.8 (46-73) años. 67.5% varones, habiendo recibido como inducción 26 poli quimioterapia (PQT) VBMCP/VBAD y 14 esquemas que incluían bortezomib, mayoritariamente en asociación con dexametasona (VD). Se alcanzó una respuesta objetiva (fig 1) en el 87.5% de los pacientes siendo RC el 42,5% de los pacientes (32,5% estricta), muy buena respuesta parcial (MBRP) en el 15% y respuesta parcial (RP) en el 30%. Se realizó acondicionamiento en 14 con ME200, 2 con ME140, 9 con BU8ME, 14 con BU12ME y 1 con CBV. Tras trasplante se objetivo respuesta en el 92.5% de los pacientes, RC en 52,5% (45% estricta), MBRP 17.5% y RP en el 22,5%. Terapia de

mantenimiento en 13 pacientes 7 Interferon y 6 con IMID. El injerto leucocitario y plaquetar se alcanzó con una mediana de +11 y +13 días respectivamente. Las complicaciones del TAPH en el grupo de los tratados con VD en general fueron menores. Se objetivo mucositis Grado II (OMS) en VD frente grado III en PQT con significación estadística (P=0.048). Resultados similares en complicaciones digestivas (61,5% de PQT frente 42,8% de VD) y gravedad de las mismas (Grado 0 en VD frente Grado I en PQT). Observamos una reducción del tiempo de Neutropenia febril en el grupo VD. Las medianas de SG y SLE (fig 2) en el grupo completo fue de 108 y 52 meses. Medianas de SG y SLE de 91 y 51 meses en tratados con PQT y de 126 y 71 meses en VD sin significación estadística (P>0.05). La mediana de SG y SLE al comparar grupos de tratamiento de mantenimiento fue de 108 y 40 meses en pacientes sin tratamiento alguno, y de 138 y 71 meses en el grupo tratado con IFN, con una tendencia a la superioridad del IFN P=0.09).

Tabla 1.

| | Resp. Pre TAPH | | | Resp. Post TAPH | | |
|--------------------|----------------|-----------|-----------|-----------------|-----------|----------|
| | Total(n=40) | PQT(N=26) | VD(N=14) | Total(n=40) | PQT(N=26) | VD(N=14) |
| Objetivable | 35(87,5%) | 22(84,6%) | 13(92,8%) | 37(92,5%) | 23(88,4%) | 14(100%) |
| RC | 17(42,5%) | 10(38,5%) | 7(50%) | 21(52,5%) | 14(53,8%) | 7(50%) |
| MBRP | 6(15%) | 4(15,4%) | 2(14,3%) | 7(17,5%) | 4(15,4%) | 3(21,4%) |
| RP | 12(30%) | 8(30,8%) | 4(28,5%) | 9(22,5%) | 5(19,23%) | 4(28,6%) |
| ES | 5(12,5%) | 4(15,4%) | 1(7,2%) | 1(2,5%) | 1(3,8%) | 0(0%) |
| PE | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 1(2,5%) | 1(3,8%) | 0(0%) |
| Exitus | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 1(2,5%) | 1(3,8%) | 0(0%) |

Fig. 1 Comparación de respuestas previas y posteriores al trasplante

Conclusiones: La utilización en pacientes jóvenes candidatos de TAPH tras inducción sigue siendo en la actualidad la principal opción terapéutica. En nuestro estudio objetivamos que el uso en terapia de inducción de protocolos que incluyan el bortezomib muestra superioridad tanto en términos de supervivencia y tiempo hasta nuevo tratamiento como en la reducción de toxicidad en el trasplante a corto y largo plazo.

PB-014

DISMINUCIÓN DEL PAR NO INVOLUCRADO DEL MISMO ISOTIPO QUE EL CLON TUMORAL COMO PREDICTOR PRECOZ DE LA RECIDIVA EN MIELOMA MÚLTIPLE

Pérez-Garay Raquel¹, Jiménez Ventura Irene¹, Landeta Callejo Elena², Vara Pampliega Miriam², Amutio Díez Elena², López-Urrutia Antonio¹, García-Ruiz Juan Carlos²

¹Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Cruces, ²Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Cruces

Introducción: La determinación de los pares de inmunoglobulina cadenas ligeras/cadenas pesadas a través del ensayo Hevylite[®] ha permitido por primera vez cuantificar la inmunosupresión de la inmunoglobulina del mismo isotipo que el clon tumoral. Esta nueva herramienta permite cuantificar de forma individual tanto la inmunoglobulina involucrada (iHLC) como la no involucrada (uHLC) pudiendo valorar la supresión o no del par uHLC frente al par iHLC. En estudios recientes se ha valorado la concentración del par uHLC como marcador indirecto tanto de robustez inmune (uHLC normal) como indicador precoz de recidiva de la enfermedad (uHLC descendida).

Métodos: Determinación de pares Hevylite[®] IgAk e IgAλ y cadenas ligeras libres k y λ (Freelite) por turbidimetría (Spaplus, The Binding Site[®]); cuantificación del componente monoclonal (CM) por electroforesis capilar sérica (SPE) (Capillarys, Sebia[®]), inmunofijación (IF) en agarosa (Hydrasys, Sebia[®]). Se han utilizado como valores normales de las HLC el percentil 95%: IgAk entre 0,57-2,08g/L, IgAλ entre 0,44-2,04g/L y ratio IgAk/IgAλ=0,78-1,94.

Resultados: Paciente de 69 años diagnosticado en octubre 2011 de MM IgA-λ, con los siguientes datos iniciales: CM sérico 3.39g/dL; CM urinario 6 g/24h., cadenas lambda libre en suero 10980mg/dl, Hemoglobina 11.3g/dL, creatinina y calcio normales, sin lesiones óseas. Se consideró paciente no candidato a trasplante autólogo. Recibió los siguientes tratamientos secuencialmente: Entre octubre 2011 y abril 201, recibió 6 ciclos de Bortezomib bisemanal + dexametasona a dosis altas. Grado de respuesta alcanzado, respuesta parcial. Entre enero y marzo de 2013, recibió lenalidomida-dexametasona (pauta Rd), sin respuesta. Entre marzo y octubre 2013 fue tratado con Cyborex (bortezomib + ciclofosfamida +de-

xametasona). Con este esquema terapéutico se alcanzó una nearCR (IF positiva). El periodo de seguimiento con el estudio de Hevylite® comenzó en Noviembre de 2012 y finalizó en Setiembre 2015. Con la respuesta analítica observada con Cybordex, no se logró establecer la normalización del ratio HLC IgAk/IgAl, aunque se consiguió normalizar la concentración de uHLC (HLC IgAk) desde abril 2014, señalando la recuperación de la inmunoparesia. No obstante, el par HLC IgAk empezó a descender 3 meses antes de detectar el CM sérico (en julio 2015), anticipando el diagnóstico de la recaída analítica y posteriormente clínica (fig. 1).

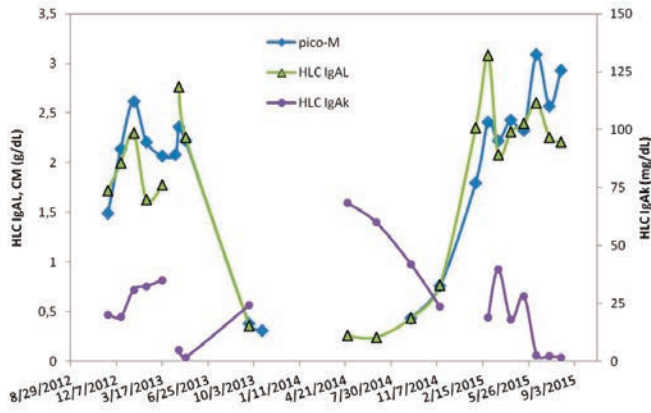


Figura 1.

Conclusiones: La detección anticipada de la disminución del par uHLC, como marcador surrogado precoz de inmunoparesia y por tanto de la recaída analítica y clínica, puede permitir una mejor monitorización de los enfermos. Este hecho podría orientar más eficientemente los tratamientos de consolidación o incluso de mantenimiento, así como indicar un tratamiento precoz en enfermos con menor carga tumoral.

PB-015

REVISIÓN DE LOS CRITERIOS DE DIAGNOSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE ÁLAVA

Chávez Collazos María Paula, Perez Persona Ernesto, Gonzalez Vallejo Ínes, Diez Angulo Rosa Ana, Quintana Raczkza Miguel, Oiarzabal Ormategui Itziar, Mendizabal Abad Arantza, Menchaca Echevarria Carmen, Rodriguez Eleta Francisco, Sainz García Adriana, Robles De Castro Diego, Loza Aguirre Jesus, Guinea De Castro Jose Maria, Pereda Vicandi Angel

Hospital Universitario De Álava

Introducción: Recientemente se ha publicado una revisión de los criterios diagnósticos de mieloma múltiple (MM) (Rajkumar V, *et al.* The Lancet/oncology; Nov 2014), que incluye pacientes que previamente eran considerados mielomas quiescentes (QM) y que en la actualidad cumplirían criterios de tratamiento de MM. Se revisan los pacientes diagnosticados de MQ por los criterios tradicionales: infiltración y/o componente monoclonal (CM), para correlacionarlo con los nuevos criterios propuestos por el IMWG, que propone que pacientes con MQ de antes se considerarían MM en la actualidad.

Métodos: Desde 2009 hasta 2014 se han revisado los pacientes con MQ en el HUA. Se han aplicado los nuevos criterios propuestos por el IMWG.

Resultados: Se han incluido 23 casos de MQ con una mediana de edad 69.9 (49-86) años, de los cuales el 65% presentaban CM Kappa y 35% Lambda. En cuanto a las cadenas pesadas, los porcentajes de IgG, IgA y BJ son del 56%, 35% y 9% respectivamente. El 56% (13) tenían pruebas de imagen adicionales a la serie ósea, de los que 15% (2) hubieran sido considerados como MM aplicando los nuevos criterios; además, el 13% (3) de los pacientes presentaban como criterio de MM una infiltración de=60%. En función del parámetro de cadenas ligeras, el 30% (7) eran considerados como alto riesgo de progresión. Aplicando los nuevos criterios, un 35% (8) hubieran sido diagnosticados MM sintomático, un 60.9% (14) progresiones a MM. De los 8 pacientes que cumplirían criterios de MM, el 62.5% (5) progresó a MM, con una mediana de tiempo hasta progresión de 30 meses, mientras que los pacientes que continua-

ban cumpliendo criterios de MQ progresaron un 53% (15) con una mediana de tiempo hasta progresión de 60 meses (p: 0.105).

Conclusiones: Los criterios propuestos por el IMWG identifican pacientes con alto riesgo de progresión que se pueden beneficiarse tratamiento precoz. 35% (8) de los pacientes considerados MQ se hubieran podido beneficiar de tratamiento precoz del MM.

PB-016

GAMMAPATÍA MONOCLONAL IGM MYD88 POSITIVA - UN DILEMA DIAGNÓSTICO

Silva Gomes João, Duarte Marta Isabel, Alves Pereira Alexandra, Almeida José Carlos, Araújo Luís Francisco, Nascimento Telma, Ribeiro Maria Letícia

Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Introducción: El diagnóstico diferencial de los linfomas de células B pequeñas con diferenciación plasmocítica, en particular entre linfoma linfoplasmocítico (LPL) – macroglobulinemia de Waldenström (MW) y mieloma múltiple (MM) IgM, puede ser un gran desafío diagnóstico en Hematología. La gammapatía monoclonal (GM) IgM más frecuentemente está asociada a LPL-MW, correspondiendo raramente a MM IgM (<0.5% de los casos de MM). La identificación de la mutación L265P en el gen *MYD88*, presente en un 90% de los casos de MW, se ha utilizado como un método confiable para distinguir estas dos entidades.

Caso clínico: Varón de 67 años con historia de astenia, anorexia y pérdida de peso tras lo cual se identificó GM IgM. Se presentó en urgencia con síndrome de hiperviscosidad y, ante la sospecha de MW, se hizo biopsia de médula ósea y se trató con plasmaféresis. La biopsia ósea (BO) identificó neoplasia de células pequeñas con diferenciación plasmocítica y inmunohistoquímica positiva para cadenas ligeras λ , negativa para CD5 y CD20. La citometría de flujo (CF) de aspirado de médula ósea reveló 26% de células plasmáticas con fenotipo CD19⁺, CD27⁺, CD28⁺, CD38⁺ de baja expresión, CD45⁺ CD56⁺, CD138⁺ y presencia de cadenas ζ intracitoplasmáticas. También ha identificado un 0.1% de células B clonales para cadenas κ , con fenotipo CD5⁺, CD10⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD23⁺, CD38⁺. La pesquisa de la mutación *MYD88* L265P, por PCR alelo-específica, fue positiva y la secuenciación del gen *CXCR4* fue normal. La técnica FISH identificó 82% de células plasmáticas con delección p53 y 72% con amplificación de la región 1q21 (*CKS1B*). La translocación t(4;14) no ha sido encontrada. Se inició esquema de quimioterapia con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona, con reducción de la paraproteinemia tras 4 ciclos, pero aún sin criterios de respuesta parcial.

Conclusiones: En este caso, aunque la presentación clínica sea sugestiva de MW y la morfología de la BO no sea esclarecedora, la inmunohistoquímica y la CF indican el diagnóstico de MM IgM λ . Es importante destacar que la CF no identifica clone de MW. Se han propuesto diversos criterios de diagnóstico para el MM IgM, sin embargo no hay consenso. La existencia de $\geq 10\%$ de células plasmáticas en médula ósea y la gammapatía monoclonal IgM son los únicos criterios universales y la CF, la citogenética y la mutación *MYD88* han sido usados para aclarar el diagnóstico. En la actualidad no hay casos publicados en la literatura de MM IgM positivo para la mutación *MYD88* L265P. Este hallazgo plantea cuestiones sobre el uso de la investigación de esta mutación como método para distinguir entre MW y MM IgM.

PB-017

ENFERMEDAD POR CRIOAGLUTININA DEL SUBTIPO IGA COMO MANIFESTACIÓN TEMPRANA DE MIELOMA MÚLTIPLE Y RESOLUCIÓN TRAS TRATAMIENTO CON NUEVOS FÁRMACOS ANTI-MIELOMA

Chic Acevedo Carolina, García Torres Estefanía, Álvarez Rivas Miguel Ángel

Hospital Universitario Reina Sofia, Córdoba

Introducción: Las crioaglutininas son inmunoglobulinas que aglutinan hematíes a temperaturas por debajo de 37°C, provocando deterioro de la microcirculación y hemólisis. La enfermedad por crioaglutininas es una entidad con escasa respuesta a tratamiento. Nuestro caso ha resultado ser único tras la revisión bibliográfica realizada.

Caso clínico: Se trata de una mujer de 64 años que acude al servicio de urgencias con acrocianosis y dolor al exponerse al frío así como cefalea holocraneal. Presentaba acrocianosis y livedo reticularis en manos. Las

dos primeras muestras para hemograma y VSG fueron informadas como inadecuadas. Después de calentar la muestra a 37°C los resultados fueron: L $8.8 \times 10^9/L$ ($6.7 \times 10^9/L$ Gr), Hb 97g/L, Hto 28%, plaquetas $290 \times 10^9/L$. En el frotis se objetivaba aglutinación de eritrocitos. Los parámetros de hemólisis fueron negativos. El análisis inmunohematológico reveló un test de Coombs directo negativo y la presencia de crioaglutininas con reactividad a 4°C similar frente antígenos O1/Oi de hemáties con un título de 1/64. No se estudió rango térmico. En la electroforesis se apreciaba un componente monoclonal de 31,4g/L en fracción gamma. Se objetivó una banda monoclonal IgA-Kappa en la inmunofijación en suero.

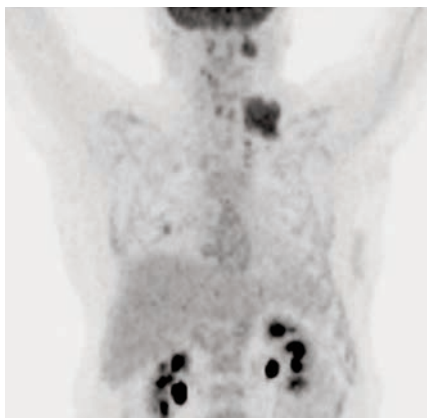


Figura 1.

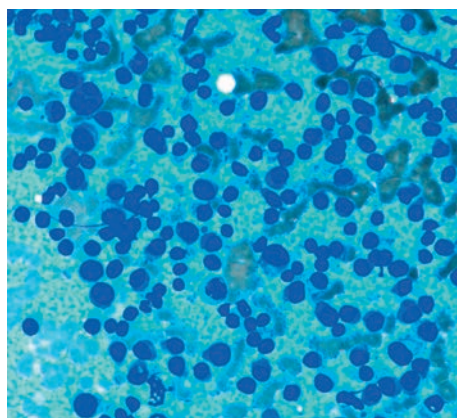


Figura 2.

El aspirado de médula ósea mostró infiltración por un 32% de células plasmáticas con inmunofenotipo patológico. El diagnóstico fue Mieloma Múltiple (MM) IgA kappa estadio II/A de Durie-Salmon con efecto crioaglutinina asociado. Se inició quimioterapia-ciclos cada 21 días-según esquema VCD(bortezomib $1,3 \text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ sc(1, 4, 8, 11); Ciclofosfamida: $500 \text{mg}/\text{m}^2$ iv(1, 8 y 15); Dexametasona $40 \text{mg}/\text{día}$ (1, 8, 15). La acrocianosis desapareció tras el primer ciclo, alcanzando una remisión completa(RC) después del cuarto. Posteriormente la paciente recibió un auto-TPH permaneciendo en RC durante un año. Después se produjo recaída del mieloma, de nuevo con efecto crioaglutinina asociado, además de un plasmocitoma supraclavicular evidenciado por PET-TAC y por estudio anatomopatológico tras PAAF (Fig. 1 y 2 respectivamente). Se inició tratamiento según esquema (RCD)-ciclos cada 28 días-: Lenalidomida $25 \text{mg}/\text{día}$ (1-21); ciclofosfamida 300mg (1, 8 y 15); Dexametasona $40 \text{mg}/\text{día}$ (1, 8, 15 y 22). Tras el segundo ciclo el componente monoclonal y su efecto crioaglutinina desaparecieron. La paciente recibió un total de 5 ciclos y radioterapia local. Tras 18 meses desde la recaída se encuentra en RC estricta con desaparición del tumor por PET-TAC.

Resultados: Las crioaglutininas IgA son muy infrecuentes siendo normalmente de tipo IgM. Suelen reconocer antígenos I/i o complejos Pr. Sólo hay 5 casos de crioaglutininas IgA publicados; dos de estos pacientes padecían MM. Cuatro tenían especificidad anti-Pr y uno anti-Sa. Según la revisión bibliográfica realizada todos los tratamientos empleados para combatir esta entidad(corticoides, alquilantes, análogos de pu-

rinas, rituximab) resultaban ineficaces o producían respuestas de escasa duración. Sólo encontramos un caso de tratamiento de esta entidad con nuevos fármacos anti-mieloma (Bortezomib concretamente) en paciente con gammapatía tipo IgM. El resultado también resultó exitoso.

Conclusiones: Nuestro caso sugiere que los nuevos fármacos anti-mieloma son un tratamiento eficaz en pacientes con enfermedad por crioaglutininas secundaria a procesos linfoproliferativos debido a una reducción rápida y eficaz del componente monoclonal y del efecto crioaglutinina asociado. Nuevas investigaciones deben realizarse para dilucidar si el uso de estos fármacos es un tratamiento eficaz en todos los tipos de crioaglutininas.

PB-018

ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA EVOLUCIÓN DE LAS AMILOIDOSIS AL DE 4 CENTROS DE LA COMUNIDAD DE MADRID EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS

Velasco Alberto¹, Soto Carlos², Prieto Elena², Pascual Adriana³, Salvatierra Gabriela¹, Miranda Carolina¹, Rosado Belén¹, Bermejo Laura¹, Martos Rafael⁴, Llamas Pilar²

¹Hospital Rey Juan Carlos, ²Fundación Jiménez Díaz, ³Hospital Infanta Elena, ⁴Hospital De Villalba

Introducción: La amiloidosis sistémica de cadenas ligeras (AL) es una enfermedad multisistémica en la que un clon neoplásico de células plasmáticas medulares produce cadenas ligeras monoclonales que se depositan en diferentes órganos causando disfunción de los mismos. Los órganos más frecuentemente afectados son riñones, corazón, hígado, aparato digestivo y nervios periféricos. Con frecuencia existe un retraso en el diagnóstico debido a la baja prevalencia de la enfermedad y a la dificultad diagnóstica (necesidad de biopsia de órganos de difícil acceso y necesidad de experiencia del patólogo). Esto conlleva que el diagnóstico con frecuencia sea en estadios avanzados de la enfermedad, lo cual conlleva la presencia de pacientes frágiles, limita las opciones terapéuticas y empeora el pronóstico. Existen múltiples regímenes de tratamiento disponibles, pero básicamente las terapias más utilizadas son las “myeloma like”, añadiendo en ocasiones el trasplante del órgano afecto. En este trabajo analizamos 21 casos de amiloidosis AL de 4 centros de la Comunidad de Madrid en los últimos 10 años.

Métodos: Se estudió la evolución de 21 pacientes diagnosticados de amiloidosis AL en 4 centros entre los años 2006-2016. Los datos de los pacientes (evolutivos, análisis, pruebas de imagen y anatomía patológica) se obtuvieron de la historia clínica electrónica a través del programa de gestión de historias clínicas Casiopea. Se analizaron los siguientes datos en una hoja de cálculo (edad al diagnóstico, estado general al diagnóstico, órgano en que se llega al diagnóstico, órganos afectados, terapias recibidas (en las diferentes líneas de tratamiento), respuesta alcanzada, supervivencia y causa del fallecimiento (si se hubiese producido)

Resultados: Se ha observado que existe una gran variabilidad en los pacientes: 4/21 (19%) no llegaron a recibir tratamiento debido al estado del paciente y la afectación de varios órganos; 9/21 (42%) permanecen vivos; 12/21 (57%) han fallecido por diferentes causas, predominando la insuficiencia cardíaca (33%) y la toxicidad por el tratamiento. Su supervivencia media ha sido de 32 meses. Se ha observado que los regímenes de tratamiento utilizados han sido bastante heterogéneos, y que en los últimos años se han homogeneizado más. En los primeros años de la década predominaban los basados en Melfalán +/- autoTPH, y en los últimos años los basados en Bortezomib +/- autoTPH.

Conclusiones: La amiloidosis AL es una enfermedad poco prevalente en la que el retraso diagnóstico hace que los pacientes lleguen a nuestras consultas frecuentemente con importante deterioro. Hemos observado que la afectación cardíaca al diagnóstico y un ECOG $>0=2$ al diagnóstico se han asociado con una peor supervivencia. Parece que los pacientes tratados con nuevos fármacos y autoTPH tienen mejor supervivencia, aunque la escasez de pacientes hace que esta afirmación no tenga aún el suficiente peso

PB-019

LÍNEAS DE TRATAMIENTO EN MIELOMA MÚLTIPLE: LA ESCALADA CONTINUA

Ríos-Tamayo Rafael¹, Sánchez-Rodríguez Dolores², Contreras Carmen¹, Sáinz Juan¹, Morente Estefanía¹, Garrido Pilar¹, López-Fernández Elisa¹, Moratalla Lucía¹, González Pedro¹, Romero Antonio¹, Entrena

Laura¹, Nuñez Amanda¹, Puerta José Manuel¹, Jurado Manuel¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Granada, ²FIBAO. Granada

Introducción: El concepto de línea de tratamiento (LT) ha sido recientemente resaltado (Rajkumar *et al.* Blood 2015). Las opciones terapéuticas en el mieloma múltiple (MM) han sido limitadas hasta la aparición de los nuevos agentes. En los últimos años, la introducción de nuevos fármacos y nuevas combinaciones está ampliando el arsenal terapéutico. Es recomendable analizar críticamente la secuencia de líneas y los resultados obtenidos.

Métodos: Hemos analizado todos los pacientes de nuestro registro (Enero 1985- Mayo 2016) con MM sintomático, con todas las líneas empleadas secuencialmente en cada caso. Se analizan dos periodos de tiempo (1993-2005 y 2005-2016). Hemos medido supervivencia global (SG).

Resultados: 610 casos de MM sintomático han sido registrados en el período de estudio, tras excluir los MM no susceptibles de tratamiento activo y los MM smoldering. Disponemos de información clínica en 421 (69%) a partir de 1993, que son la base del estudio. Las líneas empleadas y su porcentaje relativo en el análisis global están señaladas en la Tabla 1. Durante el período 1993-2005 se incluyen 144 pacientes. Los tratamientos empleados en LT1 fueron MP (45,1%) y VAD (47,9%). Un 31,3% fueron sometidos a trasplante autólogo. Sólo 4 pacientes han llegado a LT4. La mediana de SG fue 33 meses (IC 95%: 21,2-44,8). Durante el período 2005-2016 se registran 277 pacientes. Las combinaciones más frecuentes en LT1 fueron VCD (21,3%), VMP (17,7%), VAD (18,8%) y VD (15,2%). Un 32,1% fueron sometidos a trasplante autólogo. La mediana de SG fue 42,2 meses (IC 95%: 26,2-58,3). Sólo un paciente ha llegado a LT8.

Tabla 1.

| RÉGIMEN | L1 | L2 | L3 | L4 | L5 | L6 | L7 | L8 |
|---------|-----------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| 1 | MP | 23,5 | 9,5 | 4,1 | | 6,7 | | |
| 2 | VAD | 28,7 | 6,7 | 1,4 | 3,6 | | | |
| 3 | VBCMPVBAD | 1,7 | 1,1 | 1,4 | | | | |
| 4 | VD | 10 | 27,9 | 16,2 | 3,6 | | | |
| 5 | VMP | 11,6 | 2,2 | 4,1 | 7,1 | | | |
| 6 | VCD | 14 | 11,2 | 8,1 | | 13,3 | | |
| 7 | VRD | 4,8 | 3,9 | 1,4 | 3,6 | | 20 | |
| 8 | DEX | 1,4 | 6,1 | | | | | |
| 9 | CP | | 4,5 | | 3,6 | 6,7 | | |
| 10 | NO | 2,1 | | | | | | |
| 11 | ABCD | | 2,8 | 1,4 | 3,6 | | | |
| 12 | PAD | 1 | | 1,4 | 10,7 | | | |
| 13 | VTD | 0,5 | | | 3,6 | | | |
| 14 | LD | 0,2 | 14 | 40,5 | 25 | 13,3 | 20 | |
| 15 | BBD | | 0,6 | 4,1 | 3,6 | 20 | 20 | 50 |
| 16 | PD | | 0,6 | 2,7 | | 6,7 | 20 | |
| 17 | PCDC | | | 1,4 | 3,6 | | 20 | |
| 18 | KRD | | | 1,4 | 7,1 | 6,7 | | 100 |
| 19 | DCEP | | 0,6 | 1,4 | 3,6 | 6,7 | | |
| 20 | DARA | | | | 3,6 | 6,7 | | |
| 21 | LDC | 0,5 | 1,1 | 2,7 | 7,1 | | | |
| 22 | RCD | | 1,1 | | | | | |
| 23 | BLD | | | | 3,6 | | | |
| 24 | MPT | | 0,6 | | | | | |
| 25 | TD | | 2,2 | 1,4 | 3,6 | | | |
| 26 | INF | | 1,1 | | | | | |
| 27 | VTDSPACE | | | | | 6,7 | | |
| 28 | CED | | 1,7 | 4,1 | | 6,7 | | |
| 29 | AMD | | 0,6 | | | | | |
| 30 | BD | | | 1,4 | | | | |
| Total n | | 421 | 179 | 74 | 28 | 15 | 5 | 2 |
| % | | 100 | 42,5 | 17,6 | 6,7 | 3,6 | 1,2 | 0,5 |

Abreviaciones: MP=Melfalan-Prednisona, VAD=Vincristina-Adriamicina-P, VBMCP/VBAD=BCNU-V-M-P/V-BCNU-A-Dexametasona, VD=Velcade-D, VCD=V-Ciclofosfámido-D, VRD=V-Revimid-D, DEX=Dexametasona, ABCD=A-Bortezomib-C-D, PAD=Portezomib-A-D, VTD=V-Talidomida-D, LD=Lenalidomida-D, BBD=Bortezomib-Bendamustina-D, PD=Pomalidomida-D, PCDC=P-C-D-Claritromicina, KRD=Carfilzomib-R-D, DCEP=D-C-Etoposido-CisPlatino, DARA=Daratumumab, INF=Interferon, VTDSPACE=V-T-D-A-CisPlatino-C-E, AMD=A-Metotrexate-D, BD=Bendamustina-D.

Conclusiones: El tratamiento ha ido progresivamente adaptándose a los fármacos disponibles en cada momento. La mejoría en la supervivencia se debe en gran medida al uso de los nuevos agentes. Aunque existe un cierto consenso en las LT1 y LT2, a partir de la LT3 no hay un abordaje estandarizado. En todo caso, es conveniente individualizar y optimizar los recursos terapéuticos disponibles. La participación en ensayos clínicos es siempre la mejor opción.

PB-020
PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE. EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Lopez Gonzalez Lucia, Varela Perez Mercedes, Lorenzo Vizcaya

Alvaro, Vazquez Fernandez Ruben, Calviño Suarez Michael, Fontanes Trabazo Emilia, Lavilla Rubira Esperanza, Ferrero Diaz Sara, Cobas Freire Angeles, Sanchez Sanchez Maria Jose, Arias Sampetro Jesus
Hospital Universitario Lucus Augusti

Introducción: El manejo del Mieloma Múltiple (MM) en pacientes (p) de edad avanzada es muy variable. El objetivo es lograr la mayor profundidad de la respuesta, que se va a correlacionar con una mayor SLP y SG; manteniendo una buena calidad de vida.

Métodos: Se realiza un estudio observacional y retrospectivo de los p con diagnóstico de MM no candidatos a tratamiento intensivo por edad o comorbilidades desde enero 2010-diciembre 2015.

Objetivos: Se analizará la SG y SLP en función de los tratamientos recibidos. Así mismo con respecto a los esquemas basados en Bortezomib se analizarán los resultados en función de si han alcanzado la dosis acumulada (DA) de 39mg/m².

Tabla 1.

| TRATAMIENTO | CICLOS (MEDIANA) | % DE RESPUESTAS | TIPO DE RESPUESTA | SLP (MEDIANA) |
|----------------------|------------------|-----------------|--|------------------|
| MP (100%) | 6.5 (6-9) | 50% | 25% MBRP 75% RP | 15 MESES (6-27) |
| VISTA (38%) | 8.5 (2-10) | 87.5% | 28% RC IF- 36% MBRP 36% RP | 23 MESES (9- 52) |
| VMP MODIFICADO (17%) | 8 (3-11) | 100% | 29% RC IF- 14% MBRP 43% RP 14% RM | 12 MESES (5-16) |
| VD (45%) | 5 (1-10) | 68.4% | 38.6% RC IF- 30.7% MBRP 30.7% RP | 15 MESES (2-32) |

Tabla 2.

| LÍNEA DE TRATAMIENTO | PACIENTES | TIPOS DE ESQUEMA |
|----------------------|-----------|--|
| 2ª LÍNEA | 33% | Lenalidomida-DXM (72%) MP (7%), VISTA (7%), VD (7%) Y CyBorDex (7%) |
| 3ª LÍNEA | 5,5% | VD (75%) y Bendamustina-Prednisona (25%) |
| 4ª LÍNEA | 3.7% | MP (50%) y Bendamustina-Prednisona (50%) |

Resultados: Se analizaron un total de 71 p (30 mujeres y 41 hombres), de los cuales 11 casos correspondían con MM quiescente. Los pacientes con criterios de tratamiento presentaban una mediana de edad 79.5 (70-93). Entre los antecedentes personales destacaban HTA (71.6%), DM (21.6%), cardiopatía (26.6%), enfermedad pulmonar (17%), insuficiencia renal crónica (14%), otras neoplasias (15%) y enfermedad cerebrovascular (9%). Al diagnóstico, un 18.3% presentaba ISS-1, un 15% ISS-2 y un 66.7% ISS-3. Además, se observaron lesiones líticas en el 56.6% de los casos, osteoporosis en el 86.6%, proteinuria BJ en el 50% y plasmocitomas en el 13.3%, recibiendo un 100% RDT. De los pacientes estudiados, un 10% recibe tratamiento con pulsos de dexametasona/ soporte paliativo, recibiendo tratamiento el restante 90%. Reciben esquemas basados en Bortezomib el 80.7% de los p (38% VISTA, 17% VMP modificado, 45% VD) y otros esquemas el 19.3% (MP el 100% de ese grupo). (Tabla 1). La mediana de DA de BZ fue de 37.85 (10.23-71.5), habiendo superado la DA de 39 mg/m² un 50% de p, observándose en estos una mediana de SLP de 18 meses (9-52). La mediana de SLP en p que no alcanzaron la DA fue de 13 meses (2-49). En cuanto a toxicidad por BZ destacar neuropatía grado =3 en el 8.1% de p, toxicidad gastrointestinal grado =2 en 4.7% de p, no siendo valorable la toxicidad toxicológica dada la pluriopatología previa de los p. Así mismo, un 67% de p recibieron bifosfonatos y un 26% soporte con agentes eritropoyéticos. Las sucesivas líneas se exponen en siguiente tabla: (Tabla 2). La supervivencia global fue de 17.5 meses (2-57), habiendo sido éxitos un 48.4% de los p a final de segui-

miento. Las causas de éxitus fueron progresión+comorbilidad asociada (65,5%), proceso infeccioso (20,7%) y causa cardíaca (13,8%).

Conclusiones: En nuestro centro existe diversidad en el manejo terapéutico de p de edad avanzada con MM, siendo necesario uniformar los criterios de tratamiento. Se observa aumento de la SLP en relación a mayor profundidad de respuesta, sin poder realizar estudios estadísticos más profundos debido a la escasa n de la muestra y no uniformidad de la misma. Se observa aumento de la SLP en pacientes que alcanzan la DA de BZ, sin ser posible profundizar en análisis estadísticos dado las características de la muestra.

PB-021

VALOR DE LA RATIO DE NEÚTRÓFILOS/LINFOCITOS Y LA RATIO DE LINFOCITOS/MONOCITOS EN PACIENTES CON GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO EN UNA COHORTE POBLACIONAL

Navarro García de la Galana Cristina¹, García Mateo Aránzazu¹, Contreras Sanfeliciano Teresa², Olivier Cornacchia Carmen¹, Queizán Hernández José Antonio¹, Caro Narros María Rosario¹, Fisac Herrero Rosa¹, Castillo Rosa Juan Carlos¹, Mateos Manteca María Victoria², Hernández Martín José Mariano¹

¹Complejo Asistencial de Segovia, ²Hospital Universitario Clínico de Salamanca

Introducción: La ratio de neutrófilos/linfocitos (RNL) y de linfocitos/mocitos (RLM) parecen tener valor pronóstico, según publicaciones recientes, tanto en tumores sólidos como en cánceres hematológicos, incluyendo el Mieloma Múltiple (MM), debido a su papel en el microambiente del tumor y el deterioro que se produce en el perfil inmunológico de los mismos. No existe información sobre el papel de estas ratios en pacientes con Gammapatías Monoclonales de Significado Incierto (GMSI), lo que sería importante al tratarse de una herramienta adicional de bajo coste y fácilmente realizable. El objetivo fue analizar el valor de las RNL y RLM en GMSI y su posible relación con otros factores de riesgo de progresión a MM.

Métodos: Estudio prospectivo de cohorte poblacional en Segovia capital, diagnosticados de GMSI según criterios del IMWG, en el Complejo Asistencial de Segovia (10/2008-10/2011). Se estudiaron parámetros clínico-biológicos y se realizaron las RNL y RLM de un total de 112 pacientes. Mediana de seguimiento de 61,5 meses. Estadística: estudio descriptivo de las variables. Test de Chi Cuadrado, test de Spearman y test U de Mann-Whitney.

Resultados: Cuando se realizaron correlaciones univariantes, la RNL elevada se relacionó con LDH elevada ($p=0.004$) así como con los monocitos ($p=0.015$) y la RLM ($p<0.001$). Sin embargo, una RLM baja se relacionó con elevación de LDH ($p=0.008$), la edad ($p=0.047$), β_2 microglobulina ($p=0.015$), creatinina ($p=0.003$), y la RNL y neutrófilos (ambas con $p<0.001$). Puesto que había la posibilidad de que el valor pronóstico de las ratios fuera debido a los linfocitos, ya que se veían involucrados en todas las correlaciones, se analizaron estos como variable independiente, descartándose ninguna relación significativa. Cuando se utilizaron las ratios como variables cualitativas, utilizando como punto de corte la mediana de cada una, se confirmaron las relaciones anteriormente descritas. No se estudió el valor pronóstico de dichas ratios por el escaso número de casos malignizados.

Conclusiones: En pacientes con GMSI, la RNL y RLM se relacionó con variables relacionadas de forma indirecta con la carga tumoral (como por ejemplo la LDH, β_2 microglobulina, etc.) y no con otras variables pronósticas asociadas a la carga tumoral (como por ejemplo la cantidad de componente monoclonal, de células plasmáticas, etc.). Por lo tanto, en nuestra serie de GMSI no parecen reproducirse los resultados obtenidos previamente sobre valor pronóstico de dichas ratios en el MM, posiblemente debido al carácter benigno/premaligno de la GMSI.

Estudio becado por la Gerencia Regional de Salud del SACYL, nº 242/A/08 y realizado con el soporte de Lab. Binding Site.

PB-022

MIELOMA MÚLTIPLE IGD CON AFECTACIÓN EXTRAMEDULAR

Serrano Martínez Ana, García-Alcalá Hernández María, Picó Rico Lorena, Perona Blázquez Álvaro, García Fernández Francisco Javier, Da Silva Cabañero Beira, Algarra Algarra Jesús Lorenzo, Gómez García Juan Carlos

Hospital General Universitario de Albacete

Introducción: Valorar el diagnóstico, curso evolutivo y pronóstico de un caso de mieloma múltiple IgD asociado a masa extramedular y cariotipo complejo. Antecedentes: exfumador, hipertenso en tratamiento y había tenido un ingreso previo por HDA por úlcus gástrico. Exploración física: regular estado general e importante dolor lumbar al decúbito, resto normal. Análiticamente presentaba insuficiencia renal grado IV, ligera hipercalemia, Beta-2microglobulina 20.2mg/L y anemia ligera (hb13.3g/dL), sin otras alteraciones significativas. En orina presentaba proteinuria en rango nefrótico. En el proteinograma y tras la inmunofijación en suero y orina, se demostró la presencia de dos bandas monoclonales de cadenas ligeras λ que al ampliar estudio dieron como resultado paraproteína IgD- λ + cadenas ligeras- λ . En las pruebas de imagen realizadas (RMN, TAC, serie ósea) se observaban fracturas patológicas probablemente por infiltración de mieloma múltiple. Además se observó la presencia de una masa irregular en riñón izquierdo con compromiso vascular y dilatación pielocalicial grado II-IV secundarias, que se estudio por BAG planteando el resultado anatomopatológico el diagnóstico diferencial entre una neoplasia de células plasmáticas y linfoma plasmablastico.

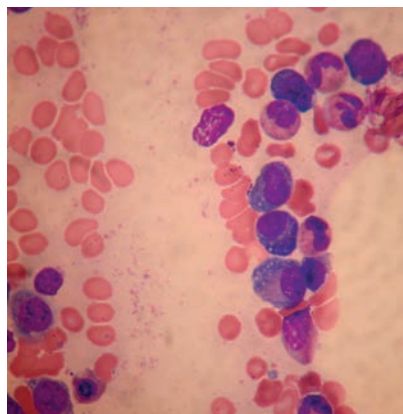


Figura 1.

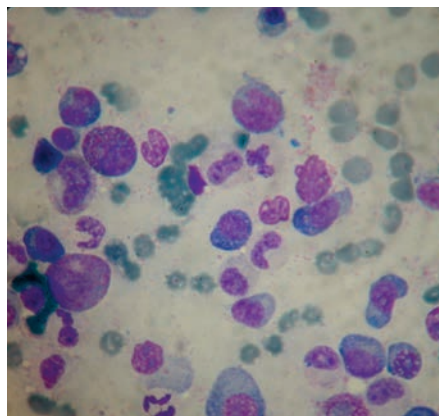


Figura 2.

Las células expresaban CD138 con restricción de cadenas ligeras lambda, VEB-LMP1negativo, con un ki67 casi del 90%. La PAAF de grasa abdominal fue negativa. En la citología del aspirado de médula ósea se veían un 14% de células plasmáticas de morfología atípica con cromatina laxa e incluso con nucleolo visible. Por citometría de flujo un 17% de la celularidad correspondía a células plasmáticas, que expresaban CD56+/CD19-. El cariotipo mostró una fórmula cromosómica compleja 45, X, -Y [14]/38, idem, i(1)(q10), -4, -6, -10, -13, -14, -16, -22[3]/38, idem, i(1)(q10), -4, -6, t(9;22)(q34;q11.2), -10, -13, -14, -16, -22[3]; con FISH para p53 normal, FISH para 1q/1p positivo en el 7%. El FISH para la t(9;22) descartó la presencia de la translocación BCR-ABL. El paciente fue diagnosticado de neoplasia de células plasmáticas con mielomamúltiple IgD λ y cadenas ligeras λ . Comenzó tratamiento de primera línea con bortezomib y dexametasona. Tras el cuarto ciclo ingresó por fiebre, disnea y rectorragia, objetivándose crecimiento de la masa abdominal y derrame pleural con citología positiva para células malignas CD138+.

Ante la progresión se decidió cambio de esquema a HC-VAD con ciclofosfamida al 50% para reducir masa tumoral y posteriormente se comenzó lenalidomida a días alternos y dexametasona, el cual continúa en la actualidad.

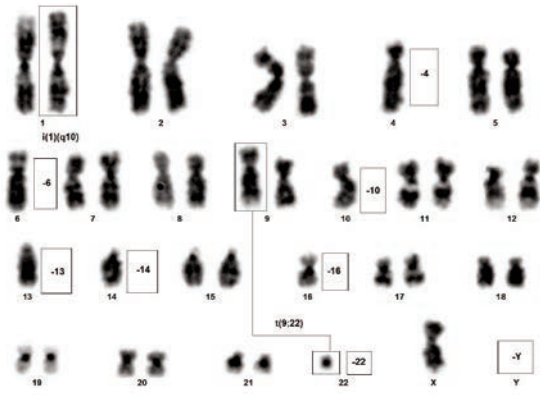


Figura 3.

Conclusiones: El MM IgD es un subtipo infrecuente de MM (<2% de los casos), asociado a un curso especialmente agresivo y resistencia al tratamiento, condicionando un peor pronóstico y una menor supervivencia. La mayoría de los datos disponibles en la bibliografía, por su baja frecuencia, provienen de descripciones de series de casos clínicos. En un alto porcentaje de los casos descritos, este subtipo de mieloma asocia un cariotipo complejo, lo que podría estar relacionado con el pronóstico adverso observado en estos pacientes.

PB-023

SÍNDROME DE LEUCOENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE SECUNDARIA A BORTEZOMIB SUBCUTÁNEO: UNA REACCIÓN ADVERSA POCO FRECUENTE

Blanco González Ángela, Uriarte Elguezabal Jasone, Palacios García Lara, Leal Martínez Irene, Rodríguez Gutiérrez Juan Ignacio, Arce Fernández Olga, Viteri Agustín Nagore, Sarmiento de la Iglesia M^a Mar, Marco de Lucas Fernando

Hospital Universitario Basurto

Introducción: El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES) es una reacción adversa poco frecuente asociada al tratamiento con algunos fármacos antineoplásicos y a ciertas patologías como la hipertensión arterial. Es una entidad clínico-radiológica caracterizada por cefalea, alteración del nivel de consciencia, alteraciones visuales y convulsiones. La técnica de elección para confirmar el diagnóstico es la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) que muestra los hallazgos radiológicos típicos (edema bilateral y simétrico de la sustancia blanca de los lóbulos occipital y parietal posterior). El tratamiento consiste en el control de constantes vitales, síntomas y resolución de los factores desencadenantes. El Bortezomib es un inhibidor del proteosoma utilizado en el tratamiento del mieloma múltiple y en otras neoplasias hematológicas, de administración intravenosa o subcutánea. Sus efectos secundarios más frecuentes son: alteraciones gastrointestinales, pancitopenia, mialgias/artralgias y neuropatía periférica; menos frecuente es la afectación del sistema nervioso central.

Caso clínico: Mujer de 73 años con antecedente de hipertensión arterial que ingresa por insuficiencia renal aguda y anemia diagnosticándose de Mieloma Múltiple IgG Lambda. Inicia tratamiento con Bortezomib subcutáneo a dosis de 1,3 mg/m² y Dexametasona 20 mg. Tras dos dosis de Bortezomib y tres de Dexametasona, presenta un cuadro brusco de ceguera bilateral, coincidiendo con cifras tensionales de 190/92 mmHg. La TAC cerebral objetiva una hemorragia subaracnoidea frontal izquierda de pequeño tamaño. A las pocas horas, presenta episodios de movimientos tónico-clónicos generalizados seguidos de parada respiratoria que requiere ingreso en Cuidados Intensivos. Se inicia tratamiento antiépiléptico con Levetiracetam, Acido Valproico y Nimodipino. En la RMN cerebral se describen pequeños focos de edema en localización cortico-subcortical de ambos lóbulos occipitales y en región parietal derecha en relación a edema vasogénico, compatible con PRES. A las 48 horas co-

mienza una recuperación parcial de la visión que acaba siendo total. Interpretándose la administración de Bortezomib como agente causal del cuadro, se sustituye por Lenalidomida 15 mg c/48 horas, manteniendo la Dexametasona. En la RMN de control a los 5 meses, se objetiva una resolución de los datos radiológicos de PRES, encontrándose la paciente asintomática.

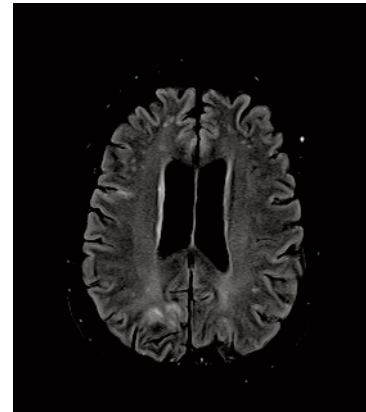


Figura 1.

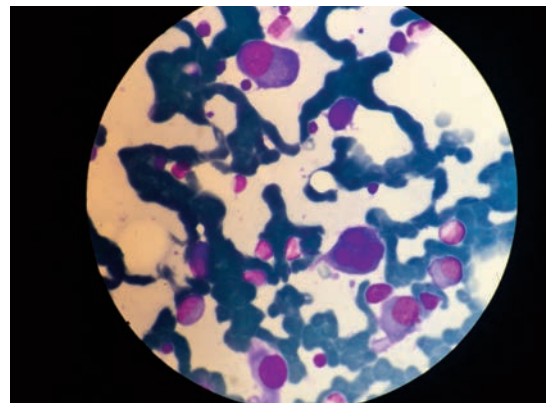


Figura 2.

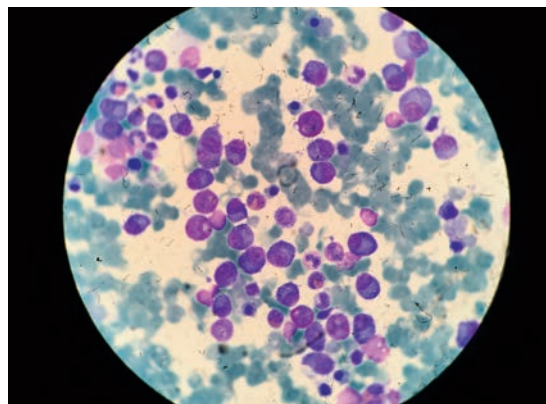


Figura 3.

Conclusiones: La importancia de considerar este síndrome en la práctica clínica para su detección precoz y tratamiento; a pesar de que su incidencia no se conoce con exactitud, cada vez se publican más casos en relación al uso de antineoplásicos, dada la aparición de nuevos agentes y el aumento de sus indicaciones. El Bortezomib subcutáneo cada vez se utiliza más en el tratamiento de las neoplasias hematológicas. En la revisión bibliográfica realizada no hemos encontrado ningún caso de PRES relacionado con esta forma de administración. Considerar otros factores asociados al desarrollo de un PRES, como en este caso la hipertensión arterial y la administración de Dexametasona.

PB-024

VTD ES UN TRATAMIENTO OPTIMO EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS

Ballina Belen, Fuertes Marta, Cerdá Seila, Martinez-Robles Violeta, Rondón Filomeno, Gonzalez Paola, Rodriguez Jose Antonio, Escalante Fernando

Complejo Asistencial de León

Objetivos: Analizar la eficacia y seguridad del VTD (bortezomib, talidomida, dexametasona) como tratamiento (Tto) de inducción previo a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en pacientes (pt) con mieloma múltiple (MM), incluyendo pt mayores de 65 años.

Métodos: Se analizó retrospectivamente la toxicidad de 23 Ttos con VTD en 22 pt (uno de los pt fue retratado con el esquema VTD) desde el 2012 hasta el 2015 y comparándolo en mayores y menores de 65 años. Sexo: mujeres/hombres =14/8. Edad: mediana global de 62 años (45-72). 13 pt menores de 65a (<65a): mediana 57a (45-63) y 9 pt mayores de 65a (>65a): mediana 70a (67-72).1/27. Características de la enfermedad: Sub-tipo de MM: IgG 10 pt, IgA 8 pt, cadenas ligeras 2 pt, no secretor 2 pt, estadio ISS: 1:11 pt; 2:4 pt, 3:4 pt, (3 ND). Citogenética: Alto riesgo (del(17p) (p53), t(4;14),) t(4;16):5 pt. Riesgo estándar:17 pt. 17 pt recibieron tratamiento de primera línea (>65a: 9;65a: 1); TAPH fue realizado en 8 pt65a todos como primera línea de tratamiento. Los ciclos se administraban cada 3 semanas. En pt2los días 1, 4, 8, y 11; talidomida (Tal) 50 mg diario los primeros 14 días, si era bien tolerado se aumentaba dosis hasta 100 mg los siguientes 14 días y después hasta 200 mg; dexametasona (Dex) 40 mg el día de y el día después del BTZ-sc. En pt >65a la dosis máxima de Tal fue de 100 mg y de Dex de 20 mg. Todos recibieron profilaxis antitrombótica y antiviral: heparina de bajo peso fue administrada durante los 3 primeros meses y después aspirina (100mgs) hasta el final del Tto y aciclovir (800mg/d) hasta un mes después de la última dosis de Tal y BTZ-sc respectivamente.

Tabla 1.

TABLA 1

| Toxicidad (≥ G3) | < 65a (n:13) | >65a (n:9) |
|-------------------------------------|--------------|------------|
| Global | 10 (1) | 7 (0) |
| Neuropatía | 8 (0) | 5 (0) |
| Gastrointestinal (estreñimiento...) | 3* | 6 (0) |
| Reacciones cutáneas | 1 (1) | 0 |
| Hematológica | 0 | 0 |
| Eventos tromboticos | 0 | 0 |
| Infecciones | 0 | 0 |
| Otras | 3 (0) | 3 (0) |
| Discontinuación BTZ | 0 | 0 |
| Discontinuación Tal | 5 | 1 |
| Ajuste de dosis BTZ | 0 | 0 |
| Ajuste de dosis Tal | 2 | 3 |

* 1 Toxicidad GTI debido a diverticulosis

TABLA 2

| Después de la terapia de inducción | < 65a (n:13) | >65a (n:9) |
|------------------------------------|--------------|------------|
| RCs | 2 | - |
| RC | 2 | - |
| MBRP | 3 | 4 |
| RP | 3 | 3 |
| RG | | 10 |
| EE | - | - |
| EP | 3 | 2 |
| Después TAPH (+100) * | < 65a (n:8) | >65a (n:3) |
| RCs | 8 | - |
| RC | - | - |
| MBRP | - | 1 |
| RP | - | 2 |
| RG | | 8/8 |
| EE | - | - |
| EP | - | - |

* 6 pt (2 <65a y 4 >65a) están pendientes de realización de TAPH. RCs: respuesta completa estéril; RC: Respuesta completa; MBRP: Muy buena respuesta parcial; RP: respuesta parcial; RG: Respuesta global; EE: Enfermedad estable; EP: Enfermedad progresiva.

Resultados: Todos los pt recibieron la dosis prevista de BTZ-sc. La mediana del número de ciclos completados con VTD fue de 4.5 en pt65a. No se observaron diferencias en el número de aféresis necesarias para recolectar las CD34 necesarias para dos procedimientos (>4x10E6 CD34 cells/kg): mediana: 1 (1-2) ni en el número de CD34 recolectado: mediana en <65a: 5,35 10E6 CD34 cells/kg. (2,4-9,9) vs en >65a 4,39 (3,1-5,8).

Conclusiones: VTD en pt >65a es un Tto óptimo, seguro y eficaz. Debido al ajuste de dosis de Tal en los pt >de 65a no se observaron diferencias significativas en la adhesión al tratamiento. La tolerancia y respuesta antes del TAPH fue similar en ambos grupos. No hubo diferencias en el número de aféresis para la recolección de las células CD34 ni en la cantidad de CD34 recolectada.

PB-025

¿ES ÚTIL EL SEGUIMIENTO DE LAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES?

Ballina Belén, Fuertes Marta, Martinez-Robles Violeta, Cerdá Seila, Gonzalez Paola, Rondón Filomeno, Rodriguez Jose Antonio, Escalante Fernando

Complejo Asistencial de León

Introducción: La incidencia de las gammapatías monoclonales de significado indeterminado (GMSI) incrementa con la edad (1-3% en mayores de 70 años). El riesgo de progresión global a gammapatías malignas (GM), sobre todo a Mieloma múltiple (MM), es del 1% anual. En todos los MM se asume un paso anterior por GMSI y/o MM quiescente (MMq).

Objetivos: Evaluar la incidencia de GMSI/MMq previa de los pacientes (pts) diagnosticados de MM sintomático (MMs) según los criterios del International Myeloma Working Group (IMWG) vigentes en cada fecha del diagnóstico (dx).

Métodos: análisis retrospectivo de 198 pts con MMs en nuestro centro entre los años 2001 y 2016. Se recogen datos demográficos y clínico-biológicos en el momento del dx, presencia de GMSI/MMq previos y datos de seguimiento en consulta (cta) de Hematología.

Resultados: Tabla 1. De los 198 pts tenían antecedentes de GMSI 58 pts y de MMq 8 pts (global 33.3%). De los 64, 30 pts (46,8%) eran seguidos en la cta de hematología y en 18 de ellos (60%) el dx de MMs se realizó en una de las ctas, el resto se diagnosticaron por complicaciones agudas que aparecieron en un momento diferente de la cta. El resto de los pts (sin GMSI previa) se diagnosticaron por eventos relacionados con la enfermedad, y derivados desde distintos Servicios del Hospital. Existen distintas recomendaciones para el seguimiento de las GMSI, que incluyen datos biológicos de riesgo de progresión a una GM, con importantes variaciones según grupos. Se presupone que todos los MMs pasan previamente por una GMSI de alto riesgo y/o un MMq. Analizamos cuántos pts con MMs tienen una GMSI previa y cuántos se diagnostican de MMs en cta de revisión por GMSI o bien son remitidos de otros servicios por eventos relacionados con el MM. Con eso pretendemos optimizar el régimen de visitas y mejorar el diagnóstico precoz. Según las últimas recomendaciones de la IMWG se presupone que un tratamiento “precoz” o “anticipado” significa una mejor respuesta.

Tabla 1.

| Datos demográficos | |
|--------------------------|-------------------------|
| Varón | 56.1% (n:111) |
| Mujer | 43.9% (n:87) |
| Edad: mediana (extremos) | 77 años (rango: 45-93). |
| Tipo de MM | |
| Ig G | 55.1% (n:109) |
| Ig A | 27.3% (n: 54) |
| Ig D | 1.5% (n:3) |
| Cadenas ligeras | 14.6 % (n: 29) |
| Ig A + Ig G | 1% (n: 2) |
| No secretor | 0.5% (n:1) |

Conclusiones: La mayoría de los pts con MMs (67.7%) no tenían un dx de GMSI/MMq previo. En nuestra serie el seguimiento en cta identifica un alto porcentaje de las progresiones a MMs (60%). Sin embargo el 40% de los pts con GMSI se diagnostican de MMs tras complicaciones por el MM. En este grupo de pts sería interesante realizar un seguimiento más estrecho, basado en las nuevas técnicas que establecen la indicación de inicio de tratamiento como pruebas de imagen (PET-TAC, TAC o RM) o ratios alterados de cadenas ligeras libres en suero. Desconocemos si los pts con MMs diagnosticados “precozmente” tienen mejores tasas de respuesta y/o supervivencia que los diagnosticados de MMs sin GMSI previa.

Banco de sangre y práctica transfusional

PB-026

USO RACIONAL DE LA SANGRE: MEDIDAS DE AHORRO EN LA INTERVENCIÓN DE PROTESIS DE RODILLA. ANALISIS DE LA ACTIVIDAD EN 2015 EN UN HOSPITAL COMARCAL

García Cabrera Isabel, Clavero Sánchez Esther, López Morales Miguel, Moatassim De La Torre Youssef

Hospital Básico Santa Ana

Introducción: La mejor trasfusión es la que no se realiza. A pesar de todas las medidas que se adoptan, la trasfusión alogénica sigue comportando algunos riesgos. Los hemoderivados son un bien limitado, son necesarias políticas y programas de ahorro de sangre. En este sentido en el año 2015 se realiza un documento de consenso, que se publica en Sevilla, en el que intervienen numerosas sociedades científicas implicadas en el proceso de trasfusión en los diferentes procedimientos y situaciones quirúrgicas. En este documento se describen cada una de las medidas tanto médicas como quirúrgicas para ahorro de sangre, indicadas en cada una de las intervenciones y el grado de recomendación en cada caso. En los servicios de cirugía ortopédica y traumatología esta práctica de ahorro de sangre se ha extendido en los últimos años. Las medidas adoptadas de forma global abarcan varias fases del proceso de la cirugía. La tendencia actual es de disponer medidas eficaces que disminuyan la trasfusión alogénica de hemoderivados.

Métodos: Se analizan las trasfusiones realizadas en nuestro hospital durante el año 2015 seleccionando las realizadas por parte del servicio de cirugía ortopédica y traumatológica en pacientes sometidos a intervención por prótesis de rodilla. Se plantea un estudio descriptivo de serie de casos en los que se analizan las características generales de la muestra y otras variables como la hemoglobina (Hb) basal y los criterios clínico/análisis que motivan la trasfusión. Los resultados se analizan los datos obtenidos con el software de analítica predictiva SPSS.

Tabla 1.

| EDAD | SEXO | HB BASAL (GR/DL) | HB PRETRASFUSIONAL (GR/DL) | Nº DE CH |
|------|-------|------------------|----------------------------|----------|
| 75 | MUJER | 11,2 | 7,5 | 2 |
| 72 | MUJER | 11,2 | 7,7 | 2 |
| 72 | MUJER | 8,8 | 7,9 | 2 |
| 74 | MUJER | 13,2 | 8,3 | 2 |
| 71 | MUJER | 12,1 | 8,5 | 2 |
| 77 | MUJER | 12 | 9 | 2 |
| 72 | MUJER | 11,7 | 7,9 | 2 |
| 72 | MUJER | 14 | 10,2 | 1 |

Resultados: Durante el año 2015 se realizaron 146 intervenciones de prótesis de cadera en nuestro hospital comarcal del área sur de granada, Hospital Básico Santa Ana de Motril. Del total de intervenciones finalmente 8 de estos pacientes tuvieron que ser sometidos a trasfusión con un total de 15 CH. Esto supone un índice de trasfusión en intervenciones de prótesis de rodilla en nuestro hospital durante el año 2015 de un 5.5%. Todas las pacientes eran mujeres con edad superior a los 70 años. El 87.5% de las pacientes (n=7) presentaba una Hb basal previa a la cirugía >11 gr/dl, frente a un 12.5% (n=1) que llegó a la intervención con unas cifras de Hb de 8.8 gr/dl. Este caso se trata de un recambio de prótesis por lo que debe ser tratado de forma independiente. La situación clínica que pudo influir en la no recuperación de cifras hematológicas a pesar de las medidas adoptadas. El 50% de los pacientes fueron trasfundidos con cifras de Hb <8 gr/dl, el 37.5% con cifras inferiores o iguales a 9 gr/dl. En la mayoría de casos (87.5%) de trasfundieron 2 CH.

Conclusiones: En nuestro centro, según los datos observados, se obtiene una tasa inferior a ese 10%, concretamente un 5.5%. Según los resultados las medidas preoperatorias adoptadas son eficaces ya que, salvo una paciente que habría que evaluar de forma aislada debido a las características del caso, todos los pacientes llegan con cifras de hemoglobina >11 gr/dl.

PB-027

¿RESPECTAMOS LA COMPATIBILIDAD ABO/ RH (D) EN LA TRANSFUSION PLAQUETARIA?

Campo Palacios Heidy Johana, Correa Alonso Maria Angeles, Salamanca Cuenca Araceli, Verdugo Cabeza De Vaca Maria Victoria, Blazquez Goñi Cristina

Hospital Jerez De La Frontera

Introducción: La transfusión de plaquetas con compatibilidad ABO y Rh(D), aunque deseable, no siempre es posible. El periodo limitado de conservación de las plaquetas dificulta su disponibilidad en centros y servicios de transfusión. Por este motivo frecuentemente transfundimos plaquetas con plasma incompatible, y a veces, diariamente durante semanas. Por otra parte, la transfusión de plaquetas Rh(D) incompatibles puede provocar la formación de anti-D.

Objetivos: Describir el porcentaje de transfusión de plaquetas con compatibilidad ABO/Rh(D) en nuestro centro.

Tabla 1. Transfusión de plaquetas y compatibilidad ABO.

| PRODUCTO ABO | PACIENTE GRUPO O | PACIENTE GRUPO A | PACIENTE GRUPO B | PACIENTE GRUPO AB | TOTAL |
|--------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|------------|
| GRUPO O | 484 | 225 | 86 | 10 | 805 (46.6) |
| GRUPO A | 228 | 377 | 102 | 14 | 721 (41.7) |
| GRUPO B | 53 | 43 | 49 | 0 | 145 (8.4) |
| GRUPO AB | 24 | 18 | 12 | 1 | 55 (3.2) |
| TOTAL | 789 (45.7) | 663 (38.4) | 249 (14.4) | 25 (1.4) | 1726 (100) |

Tabla 2. Transfusión de plaquetas y compatibilidad Rh (D).

| RECEPTOR (n= 1726) | PLAQUETAS Rh (D) + | PLAQUETAS Rh (D) - |
|--------------------|--------------------|--------------------|
| Rh (D) + (n=1505) | 1345 (90) | 160 (73) |
| Rh (D) - (n=221) | 163 (10) | 58 (26) |
| TOTAL | 1508 (100) | 218 (100) |

Métodos: Estudio observacional retrospectivo que analiza el grupo ABO y Rh(D) de los componentes plaquetarios (CP) transfundidos y del receptor correspondiente. Periodo analizado año 2015. Nuestra práctica habitual consiste en transfundir plaquetas ABO idénticas siempre que sea posible (en niños siempre). Cuando no se puede y con el objetivo de disminuir el riesgo de hemólisis pasiva por el plasma ABO incompatible, los receptores de grupo O pueden recibir plaquetas de cualquier grupo ABO y las plaquetas de grupo AB se pueden administrar a receptores de cualquier grupo. Intentamos siempre transfundir CP Rh (D) compatibles a mujeres en edad fértil y a niños. Cuando no es posible se administra profilácticamente gammaglobulina anti-D.

Resultados: En 2015 hemos transfundido 1726 CP: 48 (2.8%) Plaqueoaféresis (PF) resuspendidas en plasma al 100% y 1678 (97.2%) pools (70% SA y 30% plasma). Las plaquetas eran ABO idénticas en 911 ocasiones (52.7%), contenían plasma ABO compatible y hematíes incompatibles (incompatibilidad ABO mayor) en 335 casos (19.4%), contenían plasma ABO incompatible y hematíes compatibles (incompatibilidad ABO menor) en 335 casos (19.4%) y en 145 casos (8.4%) tanto el plasma como los hematíes eran incompatibles (incompatibilidad ABO mixta o bidireccional). Transfundimos plaquetas Rh(D) idénticas en 1401 ocasiones (81.2%), con compatibilidad D en 163 (9.4%) y con incompatibilidad Rh(D) en 162 (9.2%). No hemos detectado ninguna reacción transfusional hemolítica ni inmunización Rh(D).

Conclusiones: Nuestros resultados coinciden con los publicados. La frecuencia de la distribución de los antígenos del sistema ABO en la población, hace que aunque en la transfusión de plaquetas no siempre se puede respetar la compatibilidad ABO, en más de un 50% de los casos la transfusión sea ABO idéntica. En nuestro caso y dado el escaso número de PF transfundidas, sería deseable realizar a los donantes, sobre todo a los de grupo O, el título de AntiA/AntiB para emplear sólo los de bajo título en receptores no isogrupo.

PB-028

FRECUENCIA DE ALOANTICUERPOS. REVISIÓN EN EL HOSPITAL RAFAEL MÉNDEZ

Melero Amor Antonia¹, Navarro Castro Antonio Miguel², Periago Peralta Adela María, Romero Orcajada Maria José, Fernández Muñoz

Hermógenes, García Candel Faustino, Pérez López Raúl, Salido Fierrez Eduardo, Cabañas Perianes Valentín, Berenguer Piqueras Mercedes, García Ana, Moya Arnao María, Martínez Marín Amelia, Cerezo Manchado Juan José, Tudela Rosa, López Banacloche Cecilia

¹Hospital Universitario Rafael Méndez, Lorca, ²Hospital Universitario Rafael Méndez

Introducción: Un aloanticuerpo (aloac) es un anticuerpo originado como resultado de la exposición a un antígeno eritrocitario no conocido previamente por el organismo. El escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) permite descartar la existencia de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios distintos del grupo ABO. Su identificación es importante en el caso de transfusiones de hematíes y durante la gestación para evitar hemólisis secundaria del receptor de la transfusión y una enfermedad hemolítica del recién nacido, respectivamente. El objetivo principal es estudiar la frecuencia de aloac en nuestro hospital.

Métodos: Se realizó una revisión de los aloac identificados tras un EAI positivo desde enero de 2013 hasta la fecha actual en nuestro hospital, que representa un área de población de 170.000 habitantes. Para ello se analizó la base de datos informática de Banco de Sangre y posteriormente se revisaron las historias clínicas en el caso de EAI+. La determinación de grupo, Rh y EAI se realiza utilizando el sistema de aglutinación en gel ID-gel (Bio-Rad); en caso de EAI+ se realiza panel de 11 células en salino, Liss/Coombs y en bromelina. Los pacientes estudiados sólo se tuvieron en cuenta una vez. En caso de gestantes se descartaron los casos secundarios a gammaglobulina anti-D. Se analizaron estos parámetros: edad, sexo, ABO, frecuencia de EAI positivo, frecuencia de cada aloac, diagnóstico previo al estudio.

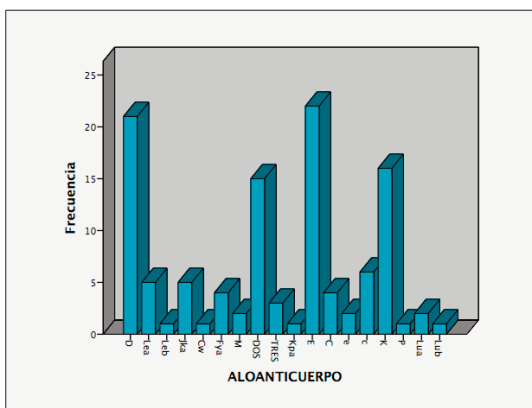


Figura 1.

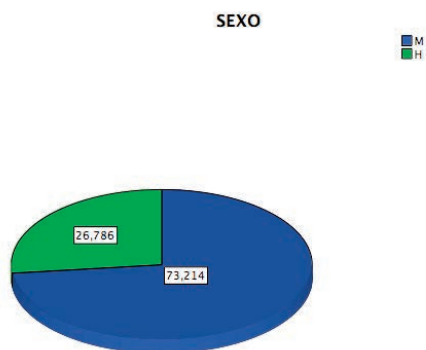


Figura 2.

Resultados: En los años estudiados se realizaron un total de 19.250 de EAI de los cuales fueron positivos 112, lo cual representa el 0,58% de los estudios. Los 112 EAI positivos se correspondían con 16 aloanticuerpos distintos con el siguiente orden de frecuencia: E 22 (19%), D 21(18%), K 16 (14%), c 6 (5,4%), Lea 5 (4,5%), Jka 5(4,5%), C 4(3,6%), Fya 4(3,6%), M 2 (1,8%), e 2(1,8%), Lua 2 (1,8%), Cw 1 (0,9%), Leb 1(0,9%), Kpa 1(0,9%), P 1 (0,9%), Lub 1(0,9%). Se detectaron 2 anti-

cuerpos conjuntamente en el 13,4% de los casos y 3 anticuerpos en el 2,7%. (figura 1). De los EAI positivos a 2 aloac el 63% de ellos estaban representados por el grupo Rh y el 100% en el caso de los EAI de 3 aloac. El 82% de los grupos ABO estaban representados por O y A. El rango de edad de la población de estudio fue de 19 a 91 años con una media de 63,8 años (moda de 61). El 73%(n=82) fueron mujeres y el 27% (n=30) fueron hombres. (figura 2). Los antecedentes neoplásicos representaron un 30%, los quirúrgicos un 30% y las hemorragias digestivas el 12% de los casos.(figura 3).

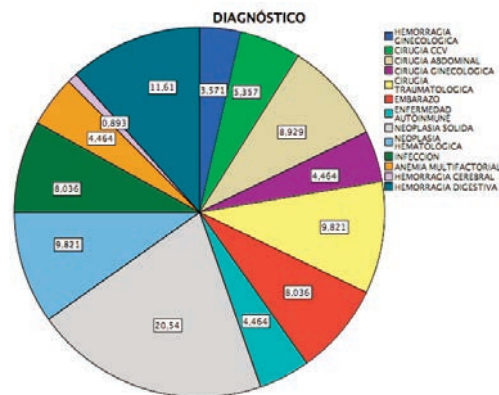


Figura 3.

Conclusiones: En nuestro hospital se observa que la mitad de los aloac pertenecen al grupo Rh, confirmando la gran inmunogenicidad de este sistema, seguido del sistema Kell. El EAI + es 3 veces más frecuente en mujeres probablemente debido al contacto con antígenos de los que carecen durante la gestación. Los EAI + a 2 y 3 aloac representaban el 15%, coincidiendo con población muy transfundida. El 70% de nuestros datos representa una población añosa y con comorbilidades.

PB-029

EVALUACION DEL CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE MANEJO DE LA ANEMIA PREOPERATORIA EN PROTESIS DE RODILLA Y CADERA

Subirà Caselles Maricel¹, Ene Gabriela Simona², Campoy Castaño Desiree³, Artaza Miñano Gonzalo⁴, Nualart Soldevila Roser³, Salinas Argente Ramon¹

¹BST - Mutua de Terrassa, ²Hospital Universitari Sagrat Cor, ³Hospital Universitari Sagrat Cor, ⁴Hospital General de Catalunya

Introducción: En los últimos años se han desarrollado protocolos de ahorro de sangre con la intención de optimizar la cifra de hemoglobina (Hb) previa a la intervención quirúrgica (IQ) y disminuir las pérdidas sanguíneas durante ésta, para minimizar los efectos secundarios asociados a la transfusión de hematíes. El Objetivo del estudio ha sido evaluar el cumplimiento por parte de los médicos del servicio de hematología del protocolo, consensuado e implantado en 2014, de optimización de la Hb previa a IQ de prótesis total de rodilla (PTR) o cadera (PTC).

Métodos: Las recomendaciones del protocolo son las siguientes: 1) todos los pacientes candidatos a PTR y PTC con cifras de Hb <15g/dL son remitidos desde anestesia al servicio de Hematología para su valoración; 2) se realiza una analítica a todos los pacientes que incluye hemograma, VSG, PCR, ferritina, índice saturación, vitamina B12 y fólico; 3) según la cifra de Hb y del resto de parámetros se administra hierro oral o intravenoso junto con eritropoyetina, vitamina B12 y/o ácido fólico. Se estableció una hoja de registro de datos para la posterior evaluación de la eficacia del protocolo. Además de los datos descritos también se registra la Hb a las 24 horas de la IQ y el número de concentrados de hematíes transfundidos.

Resultados: Desde su implantación se han registrado los datos de 60 pacientes, 38 intervenidos de PTR y 22 de PTC. En el 6% de los pacientes no se disponía de Hb previa a la IQ y en el 48% no se disponía del resto de parámetros analíticos de estudio. 17 pacientes recibieron hierro parenteral, 34 hierro oral y 9 no recibieron ningún tratamiento. En 7 pacientes se asoció vitamina B12 y/o ácido fólico al hierro administrado. Ningún paciente recibió eritropoyetina. En el 13% de los pacientes no

se disponía de Hb a las 24 horas de la IQ. En 31 (51%) de los pacientes no se siguieron las recomendaciones de tratamiento del protocolo. 16 (26%) pacientes recibieron transfusión de concentrados de hemáties, 5 intervenidos de PTC (23% del total de PTC) y 11 intervenidos de PTR (29% del total de PTR).

Conclusiones: Observamos un bajo cumplimiento del protocolo consensuado y elevada tasa transfusional en PTC y PTR respecto a la descrita en la literatura. Se propone un análisis de las causas de la falta de cumplimiento, análisis crítico del protocolo y del circuito establecido, adaptándolo a las necesidades y requerimientos de los pacientes, simplificar el algoritmo del tratamiento a administrar en base a la Hb sin incluir otros parámetros, así como reforzar otras medidas intraoperatorias de ahorro de sangre.

Biología hematológica: cultivos, citometría, citogenética, biología molecular

PB-030

CARACTERIZACIÓN E IMPACTO PRONÓSTICO DE LAS MUTACIONES FLT3-ITD EN LA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA CON RIESGO CITOGÉNICO INTERMEDIO

Amorim Maria Luís, Aguiar Eliana, Gomes Paula, Lopes Mariana, Oliveira Joana, Soares Maria José, Bastos Juliana, Damas Rita, Gomes Marta, Marini Carolina, Trigo Fernanda, Guimarães José Eduardo

Hematología Clínica, Hospital São João

Introducción: El impacto adverso de las duplicaciones internas en tándem (ITD) del gen *FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3)* en la leucemia mieloblástica aguda (LMA) ha sido relacionado con características específicas de las ITDs. El objetivo del trabajo fue caracterizar las mutaciones FLT3-ITD y evaluar el impacto pronóstico de la ratio alelo mutado/alelo *wild-type* (WT), del tamaño, del número y del local de inserción en los pacientes con LMA con riesgo intermedio. Además, se evaluó su correlación con las mutaciones del gen nucleofosmina-1 (*NPM1*).

Métodos: Este estudio, de un único centro, incluyó 152 pacientes con LMA de riesgo citogenético intermedio (criterios de la *European LeukemiaNet*). La búsqueda de las mutaciones FLT3-ITD y de *NPM1* fue realizada en muestras de médula ósea al diagnóstico por PCR con cebadores marcados con fluorógenos y análisis de fragmentos mediante electroforesis capilar empleando *GeneScan*. Fueron evaluados el tamaño, el número de ITDs y la ratio alelo mutado/alelo WT. En los pacientes con una única ITD, se determinó el local de inserción por secuenciación de Sanger. Para el análisis de supervivencia se usó la mediana para dividir variables continuas.

Resultados: Se detectaron mutaciones FLT3-ITD en 29.6% (45/152) de los pacientes. La mayoría de los pacientes (38/45) tenían una única ITD, cuatro tenían dos ITDs y tres tenían tres ITDs. La mediana del tamaño de las duplicaciones fue de 42pb (rango 18-108) y la de la ratio alelo mutado/alelo wt fue de 0.6 (rango 0.02-13.48). La mayoría de las ITDs (73%) se insertan en el dominio yuxtamembrana de la proteína (JMD, aminoácidos 572-609) y 27% en el dominio tirosín-quinasa (TKD1, aminoácidos 610-615). Las ITDs insertadas en el TKD1 son significativamente mayores que las ITDs insertadas en el JMD (69 vs 36pb, $P=0.002$). Con respecto al análisis de supervivencia, se observaron peores supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) en los pacientes con ratio alelo mutado/alelo WT >0.6 , comparados con los pacientes con ratio <0.6 y sin mutaciones ($P=0.006$ y $P=0.009$ respectivamente). Hallazgos similares se obtuvieron cuando el análisis se restringió al subgrupo de 57 pacientes con mutaciones de *NPM1* ($P=0.001$ para SG y $P=0.003$ para SLE). Sin embargo, no se observó una diferencia significativa en la SLE entre los pacientes con ratio alelo mutado/alelo WT <0.6 y sin mutaciones FLT3-ITD ($P=0.09$), mientras que en la SG sí ($P=0.04$). Con respecto al tamaño y número de ITDs, no se observaron diferencias significativas en la SG y la SLE. Sin embargo, se verificó que la inserción de las ITDs en TKD1 determinó, en el subgrupo de pacientes con mutaciones de *NPM1*, una peor SG cuando comparado con la inserción en JMD (3.1 vs 34.8 meses, $P=0.002$).

Conclusiones: Nuestro estudio confirmó el impacto pronóstico negativo de la ratio alelo mutado/alelo WT elevada en la SG y la SLE de los pacientes con LMA de riesgo intermedio. Además, se verificó que la inserción de FLT3-ITD en el TKD1 conlleva, en el subgrupo de pacientes con mutaciones de *NPM1*, una peor supervivencia global.

PB-031

ANÁLISIS DE ALTERACIONES DE MYC EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NOVO

Fernández Guijarro Manuela¹, Lahuerta Palacio Juan Jose², Martínez López Joaquín², De Pablos Romero Paloma¹, Padilla Barrio Isabel¹, Fernández Navas Miguel¹, Martín Ramos M Luisa¹

¹Servicio de Genética, ²Servicio de Hematología

Introducción: El mieloma múltiple se caracteriza por cambios genéticos adquiridos con un alto nivel de complejidad genética y de gran importancia pronóstica. Sabemos que los reordenamientos del gen IGH es el evento primario en la patogénesis del mieloma. Pero este hecho por si solo es insuficiente y son necesarias alteraciones genéticas secundarias

implicadas en la patogénesis y en la progresión de la enfermedad. Diferentes estudios apuntan que el gen MYC tiene un papel fundamental en la patogénesis y progresión del mieloma, así como en la supervivencia de los pacientes con las nuevas terapias. (Fonseca, 2005; Isabela C, 2014, Naohiro, S, 2014; Miroslova, ML, 2016).

Objetivos: Evaluar la presencia de alteraciones del MYC (8q24) y su correlación con las anomalías genéticas de mayor impacto pronóstico.

Métodos: Se estudiaron 119 pacientes (54 mujeres y 65 varones) con Mieloma Múltiple de novo. La mediana de edad fue de 60 años (35-65). A todos se les realizó técnica FISH en células plasmáticas CD138+ purificadas para detectar las anomalías de riesgo genético. A 91 pacientes se amplió el estudio con sondas LSI MYC DC y Aneuploidia MM, para detectar alteraciones de MYC y aneuploidias. Posteriormente, se descartaron los partner más frecuentemente implicados en el reordenamiento de MYC.

Resultados: El 30% de los pacientes (n=27) presentaron alteraciones en MYC: [12 con reordenamientos de MYC, 12 con copias extras y 3 con pérdida de MYC]. En el 92% de los casos iban asociados a hiperdiploidia de cromosomas 5, 9, 15. 1. Analizamos las diferentes anomalías de c-MYC y su asociación con el resto de alteraciones citogenéticas, observando que estaban presentes en los diferentes grupos de riesgo genético según la clasificación IMWG (tabla 1). Además el 22% de estos pacientes presentaron alteraciones de alto riesgo genético.

Tabla 1.

| ALT MYC (n=27) | t(4;14) y/o del(P53) (alto riesgo) | Alt cr 1 (riesgo intermedio) | Hiperdiploidia y otros (riesgo estándar) |
|----------------------|------------------------------------|------------------------------|--|
| t(MYC) (n=12) | 2 | 5 | 5 |
| Copias Extras (n=12) | 4 | 6 | 2 |
| Pérdida MYC (n=3) | | | 3 |

1. Tras evaluar los reordenamientos de MYC con los partner más frecuentes, observamos que: 2 se reordenaron con el locus IGHKappa y otros 2 con IGLambda, de los cuales 1 tenía además t(4;14).

Conclusiones: La incidencia, heterogeneidad de las alteraciones de MYC y su asociación con otras anomalías de alto riesgo encontradas en nuestra serie coincide con lo publicado en la bibliografía. La presencia de estas alteraciones al diagnóstico de la enfermedad apoya la hipótesis de que son uno de los eventos secundarios responsables de la patogénesis y progresión en el mieloma (Isabella, C; Avet-Loiseau; Dib, A). A pesar de que el valor pronóstico de las anomalías de MYC se asocia a recaídas más tempranas o supervivencias más cortas, podemos decir que en nuestra serie este hecho no se cumple. Esto puede ser debido fundamentalmente a que: la presencia de anomalías de MYC asociada a alteraciones de alto riesgo genético siempre iban asociadas a hiperdiploidas, la mediana de seguimiento de nuestra serie es corta 14 meses(3-28 meses) y a la eficacia de nuevas terapias. (Kumar, Tabernero)

PB-032

HIPERLEUCOCITOSIS Y LEUCOSTASIS EN LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA: FACTORES CLÍNICO-BIOLÓGICOS ASOCIADOS

Sánchez Pina José María, Ayala Diaz Rosa, Mirás Calvo Fátima, Cedená Romero Teresa, Martínez-López Joaquín

Hospital 12 de Octubre

Introducción: La hiperleucocitosis en la Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) se define como un recuento de leucocitos mayor a 100.000/microL constituyendo un factor de riesgo por las complicaciones derivadas de ella en forma de leucostasis, coagulación intravascular diseminada y síndrome de lisis tumoral. Se han descrito casos de estas complicaciones con recuentos a partir de 50.000/microL. Se postula que la leucostasis ocurre bien por la infiltración endotelial de los vasos de pequeño calibre por las células leucémicas o por hiperviscosidad. Analizar la asociación entre biomarcadores y datos clínicos que clásicamente se han atribuido a hiperleucocitosis y leucostasis junto con otros marcadores menos estudiados que intervienen en la replicación celular y en la adhesión.

Métodos: Estudio retrospectivo en el que estudiamos los pacientes diagnosticados en los últimos 10 años de LMA no promielocítica con recuento leucocitario mayor de 50.000/microL y se comparan con 25 pacientes control con un recuento leucocitario inferior atendiendo a las variables: recuento leucocitario, pronóstico según citogenética y estado mutacional (European LeukemiaNet), mutación en tándem de FLT3, de

NMP1, presencia de CD56, CD123, CD11b, leucostasis y coagulación intravascular diseminada. Finalmente comparamos los 6 pacientes con leucostasis con los pacientes sin dicha clínica dividiéndolos en pacientes con recuento mayor y menor de 50.000/microL utilizando las mismas variables.

Tabla 1.

| Leucocitosis | Si | No | Sig. |
|--------------|-----|-----|--------|
| Nº Pacientes | 20 | 25 | |
| CD56 | 65% | 12% | <0,001 |
| CD123 | 50% | 40% | 0,502 |
| CD11b | 55% | 16% | 0,006 |
| FLT3 | 30% | 12% | 0,134 |
| NMP1 | 40% | 20% | 0,141 |
| Leucostasis | 30% | 0% | 0,003 |
| CID | 30% | 0% | 0,003 |

Comparación entre pacientes con recuento leucocitario mayor de 50.000/μL y sin él.

Tabla 2.

| | Leucostasis | 50.000/μL sin leucostasis | No | Sig. |
|-------------|-------------|---------------------------|-----|--------|
| N Pacientes | 6 | 14 | 25 | |
| CD56 | 83,3% | 57,1% | 12% | 0,001 |
| CD123 | 83,3% | 35,7% | 40% | 0,116 |
| CD11b | 83,3% | 42,9% | 16% | 0,005 |
| FLT3-DIT | 50% | 21,4% | 12% | 0,111 |
| NMP1 | 66,7% | 28,6% | 20% | 0,077 |
| CID | 66,7% | 14,3% | 0% | <0,001 |

Comparación entre pacientes con Leucostasis, pacientes con recuento mayor a 50.000/μL sin leucostasis y aquellos con recuento inferior.

Tabla 3.

| | Bajo riesgo | Riesgo intermedio I | Riesgo intermedio II | Alto riesgo |
|--|-------------|---------------------|----------------------|-------------|
| Pacientes con leucostasis | 16,7% | 83,3% | 0% | 0% |
| Pacientes con >50.000/μL sin leucostasis | 42,9% | 35,7% | 0 | 21,4% |
| Pacientes con <50.000/μL | 24% | 36% | 4% | 36% |

Pronóstico según European LeukemiaNet

Resultados: Se observó una mayor frecuencia de CD56 y CD11b en pacientes con hiperleucocitosis (65% vs 12%, p<0,001 y 55% vs 16%, p=0,006). Solo los pacientes con leucocitos >50.000/microL presentaron clínica de leucostasis y CID (30% vs 0% p=0,003 y 30% vs 0% p=0,003). No se encontró asociación con la hiperleucocitosis y la presencia de mutaciones de FLT3-DIT (30% vs 12%, p=0,13), NMP1 (40% vs 20%, p=0,14) ni con la expresión de CD123 (50% vs 40%, p=0,502). Al analizar los 6 pacientes con clínica de leucostasis, estos presentaron CD56 y CD11b con mayor frecuencia que los pacientes sin ésta (83,3% vs 57,1 vs 12% p=0,001 y 83,3% vs 42,9% vs 16% p=0,005 respectivamente), y mayor incidencia de CID (66,7% vs 14,1% vs 0%, p<0,001). No se alcanzó significación en la expresión de CD123 (83,3% vs 35,7% vs 40% p=0,116) y mutaciones FLT3-DIT (50% vs 21,4% vs 12%, p=0,111) y NMP1 (66,7% vs 28,6% vs 20%, p=0,077). El 83,3% de los pacientes con leucostasis tenía un pronóstico intermedio I. Al comparar la cifra de leucocitos de los pacientes con leucostasis con los que tenían hiperleucocitosis pero sin dicha clínica encontramos que la cifra era más alta en los primeros (181966,7±77422/mL vs 125157,1±45285,7/mL, p=0,053).

Conclusiones: Un recuento leucocitario mayor de 50.000/microL se asocia a la presencia de CD56, CD11b, clínica de leucostasis y CID. Los pacientes con leucostasis presentan con mayor frecuencia expresión de CD56, CD11b y CID.

PB-033

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL LINFOMA INDOLENTE CON MUTACIÓN CXCR4: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Viedma Gallego Juan, Gómez-Casares María Teresa, Lemes Angelina,

Fiallo Dolly, Bilbao-Sieyro Cristina, Florido Yanira, Santana-Santana Guillermo, Momo Paula, De la Iglesia Silvia, Molero Teresa

Hospital Universitario Gran Canaria Doctor Negrín

Introducción: El diagnóstico preciso de los linfomas con diferenciación plasmocítica es difícil debido a la ausencia de marcadores morfológicos, inmunofenotípicos (IF) o citogenéticos específicos. La diferenciación es especialmente compleja entre el linfoma linfoplasmocítico (LPL) y el de la zona marginal (LZM), ya que ambos son linfomas B de bajo grado que muestran un IF inespecífico CD5-/CD10- así como ausencia de marcadores moleculares que los definan. Esta distinción se complica si existe paraproteinemia IgA o IgG (muy infrecuente en LPL) con infiltración de médula ósea. El reciente descubrimiento de mutaciones en MYD88 y CXCR4 podría contribuir al diagnóstico diferencial. MYD88 está mutado en el 90-95% de los LPL mientras que sólo en un 7% de los LZM. Mutaciones en CXCR4 están presentes en el 30% de los LPL con MYD88 mutado. Si bien se han descrito casos aislados MYD88-/CXCR4+ tanto en LPL como LZM

Métodos: Revisión bibliográfica de linfoma indolente y mutaciones en MYD88 y CXCR4

Resultados: Presentamos el caso de una mujer de 67 años remitida a nuestro centro por presentar un componente monoclonal en suero de 39g/L IgG kappa. Se encontraba asintomática y refería anemia crónica desde la infancia sin filiar. A la exploración física, no tenía organomegalia ni linfadenopatías. En el hemograma presentaba unos leucocitos de $7,38 \cdot 10^3/uL$ con un 31,5% de linfocitos; hemoglobina de 11.3g/dL; VCM de 87,80 y $178.00 \cdot 10^3/uL$ plaquetas. El aspirado de médula ósea mostraba un 50% de linfocitos y un 1.6% de células plasmáticas. La biopsia de médula ósea estaba infiltrada por una densa población linfoide intersticial compatible con linfoma no Hodgking B con diferenciación linfoplasmocítica. El inmunofenotipo fue: CD19+/CD5-/CD20+/CD10-/CD38-/kappad. Las células plasmáticas tenían la misma restricción de cadenas ligeras que los linfocitos y el 26% eran CD56-/CD19-/CD38b/CD138+/CD45d. El cariotipo fue: 46,XX, t(3;11)(q27;p11.2)[2]/46,XX[18]. Los análisis moleculares en médula ósea mostraron ausencia de mutación en el exón 5 de MYD88 y una mutación en el CXCR4 (InsC.c.963, R322Fs*22). El TAC de cuerpo entero fue normal.

Conclusiones: Considerando los datos clínico-patológicos, morfológicos e inmunofenotípicos, no pudimos distinguir entre linfoma LPL o LZM. El análisis mutacional reveló la presencia de una mutación en el CXCR4, sin embargo, esto tampoco contribuyó al diagnóstico dado que, aunque muy infrecuentes, en la literatura se han descrito casos de LZM con mutación en el CXCR4. No obstante, creemos que el estado mutacional de CXCR4 debe ser analizado independientemente del análisis de MYD88, dado que la presencia de mutaciones en CXCR4 puede ser determinante en la selección del tratamiento, además el presente estudio demuestra, junto con otros descritos en la literatura, la existencia de casos MYD88-/CXCR4+. Pensamos que el estado de mutaciones en estos genes podría ayudar en la clasificación de los linfomas con diferenciación linfoplasmocítica en un futuro

PB-034

DIAGNÓSTICO INTEGRADO DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA (LPA) CON TRÁNSCRITOS DE FUSIÓN PML/RARA ATÍPICOS

Iaccarino Licia¹, Prieto-Conde M Isabel², Divona Mariadomenica¹, Ottone Tiziana¹, Cicconi Laura¹, Lavorgna Serena¹, Ciardi Claudia¹, Voso Maria Teresa¹, Chillón M Carmen², González Marcos², Lo-Coco Francesco¹

¹Departamento de Biomedicina y Prevención, Universidad Tor Vergata, Roma, Italia, ²Hospital Universitario de Salamanca-Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL)

Introducción: La LPA se caracteriza por la presencia de la traslocación recíproca t(15;17)(q22;q12) que da lugar al gen de fusión PML/RARA. La RT-PCR representa el gold standard para la confirmación genética de la LPA, permitiendo la identificación de la isoforma específica de PML/RARA. Sin embargo, pueden utilizarse también otras técnicas como el cariotipo, FISH o inmunofluorescencia con anti-PML. Según la localización del breakpoint en el gen PML, normalmente en el intrón 6, exón 6 o intrón 3, se pueden generar diferentes isoformas de PML/RARA (larga-bcr1, variante-bcr2 y corta-bcr3 respectivamente). Bcr1 y bcr3 se encuentran en el 95% de LPA y bcr2 en el 5%. Se presenta la caracteri-

zación de 3 casos de LPA portadores de transcritos de PML/RARA atípicos que no fueron detectados claramente mediante la técnica convencional de RT-PCR.

Métodos: Se realizó RT-PCR y Q-RT-PCR en muestras de médula ósea y sangre periférica al diagnóstico de los 3 pacientes siguiendo los protocolos estándar. Para una precisa caracterización del breakpoint se llevó a cabo secuenciación directa de PML/RARA (Figura 1). El análisis del inmunofenotipo se desarrolló mediante citometría de flujo multiparamétrica y la citogenética y FISH de acuerdo a los métodos estándar.

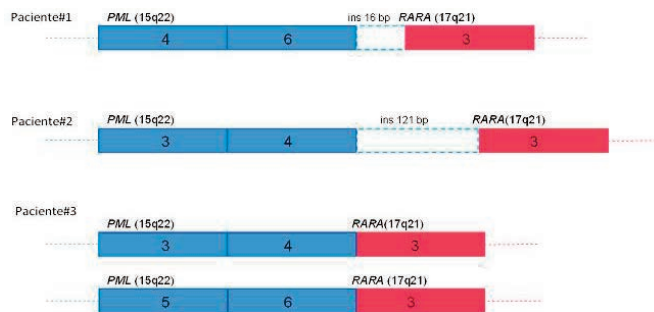


Figura 1: Representación esquemática de breakpoints atípicos de PML/RARA en 3 pacientes con LPA

Figura 1.

Resultados: En todos los casos, las características clínicas, morfológicas e inmunofenotípicas eran compatibles con LPA. El estudio citogenético fue positivo para la t(15;17) en 2 de los 3 pacientes. Con la amplificación de PML/RARA por RT-PCR se observaron productos de tamaño anormal en los 3 casos. El resultado de la Q-RT-PCR reveló un bajo número de copias de los transcritos PML/RARA en los pacientes #1 y #3. La secuenciación de los genes de fusión permitió identificar breakpoints atípicos en PML en los 3 pacientes (Figura 1). El paciente #1 presentaba una delección del exón 5 y una inserción de 16 pb entre el exón 6 de PML y el exón 3 de RARA. En el paciente #2, se observó un nuevo breakpoint en el exón 4 de PML y una inserción de 121 pb upstream del exón 3 de RARA. En el paciente #3 se detectó la presencia simultánea de un bcr1 clásico y un breakpoint adicional en el exón 4 de PML, dando lugar a dos transcritos diferentes.

Conclusiones: A pesar de que los casos de LPA con fusiones atípicas de PML/RARA son poco comunes, este estudio sugiere la necesidad de una aproximación integrada que emplee varias técnicas para establecer un diagnóstico correcto de LPA.

PB-035

ESTUDIO MOLECULAR DE REORDENAMIENTOS DE 11Q23/MLL EN UNA COHORTE DE LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS (LMA) DURANTE 12 AÑOS

Burillo-Sanz Sergio¹, Morales-Camacho Rosario M², Vargas Maria Teresa², Caballero-Velazquez Teresa², Sánchez Javier³, García-Lozano Jose Raúl¹, Prats Martín Concepción², Olga Pérez², Pérez de Soto Inmaculada², Ricardo Bernal², Pérez-Simón José Antonio²

¹Servicio de Inmunología, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain, ²Department of Hematology, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain, ³Department of Genetics, Reproduction and Fetal Medicine, Sevilla, Spain

Introducción: Las Leucemias Mieloides Agudas (LMA) con reordenamientos 11q23/MLL, clasificadas en la mayoría de los casos por la FAB como M4 y M5, están incluidas en el riesgo intermedio o alto de la clasificación pronóstica citogenética. Estas translocaciones dan lugar a genes de fusión entre el gen MLL con más de 80 "partners" descritos en la actualidad. En las LMA, los reordenamientos más comunes de 11q23 son: t(9;11)(p22;q23) (en más del 50% de los casos), t(11;19)(q23;p13.1), t(11;19)(q23;p13.3), t(6;11)(q27;q23) y t(10;11)(p12;q23). Se ha descrito un pronóstico favorable en pacientes con trasplante alogénico (alo-TPH) en casos aislados, pero solo existe una serie en la que se estudia la implicación pronóstica del reordenamiento de MLL en pacientes con trasplante alogénico. En este estudio analizamos el pronóstico clínico en una serie de casos de LMA entre los años 2004-2016, estudiando los diferen-

tes “partners” del gen *MLL* que presentaron todos los pacientes, determinando la implicación clínica del “partner” y la asociación a otras anomalías cromosómicas.

Métodos: En este trabajo se han estudiado 17 pacientes con LMA procedentes de los HUV del Roció y HUV Macarena de Sevilla, con reordenamientos del gen *MLL*, recogidos como nuevos casos desde Marzo de 2004 hasta Abril de 2016. Fueron estudiados mediante técnicas de citogenética, FISH, RT-PCR y secuenciación. Para realizar el análisis citogenético, se obtuvieron los cromosomas de cultivos de médula ósea a corto plazo (24h) y se tiñeron mediante bandeó GTG. Se estudiaron 20 metafases por caso. Se realizó FISH con la sonda *MLL Break Apart*, en metafase e interfase, analizándose un total de 20 y 200 células por caso, respectivamente. Mediante RT-PCR con primers flanqueantes a los puntos de la fusión génica, se identificaron y caracterizaron las fusiones genéticas correspondientes a las translocaciones previamente identificadas por citogenética y FISH. En el análisis de supervivencia se consideró la SG como el tiempo desde el diagnóstico hasta el *exitus*.

Tabla 1. Características de los pacientes. SG: Supervivencia global, SP: Sangre periférica, SCU: Sangre de cordón umbilical, A: Arabinosilicatosina (Ara-C), I: Idarubicina, E: Etoposido, D: Daunorrubicina, CT: Ensayo clínico, ST: Sin tratamiento, ND: No determinado. *En caso de No *exitus*, en SG se indican los días desde el diagnóstico hasta la última visita.

| ID | Translocación | Clinic. FAB | Altoz. (%) | Gen de fusión | SG (días) | ESTRUC. | Año-TM | Tratamiento de referencia |
|----|--|-------------|------------|---------------|-----------|---------|--------------------------------|---------------------------|
| 1 | 46,XX,t(11;10)(q23;p15) | M5b | 84.5 | MLL-MLT10 | 284 | Yes | No emparejado. SCU | A, I, E |
| 2 | 46,XX,t(10;11)(p12;q23) | M5b | 80 | MLL-MLT10 | 316 | Yes | No | A, I |
| 3 | 46,XX,t(11;19)(q23;p13) | M5a | 88 | MLL-ENL | 41 | Yes | No | A, I, E |
| 4 | 46,XX,t(8;11)(p11;p11)-t(11;19) | M5a | 87 | MLL-ENL | 213 | Yes | No | EC |
| 5 | 46,XX,t(11;19)(q23;p13) | M5a | 49 | MLL-ENL | 104 | Yes | No | A, I |
| 6 | 46,XX,t(11;19)(q23;p13) | M5b | 49.75 | MLL-ENL | 1136 | Yes | Emparejado. SP | A, I, E |
| 7 | 46,XX,t(11;19)(q23;p13) | M5b | 81 | MLL-ENL | 1545* | No | No emparejado + Emparejado. SP | A, I, E |
| 8 | 46,XX,t(11;19)(q23;p13) | M0 | 69 | MLL-ELL | 738* | No | No | D, A |
| 9 | 46,XX,t(8;11)(p22;q23) | M1 | 80 | MLL-MLT3 | 1076 | Yes | Emparejado. SP | A, I, E |
| 10 | 46,XX,t(8;11)(p22;q23) | M5b | 90 | MLL-MLT3 | 205* | No | No | D, A |
| 11 | 46,XX,der(13)t(11;p16;q11)t(9;11)(p22;q21),del(5)(q35) | M5b | 93 | ND | 3 | Yes | No | ST |
| 12 | 46,XX,t(8;11)(p22;q23) | M5b | 98 | MLL-MLT3 | 433 | Yes | Emparejado. SP | A, I |
| 13 | 46,XX,t(8;11)(p22;q23) | M5 | 88.8 | MLL-MLT4 | 112* | No | No | A, I |
| 14 | 46,XX,t(8;11)(p22;q23)+mar | M5a | 69 | MLL-MLT4 | 344 | Yes | Emparejado. SP | A, I |
| 15 | 46,XX,t(4;11)(q21;q23) | M4 | 28 | ND | 4023 | No | No emparejado. SCU | ST |
| 16 | 46,XX,t(11;17)(q23;q22) | M5 | 90 | ND | 65 | Yes | No | D, A |
| 17 | 45,XX,-7,t(11;17)(q23;q22) | M5b | 88.5 | MLL-SEPT9 | 189* | No | No emparejado. SP | A, I |

Resultados: La aplicación de la técnica de RT-PCR y secuenciación en estos pacientes, nos ha permitido identificar el “partner” del gen *MLL*, así como los exones fusionados: se han identificado 2 fusiones *MLL-MLT10*, 5 fusiones *MLL-ENL*, 1 fusión *MLL-ELL*, dos *MLL-AF6*, 4 *MLL-AF9* y una fusión *MLL-SEPT9*. La utilización conjunta de los análisis citogenéticos, de FISH y de biología molecular ha permitido identificar con precisión esta alteración en la cohorte de pacientes (Tabla 1).

Conclusiones: El estudio de estos pacientes a nivel molecular nos permitirá ayudar al diagnóstico, identificar marcadores pronósticos y hacer un seguimiento de la evolución de los pacientes mediante el estudio de la enfermedad mínima residual (EMR); cuantificando el mRNA de fusión identificado al diagnóstico.

PB-036

ANOMALÍAS CITOGENÉTICAS ADICIONALES EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA): A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Talavera Yagüez María¹, Rey Zamora Dolores¹, Piris Villaespesa Miguel², Villarrubia Espinosa Jesús², Vallés Carboneras Ana², García-Cosío Piqueras Mónica³, Reguero Callejas María Eugenia³, Rodríguez Martín Eulalia⁴, Roldán Santiago Ernesto⁴

¹Servicio de Genética. Hospital Universitario Ramón y Cajal, ²Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, ³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Ramón y Cajal, ⁴Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: La LMA es una patología hematológica que se caracteriza por la proliferación y acumulación de células inmaduras de estirpe mieloide en la médula ósea. Un 30% de los pacientes con LMA tienen alteraciones citogenéticas recurrentes recogidas en la clasificación de la OMS 2016. La translocación t(15;17)(q24;q21) se encuentra íntimamente relacionada con la Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) y la inversión del 16, inv(16)(p13q22), con la LMA mielomonocítica con eosinofilia. La pre-

sencia de ambas alteraciones confiere buen pronóstico. Presentamos dos pacientes con LMA con anomalías genéticas recurrentes y anomalías citogenéticas adicionales (ACA).

Métodos: Realizamos el estudio citogenético en médula ósea utilizando cultivos cortos (24 horas) al diagnóstico. Analizamos al menos 20 metafases en cada caso mediante la técnica de bandas G. Describimos los cariotipos mediante el ISCN 2013. Para los estudios de HSF utilizamos las sondas LSI PML/RARA Dual Color Translocation, CEP 8 (D8Z2) SpectrumGreen Probe, AneuVysion LSI 13 SpectrumGreen /LSI 21 SpectrumOrange, LSI inv(16) *CBFB* Dual Color Break Apart, y LSI 21 SpectrumOrange de VYSYS.

Resultados: Paciente de 68 años referido a nuestro servicio por sospecha de leucemia promielocítica aguda. El estudio citogenético confirma la presencia de la translocación típica de la LPA y ACA: 48,XY,+8,+13,t(15;17)(q24;q21). Confirmado mediante HSF. Estudios moleculares para reordenamientos *CBF/MYH11* y *AML1/ETO* negativos. Duplicaciones en Tandem del gen *FLT3*, mutación codon 835 de *FLT3* y mutaciones gen *NPM1* exón 12, negativos. Reordenamiento *PML/RARA* positivo. Paciente de 16 años con sospecha de leucemia mielomonocítica aguda con probable inv(16)(p13q22). El estudio citogenético confirma la presencia de la inversión del 16 y ACA: 48,XX,+8,inv(16)(p13q22),+21/47,XX,inv(16)(p13q22),+21. Confirmado mediante HSF. Estudios moleculares para reordenamientos *PML/RARA*, *CBF/MYH11* (Transcrito A) y *AML1/ETO*, negativos. Duplicaciones en Tandem del gen *FLT3*, mutación codon 835 de *FLT3*, mutaciones gen *NPM1* exón 12 y mutaciones en c-KIT, negativos. Reordenamiento *CBF/MYH11* (Transcrito D) positivo. Se detecta expresión de *WT1* sin sobreexpresión.

Conclusiones: La t(15;17)(q24;q21) aparece como única anomalía en el 75% de las LPA. El cambio secundario más frecuente es la trisomía del 8. Otras anomalías adicionales menos frecuentes incluyen anomalías de 7q, 9q, del cromosoma 17 y trisomía 21. En nuestro caso encontramos la anomalía secundaria más frecuente, la trisomía del 8, y una trisomía del 13 que no la hemos encontrado en la literatura como ACA en LPA. En general, parece que la presencia de ACA en LPA no cambia el pronóstico de estos pacientes. La inv(16)(p13q22), la encontramos en el 5-7% de las LMA. Como anomalía única aparece en el 70% de los casos; constituyendo el transcrito A el 85% de los reordenamientos. Los cambios secundarios asociados son, de mayor a menor frecuencia, +22, +8, del(7q) y +21. Los pacientes cuyo transcrito no es A tienen una mayor frecuencia de trisomía 8 y trisomía 21 y ausencia de mutaciones en c-KIT. Aunque el tipo de fusión no parece tener impacto en la supervivencia de los pacientes con inv(16)(p13q22), la presencia de fusiones no A se asocia a características clínicas y genéticas distintas. Las implicaciones biológicas y terapéuticas de estos hallazgos deberán ser investigadas.

PB-037

ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DEL CROMOSOMA 1P32/1Q21 EN MIELOMA MÚLTIPLE MEDIANTE HIBRIDACIÓN IN SITU FLUORESCENTE

Atance Mireia¹, Sanchez-Martín Javier¹, Soto Carlos¹, Askari Elham¹, Prieto Elena¹, Serrano Cristina¹, Mata Raquel¹, Velasco Alberto², Pascual Adriana³, Morillo Daniel⁴, Llamas Pilar¹, Salgado Rocío N¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, ²Servicio de Hematología, Hospital Rey Juan Carlos, ³Servicio de Hematología, Hospital Infanta Elena, ⁴Servicio de Hematología, Hospital General de Villalba

Introducción: La técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) está considerada como la técnica *gold standard* para la detección de alteraciones citogenéticas que se asocian con mieloma múltiple (MM) de alto riesgo como la t(4;14), la delección de *TP53* y, más recientemente, las alteraciones del cromosoma 1. El objetivo del estudio fue analizar las alteraciones del cromosoma 1 en una serie amplia de pacientes diagnosticados de MM y correlacionar estos hallazgos con sus características clínico-biológicas.

Métodos: Se estudiaron un total de 86 muestras procedentes de 79 pacientes diagnosticados de MM entre 2013 y 2016: 71 muestras del momento diagnóstico y 7 muestras obtenidas en la recaída. Adicionalmente, se incluyeron 8 pacientes de los que solo se disponía muestra del momento de la recaída. Se analizaron muestras de médula total procedentes del cultivo de citogenética (n=16) y muestras de células plasmáticas seleccionadas (n=70). La selección de células plasmáticas se realizó me-

diante separación inmunomagnética empleando el anticuerpo CD138 *MicroBeads Human* (Miltenyi Biotec). Para la detección de las alteraciones del cromosoma 1 (amplificación de 1q21 y delección de 1p32) se realizó la técnica de FISH con la sonda *XL 1p32/1q21 Amplification/Deletion probe* (Metasystems). Se analizaron un total de 200 células por dos observadores independientes.

Resultados: Se han detectado ganancias/amplificaciones de la región 1q21 en 41/71 (57,7%) pacientes en el momento del diagnóstico y en 6/15 (40%) de las muestras de pacientes en recaída. De los siete pacientes estudiados tanto al diagnóstico como en la recaída, en dos se detectó la ganancia/amplificación en ambos momentos (2/7, 28,7%), en dos pacientes se detectó únicamente al diagnóstico (2/7, 28,7%) y no se encontró en ninguno en tres pacientes (3/7, 42,8%). La delección de 1p32 sólo se detectó en tres (3/71, 4,2%) pacientes estudiados en el momento del diagnóstico.

Conclusiones: La ganancia/amplificación de 1q21 se ha descrito como la alteración citogenética de mal pronóstico más recurrente detectada en el momento del diagnóstico. Además, esta alteración se asocia a la t(4;14), delecciones de la región 1p y a pacientes previamente tratados. Por otra parte, las delecciones en 1p32 se encuentran en un 50% de pacientes que han recibido múltiples líneas de tratamiento. En nuestra serie se ha observado una mayor incidencia de ganancia/amplificación de 1q21 en el momento del diagnóstico (57,7%), lo que contrasta con lo descrito en la literatura (28-43%). Este hallazgo junto con la detección de la alteración en el diagnóstico y en la recaída (2/7), sugiere que la adquisición tiene lugar en etapas tempranas de la enfermedad. Sin embargo, la delección de 1p32 se ha detectado únicamente en un 4,2% de pacientes al diagnóstico, sugiriendo que podría obtenerse en una etapa más tardía. Actualmente, se están analizando más pacientes y realizando el estudio de la asociación de las alteraciones del cromosoma 1 con otras alteraciones citogenéticas recurrentes en MM y su correlación con la clínica.

PB-038

UTILIDAD DIAGNOSTICA DE LA CITOMETRIA DE FLUJO MULTIPARAMETRICA, LA CITOLOGIA ÓPTICA Y EL RECUENTO HEMATIMETRICO EN LA INFILTRACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Serrano Picazo Luis¹, Mas Esteve Maria¹, Linares Latorre M^a Dolores², Viciano Delibano Elena², Garcia Boyero Raimundo¹, Gascon Buj Adriana¹, Lancharro Anchel Aima¹, Cañigral Ortiz Carolina¹, Clavel Pia Juana Maria¹, Blanquer Cots Amando¹, Romero Dominguez Samuel¹, Almela Rambla Salvador¹, Gimeno Brosel Maria Teresa¹, Fernandez-Delgado Momparler Manuel¹, Cañigral Ferrando Guillermo¹

¹Hospital Universitario General de Castellón, ²Hospital Universitario General de Castellón

Introducción: El análisis por citometría de flujo (CMF) del LCR y la citología convencional (CC) o citospin son el *gold standard* en el diagnóstico ante la sospecha de afectación del sistema nervioso central (SNC) por neoplasias hematológicas (NH). El recuento leucocitario convencional con técnicas hematimétricas (RLH) resulta un método adecuado para el recuento celular en sangre periférica. El objetivo del presente estudio es evaluar la idoneidad del recuento leucocitario hematimétrico como cribaje previo a la realización del estudio estándar (CMF+CC) para el diagnóstico de la afectación del SNC por NH.

Métodos: Se revisaron las muestras de LCR procesadas en nuestro laboratorio de enero a mayo de 2016. Se procesaron 23 muestras de LCR de 16 pacientes, 11 (48%) hombres y 12 (52%) mujeres, con una media de edad de 49 años (rango de edad: 20-81 años). De las muestras 14(61%) tenían antecedente de NH y 9(39%) de pacientes sin NH previa. La media de RLH fue de 46 células/μL (rango: 0-150 células/μL). Se compararon resultados del RLH (registrando el recuento según si es mayor o menor de 50 células/μL) con los resultados obtenidos por CMF y CC. Se analizaron por separado las muestras de pacientes con o sin antecedente de NH. Los datos de los pacientes se obtuvieron de historias clínicas. Las muestras fueron procesadas en las primeras 24h de su obtención. El recuento celular se realizó con el analizador ADVIA 2120 (Siemens). El procesado para CC se obtuvo mediante citocentrifugación y tinción May-Grünwald Giemsa. Se utilizó el citómetro de flujo Facs-Canto II (BD) de 8 fluorescencias para el estudio de CMF. El análisis de los datos se realizó con el programa estadístico SPSS.

Resultados:

Tabla 1.

| | RLH >50 células/μL | CC infiltrado | CMF infiltrada |
|-------------------|--------------------|---------------|----------------|
| Antecedente NH | 6 (43%) | 3 (21%) | 3 (21%) |
| No antecedente NH | 2 (22%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

Tabla 2.

| | | | Infiltrado por CC + CMF | | TOTAL |
|--------------------|----|-------------------------|-------------------------|------------|-------------|
| | | | NO | SI | |
| RLH >50 células/μL | NO | Recuento % del total | 7 87.5% | 4 66.7% | 11 78.6% |
| | SI | Recuento % del total | 1 12.5% | 2 33.3% | 3 21.4% |
| TOTAL | | Recuento % del total | 8 100% | 6 100% | 14 100% |

Tabla 3. Análisis de los pacientes con antecedentes de NH.

| | CMF infiltrada | CMF no infiltrada | p |
|------------------------|----------------|-------------------|-----|
| Media RLH (células/μL) | 73 | 41 | 0.2 |
| RLH >50 células/μL | 67% | 36% | 0.3 |

Conclusiones: La combinación de CMF y CC es útil para la detección de la infiltración del SNC en pacientes con enfermedad hematológica. Nuestro estudio concuerda con las publicaciones que niegan que el recuento leucocitario en LCR de >50 células/μL es clave para tomar la decisión de realizar CMF y CC. Dado que aunque la sensibilidad de la técnica es aceptable, esta tiene una baja especificidad y que las diferencias en el RLH no son estadísticamente significativas.

PB-039

TRIPLE HIT EN LINFOMA DE BURKIT VS LINFOMA DE CÉLULAS B INCLASIFICABLE ASOCIADO A UN CARIOTIPO COMPLEJO QUE INCLUYE T(3;14;12), T(8;14), Y T(18;22)

Martín Ramos María Luisa, Fernandez Guijarro Manuela, Grande García Carlos, Martínez González Miguel Angel, Miras Calvo Fatima, Martín Clavero Estela, Padilla Barrio Isabel, Fernández Navas Miguel, De Pablos Romero Paloma, Gomez Rodriguez M José, Lahuerta Palacios JJ

Hospital 12 De Octubre

Introducción: Mujer de 57 años que consulta por mialgias, hematomas y astenia. Hemograma: 21.000 plaquetas, hematies $3.87 \times 10^6/\mu\text{L}$, $L 31.7 \times 10^6/\mu\text{L}$ con importante monocitosis. En frotis se observó un 59% de blastos de mediano y gran tamaño, con alta relación núcleo-citoplasma compatible con leucemia aguda por lo que es ingresada para estudio y tratamiento. El análisis por CMF mostró una población clonal de células neoplásicas (69%) compatible con LB a pesar de no expresar IgM de superficie. Por histopatología e inmunohistoquímica se observó una proliferación difusa de células medianas a grandes, con numerosas mitosis, apoptosis y macrófagos que dan una imagen en cielo estrellado. Positivas para CD20, CD79a, PAX5 y CD10, con un índice proliferativo de 95% (MIB1), compatible con LB. Inicia tratamiento según esquema Burkimab y terapia intratecal. Fallece a los dos meses en situación de fracaso multiorgánico refractario.

Métodos: Se realizaron 2 cultivos de 72h a partir de sangre periférica leucémica: un cultivo estimulado con PHA y otro sin mitógeno. El análisis de metafases con bandejo wright reveló un cariotipo complejo con diferentes translocaciones en 8/30 células analizadas (Fig 1). La FISH se realizó utilizando sondas tri-color y dual color (Vysis, Downer's Grove, IL, USA) para IGH/MYC, BCL6, BCL2, IGH/BCL2, IgL, y sondas WCP para cromosomas 12 y 14. El análisis de estas sondas sobre los portos previamente cariotipados, nos permitió la descripción completa de un nuevo cariotipo complejo con triple hit (BCL6/MYC/BCL2) que escondía: t(3;14;12), t(8;14), +der(12)t(3;14;12), der(14)t(8;14), t(18;22) [Figura 2].

Conclusiones: Estos resultados indican que había 3 diferentes translocaciones y 7 cromosomas distintos implicados. Lo que se traduce en la expresión aberrante de múltiples proteínas oncogénicas relacionadas con

la proliferación celular (MYC, BCL6,...) e inhibidores de la apoptosis (BCL2,...), y que forzosamente tienen que marcar un curso clínico agresivo, con una supervivencia más baja que en el resto de los linfomas B.

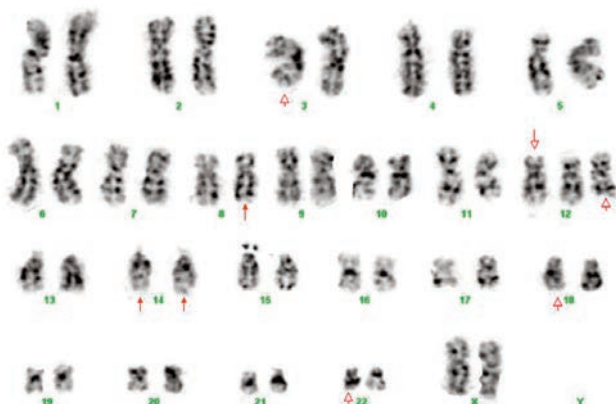


Figura 1.

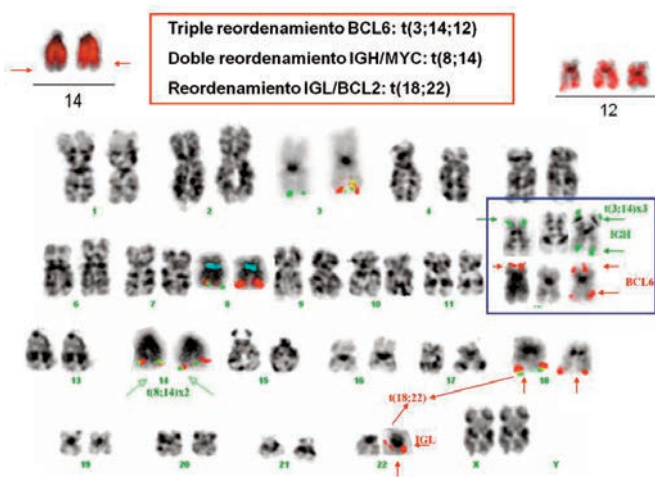


Figura 2.

Según la nueva categoría propuesta por la WHO-2008, "LINFOMA DE CÉLULAS B INCLASIFICABLE" la cual incluye casos con características morfológicas intermedias entre LB y LBDCG, alguno de ellos, con presentación leucémica, a veces con IF atípico donde la Igs puede ser negativa. Típicamente estos linfomas están compuestos por una proliferación celular difusa donde es típico un cielo estrellado de macrófagos, muchas figuras mitóticas, predominante apoptosis, y con doble o triple hit. La reevaluación de los resultados en nuestro caso indica que estaría incluido en la categoría de linfoma de células B inclasificable. Por tanto, la citogenética una vez más se confirma como herramienta clave en el diagnóstico de este tipo de linfomas. Por otro lado, el mapeo de los puntos de rotura en este y otros casos puede proporcionar percepciones sobre la patogénesis molecular de TH y contribuir al desarrollo de nuevos tratamientos.

PB-040

EVALUACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE CD64 COMO PARÁMETRO PREDICTIVO DE SEPSIS

Rodríguez-Hernández Ines¹, Morales-Indiano Cristian², Carbonell Marina³, Orna Elisa¹, Grau Javier¹, Navarro José-Tomás¹, Juncà Jordi¹, Granada Isabel¹, Zamora Lurdes¹, Llopis Maria-Antònia², Ribera Josep-Maria¹, Feliu Evarist¹, Millá Fuensanta⁴

¹Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras (IJC). Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, ²Departamento de Análisis Clínicos, Laboratori Clínic del Barcelonès Nord i Vallès Oriental, Badalona, ³Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, ⁴Ser-

vicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras (IJC). Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona.

Introducción: La expresión de CD64 en neutrófilos aumenta en condiciones de inflamación o sepsis, mientras que es muy baja o ausente en personas sanas. Se ha propuesto este parámetro para mejorar la discriminación entre inflamación y sepsis, ya que refleja un aumento de la capacidad fagocítica de los neutrófilos en condiciones infecciosas, y su expresión se encuentra más incrementada en estos casos. Se han desarrollado diferentes métodos de cuantificación de CD64, incluyendo el análisis por citometría de flujo convencional y un método semi-automatizado, rápido y sencillo diseñado para el analizador Cell-Dyn Sapphire (CDS) (Abbott). Con la intención de implementarlo en la cartera de servicios de urgencias, se desarrolló un protocolo de estudio.

Métodos: Se incluyeron 28 pacientes con sospecha de sepsis. Se recogieron datos clínicos y analíticos, incluyendo datos demográficos, de hemograma (analizador DXH-800, Beckman Coulter), parámetros de inflamación como proteína C reactiva (PCR) y fibrinógeno, cultivos microbiológicos de diferentes tejidos, y evolución clínica. Los pacientes fueron estratificados en 4 grupos dependiendo del grado de evidencia de sepsis e inflamación (escala CIS). El ensayo Leuko64™ (Trillium Diagnostics) para CDS (Abbott Laboratories) fue comparado con la intensidad de fluorescencia media (MFI) ajustada (CD64 MFI/ALL MFI) de CD64 (FITC, clona 22, Immunotech) en un citómetro de flujo FC 500 (Beckman Coulter). Las muestras sanguíneas fueron procesadas en ambos analizadores en un intervalo inferior a 12 horas desde su extracción. Para el estudio estadístico, se utilizó la U de Mann-Whitney para variables continuas, la prueba de la ji al cuadrado para variables categóricas y la correlación de Spearman además del método de regresión de Passing-Bablok para comparación de métodos, mediante el programa MedCalc (v2.0).

Tabla 1.

Tabla. Parámetros analíticos de los pacientes.

| Paciente | Índice CD64 | CIS | Fibrinógeno | PCR | Cultivos |
|----------|-------------|-----|-------------|-------|----------|
| 1 | 0,59 | 1 | 420 | 14 | N |
| 2 | 0,7 | 1 | 851 | 179 | N |
| 3 | 0,77 | 2 | 627 | 66 | N |
| 4 | 0,84 | 2 | 762 | 193,7 | N |
| 5 | 0,89 | 1 | 368 | ND | N |
| 6 | 0,93 | 1 | 512 | 21,7 | N |
| 7 | 0,93 | 2 | 746 | 152,6 | N |
| 8 | 0,97 | 2 | 731 | 112,4 | N |
| 9 | 1,04 | 3 | 536 | 55,6 | P |
| 10 | 1,14 | 1 | 586 | 29,6 | N |
| 11 | 1,14 | 3 | 320 | 15,6 | P |
| 12 | 1,16 | 3 | ND | ND | P |
| 13 | 1,23 | 2 | ND | 277,9 | N |
| 14 | 1,48 | 2 | 644 | 102,5 | N |
| 15 | 1,49 | 2 | 626 | 37,1 | N |
| 16 | 1,76 | 2 | 654 | 18,9 | N |
| 17 | 1,79 | 1 | 527 | 31,5 | N |
| 18 | 2,02 | 2 | 877 | 250,5 | N |
| 19 | 2,06 | 2 | 674 | 122,2 | N |
| 20 | 2,23 | 3 | 744 | 285,7 | P |
| 21 | 2,26 | 1 | 587 | 40,4 | N |
| 22 | 2,52 | 0 | 322 | 7,7 | N |
| 23 | 2,89 | 3 | 536 | 51,5 | N |
| 24 | 3,89 | 3 | 348 | 89,7 | P |
| 25 | 4,65 | 1 | ND | ND | N |
| 26 | 4,84 | 2 | 520 | 83,8 | N |
| 27 | 9,43 | 2 | 606 | 146,5 | N |
| 28 | 14,92 | 2 | ND | 230,5 | N |

CIS: estratificación clínica inflamatoria. Puntuación de CIS 0: no inflamación ni infección. 1: infección localizada o daño tisular. 2: juicio clínico o pruebas de laboratorio sospechosos de infección sistémica y/o daño tisular moderado. 3: sepsis documentada y/o daño tisular severo. Fibrinógeno (mg/dL). PCR: proteína C reactiva (mg/L). N: negativos P: positivos. ND: valor no disponible.

Resultados: El índice CD64 (CDS) no se relacionó con los parámetros de inflamación (PCR o fibrinógeno) ni con los recuentos o porcentajes de neutrófilos, eosinófilos ni granulocitos inmaduros. El cálculo CD64 MFI/ALL MFI tampoco fue comparable con los parámetros anteriores. La prueba U de Mann-Whitney demostró una asociación entre el índice CD64 y el cálculo CD64 MFI/ALL MFI, pero la correlación (Spearman) fue pobre (-0.26). Se categorizó la variable continua del índice CD64 para su comparación con los grupos clínicos estratificados, pero no se halló asociación con significación estadística. En la tabla se describen algunos parámetros analíticos de los pacientes.

Conclusiones: El índice CD64 fue comparable con el método por citometría de flujo convencional, pero con una correlación pobre. Esta correlación podría mejorar si el índice CD64 se compara con modelos más

complejos, propuestos por otros autores. Los parámetros clínicos y analíticos de sepsis estudiados no se asociaron con los métodos de medida de CD64. Para validar nuestros resultados, sería conveniente incluir más pacientes.

Financiado en parte por ISCIII, MEC, (RTICC, FEDER) (RD12/0036/0044), SEHH; 2014 SGR225 (GRE) Generalitat de Catalunya; soporte económico de Fundació Internacional Josep Carreras y Fundació la Caixa.

PB-041

CARIOTIPO PRÓXIMO A TETRAPLOIDE EN LMA Y SMD. A PROPOSITO DE DOS CASOS

Sartori Francesca¹, Serra Toral Fe², Cladera Serra Antonia², Bernues Martínez Marta¹, Mascaró Riera Martín³, Durán María Antonia¹

¹Hospital Son Espases, ²Hospital Son Llatzer, ³Hospital Son Llatzer

Introducción: El cariotipo hiperdiploide masivo es aquel que presenta más de 50 cromosomas y tetraploide si presenta 92 cromosomas. Los pacientes con cariotipo hiperdiploide masivo y próximo a triploide/tetraploide constituyen un pronóstico desfavorable en LMA *de novo* y SMD y son poco frecuentes (<2%). Aparecen primariamente en enfermedades de novo, pacientes mayores y sexo masculino. La tasa de remisión es baja y se asocian a una menor supervivencia.

Métodos: Se revisan las historias clínicas y citogenética de los pacientes con SMD y LMA en los últimos 10 años en Hospital Son Espases y Hospital Son Llatzer de Palma de Mallorca. La descripción del cariotipo se realiza de acuerdo a la International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2013).

presenta infiltración por un 90% de blastos (30% de aspecto mielóide y 60% de aspecto monocitoide) compatible con leucemia aguda mielomonocítica confirmada por inmunofenotipo. FLT3- y NPM1 no mutado. Cariotipo: 91,XXYY,-7,+13,+13,-21,-21[9]/46,XY[20] (Figura 1). El paciente presentó una evolución tórpida, siendo éxito por shock séptico y fracaso multiorgánico refractario al tratamiento, a la semana del ingreso en el hospital. Caso 2: Paciente varón de 79 años con antecedente de DM2 y carcinoma vesical de alto grado ya resuelto que consulta por clínica de astenia, pérdida de peso y fiebre de 15 días de evolución diagnosticándose de Neumonía LMD con aislamiento microbiológico de *Mycoplasma pneumoniae*. En el hemograma presenta leucocitos $0,81 \times 10^9/L$ (neutrófilos absolutos $0,2 \times 10^9/L$), hemoglobina 7.7g/dL, plaquetas $28 \times 10^9/L$. En el mielograma se observan 18% de blastos mieloides, con intensos signos de displasia trilínea y en la biopsia de médula ósea, fibrosis medular reticulínica grado II compatible con Síndrome mielodisplásico tipo AREB-2 con fibrosis. Cariotipo: 89,XXYY,+Y,-2,-6,-8,-15[18]. Se observaron 2 metafases con carotipo 45,X,-Y. (Figura 2). El paciente recibió seis ciclos de azacitina sc, 7 días presentando a los 2 ciclos una respuesta parcial con reducción del número de blastos (6%) y se mantuvo en un 65% las metafases la hiperdiploidia masiva. A los 6 ciclos evoluciona a LAM (29% de blastos), con mala evolución, siendo éxito a las 3 semanas de diagnóstico de LAM por shock séptico de origen respiratorio.

Conclusiones: Añadimos dos casos más a la literatura de pacientes con SMD/LMA con cariotipos complejos próximos a tetraploides. Al igual que en las series de casos reportadas, nuestros pacientes han presentado una menor supervivencia global confirmando el mal pronóstico asociado a estas alteraciones citogenéticas.



Figura 1. Caso 1: cariotipo 91,XXYY,-7,+13,+13,-21,-21[9]/46,XY[20]

Figura 1.

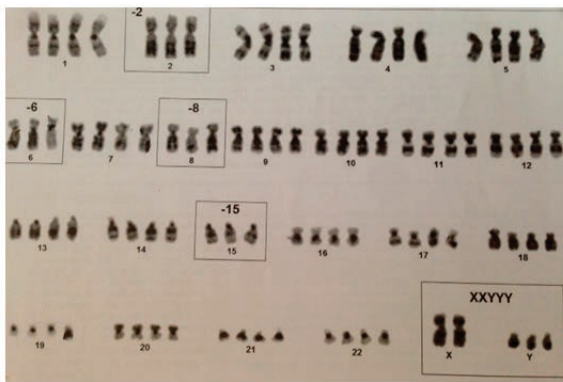


Figura 2. Caso 2: cariotipo 89,XXYY,+Y,-2,-6,-8,-15[18]

Figura 2.

Resultados: Se han encontrado 2 pacientes con cariotipo próximo a tetraploide: un SMD y una LMA. Caso 1: Paciente varón de 71 años con antecedente de EPOC leve y clínica de astenia progresiva de un mes de evolución, infecciones respiratorias no resueltas con antibio-corticoterapia y fiebre diaria de una semana de evolución. En el hemograma presenta $91,6 \times 10^9/L$ leucocitos (neutrófilos absolutos $0,4 \times 10^9/L$), hemoglobina 9.8g/dL, plaquetas $89 \times 10^9/L$ y en la morfología de sangre periférica se evidencian 81% de células inmaduras. En el mielograma

Eritropatología

PB-042

MORTALIDAD Y HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA. ANÁLISIS DE UNA COHORTE DE PACIENTES DEL REGISTRO ESPAÑOL

Salido Fiérrez Eduardo José¹, Morado Arias Marta², Ballesteros Andres Monica³, Heiniger Mazo Ana Isabel⁴, Urquía Plazaola Anunciación⁵, De La Iglesia Silvia⁶, Lemes Angelina⁶, Gonzalez Ataulfo Gonzalez⁷, Villegas Martinez Ana⁷

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, ²Hospital Universitario La Paz, ³Hospital General Universitario Gregorio Marañón, ⁴Hospital Regional Universitario de Málaga, ⁵Hospital Universitario Donostia, ⁶Hospital General Universitario Doctor Negrín, ⁷Hospital Clínico San Carlos

Introducción: La principal causa de morbimortalidad de la hemoglobiuria paroxística nocturna (HPN) es la trombosis (40-60%), sin embargo hoy día se considera una enfermedad polisistémica que puede afectar a diversos órganos como riñón, pulmón o sistema nervioso central, con una mortalidad a los 5 años del 35%. El tratamiento con eculizumab ha demostrado ser eficaz en los pacientes con HPN igualando la supervivencia a la de la población general. En diversos registros se han identificado como factores asociados a mortalidad la trombosis, la progresión a aplasia, la edad, la insuficiencia renal o la evolución clonal (SMD, leucemia aguda) entre otros. El objetivo de este estudio ha sido analizar las causas de fallecimiento en una cohorte de pacientes del Registro Español de HPN y los factores asociados a una mayor mortalidad.

Métodos: Se trata de un estudio retrospectivo de pacientes fallecidos incluidos en el Registro Español de HPN.

Tabla 1.

| Nº | Edad al diag. (años) | SG | Sexo | Subtipo | Clon (%) | COMPLICACIONES EVOLUTIVAS | | | | | | CAUSA FALLECIMIENTO |
|----|----------------------|----|------|-------------|----------|---------------------------|-------------|--------------|------------|----|---------------------|--|
| | | | | | | TRIMBOSIS | INFECCIONES | INSUF. RENAL | ECULIZUMAB | DT | SEGUNDAS NEOPLASIAS | |
| 1 | 22 | 38 | V | HPN-APLASIA | 86 | SI | SI | NO | SI | SI | NO | SEPSIS LINFOMA ALTO GRADO |
| 2 | 29 | 22 | F | HPN CLÁSICA | NO | NO | SI | NO | NO | SI | NO | SEPSIS |
| 3 | 21 | 1 | F | HPN-APLASIA | 77 | SI | SI | SI | SI | SI | NO | HEMORRAGIA |
| 4 | 25 | 2 | V | HPN CLÁSICA | 70 | NO | NO | NO | SI | SI | NO | SEPSIS |
| 5 | 19 | 34 | F | HPN CLÁSICA | NO | SI | NO | NO | NO | SI | NO | SEPSIS |
| 6 | 22 | 9 | V | HPN-APLASIA | 18 | NO | SI | NO | SI | NO | SMD | ASPERGILOSIS INVASIVA en relación a TTPH |
| 7 | 87 | 1 | F | HPN CLÁSICA | 97 | NO | NO | NO | NO | SI | NO | DESCONOCIDA MUERTE SUBITA |
| 8 | 87 | 2 | F | HPN-APLASIA | 82 | SI | NO | SI | NO | SI | NO | DESCONOCIDA |

SG: supervivencia global. DT: dependencia transfusional

Resultados: Hemos logrado obtener los datos de 8 pacientes fallecidos en España desde 1972. De ellos, 5 eran pacientes jóvenes con una edad media al diagnóstico de 23 años y los otros 2 tenían 87 años. Los diagnósticos fueron HPN clásica en 4 y HPN-aplasia en los otros 4, sin aparente relación con la edad. El tamaño medio de la clona al diagnóstico fue de 72% (en 2 casos el diagnóstico fue por test de Ham y sucrosa). La supervivencia mediana fue de 6 años (rango 1-38). Casi todos los pacientes tenían una dependencia transfusional elevada y la mitad de ellos recibieron eculizumab. Las principales complicaciones evolutivas fueron trombosis (50%) insuficiencia renal (25%), sin embargo, cabe destacar el desarrollo de infecciones en el 50% de ellos y de segundas neoplasias (un SMD y un LDGB). la principal causa de mortalidad fueron las infecciones (mas de la mitad de los casos) y una paciente falleció por hemorragia. El resto de características de la serie se reflejan en la tabla.

Conclusiones: Las trombosis y la insuficiencia renal aparecen como complicaciones evolutivas en un porcentaje esperable, sin embargo, también son frecuentes las infecciones siendo además la principal causa de mortalidad en nuestra serie. Nuestra serie de pacientes es pequeña y es preciso realizar un estudio con una serie más amplia para poder llegar a conclusiones definitivas como determinar los principales factores de riesgo asociados a mortalidad, analizar tasas estandarizadas de mortalidad o las diferencias entre pacientes tratados con eculizumab o no.

PB-043

HEMOGLOBINOPATÍA TIPO MALMÖ, LA HISTORIA DE UNA POLIGLOBULIA FAMILIAR

Lerma Verdejo Ana, Pérez de Camino Gaisse Begoña, Naya Errea Daniel, Alarcón Tomás Ana, Romera Martínez Irene, De Miguel Jiménez Carlos, Llorente González Laura, Losa Maroto María Azucena, Krsnik Castello Isabel, Bautista Carrascosa Guiomar, Navarro Mantilla Belén, Ojeda Gutiérrez Emilio, Cabrera Marín Rafael H. *Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda. Madrid*

Introducción: La poliglobulia es uno de los estudios clásicos en la hematología. En ocasiones nos enfrentamos a retos diagnósticos por todas las causas de poliglobulia secundaria que puede presentar el paciente. La importancia, a parte de las pruebas complementarias, es la historia clínica así como su historia familiar. Caso: Varón de 64 años, en estudio por poliglobulia; ex-fumador desde hace 1 año (20 cigarrillos/día). Consumidor de alcohol de forma habitual. No factores de riesgo cardiovascular. Apnea del sueño en tratamiento con CPAP. Historia de flebotomías frecuentes. En la anamnesis: Cefaleas ocasionales, no prurito acuógeno, sí episodios de flushing, rubicundez facial constante, no eritromealgia, no fenómeno de Raynaud. Se revisa historia del paciente, presenta poliglobulia documentada desde 2011. Exploración física: SatO₂:95% basal, no hallazgos relevantes. **Hemograma:** Leucocitos 4.88x10E3/microL, Neutrófilos 2.65 10E3/microL, Linfocitos 1.70 10E3/microL, Hemoglobina 18.90g/dL, Hematocrito 52.90% V.C.M 96.50 fL, Plaquetas 114.00 10E3/microL (150.0 - 400.0), Reticulocitos/microL 0.14 10E6/microL. Revisión manual de frotis: no alteraciones morfológicas relevantes. No presenta alteraciones bioquímicas y eritropoyetina 20.9 mU/ml. Estudio de ecografía abdominal: sin hallazgos significativos, así como espirometría y pruebas de difusión. Se realiza estudio de biología molecular dado la normalidad de los hallazgos, con resultado de Jak2 negativo, así como biopsia de médula: aspirado medular discretamente hiper celular con hiperplasia eritroide y megacariocítica, cilindro: cambios hiperplásicos en serie eritroide y granulocítica y sin alteraciones de la malla de reticulina. Cariotipo de la médula: normal. **Discusión:** Ante la normalidad de los resultados y la llamativa rubicundez facial así como clínica de cefalea y episodios de flushing se revisa de nuevo historia del paciente, observando ausencia de recogida de historia familiar: 2 hermanos han precisado flebotomías de repetición por poliglobulia, hijo de 36 años con hemoglobinas altas precisando sangrías y nieto que ha comenzado estudio por poliglobulia. Se inicia estudio de hemoglobinopatías, se extraen muestras y se derivan al H Clínico San Carlos de Madrid; con la sospecha de hemoglobinopatía de alta afinidad. Recibimos los siguientes.

Resultados: Mutación CAC>CAA en el codón 97 en el 2 exón del gen β en un alelo que determina el cambio de un aminoácido de histidina por glutamina en la posición FG de la cadena β codificada por el alelo mutado. Este hallazgo es concluyente con el diagnóstico de: Hemoglobinopatía Malmö [S97 (FG4) HIS>GLN; HBB:c.294 C>A], que representa una variante con la afinidad por el oxígeno aumentada. Solicitamos estudio familiar con los siguientes: Hermano: negativo. Hermano: negativo, Hijo 1º: Negativo para el estudio, Hijo 2º: Positivo para Hb tipo Malmö, Hija: Positivo para Hb tipo Malmö.

Conclusiones: El hecho de encontramos numerosas causas que pueden justificar a priori el cuadro clínico en la historia del paciente, no eximen de una entrevista rigurosa en el que analicemos su historia familiar; ya que es este caso fue determinante para solicitar el estudio de hemoglobinopatía de alta afinidad.

PB-044

ENFERMEDAD DE CELULAS FALCIFORMES Y ACV: A PROPÓSITO DE 2 CASOS PEDIÁTRICOS

Murillo Sanjuan Laura¹, Martinez Faci Cristina¹, Yus Cebrian Flor², Montañas Gracia Maria Angeles², Recasens Flores Maria Del Valle², Rodriguez-Vigil Iturrate Carmen¹

¹Servicio De Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, ²Servicio De Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Introducción: Una complicación muy grave de la enfermedad de células falciformes (ECF) es el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico. La oclusión vascular tiene un papel fundamental en su fisiopatología, aunque los mecanismos que participan en su desarrollo son múltiples y poco establecidos. Para evitar el daño en el SNC recurrente se recomiendan las transfusiones periódicas. Se presentan 2 casos de niños con ECF y

ACV graves. Caso 1: Niña de 13 años, natural de Costa de Marfil, diagnosticada de ECF (Hb S/S) a los 2 años. Intervenida de Comunicación Interauricular a los 4 años. Un mes después presenta ACV frontal y de ganglios basales izquierdos. En el episodio agudo se objetiva déficit de Proteína C (30%). Se inicia tratamiento antiagregante con AAS. Comienza hidroxiurea durante 2 meses y posteriormente régimen transfusional cada mes desde hace 3 años hasta la actualidad. A los 7 meses del inicio de esta terapia se introduce Deferasirox por sobrecarga férrica sérica (ferritina 1093, IST 58%) y hepática leve (secuencia T2*60 μ mol/gr según protocolo de Universidad de Rennes). Permanece neurológicamente estable, sin nuevos signos de focalidad ni episodios de isquemia cerebral. Caso 2: Varón originario de Ghana, diagnosticado de ECF (Hb S/S) a los 12 años. Doppler transcraneal inicial con velocidad de ACM 180cm/s. A los 13 años ACV masivo de predominio frontal derecho. Se realiza exanguinotransfusión parcial e inicia régimen transfusional hasta la actualidad. En el episodio agudo se objetiva déficit de proteína S (32,7%), asociándose tratamiento con AAS. A los 4 meses inicia tratamiento quelante con Deferasirox. En RM cerebral síndrome de moyamoya con infartos frontales crónicos y estenosis severas de las carótidas internas supraclinoideas. Se programa cirugía de reperusión cerebral vascular mediante sinangiosis pial, que se suspende por trombosis de catéter venoso central colocado previo a la cirugía. Permanece neurológicamente estable, con hemiparesia leve, sin nuevos signos de focalidad.

Conclusiones: La ECF es una enfermedad multiorgánica, con hemólisis y episodios de oclusión vascular que causan isquemia tisular y disfunción orgánica aguda y crónica, siendo uno de los órganos más gravemente afectados el SNC. La coexistencia de situaciones de trombofilia incrementan el riesgo de trombosis, manifestando desde la infancia episodios isquémicos cerebrales. En nuestra experiencia consideramos prioritario identificar estas situaciones de trombofilia lo antes posible para instaurar medidas preventivas más exhaustivas en estos pacientes.

Insuficiencia medular

PB-045

SÍNDROME ANÉMICO Y ALOINMUNIZACIÓN POSTTRANSFUSIONAL, UNA PRESENTACIÓN ATÍPICA DE MIELOFIBROSIS PRIMARIA

Caballero Ana Carolina¹, Martínez Clara¹, Saavedra Silvana¹, Ortín Rosa¹, Pratcorona Marta¹, Espinosa Iñigo², Nomdedèu Josep¹, Sierra Jorge¹

¹Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau., ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

La aloinmunización frente a antígenos del donante es uno de los riesgos de la transfusión sanguínea (TF), cuya presentación clínica puede variar entre asintomática a grave, e incluso llevar a la muerte del receptor. La mielofibrosis primaria (MFP) es el menos frecuente de los síndromes mieloproliferativos crónicos, sus manifestaciones clínicas y analíticas son variables. Los criterios diagnósticos de la clasificación WHO requieren la identificación de un marcador de clonalidad. Se presenta un caso de MFP diagnosticado en el seguimiento de un síndrome anémico con aloinmunización posttransfusional.

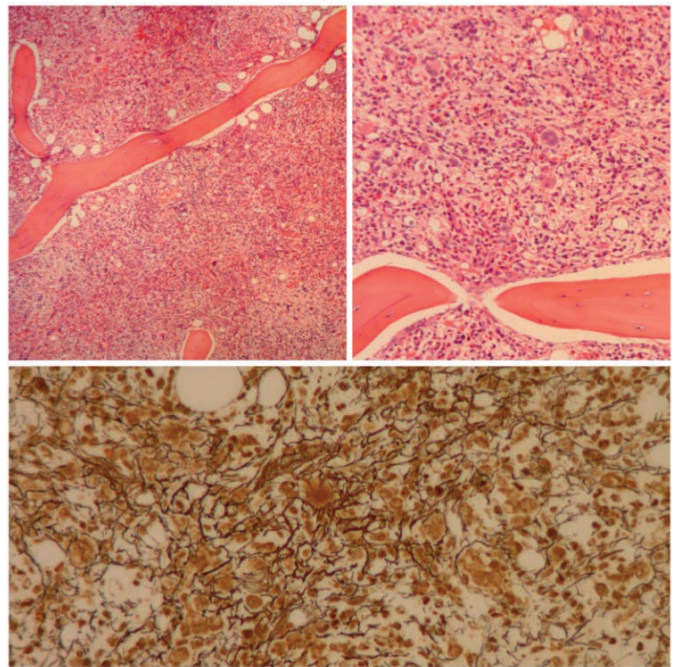


Figura 1.

Caso Clínico: Mujer de 48 años, múltipara, con antecedente de hipermenorrea, que acudió a Urgencias en octubre de 2013 por clínica de síndrome anémico con disnea y taquicardia, sin esplenomegalia. En el hemograma se constató: Hb 4g/L, Hcto 0.12L/L, plaquetas 377x10E9/L, leucocitos 4,31x10E9/L. Se indicó TF de dos concentrados de hemáties. El estudio pre-transfusional detectó: Coombs directo positivo IgG (+) con eluido positivo, identificándose anti-Jka. Se diagnosticó de reacción hemolítica retardada y se inició tratamiento corticoideo. A los 6 meses persistía anemia con reticulopenia: Hb 109g/L, reticulocitos 105x10E9/L, plaquetas 352x10E9/L, leucocitos 5,4x10E9/L, neutrófilos 3.18x10E9/L, linfocitos 1.65x10E9/L, monocitos 0.44x10E9/L. Coombs directo negativo, LDH 195UI/L (VN: 125-243) y haptoglobina 0.43g/L (VN: >0.1g/L). El metabolismo férrico y los factores de maduración fueron normales. Dado que no presentaba sintomatología asociada se mantuvo una conducta expectante, hasta noviembre 2014, cuando consultó por disnea de esfuerzo y en la analítica sanguínea se detectó: Hb 76g/L, reticulocitos 6,6x10E9/L, plaquetas 500x10E9/L, leucocitos 8,9x10E9/L, neutrófilos 6.59x10E9/L, linfocitos 2.02x10E9/L, monocitos 0.25x10E9/L. La enferma requirió soporte transfusional. Se realizó un estudio medular que objetivó una hiperplasia celular hematopoyética con desplazamiento del tejido adiposo, cúmulos de megacariocitos con anomalías morfológicas y fibrosis reticulínica MF-3 (Figura 1A y B). El estudio molecular fue ne-

gativo para las mutaciones de BCR/ABL (p190, p210), JAK2 (Val 617), MPL y CALR. La citogenética resultó normal: 46,XX [20]. Con esos datos se orientó el caso como probable síndrome mieloproliferativo inclasificable según criterios de la clasificación de la WHO 2008. Se mantuvieron controles periódicos, la paciente permaneció asintomática pero con anemia persistente: Hb 86g/L, reticulocitos $4 \times 10^9/L$, plaquetas $560 \times 10^9/L$, leucocitos $7.19 \times 10^9/L$, neutrófilos $4.52 \times 10^9/L$, linfocitos $2.4 \times 10^9/L$, monocitos $0.4 \times 10^9/L$. Por lo que en noviembre de 2015, se realizó biopsia de médula ósea contralateral, con los mismos hallazgos citológicos que el estudio previo. Mutación ASXL1: positiva. La paciente continúa sin síntomas constitucionales ni esplenomegalia, en tratamiento con eritropoyetina con excelente respuesta y sin requerimientos transfusionales. En la evaluación actual, según los criterios de la clasificación WHO 2016, se clasifica como MFP.

Conclusiones: La clasificación WHO 2016 de la MFP considera que en ausencia de mutaciones JAK2, CALR o MPL, la búsqueda de mutaciones acompañantes, en nuestro caso ASXL1, contribuye a identificar el origen clonal de la enfermedad.

Laboratorio básico y automatización en hematología

PB-046

VERIFICACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD DE LOS RESULTADOS DE TRES EQUIPOS DE COAGULACIÓN

Da Silva Cabañero Beira, Juan Garcia Patricia, García-Alcalá Hernández María, Pico Rico Lorena, Juncos Tobarra M^a Ángeles, Serrano Martinez Ana, Navarro Casado Laura, Gomez Garcia Juan Carlos

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Introducción: Los resultados que proporcionan los laboratorios clínicos deben ser exactos para que permitan una interpretación clínica correcta y para que sean comparables con resultados anteriores o posteriores y entre distintos analizadores. Una situación bastante común en los laboratorios clínicos es la existencia de diferentes analizadores que trabajan de forma simultánea determinando las mismas pruebas. El Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) ha establecido un protocolo para la verificación de resultados obtenidos por diferentes equipos dentro de un mismo laboratorio, mejorando así la comparabilidad de los resultados obtenidos en las muestras de los pacientes evitando así proporcionar datos discordantes, que puede tener una repercusión clínica importante.

Objetivos: Determinar el grado de veracidad e intercambiabilidad en los resultados de tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), medidos en equipos de coagulación <<de rutina>>(un analizador) y <<de urgencias>>(dos analizadores). Si los resultados proporcionados por los distintos analizadores no superan la desviación máxima establecida, se considera que dichos resultados son intercambiables y que los equipos comparados pueden ser considerados como un equipo virtual único, considerando a éste último como un conjunto de instrumentos que cumplen los criterios de intercambiabilidad que los capacita para su empleo de forma compartida, indistinta o alternativa, para determinar una misma magnitud biológica en un mismo paciente y el mismo tipo de muestra.

Métodos: El estudio de intercambiabilidad de resultados se realizó en dos analizadores duplicados: ACL TOP 500 analizador 1 localizado en el laboratorio de urgencias ACL TOP 500 analizador 2 localizado en el laboratorio de urgencias un tercero perteneciente al laboratorio de rutina ACL TOP 700 Parámetros de coagulación estudiados: -TP-TTPa El estudio se realizó basándonos en el protocolo del CLSI, documento EP31-A-IR. Dicho protocolo proporciona un método para verificar la comparabilidad de resultados de laboratorio en diferentes situaciones, entre ellas aquellos resultados obtenidos por diferentes sistemas de medida. Este protocolo establece el número de replicados que se deben realizar en función del número de instrumentos a comparar y los coeficientes de variación de los equipos. La intercambiabilidad entre instrumentos se establece calculando las medias de las diferencias, expresada en forma absoluta o relativa y comparándola con la desviación admisible, habiendo establecido como criterio de aceptación los datos de especificaciones de calidad basados en la variación biológica publicada por la comisión de Calidad Analítica de la SEQC en 2014.

Resultados: Consideramos que los resultados son intercambiables ya que no superaron la desviación máxima establecida en las determinaciones realizadas en el estudio.

Conclusiones: Existe una excelente concordancia y correlación entre ambos métodos evaluados considerando los diferentes equipos como un equipo virtual único lo cual verifica que los resultados obtenidos sean intercambiables e indistinguibles desde el punto de vista clínico.

PB-047

ENFERMEDAD DE GAUCHER: PROCESO DIAGNÓSTICO

Raposo Puglia José Ángel, Blázquez Goñi Cristina, Verdugo Cabeza de Vaca María Victoria, Ordóñez Vahí Sofía, Romero Gallardo Remedios, Hermosín Ramos Lourdes

Hospital SAS Jerez de la Frontera

Introducción: Las histiocitosis tesarismóticas conforman un grupo de enfermedades lisosomales por depósito poco frecuentes, siendo la enfermedad de Gaucher (EG) la que con mayor frecuencia se presenta en la clínica hematológica (visceromegalias, citopenias, infiltración medular). Debida a la deficiencia de la enzima b-glucosidasa ácida (GBA) y

con herencia autosómica recesiva, puede no expresar síntomas hasta edades avanzadas o cursar desde la infancia con clínica, describiéndose 3 fenotipos en función de si afecta al Sistema Nervioso Central (tipo I) o no (II y III). El examen citológico, un método simple y asequible, resulta muy valioso para establecer el diagnóstico genérico.

Métodos: Niña de 8 años, sin antecedentes de interés salvo episodio de púrpura de Schönlein-Henoch a los 4 años. Padres y una hermana sanos. Acude a consulta de hematología pediátrica el 11/3/16, derivada de urgencias, para valoración de trombopenia objetivada en estudio solicitado por su médico ante cuadro de cefaleas, hematomas ante traumatismos leves, epistaxis de repetición, sudoración nocturna y dolores articulares en miembros inferiores de un mes de evolución. No pérdida de peso. Poco apetito. No antecedente infeccioso ni de vacunación reciente. En la exploración destacaba esplenomegalia de 1 través de dedo bajo arco costal y hematomas en miembros inferiores <1cm. Hemograma: Leucocitos 7.44 (N 4.12, L 2.75, M 0.36) $\times 10^9/L$, Hemoglobina 119g/L, Plaquetas $61 \times 10^9/L$ (Morfología: no elementos inmaduros. Inmunofenotipo normal). Coagulación: TTPa (r) 1.34; TP (r) 1.19. Bioquímica general, enzimática, ionograma, lípidos, PCR y metabolismo del hierro anodinos. Ante los resultados confirmados, se amplía analítica para estudio de trombopenia, se solicita ecografía abdominal y decidimos realizar Punción aspiración de Médula ósea (PAMO) y biopsia medular.

pequeño núcleo excéntrico, en ocasiones binucleadas. Series megacariocítica, linfoplasmocítica, mieloide y roja bien representadas, con todos los estadios madurativos. Blastos 0.6% (no bastones ni astillas). Citoquímicas: positivo intenso para F. Ácidas tartrato resistentes, PAS + débil. Negro sudán y α -naftil-acetato-esterasa + muy débiles. *Se adjuntan imágenes.* Exploración neurológica, EEG, audiometría, EKG normales. Serie ósea: leve escoliosis. Costilla cervical derecha. Actividad GBA leucocitaria disminuida y Quitotriosidasa muy elevada, iniciando tratamiento con Imiglucerasa.

Conclusiones: Aunque es poco frecuente, ante trombopenia moderada debemos realizar una buena anamnesis y exploración contemplando la EG. Los hallazgos citológicos son muy característicos, pero es indispensable determinar la actividad enzimática de la GBA y, resulta necesario, el estudio genético de mutaciones. Es aconsejable la determinación de biomarcadores y realización de pruebas de imagen al diagnóstico para evaluar la situación basal y grado de afectación, de cara a la instauración de tratamiento sustitutivo o sintomático, así como el estudio de familiares en primer grado.

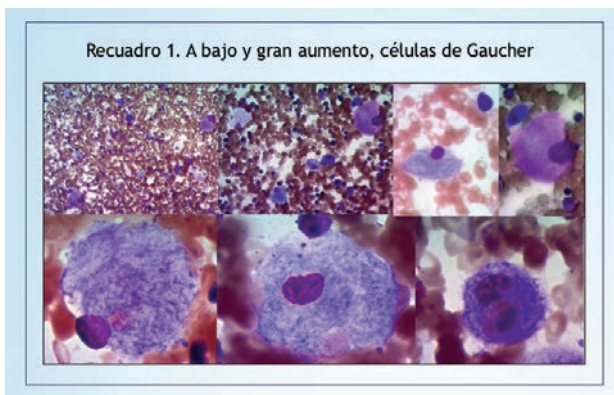


Figura 1.

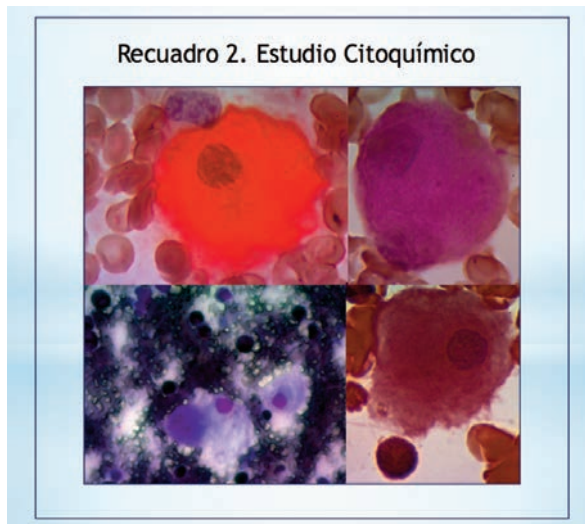


Figura 2.

Resultados: Ecografía: esplenomegalia de 12.5cm de diámetro interpar y hepatomegalia homogénea sin LOEs. Analítica: coagulación normal salvo FXII 53%. Negativos o en rango: Ac. Lúpico, Coombs directo, Factor reumatoide, Ac úrico, vit.B12, fólico, cobre, ceruloplasmina, LDH, inmunoglobulinas, complemento y serologías. Haptoglobina 20.9mg/dl, TSH 9.17mUI/ml (T4 normal). ANA + patrón homogéneo título 1/320. Medulograma: normocelular a bajo aumento. Gran cantidad de células teasaurismáticas. Con objetivo de inmersión, células de Gaucher; citoplasma amplio, distintos estadios evolutivos según la cuantía de cerebrósido almacenado (de basófilo a pergaminado, reticulado) con

Leucemias agudas

PB-048

CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS Y PRONÓSTICO EN LMA EN MAYORES DE 70 AÑOS. EXPERIENCIA EN UN SOLO HOSPITAL EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS

Claver Natàlia¹, Muñoz Luz¹, Perea Granada¹, Colomina Maribel¹, Baena Neus¹, Piernas Sònia²

¹Servicio de Laboratorio, Hospital Universitari Parc Taulí, ²Servicio de Hematología, Hospital Universitari Parc Taulí

Introducción: La edad es uno de los factores de peor pronóstico en la LMA, ya que se asocia con otros factores pronóstico adverso y a mala respuesta al tratamiento (tto). La mejor opción terapéutica en estos pacientes (pts) todavía no está definida. Hemos revisado las LMA >70 años diagnosticadas en nuestro centro en los últimos 5 años y descrito sus características biológicas y su evolución.

Métodos: Análisis retrospectivo de las LMA >70 años a partir de la revisión de estudios medulares realizados entre 2011 y 2015. En todos los casos se realizó citogenética y en 7 estudio molecular (NPM1 y FLT3). El tto se decidió según edad, estado general, comorbilidades y factores pronóstico: soporte (n=15), quimioterapia (QT) paliativa (n=4), hipometilantes (n=11) y QT semi-intensiva (esquema CETLAM11LMA70 para pts>70años) (n=7).

Resultados: Se diagnosticaron 39 casos con una media de edad de 79 años (rango: 70-91). Seis pts tenían una alteración citogenética-molecular recurrente (2 promielocíticas, 4 con NPM1+); 15 relacionadas con mielodisplasia; 2 relacionadas con tto quimio/radioterápico; 14 no clasificables en otras categorías según la OMS y 2 fueron inclasificables por falta de celularidad en el aspirado. El 59% presentaron leucopenia y un 11% leucocitosis >50.000/L. El 31% no tenían blastos en sangre periférica; en médula el 72% tenían una cifra de blastos >30%. La citogenética fue normal en el 51%; de éstos 4 eran NPM1+FLT3-. Según estudio citogenético-molecular, 15% eran de buen pronóstico (BP), 57% de pronóstico intermedio (PI) y 28% de mal pronóstico (MP). La supervivencia global (SG) fue de 6,1 meses (m). En los pts de MP (leucocitosis >50.000/L, antecedentes de mielodisplasia, citogenética desfavorable) fue de 2,9 m y en los de BP (promielocíticas, NPM1+/FLT3-) 16,3 m. Según tto (exclusión promielocíticas) los 19 pts con tto soporte o paliativo tuvieron una SG media de 3,2 m (0-14) y los 18 con QT semi-intensiva o hipometilantes de 6,4 m (0-27). Las NPM1+FLT3- se trataron con QT semi-intensiva con una SG media de 9,8 m (0-27). De los 21 pts de MP 9 recibieron hipometilantes y la SG media fue de 3 m (0-12) y 3 QT paliativa con SG de 3 m (0-6). De los 5 pts de PI tratados con QT semi-intensiva (n=3) lograron RC en 1 mes y con hipometilantes (n=2) en 5,5 meses pero su SG fue menor (4,3 m respecto 16,5 m respectivamente).

Conclusiones: En los pts con LMA >70 años son frecuentes las LMA relacionadas con mielodisplasia (38%) y con citogenética desfavorable (28%), tal y como está descrito en la literatura. Aunque el número de pts es pequeño, parece que los pts de PI se beneficiarían más del tto con hipometilantes, mientras que este tto no aumenta la SG en los pts de MP. Son necesarios estudios con un mayor número de pts para poder determinar cual es el mejor esquema de tto.

PB-049

ASILMIENTOS EN HEMOCULTIVOS EN LA UNIDAD DE HOSPITALIZACIÓN DE HEMATOLOGÍA. ESTUDIO DESCRIPTIVO

Calviño Suárez Michael¹, Lavilla Rubira Esperanza¹, Alonso Garcia Pilar¹, Varela Pérez Mercedes¹, Lorenzo Vizcaya Alvaro¹, López González Lucía¹, Vázquez Fernández Rubén¹, Fontanes Trabazo Emilia¹, Sánchez Sánchez María José¹, Ferrero Díaz Sara¹, Cobas Freire Angeles¹, García Iglesias Lorena², Arias Sampedro Jesús¹

¹HULA, ²CHUAC

Introducción: Las bacteriemias siguen son una causa importante de morbimortalidad en los pacientes hematológicos. Los gérmenes aislados varían a lo largo del tiempo, según el centro y la presencia de determinados factores de riesgo (catéteres venoso centrales (CVC), neutropenia...). El conocimiento de los resultados propios ayuda a establecer la política antimicrobiana adecuada.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de los hemocultivos (HC) extraídos durante los años 2011-2014 en pacientes ingresados en la Unidad de Hospitalización de Hematología del Hospital Lucus Augusti. Este es un hospital general universitario de 716 camas, de referencia para una población de 346.000 habitantes. Se trata toda la patología hematológica habitual excepto trasplante alogénico. No se realiza profilaxis antibacteriana, pero sí antifúngica en pacientes de riesgo, y el cefepime es la antibioterapia de primera línea en neutropenia febril. Se revisaron n las historias clínicas y se analizaron n características demográficas, gérmenes aislados y relación con factores asociados: portador de CVC, antibioterapia previa y neutropenia. Este análisis se compara con estudios previos similares.

Resultados: Se extrajeron un total de 1.768 HC (2/3 muestras/HC) a 479 pacientes (edad media 66,99 años, 45,72% mujeres). Un 23,33% de los HC fueron positivos (412/1766); de ellos, el 20,15% extraídos a pacientes con antibioterapia. El 45,2% de los HC se extraen a pacientes portadores de CVC. La neutropenia <0.5x10⁹/l aumentó el rendimiento de los HC, siendo estos positivos en el 30,58% de los pacientes neutropénicos frente al 15,46% de los pacientes con >0.5x10⁹/l. Gérmenes aislados (%):

Tabla 1.

| | 2011-2014 | 2001-2003 | 1996-1997 | 1988-1991 |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Bacterias G+ | 74,3 | 63 | 57,1 | 40,8 |
| <i>Stap. Coagulasa negativo y epidermidis</i> | 54,0 | 29,6 | | 12,2 |
| <i>Staph. Aureus</i> | 4,9 | 5,8 | 2,8 | 17,3 |
| <i>Enterococcus</i> | 7,0 | 11,5 | | |
| <i>Streptococcus</i> | 4,7 | 2,7 | 7,5 | 4,0 |
| Bacterias G- | 22,7 | 28,3 | 36,4 | 51,0 |
| <i>E. Coli</i> | 9,9 | 9,3 | 9,3 | 21,4 |
| <i>Pseudomona</i> | 3,4 | 5,8 | 2,8 | 9,2 |
| Hongos | 3,2 | 8,7 | 6,5 | 8,2 |

El 17,5% de los HC positivos lo fueron para flora polimicrobiana; y el 2,72% fueron contaminaciones. Los gérmenes multiresistentes (SAMR, BGN productores de BLEE) fueron muy escasos (datos no mostrados).

Conclusiones: Aunque el rendimiento de los HC en su conjunto no es muy elevado (23,33%), menor a períodos anteriores (30%), influido en gran parte por la antibioterapia previa, la presencia de CVC y neutropenia severa eleva el porcentaje de aislamientos. En cuanto a los gérmenes aislados, continúan siendo más frecuentes los Gram +, en relación con los CVC, destacando la alta frecuencia de aislamientos polimicrobianos (17,5%), la disminución de candidemias, probablemente por la instauración de profilaxis antifúngica, y la baja tasa de resistencias.

PB-050

TRATAMIENTO CON DECITABINA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA. EXPERIENCIA EN CUATRO CENTROS

Sarrate Garcia Edurne¹, Vives Polo Susana¹, Virgili Correas Lluís¹, Carro Arostegui Itziar², Anan Sangerman Montserrat³, Coll Jordà Rosa³, Do nascimiento Ferreira Janilson⁴, Escoda Teigell Lourdes⁴, López Viaplana Laia, Torrent Catarineu Anna, Ayats Blanch Júlia, Triguero Moreno Ana, Abril Sabater Laura, Linares Alberich Mònica, Maluquer Artigal Clara, Sureda Balari Anna, Gallardo Giralt David³, Sarrà Escarre Josep⁴, Ribera Santasusana Josep-Maria

¹Servicio de Hematología Clínica, ICO-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona., ²Servicio de Hematología Clínica, ICO-Hospital Duran i Reynals, Hospitalet., ³Servicio de Hematología Clínica ICO-Hospital Josep Trueta, Girona, ⁴Servicio de Hematología Clínica, ICO-Hospital Joan XXIII, Tarragona

Introducción: Las opciones terapéuticas en pacientes de edad avanzada con leucemia aguda mieloblástica (LAM) son limitadas. Los fármacos disponibles son tóxicos y poco eficaces por lo que el tratamiento de estos pacientes supone un reto. Decitabina ha sido aprobada en primera línea para pacientes >65 años con LAM no candidatos a tratamiento intensivo. El objetivo de este estudio fue analizar de forma retrospectiva la experiencia de los pacientes tratados con Decitabina en 4 centros.

Métodos: Entre noviembre de 2014 y junio de 2016, 11 pacientes >65 años diagnosticados de LAM fueron tratados con Decitabina (20mg/m²

intravenosa durante 5 días consecutivos, ciclos de 28 días) en régimen ambulatorio. Siete pacientes (63,6%) recibieron Decitabina en primera línea y 4 (36,3%) en segunda línea, en régimen de uso compasivo.

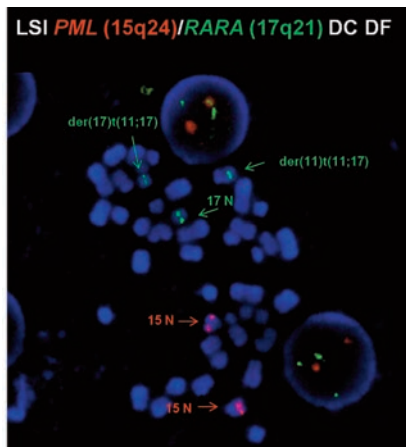


Figura 1.

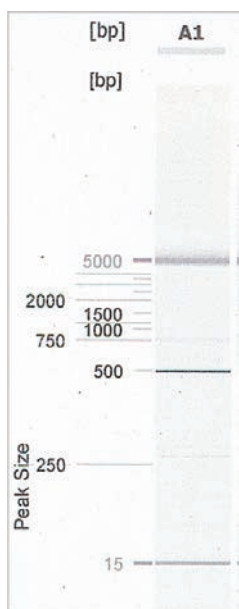


Figura 1.

Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas, biológicas y de la LAM al inicio del tratamiento

| | | Mediana [extremos] |
|----------------------------------|---|--------------------------------|
| Hemoglobina (g/L) | | 89 [58;124] |
| Leucocitos (x10 ⁹ /L) | | 2,5 [1;1,28] |
| Plaquetas (x10 ⁹ /L) | | 70 [10;268] |
| Blastos en médula ósea (%) | | 44 [15;97] |
| LDH (U/L) | | 187,5 [107;801] |
| | | Número de pacientes (%) |
| ECOG score | 0 | 7 (63,6) |
| | 1 | 3 (27) |
| | 2 | 1 (9) |
| | 3-4 | 0 (0) |
| Hepatomegalia | | 0 (0) |
| Esplenomegalia | | 0 (0) |
| Insuficiencia renal | | 1 (9) |
| Infección activa | | 2 (18) |
| Clasificación de la OMS | LAM monocítica/monoblástica | 3 (27) |
| | LAM con cambios relacionados con la displasia | 4 (36) |
| | LAM mínimamente diferenciada | 1 (9) |
| | LAM NPM 1 | 1 (9) |
| | LAM sin maduración | 2 (18) |
| Cariotipo según MRC | Riesgo intermedio | 9 (81) |
| | Alto riesgo | 2 (18) |

LDH: lactato deshidrogenasa. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. OMS: Organización Mundial de la Salud. MRC: Medical Research Council.

Resultados: Diez pacientes fueron diagnosticados de LAM de novo (90,9%) y 1 de LAM secundaria a LMMC. Edad mediana 72 años [66;77],

7 varones (63,6%). Las características clínicas y biológicas de los pacientes así como las características de las LAM se resumen en la Tabla 1. La mediana de ciclos administrados por paciente fue de 7 [3;13]. En 10 de los 11 pacientes se efectuó una evaluación medular. En 2 pacientes (20%) se obtuvo remisión completa, en 5 (50%) respuesta parcial, en 2 (20%) enfermedad estable y en 1 (10%) progresión. El ciclo en el que se obtuvo la mejor respuesta fue: C1 en 2 pacientes (18%), C2 en 1 (9%), C4 en 5 (46%) y C6 en 1 (9%). Con una mediana de seguimiento de 7,3 meses [2,2;13,7] la supervivencia global (SG) a los 6 meses (IC 95%) fue del 74% (58%; 90%) y la mediana de SG de 13 meses [4,8-21,2]. La mediana de días de neutropenia (<1x10⁹/L) y trombocitopenia (<20x10⁹/L) por ciclo fue de 13 [0;28] y 0 días [0;28], respectivamente. Del total de ciclos administrados (77), en 5 (6,49%) se precisó ingreso hospitalario (mediana de días de ingreso 6 [2;15]).

Conclusiones: En pacientes >65 años con LAM se consigue respuesta a Decitabina en una proporción alta, generalmente dentro los primeros 4 ciclos y con escasa toxicidad. Sin embargo, la duración de la respuesta es corta.

Financiado en parte con la beca PI10/01417 del Fondo de Investigaciones Sanitarias, RD12/0036/0029 de RTICC, Institut Carlos III, 2014SGR225 (GRE), Generalitat de Catalunya, y una ayuda de la Fundación "La Caixa".

PB-051

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA VARIANTE (ZBTB16-RARA): A PROPÓSITO DE UN CASO

Ortiz-Maldonado Valentín, Dlouhy Iván, Rivas Alfredo, Mozas Pablo¹, Magnano Laura, Costa Dolors, Colomer Dolors, Aymerich Marta, Rozman María, Esteve Jordi

Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: La leucemia promielocítica aguda (LPA) es, desde el descubrimiento del mecanismo patogénico del gen de fusión PML-RARA y el inicio de los tratamientos basados en retinoides, la leucemia aguda con mejor pronóstico, con una tasa de respuestas completas superior al 90% con el régimen de inducción basado en antraciclinas y ATRA. Si bien el 98% de las LPA presentan dicho reordenamiento, existe un hallazgo creciente de reordenamientos variantes que pueden diferir de dicho pronóstico. Aquí presentamos un caso de un paciente diagnosticado de una LPA variante ZBTB16-RARA.

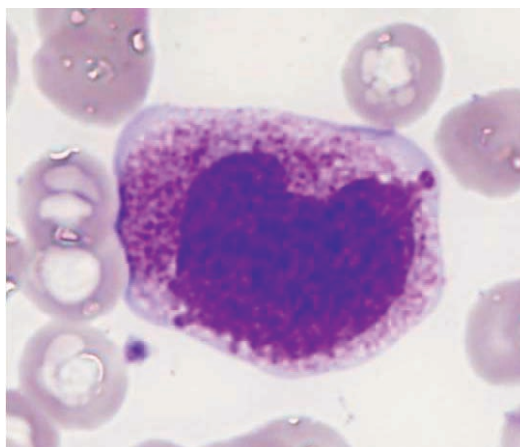


Figura 1.

Métodos: Un paciente de 40 años, sin antecedentes médicos de interés, consultó por cuadro de equimosis espontáneas generalizadas y hematuria. En el hemograma destacaba una plaquetopenia leve (96x10⁹/L), junto a un recuento leucocitario normal (9,67x10⁹/L). En la bioquímica, presentaba un aumento de la LDH (1181 UI/L), y en la hemostasia una coagulopatía representada por un TP disminuido (53%), un consumo de fibrinógeno (0,6 g/L) y presencia de productos de degradación de fibrinógeno. La extensión de sangre periférica mostró un 14% de promielocitos atípicos (figura 1), con un posterior aspirado de médula ósea (AMO) con infiltración por un 91% de células similares. El inmunofenotipo (IF) del AMO presentó un patrón característico de LPA: CD34-, CD45+/-, HLA DR-, CD117+, CD13+, CD33+ + +, MPO+ + +, CD11b-, CD15- y CD66-. Se realizó una inmunocitofluorescencia anti PLM con un resultado macrogranular normal. Posteriormente se realizó un FISH en metafase para PML-RARA, que

no mostró reordenamiento de la *PML*, pero sí del *RARA*, concretamente en la región 11q23 (figura 2), por lo que, ante la sospecha de posible implicación del gen *ZBTB16* (11q23.3) se realizó una RT-PCR para *ZBTB16-RARA* t(11;17)(q23;q21), que resultó positiva (figura 3).

Resultados: Ante el diagnóstico de LPA variante *ZBTB16-RARA* t(11;17)(q23;q21) se inició tratamiento mediante régimen de inducción para leucemia mieloide aguda [LMA] (idarrubicina + citarabina) y ATRA a dosis de LPA clásica, con lo que consiguió una respuesta completa morfológica, con normalización del IF y de las alteraciones en hemograma, bioquímica y hemostasia. La respuesta fue mantenida luego de las dos primeras intensificaciones con altas dosis de Ara-C, por lo cual actualmente se encuentra pendiente de consolidación mediante alotrasplante de progenitores hematopoyéticos.

Conclusiones: Si bien el 99% de las LPA (donde *RARA* se reordena con *PML*, *NPM*, *SuMA*, *PRKAR1a*, *FIP1L1*, *BCOR1*, *OBFC2A*, *TBLR1* y *IRF2BP2*) presentan alta sensibilidad al ATRA y responderían adecuadamente al tratamiento basado en retinoides de la LPA clásica, aquellas en las que se reordena con *ZBTB16*, *STAT5b* y *GTF2I* no responden adecuadamente al mismo y son tratadas como LMA no especificada. Si bien los casos descritos hasta la fecha son orientativos a cerca de qué estrategia terapéutica se debería seguir con cada variante, no existen hasta el momento series suficientemente grandes como para obtener resultados estadísticamente significativos, por lo que es necesario un esfuerzo para unificar en un registro todos los casos de LPA variantes que se diagnostiquen.

PB-052

EXPERIENCIA CON PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA FLAG-IDA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Goyanes Martín María Isabel, Canales Albendea Miguel Ángel, López de la Guía Ana, Fabra Urdiola Marta, Meijón Ortigueira María del Mar, Martínez Velandia Angélica, Humala Barbier Karem, Gómez Prieto Pilar, Morado Arias Marta, Jiménez Yuste Víctor

Hospital Universitario La Paz

Introducción: Los pacientes con leucemia aguda refractaria o en recaída han recibido clásicamente el esquema de quimioterapia de rescate llamado FLAGIDA (Fludarabina 30mg/m², Idarrubicina 12mg/m² y Citarabina 2g/m² días).

Métodos: Se analizaron los pacientes que han recibido protocolo FLAG-IDA entre los años 2008-2015, ambos inclusive, según programa informático de prescripción del Hospital U. La Paz (Farmix®), con diagnóstico de LAM.

Resultados: Desde enero de 2008 hasta diciembre de 2015 han recibido tratamiento según dicho esquema 50 pacientes, con una edad media de 53,89 años. Según el diagnóstico previo un 38% correspondieron a tratamiento de inducción de LAM secundaria (14 a síndrome mielodisplásico, 3 a síndrome mieloproliferativo crónico y 2 relacionado con la terapia previa), 32% a recaída de LAM, 16% a LAM refractaria y 14% (7) fueron tratamiento de reinducción (2ª línea) de LAM. En cuanto a la respuesta al tratamiento, 28% (14) de los pacientes no fueron evaluados por fallecimiento precoz tras la administración del tratamiento, en 32% (16) no hubo respuesta al tratamiento (más de 5% de blastos en médula ósea por citología), 20% (10) presentaron remisión citológica (RC) con EMR por citometría de flujo >0,1% y 20% RC con EMR negativa. Encontramos una supervivencia global media de 273,57 días. La mortalidad a 30 días (tras la administración) fue del 20% (10).

Conclusiones: Revisada la literatura observamos unos resultados similares en la tasa de respuestas al tratamiento y tasa de supervivencia global, si bien parece haber una mayor mortalidad a 30 días, que puede ser debida al tipo de pacientes tratados.

PB-053

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA DE NOVO VS LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA SECUNDARIA REGISTRO EN NUESTRO CENTRO

Rodríguez Hidalgo Andrea, Daza Pozo Sonia, Moreno Ramirez Sara, Rollón Simón Noelia, Botón Contreras Esther, Román Barbero Alejandro, Alonso Aldama Izaskun, Rodríguez Pérez Álvaro, Pérez Rodríguez Guillermo, Gómez Roncero María Isabel, Casado Montero Felipe, Toledo Ruiz María Carmen, De Diego Vázquez Elisa, Algara

Patrocinio, Mateo María Soledad, Cuesta Tovar Jorge

Hospital Virgen De La Salud. Toledo

Introducción: La leucemia promielocítica aguda (LPA) se caracteriza biológicamente por la presencia de la t(15;17)(q22;q12) y su correspondiente reordenamiento molecular *PML/RARA*. Su frecuencia se estima en el 10% de todas las leucemias mieloides agudas (LMA) según la OMS. La LPA secundaria (LPAs) es un subtipo poco frecuente, es más habitual en pacientes que han recibido previamente tratamiento con inhibidores de la topoisomerasa II y agentes alquilantes.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo desde 1 Enero/11 hasta el 30 Mayo/16 de los pacientes diagnosticados de LPA en nuestro centro, analizando la incidencia de LPA de novo vs LPAs, edad, tratamiento previo recibido, supervivencia.

Resultados: A lo largo de estos cinco años y medio hemos diagnosticado un total de 128 LMA, de las cuales 26 eran LPA de novo y 3 LPAs. La mediana de edad al diagnóstico de las LPA de novo fue 43.5 años (15 hombres, 9 mujeres), 2 pacientes presentaban anomalías añadidas a la característica t(15;17): 1 paciente del(7) y el otro 49XXY +8; +13. La mediana de edad de las LPAs fue de 56 años (1 hombre, 2 mujeres). Las neoplasias previas eran: 2 neoplasias de mama (una de ellas presentó una recidiva en la mama contralateral 18 años después del primer diagnóstico) y un carcinoma epidermoide del seno piriforme con recidiva a los cinco años. La mediana de edad al diagnóstico de la primera neoplasia fue de 54 años. La neoplasia de mama con recidiva contralateral en el primer diagnóstico fue tratada únicamente con cirugía y en la recidiva se trató con agente alquilante (carboplatino) y antimicrotúbulo (docetaxel), la misma terapia se utilizó en el carcinoma del seno piriforme. En la recidiva de este último se administró un anticuerpo monoclonal junto con un taxol. La otra neoplasia de mama se trató con agente alquilante (ciclofosfamida) y antraciclina (epirubicina). La mediana de tiempo entre el tratamiento recibido en la primera neoplasia y el diagnóstico de la LPAs fue 56.8 meses. En las LPAs además de la translocación típica, una paciente presentaba del(7) al diagnóstico. Según el score descrito por Sanz et al 2 pacientes eran de riesgo intermedio y 1 paciente de alto riesgo que además presentaba coagulopatía al diagnóstico. El paciente de alto riesgo falleció a los pocos días del diagnóstico como consecuencia de una hemorragia intracraneal espontánea. Las otras dos pacientes recibieron el tratamiento según el esquema PETHEMA, ambas alcanzaron remisión completa; una de ellas está actualmente recibiendo el tratamiento de mantenimiento y la otra la segunda consolidación.

Conclusiones: La LPA de novo es el subtipo más frecuente en nuestra serie, representa el 20% de todas las LMA diagnosticadas, mientras que la LPAs sólo constituye el 2%. La mediana de edad al diagnóstico es superior en las LPAs (56 vs 43.5). Parece que la incidencia de las LPAs está en aumento, ya que los tres pacientes han sido diagnosticados en el último año. Las LPAs tienen una respuesta al tratamiento similar al de las LPA de novo, aunque el período de seguimiento en nuestra serie es muy corto.

PB-054

PRONÓSTICO DE PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA AGUDA INGRESADOS EN CUIDADOS INTENSIVOS

Lopes Marta Sofia, Seabra Patrícia, Mota Alexandra, Xavier Luciana, Casais Cláudia, Gonçalves Cristina, Pinho Luciana, Regadas Luísa, Cabral Renata, Coutinho Jorge

Servicio de Hematología Clínica - Centro Hospitalar de Porto

Introducción: Los pacientes con leucemia aguda tienen elevado riesgo de infecciones graves durante el tratamiento, algunos con necesidad de ingreso en cuidados intensivos (UCI). El objetivo de este trabajo ha sido evaluar el pronóstico de los enfermos que fueran tratados con quimioterapia (QT) y admitidos en UCI.

Métodos: Análisis retrospectivo de enfermos adultos con leucemia aguda que han realizado QT con intención curativa y han sido ingresados en la UCI de un centro, desde agosto de 2007 a abril de 2016. Los datos, analizados con el programa *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS), incluyen: características de los enfermos, tipo de leucemia, motivo de ingreso, grado de neutropenia y trombocitopenia, día de ciclo de QT al ingreso en UCI, tiempo de ingreso en los servicios y de soporte que han necesitado en UCI. Realizado análisis de la supervivencia por Kaplan-Meier y testada con Long-Rank entre los grupos de ingresados y no ingresados en UCI.

Resultados: De un total de 81 enfermos, 16 (19,8%) han sido admitidos en UCI. Estos presentaban edad mediana 46,3 años (20-64) y 13 (81,3%) eran del sexo masculino. Once (68,8%) pacientes tenían leucemia mieloblástica, de los cuales 5 leucemia promielocítica y 5 (31,3%) tenían leucemia linfoblástica. Once enfermos admitidos estaban en QT de inducción (6 ingresados en los primeros 20 días de tratamiento) y 5 fueran admitidos en QT de consolidación. El motivo de ingreso en 10 pacientes (62,5%) fue por choque séptico (6 murieran) y 2 (12,5%) por síndrome de diferenciación (uno falleció). Al ingreso en UCI, 11 (68,8%) tenían neutropenia grave ($<0,5 \times 10^3/uL$) y 10 pacientes (62,5%) trombocitopenia grave ($<20 \times 10^3/uL$). En la UCI, 12 enfermos (75%) han necesitado ventilación, 10 ventilación invasiva durante una mediana 7,8 días (1-19) y 2 sólo de ventilación no invasiva. El soporte con aminas fue necesitado en 12 enfermos (75%) durante una mediana de 6,67 días (1-16). Diez enfermos (62,5%) fallecieron, estos han permanecido una mediana de 8,5 días (2-46) ingresados en el servicio de hematología antes de UCI y una mediana de 4 días (1-19) ingresados en UCI. De los que supervivieran, la mediana de ingreso pre-UCI fue 11,5 días (1-30) y la mediana de días de ingreso en UCI 14,5 (5-73). No ha sido observada diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia a los 5 años entre los enfermos ingresados en UCI y los no ingresados (teste Log-Rank $p=0,072$).

Conclusiones: Se ha observado una elevada mortalidad entre los ingresados en UCI, sin embargo, la supervivencia a largo plazo (5 años) ha sido similar a los que no han necesitado de ingreso en UCI. En la literatura, hay autores que defienden que un ingreso más temprano puede mejorar el pronóstico de estos pacientes, lo que no hemos observado en este análisis, pero se trata de una muestra estadísticamente poco significativa.

PB-055

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA PML/RARA NEGATIVA

Serrano Martínez Ana, Picó Rico Lorena, Palacios Torres Cynthia, García-Alcalá Hernández María, García Fernández Francisco Javier, Algarra Algarra Jesús Lorenzo, Da Silva Cabañero Beira, Gómez García Juan Carlos

Hospital General Universitario de Albacete

Objetivos: Revisión de la bibliografía disponible y de las características de la leucemia mielóide aguda con translocaciones de RARa variantes así como su curso evolutivo, pronóstico y la actitud más adecuada a seguir.

Métodos: Revisión bibliográfica de las series de casos publicados a partir de un caso clínico de reciente diagnóstico en nuestro centro. Caso clínico: Varón 87 estudiado en medicina interna por deterioro del estado general, anemia y lesiones cutáneas. Como antecedentes destacaba HTA, DM tipo II y cáncer de próstata tratado con RT hacía 10 años. En las pruebas analíticas de sangre periférica destacaba una ligera insuficiencia renal, LDH: 721 UI/L y en el hemograma: hemoglobina de 9g/dL, 118000/mcl plaquetas y 37580/mcl leucocitos. En la extensión de sangre periférica se observaban un 58% de promielocitos atípicos. El aspirado de médula ósea era muy hiper celular y mostraba un infiltrado monomorfo de promielocitos atípicos con cuerpos Phi y tinción para MPO intensamente positiva. En la CMF el 84% de células expresaban CD45+/ CD117++/ cMPO++/ CD13+d/ CD33+/ CD34-/ HLA-DR- / CD11c-/ y cCD79-. La biopsia cutánea concluyó infiltración leucémica. Siendo compatible con leucemia promielocítica aguda LMA-M3 de la FAB comenzó tratamiento según esquema AIDA. La citogenética mostró un cariotipo normal. FISH t(15;17) (PML/RARa) indetectable y PCR negativa, FISH (11q23) gen MLL indetectable y PCR gen c-kit negativo (diagnóstico diferencial con leucemia de basófilos y mastocitosis). En la reevaluación en el día +28 de la inducción se observó refractariedad al tratamiento con deterioro progresivo, falleciendo sin completar estudio genético.

Resultados: Aproximadamente en un 10% de los casos diagnosticados por morfología de LMA-M3 no se detecta la t(15;17). Estos casos pueden dividirse en: Casos con anomalías genéticas complejas y cripticas donde no se detecta la translocación en la citogenética de rutina pero si se detecta PML/RARA en estudios moleculares. LMA con una translocación RARA variante; Morfológicamente similares pero YA NO SE CONSIDERA LPA por la WHO. Incluye LMA con translocaciones que involucran RARA y otros genes distintos a PML. Actualmente están reconocidas en la clasificación de la OMS: PLZF-RARa, NPM1-RARa, NUMA-RARa, STAT5-RARa. En algunos casos se han encontrado reordenamientos en el locus de RAR, pero aun no se ha encontrado su compañero de fusión y en otras investigaciones han encontrado casos

morfológica e inmunofenotípicamente diagnósticos de LPA pero sin reordenamiento RAR en los que probablemente esté involucrado con una mutación criptica o mecanismos epigenéticos.

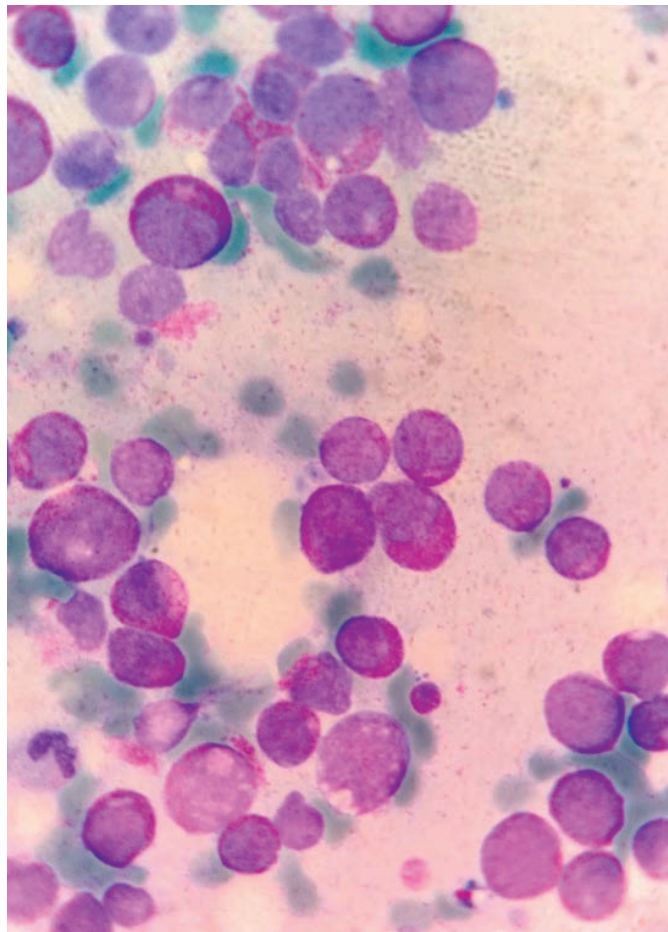


Figura 1.

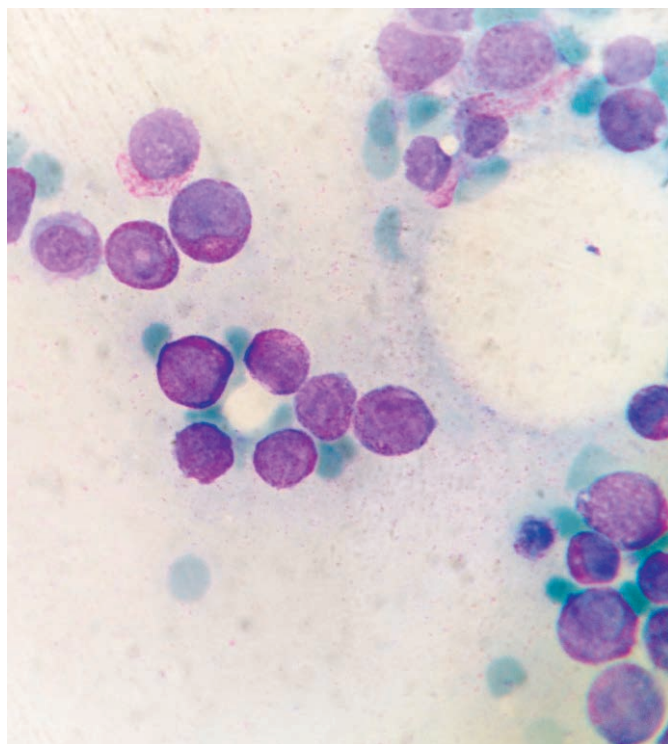


Figura 2.

Tabla 1.

| Translocaciones variantes de RARa más frecuentes | | |
|---|-------------------------|---|
| t(11;17)(q23;q21) (0.8%) | PLZF-RARa (ZBTB16/RARa) | RESISTENTE A ATRA. Mal pronóstico. Características morfológicas entre M2 y M3. Difícil diagnóstico solo por morfología. Más típico CD56+. |
| t(5;17)(q35;q21) | NPM1-RARa | Niños <10a. Promielocitos hipergranulados y algunos hipogranulados. Sin bastones de Auer. Hiperleucocitosis. CD13-, CD56-. |
| t(11;17)(q13;q21) | NuMA-RARa | Morfología similar a la LPA clásica. Sensible a ATRA |
| Otras: STAT5/RARa (resistente a ATRA), PRKAR1a/RARa, BCOR/RARa y Fip1L1/RARa, NUP98/RARG. | | |

Conclusiones: Aunque en un alto porcentaje de los casos no se llega a dar con la translocación involucrada, es importante su investigación debido a las implicaciones prácticas y pronósticas que conllevan (casos resistentes a ATRA). Se ha visto la asociación de estas translocaciones variantes en leucemias mieloides secundarias, lo que podría estar en relación con el mal pronóstico de las mismas. Ante la sospecha morfológica de LPA, a pesar de que la citogenética convencional sea negativa, no se debe suspender el tratamiento con ATRA.

Referencias

- Adams, J., & Nassiri, M. (2015). Acute promyelocytic leukemia: a review and discussion of variant translocations. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 139(10), 1308-1313.
- Wakim, J. J., & Tirado, C. A. (2012). Acute Promyelocytic Leukemia Lacking the Classic Translocation T (15; 17). *INTECH Open Access Publisher*.
- Sainty, D., Liso, V., Cantù-Rajoldi, A., Head, D., Mozziconacci, M. J., Arnoulet, C., ... & Mahon, F. X. (2000). A new morphologic classification system for acute promyelocytic leukemia distinguishes cases with underlying PLZF/RARa gene rearrangements. *Blood*, 96(4), 1287-1296.

PB-056

UTILIDAD DE LA LEUCOAFERESIS TERAPÉUTICA EN EL TRATAMIENTO DE LAS HEMOPATÍAS MALIGNAS AGUDAS

Ene Gabriela Simona¹, Pujol Balaguer Maria del Mar¹, Salinas Ramon¹, Antelo Caamaño M² Luisa², Amunárriz Águeda Cristina³, Arbona Cristina⁴, Bosch M⁵ Alba⁵, Bueno Jose Luis⁶, Cid Joan⁷, Garcia Erce Jose Antonio⁸, Pascual Cristina⁹, Pecos Patricia¹⁰, Gonzalez Rodriguez Victoria Paz¹¹, Contreras Enric¹²

¹BST Catalunya Central, ²Complejo Hospitalario de Navarra, ³HU Marqués de Valdecilla, ⁴CT Comunidad de Valencia, ⁵BST- Sant Pau, ⁶Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, ⁷Hospital Clínic Barcelona, ⁸Hospital San Jorge, ⁹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, ¹⁰Hospital Universitario de Canarias, ¹¹Hospital Miguel Servet, ¹²BST, GEA

Introducción: La hiperleucocitosis se asocia a un aumento de morbimortalidad secundaria a leucostasis, síndrome de lisis tumoral y/o coagulación intravascular diseminada. La evidencia científica de la utilidad de la leucoferesis terapéutica (LAT) como tratamiento precoz de la hiperleucocitosis es limitada. El objetivo del estudio fue analizar el papel que tiene esta técnica en el tratamiento de las hemopatías malignas que cursan con hiperleucocitosis.

Métodos: Estudio retrospectivo y descriptivo realizado sobre la base de datos del Grupo Español de Aféresis (GEA). Participaron un total de 10 hospitales de tercer nivel del país que remitieron sus bases de datos para análisis. Se recogieron datos de las historias clínicas desde octubre de 1985 hasta enero 2016 de los pacientes que habían presentado hiperleucocitosis y habían sido sometidos a LAT para reducir recuento de leucocitos y/o por presencia de clínica secundaria. Se revisaron los datos demográficos, antecedentes, perfil de la enfermedad hematológica de base, sintomatología, datos relacionados con los procedimientos de LAT, resultados analíticos pre y post-LAT, respuesta terapéutica y evolución.

Resultados: Se revisaron un total 140 pacientes (ptes) tratados en estos

centros por hiperleucocitosis aguda con los siguientes diagnósticos: LAL (24 ptes), LAM (80 ptes), LA bifenotípica (2 ptes), LA sin especificar (10 ptes), LMC (16 ptes), LLC (5 ptes), LMMC (2 ptes), LNH (1 pte). La edad media de los pacientes fue de 46,21 años (rango: 6-85 años) y 53,57% (75 ptes) era varones. El tiempo medio entre el diagnóstico y el primer procedimiento de LAT fue de 1,22 días. Se registraron un total de 219 procedimientos de LAT, con una media de 1,52 procedimientos por paciente (rango 1-8). La media de recuento de leucocitos pre-LAT fue de 228 x10³/mm³ y posterior a la realización de las sesiones de LAT la media bajo a 141 x10³/mm³. En cuanto a los valores de LDH se observó un descenso tras los procedimientos de LAT con una media pre-LAT de 2250 U/L y post-LAT de 1568 U/L. Se observó también una mejoría de la clínica que presentaban los pacientes en 94 casos (67,14%) tras completar el tratamiento de LAT. En 158 procedimientos no se registraron efectos adversos relacionados con la técnica y en el resto se registraron complicaciones leves (hipotensión, mareos, parestesias periorales, problemas relacionados con las vías/catéter).

Conclusiones: En nuestro grupo de pacientes la LAT ha demostrado ser segura y eficaz en reducir el recuento de leucocitos y el síndrome de lisis tumoral, y esto se asocia a una mejoría de la clínica en el caso de los pacientes con hiperleucocitosis. Se necesita realizar estudios prospectivos en pacientes con estas patologías para valorar mejor la utilidad de esta técnica, comparando el tratamiento estándar con la combinación tratamiento estándar+LAT.

PB-057

EMPLEO DE 5-AZACITIDINA EN PACIENTES ANCIANOS Y FRÁGILES DIAGNOSTICADOS DE LAM. ¿ES UNA OPCIÓN DE TRATAMIENTO?

De Miguel Llorente Dunia¹, Golbano Lopez Nuria², Diaz Morfa Miguel², Arbeteta Juanis Jaime², Morales Sanz Dolores², Vazquez Ramo Alejandro², Fernandez Maqueda Cristina², Herrero Martin Sonia², Subira Perez Dolores², Pinedo Albiz Blanca²

¹Hospital Universitario De Guadalajara, ²Hug

Introducción: La opción terapéutica de los pacientes ancianos y frágiles diagnosticados de LAM es controvertida, y sigue dependiendo de las características del paciente (edad, estado general, comorbilidades..) de la enfermedad (alteraciones citogenéticas, moleculares, cifra de leucocitos), y del deseo del paciente. Las opciones habituales de tratamiento incluyen el tratamiento de soporte (hidroxiurea, transfusiones) o la quimioterapia intensiva (AraC combinado con antraciclina). La entrada de los agentes hipometilantes (5-azacitidina, decitabina) ha abierto un panorama intermedio.

Métodos: En los pacientes diagnosticados de LAM *de novo* o secundarias hemos valorado la eficacia y seguridad de 5-azacitidina.

Resultados: Desde marzo de 2007 hasta enero de 2015, hemos tratado en el Servicio a 14 pacientes (mediana de edad de 80 años, [67-90]; 5 Hombres/ 9 Mujeres) con 5-azacitidina. De ellos, 12 fueron diagnosticados de LAM *de novo*, y el resto eran secundarias. El 59% de las mismas tenía una citogenética de bajo riesgo, y el 14% eran de alto riesgo. La mediana de ciclos que recibieron fue de 8 (1-19) (dosis 75mg/m² diarios durante 7 días, D1-7, cada 28 días). Dos pacientes (7%) alcanzaron una respuesta completa (RC) tanto morfológica como citogenética. 43% alcanzaron una respuesta parcial (RP). La valoración de la respuesta se realizaba a los 6 y 12 ciclos. La mediana de supervivencia global fue de 10 meses (1-25). La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 9 meses (1-21). 12 pacientes fallecieron. Las principales complicaciones mortales fueron: 28% sepsis, 75% progresión de la enfermedad. En este momento, dos pacientes permanecen vivos (7-23 meses, media 15 meses).

Conclusiones: 1.- Los pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva pueden beneficiarse del empleo de 5-Azacitidina. 2.- La 5-Azacitidina también es eficaz en pacientes ancianos con citogenética de mal pronóstico. 3.- 5-Azacitidina mejora la actividad clínica (p.e. Disminuyendo las trasfusiones, reduciendo las complicaciones infecciosas, disminuyendo los ingresos hospitalarios) y la supervivencia, aunque en muchas ocasiones el objetivo no es la remisión completa, sino la calidad de vida. 4.- Se necesitan estudios randomizados prospectivos comparando los agentes hipometilantes (5-Azacitidina o Decitabina) con quimioterapia intensiva en pacientes ancianos o frágiles.

PB-058

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA): ¿TENDRÁ LA EDAD IMPACTO COMO FACTOR DE DECISIÓN TERAPÉUTICA?

Marini Sandra¹, Tenreiro Rita¹, Mota Diana¹, Gomes Marília¹, Cortesão Emília¹, Espadana Ana¹, Ribeiro Letícia¹

¹Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Introducción: La Leucemia Mieloide Aguda constituye el 80% de todas las leucemias agudas del adulto. La incidencia incrementa con la edad. Recientemente han sido identificadas categorías de riesgo citogenético con influencia en el pronóstico.

Objetivos: Análisis descriptiva de las características de nuestra población, división por edad, riesgo citogenético, hiperleucocitosis y evaluación de la influencia de estos factores en la supervivencia global.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de 1 Enero de 2013 hasta 31 Diciembre de 2015 de los pacientes con diagnóstico de LMA de nuestro centro.

Resultados: Fueran diagnosticados 103 pacientes con LMA (excluida Leucemia Promielocítica). La mediana de edad al diagnóstico 69 años (min 25; máx 89). El 55,3% varones. En 58,3% de los pacientes la leucemia fue de nuevo, en los demás casos fue relacionada con síndromes mielodisplásicos (SMD) (20,4%), neoplasias mieloproliferativas (NMP) (14,6%), SMD/NMP (1,9%) y quimioterapia (QT) previa (4,9%). Según la clasificación FAB el subtipo más frecuente fue el M4 (32%). Según los factores de pronósticos citogenéticos se clasificarán 60 pacientes como, riesgo: adverso 8,3%, intermedio-I 76,7%; intermedio-II 6,7% y favorable 8,3%. De los 103 pacientes, 59 fueran tratados con QT con intención curativa (esquema clásico de inducción con antraciclina y citarabina), siendo la elección de la terapéutica basada en el performance status y en la ausencia de comorbilidades importantes. Los demás han sido tratados con terapia conservadora (hidroxiurea, citarabina baja dosis, Azacitidina). En el grupo tratado con intención curativa, un 55,9% atinigió remisión completa (RC), 25,4% progredieron y los demás no fueran evaluados por muerte. La reinducción se hizo en 7 pacientes, atinigiendo apenas 2 la RC. De los 59 tratados con QT agresiva, 29 (49,2%) hicieron esquema de consolidación, manteniendo la RC 23 (79,3%), 2 (6,9%) progredieron y en los demás no fue evaluada la respuesta por muerte. La supervivencia global mediana de los 59 pacientes fue de 8 meses. Las principales causas de muerte fueran por infección y progresión de la enfermedad. Se ha evaluado la influencia de la edad (= 60 o >60 años), hiperleucocitosis y riesgo citogenético en la supervivencia mediana, no han sin embargo presentado diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones: En el grupo de enfermos tratados con QT intensiva la supervivencia mediana no ha presentado diferencias en los dos grupos analizados (< y >60 años), indicando que la inexistencia de comorbilidades o un mejor performance status tiene más impacto como guía de decisión terapéutica que la edad.

PB-059

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS DE LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA

Martínez Marín Amelia, Cabañas Perianes Valentín, Blanquer Blanquer Miguel, Rosique Cortina Pedro, Moya Arnao María, Fernández Poveda Elena, Rubio Tejero Antonio Ignacio, Cerezo Manchado Juan José, Labbadia Francesca, Pérez López Raul, Berenguer Piqueras Mercedes, Salido Fiérez Eduardo, García Candel Faustino, Monserrat Coll Jorge Luis, Sánchez Salinas Andrés, Ramón Mitat Alina, Azurmendi Funes Maria Luisa, Melero Amor Antonia, Moraleda Jiménez Jose María

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca-IMIB, Universidad de Murcia

Introducción: La leucemia mieloblástica aguda (LMA) representa el 80% del total de leucemias agudas en el adulto. En los últimos años se ha producido un avance muy significativo en el conocimiento biológico de la LMA que no se ha visto traducido en una mejora importante de los tratamientos disponibles; de hecho, su pronóstico continúa siendo muy desfavorable.

Objetivos: Estudiar la experiencia acumulada en un centro sobre el tratamiento de la LMA siguiendo el protocolo PETHEMA 2010 adaptado al riesgo de recaída y basado en parámetros citogenéticos, moleculares y de respuesta al tratamiento, así como comparar nuestros resultados con los comunicados por PETHEMA.

Métodos: Estudio retrospectivo-descriptivo y comparativo en pacientes con diagnóstico de LMA, mayores de 15 años de edad, atendidos y tratados en el Servicio de Hematología del HCUVA entre 2010 y 2015. Se excluyeron los pacientes con LPA.

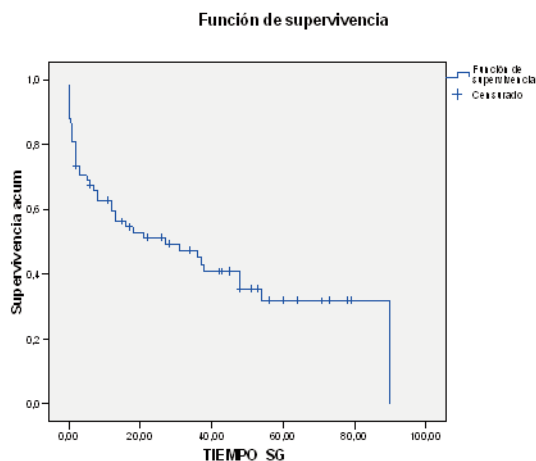


Figura 1.

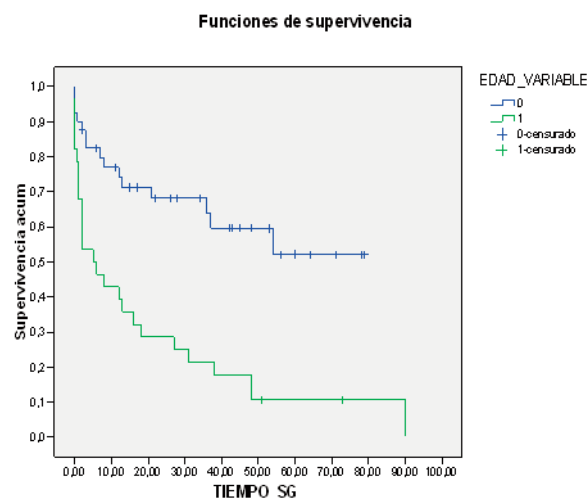


Figura 2.

Resultados: Se diagnosticaron 68 pacientes, 40 (58,8%) varones y 28 (41,17%) mujeres, con una mediana de edad de 61 años (18-94). Los subtipos FAB más frecuentes fueron M5 (16 casos; 23%) y M2 (13 casos; 19%). Los pacientes con citogenética de alto riesgo fueron 33 (48,5%) - 5 con reordenamiento MLL+, 23 (33,8%) eran de riesgo intermedio y 7 (10,29%) de riesgo favorable. La LMA fue secundaria en 27 pacientes (39,7%): 13 pacientes (19,11%) a Síndrome mielodisplásico, 1 caso (1,47%) a Mieloma Múltiple, 4 casos (5,8%) a neoplasia mieloproliferativa crónica tipo Trombocitemia esencial, 4 a sarcomas y 1 a tumor mamarario (todos ellos fallecieron). La mortalidad global fue del 60,3%. En 11 pacientes se decidió actitud paliativa al diagnóstico, 8 eran >65 años y el resto fallecieron antes de poder ser tratados. Un 85,29% (58) de los pacientes recibieron tratamiento quimioterápico: 26 (44%) según el Protocolo PETHEMA65 años. Un 62,5% alcanzaron RC tras la inducción. Fueron a trasplante 19 pacientes (76%); 13 alogénicos y 6 autólogos (pacientes del grupo de riesgo favorable). De los 58 pacientes tratados, 20 (35%) recayeron de su enfermedad y 13 pacientes (65%) fueron rescatados con esquema FLAGIDA. De ellos 7 recibieron un trasplante alogénico. La supervivencia global (SG) en nuestra serie fue de 27 meses. En pacientes menores de 65 años la SG fue de 37 meses y en mayores de 65 años de 5 meses.

Conclusiones: Nuestros resultados confirman el peor pronóstico de la enfermedad en pacientes >65 años, así como que los pacientes con alto riesgo citogenético tienen más riesgo de recaída y peor respuesta a los

tratamientos. Se confirma el peor pronóstico de la LMA 2ª. Del mismo modo, los resultados obtenidos en nuestros pacientes son similares a los publicados por PETHEMA.

PB-060

TRATAMIENTO POS-REMISIÓN DE LA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (LMA) EN ADULTOS CANDIDATOS A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA; EXPERIENCIA EN CENTRO DE SEGUNDO NIVEL

Vázquez-Pastor Jiménez Isabel, Gil Espárraga Encarnación, Skiredj Yasmina, Ramírez García Susana, Palma Vallellano Jose Antonio, Zapata Bautista Rocío, Gómez Correcha Karoll, Rodríguez Rodríguez Juan Nicolás, Ruiz Cobo María Antonia

Hospital Juan Ramón Jiménez

Introducción: LMA precisan tratamiento pos-remisión según riesgo de recaída por marcadores citogenéticos/moleculares y morbimortalidad según características del paciente. Describimos la población diagnosticada de LMA y respuesta al tratamiento pos-remisión según protocolo ICE (idarrubicina, citarabina y etopósido) empleado en nuestro hospital.

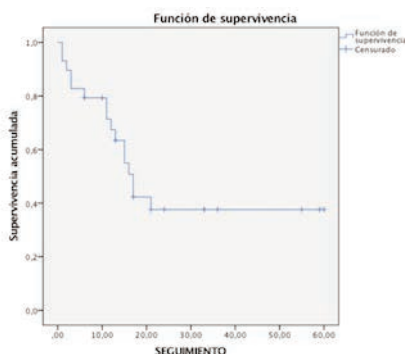


Figura 1.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo adultos diagnosticados de LMA en nuestro centro desde junio 2011 a diciembre 2015 candidatos a quimioterapia (QT) con inducción, consolidación e intensificación con altas dosis de citarabina o trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (ALOTPH). Se trata de un total de 29 pacientes: 58.6% hombres y 41.4% mujeres, edad media al diagnóstico 48.2 años (21-69). El diagnóstico OMS: 13 (44.8%) LMA sin otra especificación, 3 (10.3%) LMA alteraciones citogenéticas recurrentes y 13 (44.8%) LMA cambios relacionados con mielodisplasia. En cuanto a citogenética: sin alteraciones 13 (44.8%), no metafases analizables 5 (17.2%), alteraciones sin valor pronóstico 5 (17.2%) y con alteraciones desfavorables 6 (20.7%) y biología molecular: sin alteraciones 16 (55.2%), alteraciones con buen pronóstico 3 (10.3%), con mal pronóstico 7 (24.1%) y con alteraciones útiles en el seguimiento 1 (3.4%). Según pronóstico: favorable 2 (6.9%), intermedio 7 (24.1%) y desfavorable 20 (69%). Tras un ciclo de inducción, entre día +14 y +21 se evaluó médula ósea: respuesta completa citomorfológica (RC) 11 (37.9%), respuesta parcial (RP) 2 (6.9%), no respuesta (NR) 5 (17.2%), no realizada 8 (27.6%) y aplasia 3 (10.3%). Se evalúa en el día +28 en 23 pacientes: RC 15 (51.7%), RP 4 (13.8%) y NR 4 (13.8%). Reciben una 2ª inducción con ICE 4 pacientes y 7 pasan a 2ª línea con fludarabina, citarabina, idarrubicina y G-CSF (FLAG-IDA). Tras inducción se trató con QT de consolidación a 21 (72.4%): 19 con un 2º ICE, 2 con un 2º FLAG-IDA, 2 directamente ALOTPH, 1 pasó a intensificación tras inducción con FLAG-IDA y 5 progresaron (éxitus). Como pos-consolidación 18 (62.1%) recibieron 1-3 ciclos con citarabina a altas dosis y 1 (3.4%) azacitidina, progresando éste último (éxitus). Después de intensificación 8 (27.6%) se sometieron a ALOTPH. El resultado pos-consolidación: EMR negativa 11 (37.9%), de éstos 18.2% son éxitus en relación a ALOTPH, progresión 5 (17.2%) de los que todos son éxitus y EMR negativa con posterior recaída 7 (24.1%) de los que el 42.9% recibieron ALOTPH y el 56.1% restante fallecieron. La mortalidad fue 55.2%: en grupo favorable 1 (50%), en intermedio 2 (28.6%) y desfavorable 13 (65%). La supervivencia media global 29.3 meses (19.8-38.8), mediana de 17 meses (13.3-20.6) con un IC de 95%

Conclusiones: Aunque existe consenso en cuanto a la QT de inducción con citarabina más antraciclina, el tratamiento pos-remisión es motivo de controversia. En nuestro centro no realizamos autotrasplante de progenitores hematopoyéticos que puede ser una opción terapéutica tras consolidación en grupo favorable así como en intermedio cuando no hay donante familiar HLA idéntico o alto riesgo cuando no hay donante, sin embargo los datos de supervivencia se adaptan a los estándares publicados.

PB-061

INFECCION FUNGICA OPORTUNISTA PULMONAR Y CEREBRAL EN PACIENTE AFECTA DE LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

Martín-Santos T¹, Umesh Varma S², Martín-Batista S³, Yousel Breval IZ³, De Bonis Braun C¹, Arcas Vega MR¹, Raya-Sánchez JM¹, Madueño-Alonso A³, Hernández-García MT¹, González-González BJ¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, ²Servicio de Oncología Médica, ³Servicio de Microbiología y Medicina Preventiva. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife

Mujer de 54 años, diagnosticada en diciembre de 2015 de Leucemia aguda mieloblástica sin maduración con mutación NPM1 y FLT3 en heterocigosis. Se inicia tratamiento según esquema 3+7, mostrando en el aspirado de control del día +14 la persistencia de un 55% de blastos (81% al diagnóstico) por lo que se realiza reinducción con el mismo esquema. Como complicación presenta picos febriles diarios, refractarios a tratamiento antibiótico, con despistaje infeccioso (incluyendo galactomano) persistentemente negativo. Se realiza TAC pulmonar de alta resolución que informa de la presencia de dos lesiones nodulares compatibles con aspergilosis broncopulmonar invasiva. Se inicia tratamiento antifúngico con anfotericina B liposomal y caspofungina con buena evolución clínica inicial pero en el día +22 de la reinducción presenta un cuadro de debilidad y adormecimiento de miembro inferior derecho, con hipoalgesia y marcha atáxica, romberg positivo y dismetría dedo-nariz derecha. La punción lumbar descarta infiltración leucémica y en la RMN se observa la presencia de una lesión frontoparietal izquierda sugestiva de aspergiloma cerebral. Con la sospecha de progresión de la infección fúngica intratratamiento se modifica a voriconazol y altas dosis de anfotericina B liposomal. Tras dos semanas de tratamiento, y a pesar de una notable mejoría clínica, se observa en las pruebas de imagen la persistencia de la lesión cerebral por lo que se contacta con Neurocirugía para realización de biopsia cerebral. En la intervención se evidencia una lesión abscesificada con contenido purulento en su interior y en el cultivo de la muestra extraída crece un *Scedosporium Apiospermum*. Tras revisión de la literatura se inicia tratamiento con voriconazol y terbinafina. El servicio de Microbiología solicita estudio del perfil de sensibilidad que se realizó utilizando el sistema Sensititre YeastOne (TREK Diagnostic Systems) y mediante el método estandarizado para hongos filamentosos del CLSI (documento M38-A2), observando valores de CMIs bajas únicamente para Voriconazol. La paciente ha cumplido 4 meses de tratamiento antifúngico combinado, con buena respuesta clínica y lenta pero favorable respuesta radiológica, y está a la espera de realización de trasplante alogénico de DNE. *Scedosporium apiospermum* es un hongo filamentosos perteneciente al grupo de los dematiáceos. Tiene distribución mundial y ha sido aislado principalmente en ambientes rurales: aguas residuales, pantanos, así como en tierra de macetas o estiércol. Es un patógeno oportunista que afecta principalmente a pacientes inmunodeprimidos y en los que puede producir infecciones graves y de difícil tratamiento. En estos pacientes, las infecciones por *S. apiospermum* generalmente están focalizadas en piel, pulmón o senos paranasales, aunque también se han descrito infecciones diseminadas con afectación del sistema nervioso central y desenlace fatal. *S. apiospermum*, al igual que todas las especies del género, tiene altos niveles de resistencia a la mayoría de los antifúngicos empleados, por lo que en la mayoría de los casos es necesario recurrir a la resección quirúrgica del lugar afectado.

PB-062

CITOLOGIA - PAPEL FUNDAMENTAL EN EL DIAGNÓSTICO INMEDIATO DE LAS LEUCEMIAS PROMIELOCÍTICAS AGUDAS. A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Batalha Reis Ana¹, Silva Cândido¹, Azevedo Ana Paula¹, Matos Susana¹, Meireles Flora¹, Limão Luisa¹, Antunes Cláudia¹, Barros

Isabel¹, Pinto Tânia¹, Ostapenko Natália¹, Karinini Ferreira¹, Viana João²

¹Laboratório de Hematologia, Hospital São Francisco Xavier, ²Serviço de Patologia Clínica, Hospital São Francisco Xavier.

Las Leucemias Promielocíticas Agudas (LPA) son una emergencia médica que requiere una acción inmediata: la terapia con ATRA, medidas para prevenir la coagulación intravascular diseminada y el diagnóstico genético rápido. En la LPA clásica, la identificación de promielocitos anormales característicos hace que sea fácil de diagnosticar, a pesar de que requiere una revisión a fondo del frotis de sangre periférica (FSP) debido a leucopenia que estos pacientes pueden presentar. La LPA variante hipogranular (LPA-v), puede presentar aspectos clínicos y de laboratorio y de las características de blastos (morfología, citoquímica e inmunofenotipo), similar a otras Leucemias Mieloides Agudas (LMA) y sólo el estudio genético (EG) establece un diagnóstico preciso. Que información puede y debe dar el patólogo a la clínica y que acciones debe tomar esto, sabiendo que el EG tarda generalmente más de 24 horas. Casos clínicos: mujer, 55 y hombre de 75 años, ambos con anemia, neutropenia y trombocitopenia. La observación del FSP de la mujer, muchos blastos, con núcleo irregular, bilobulado, con o sin gránulos finos, y muy raros con bastones de Auer, pone el sospecha LPA-v, a continuación, con el apoyo de los hallazgos en M.O. y DR y CD34-, CD117 33 y 13 MPO+. El EG, t(15;17)(q22;q12) PML-Rara confirmó el diagnóstico. La observación del FSP del hombre, Leuc. $1,0 \times 10^9 / L$, blastos muy raros con núcleo irregular, bilobulado, aunque sin gránulos, junto con la MO, blastos con núcleo irregular, bilobulado, algunos con gránulos finos, fuertemente positivas para Sudán y DR e CD34-, CD117 33 13, y MPO+ no se puede excluir con certeza la LPA. El EG mostró mutación C 860_863 en heterocigosidad en el gen NPM1, LMA sin maduración (OMS). La observación cuidadosa del FSP es el primer aviso en caso de LPA y LPA-v para detectar los blastos con uno o más cuerpos de Auer, lo que permite establecer con bastante certeza dicho diagnóstico, y desencadenar inmediatamente todas las medidas terapéuticas necesarias, sendo que la mayoría de los pacientes entran por el Servicio de Urgencias. Cuando la morfología de los blastos es sospecha, pero no se observó bastones de Auer característicos, casos de la LPA-v, los resultados de el mielograma y de la IF, pueden ser similares y sólo el EG puede dar un diagnóstico preciso. La contribución del citólogo es comunicar tan pronto la sospecha de una LPA. En caso de duda y con la clínica sospecha el médico debe tratar estos casos con ATRA hasta que se confirme el diagnóstico, y se suspendió después si no se confirma la LPA. La Citología mantiene un papel clave en la primera línea de sospecha o de diagnóstico de las LPA y LPA-v.

PB-063

RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA. SERVICIO DE HEMATOLOGÍA HUFJD 2011-2016

Penedo Coello Agustín, López Lorenzo José Luis, Prieto Pareja Elena, Llamas Sillero Pilar, Villaescusa de la Rosa Teresa, Vega Achaval Gala, Yuste Maria, Gomez Maria Jose, Plaza Carlos, Teran Claudia, Perez Maria Angeles, Askari Elham, Morillo Daniel, Soto Carlos, Blas Carlos
Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Introducción: La leucemia promielocítica aguda fue considerada durante mucho tiempo una de las leucemias más agresivas. Desde el año 1996 en España se comenzó a tratar esta enfermedad con la administración simultánea de ácido all-transretinoico y antraciclinas basado en los mejores resultados terapéuticos, en términos de respuesta a la inducción, supervivencia libre de eventos y supervivencia libre de enfermedad, obtenidos en la inducción a la remisión. Este protocolo se ha ido perfeccionando progresivamente de modo que actualmente se aplica la quimioterapia según la estratificación por grupos de riesgo en la búsqueda de optimizar la respuesta con la menor toxicidad. Con este trabajo mostramos los resultados obtenidos hasta la fecha en el servicio de Hematología y Hemoterapia del HU Fundación Jiménez Díaz.

Métodos: Estudio observacional descriptivo de serie de casos, en pacientes con leucemia promielocítica aguda diagnosticados y tratados en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz entre los años 2011 y 2016.

Resultados: Se estudiaron 18 pacientes con diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) diagnosticados y tratados según el protocolo de tratamiento vigente (PETHEMA LPA 2005, PETHEMA LPA 2012) al

momento del diagnóstico, en el servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz desde enero de 2011 hasta abril de 2016. El 55,6% (10 casos) de los pacientes eran del sexo femenino, la mediana de edad fue 42 años (rango 20 a 78 años). Cinco pacientes fueron tratados con el protocolo PETHEMA LPA 2005 y el resto con el protocolo PETHEMA 2012. Un paciente murió en la inducción debido a complicaciones hepatorenales por comorbilidad de base. Catorce pacientes continuaban en remisión completa en la última consulta de seguimiento realizada en diferentes etapas del tratamiento (dos pacientes en consolidación, ocho en mantenimiento y siete en seguimiento sin tratamiento). Tres pacientes continuaron su seguimiento en otros centros estando en remisión completa hematológica y molecular en la última evaluación realizada en nuestro servicio.

Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de los casos según grupo de edad y sexos.

| Grupo de edad (años) | Masculino | % | Femenino | % | Total | % |
|----------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|------------|
| 20-39 | 3 | 16,7 | 5 | 27,8 | 8 | 44,4 |
| 40-59 | 3 | 16,7 | 2 | 11,1 | 5 | 27,8 |
| 60 o más | 2 | 11,1 | 3 | 16,7 | 5 | 27,8 |
| Total | 8 | 44,4 | 10 | 55,6 | 18 | 100 |

Fuente: Base de datos de LPA, Servicio de Hematología y Hemoterapia, HU Fundación Jiménez Díaz

Tabla 2.

Tabla 2. Distribución de casos según sexos y grupos de riesgo.

| Grupo de riesgo | Masculino | % | Femenino | % | Total | % |
|-------------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|------------|
| Riesgo bajo | 3 | 16,67 | 4 | 22,22 | 7 | 38,89 |
| Riesgo intermedio | 3 | 16,67 | 4 | 22,22 | 7 | 38,89 |
| Riesgo alto | 2 | 11,11 | 2 | 11,11 | 4 | 22,22 |
| Total | 8 | 44,44 | 10 | 55,56 | 18 | 100 |

Fuente: Base de datos de LPA, Servicio de Hematología y Hemoterapia, HU Fundación Jiménez Díaz

Tabla 3. Análisis de los pacientes con antecedentes de NH.

Tabla 3.

Respuesta al tratamiento en pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda. Servicio de Hematología y Hemoterapia HUFJD 2011-2016.

| Fase de tratamiento | Remisión completa | Recaída | Fallecido |
|--------------------------------------|-------------------|---------|-----------|
| Inducción | 17 | 0 | 1 |
| Consolidación | 17 | 0 | 0 |
| Mantenimiento | 15 | 0 | 0 |
| Seguimiento al finalizar tratamiento | 7 | 0 | 0 |

Fuente: Base de datos de LPA, Servicio de Hematología y Hemoterapia, HU Fundación Jiménez Díaz

Conclusiones: El 94,4% (17 casos) de los pacientes respondieron al tratamiento de inducción con respuesta hematológica y molecular completa. No se diagnosticaron recaídas en los pacientes tratados durante el período de estudio. Un paciente falleció durante la inducción a la remisión.

Síndromes linfoproliferativos crónicos

PB-064

UTILIDAD TERAPEUTICA DE IBRUTINIB EN PACIENTES CON LLC TP53 MUTADO

Segura D Adrián, Espinosa L Natalia, Lacalle A Laura, Villalba M Marta, Ferrer G Gonzalo, Caballero N Gonzalo, Godoy M Ana Cristina, Rubio M Araceli, Delgado B Pilar

Hospital Universitario Miguel Servet

Introducción: La leucemia linfocítica crónica es el síndrome linfoproliferativo crónico más frecuente. Se define como paciente de muy alto riesgo biológico aquel que presenta delección 17p o mutaciones de TP53. Actualmente, en estos pacientes el tratamiento más aceptado es Ibrutinib (inhibidor de la tirosin cinasa de Bruton). La respuestas que hemos obtenido en todos los pacientes son espectaculares. Explicamos los resultados de tres casos.

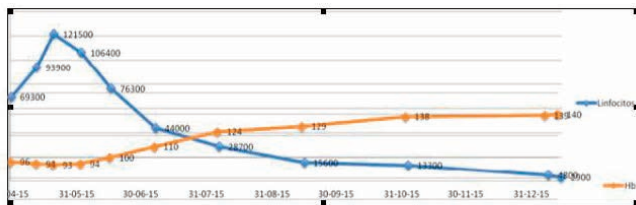


Figura n°1

Figura 1.

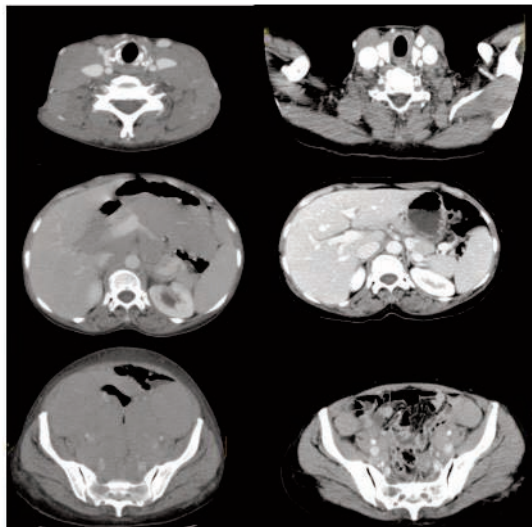


Figura n°3: izq: antes Ibrutinib; dcha: después 6m de ibrutinib

Figura 2.

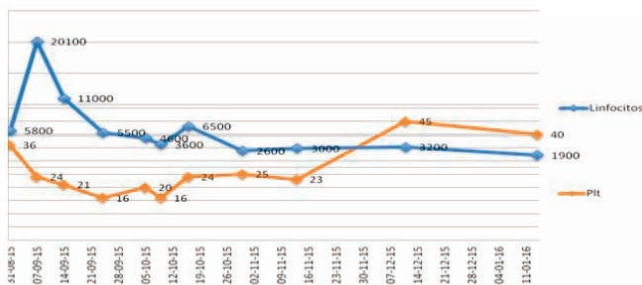


Figura n°2

Figura 3.

Caso Clínico 1: Varón de 62 años, sin antecedentes personales de interés, diagnosticado en marzo-2005 de LLC estadio A0 de Binet-Rai y de bajo riesgo citogenético. En Octubre 2010 presenta progresión de su enfermedad junto a un síndrome de Evans, inició tratamiento esteroideo y posteriormente R-Clorambucil (se negó a tratamientos más agresivos). Alcanzó una remisión parcial pero con importantes efectos 2º (nuevo episodio de AHAI e infección respiratoria). En Diciembre de 2014 se produce nueva progresión, esta vez con TP53 MUTADO (anteriormente normal). Se solicita IBRUTINIB que lo inicia en mayo-2015 produciéndose una normalización de hemograma (fig n°1), desaparición de adenopatías y sin presentar ningún efecto secundario y con muy buena tolerancia hasta la fecha.

Caso Clínico 2: Varón de 55 años, con antecedentes de hepatopatía crónica por VHB+, Espondilitis Anquilopoyetica HLA B27+. Diagnosticado en enero del 2013 de LLC estadio A2 de Binet-Rai, de muy alto riesgo (mutación p53) que progresa en septiembre de 2013. Se trató con R-FC alcanzando una respuesta parcial pero con graves efectos adversos (Neumonía por gripe A: UCI, toxicidad hematológica grado 3 que preciso reducción de dosis). En junio de 2015 se objetiva nueva progresión por lo que inicia IBRUTINIB ajustado a su función hepática. Se produce normalización hemograma (salvo plaquetas por su hepatopatía)(Fig n°2), con desaparición de adenopatías y reducción de visceromegalias y sin ningún efecto adverso.

Caso Clínico 3: Paciente india de 53 años de edad, diagnosticada de LLC con delección de 17p y 13q en Septiembre-2012 recibió 6 ciclos de R-Bendamustina (último ciclo en Septiembre-2014) en el hospital de la India. En Agosto de 2015, presenta progresión de su enfermedad, con un importante componente alelopático y mutación de PT53. Se administran 6º ciclo de RFC con progresión intratratamiento. Se solicita IBRUTINIB y lo inicia en noviembre de 2015 con muy buena respuesta, sin efectos adversos y buena tolerancia. En la figura n°3 se ilustra mejoría evidente del componente alelopático con 5 meses de tratamiento.

Conclusiones: como se ha demostrado en estudios recientes el Ibrutinib ha supuesto un gran avance en los pacientes con LLC de alto riesgo y en recaída/refractarios. En nuestros 3 pacientes, todos con la mutación de PT53, ha demostrado ser altamente eficaz, siendo muy bien tolerado y con un buen perfil de seguridad. No obstante, y a pesar de los buenos resultados, habrá que esperar a estudios más potentes para sacar conclusiones más precisas.

PB-065

TERAPIA NO INVASIVA EN COEXISTENCIA DE LINFOMAS AGRESIVOS DE ALTO GRADO EN PACIENTE "FIT"

Benítez Hidalgo Olga¹, Cabrera Ruiz Francisco José², Prieto Sánchez Elisa³, Espeso de Haro Manuel³

¹H.Regional Universitario de Málaga, ²H. Virgen de la Victoria de Málaga, ³H. Regional Universitario de Málaga

Introducción: El linfoma de células del manto (LCM) es un Linfoma No Hodgkin (LNH) B agresivo e incurable con una duración breve de la remisión con los tratamientos estándar y una mediana de supervivencia global de 4-5 años. Al diagnóstico, estadio III/IV en >70% con afectación extraganglionar. Se caracteriza por la t(11;14) que da lugar a la sobreexpresión de la proteína Ciclina D1. El tratamiento de elección actual en no candidatos a trasplante es Bortezomib (V) + Rituximab (R) + Ciclofosfamida + Adriamicina + Prednisona (CAP). El Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) representa el 25% de todos los LNH de nuevo diagnóstico. Caracterizado por marcadores pan-B (CD19, CD20, CD22, CD79a) y CD45. Es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista clínico, morfológico, inmunohistoquímico (centrogerminal vs activado en función de CD10, bcl6 y MUM1) y de patogénesis molecular (doble/triple hit en función de c-myc, bcl2 y bcl6). Al diagnóstico, estadio III/IV en un 60% y afectación extranodal en un 40%. El tratamiento estándar es R-CHOP like.

Objetivos: Presentamos el caso de un paciente con ambos linfomas en distintos tejidos, no descrito en la literatura. Vemos la terapia utilizada y resultados que se han conseguido, así como el racional de la misma.

Métodos: Varón de 64 años sin antecedentes de interés, que ingresa en Otorrinolaringología por tumoración cervical izquierda. En TAC se objetiva masa en cavum y múltiples adenopatías significativas: cervicales, supraclaviculares, axilares izquierdas, mediastínicas, retroperitoneales e ilíacas derechas. En biopsia de cavum (21/10/2015) se observó el patrón

inmunoistoquímico: CD45+, CD20+, bcl6+, bcl2+, c-myc+ (éstos 2 últimos negativos por FISH), CD10-, Ciclina D1- y CD5- compatible con LDCGB centrogerminal. Se completa estudio de extensión y pasa a cargo de Hematología. Debido a crecimiento de cavum con compromiso respiratorio inicia primer ciclo de CHOP + Metotrexate + triple intratecal (TIT). En biopsia de médula ósea (4/11/2015) se objetiva infiltración intersticial por población linfocítica con diferente patrón inmunoistoquímico: CD45+, CD20+, bcl2+, CD5+, ciclina D1+ (confirmada con FISH), CD10-, bcl6- y CD3- compatible con LCM. Se concluye con coexistencia de LDCGB centrogerminal ganglionar + LCM medular, estadio IV-A, IPI 5, MIPI 7.3. De forma ambulatoria y debido a que el pronóstico global es el del tipo histológico más agresivo, se continúa con esquema V-R-CAP + TIT completando hasta 6 ciclos más y finalización programada para 01/04/16. PET-TAC de reevaluación post-3º ciclo (05/02/16) y post-6º ciclo (19/4/16) compatibles con remisión completa, siendo candidato a autotrasplante de progenitores hematopoyéticos.

Conclusiones: 1. Primer caso en literatura con coexistencia de ambas patologías en un mismo paciente, pero en diferentes tejidos. 2. El tratamiento abordado con Bortezomib + Quimioterapia ha sido eficaz para los dos tipos de linfoma, sin toxicidad infecciosa ni neurológica y con neutropenia grado 3 manejable. 3. En casos histológicos complejos como el descrito, debemos de dirigir nuestros esfuerzos terapéuticos hacia el más agresivo. 4. Bortezomib en combinación ha sido efectivo en paciente "fit", sin necesitar quimioterapia intensiva previa a autoTPH, lo cual debe planteamos su uso también en pacientes, a priori, candidatos a TPH.

PB-066

FCR COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA PARA PACIENTES SIN COMORBILIDADES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Reguera Ortega Juan Luis, Sánchez Vadillo Irene, De Soto Álvarez Teresa, Meijón Ortigueira Mar, Martínez Velandia Angélica, Goyanes Martín Isabel, Cortez Clemente Susan, Baltasar Tello Patricia, Jiménez Yuste Víctor, Canales Albendea Miguel

Hospital Universitario La Paz

Introducción: Estudios recientes han cuestionado la supremacía del esquema FCR como tratamiento de elección en la primera línea del paciente con LLC-B sin comorbilidades o paciente "fit", frente a esquemas menos tóxicos como BR. Sin embargo, y pese a su toxicidad fundamentalmente hematológica, hasta el momento continúa siendo la combinación con mejores tasas de respuestas completas y negativización de EMR con la consecuente mayor supervivencia libre de progresión.

Métodos: Se realiza un estudio retrospectivo observacional de una cohorte de 34 pacientes con LLC no tratados previamente que recibieron tratamiento con el esquema FCR en el periodo comprendido entre Enero de 2007 y Diciembre de 2015 en el Hospital Universitario La Paz. El objetivo principal es evaluar la SLP, objetivos secundarios la tasa y tipo de respuestas, la EMR y la supervivencia global, así como las toxicidades objetivadas en nuestros pacientes.

Resultados: La mediana de edad fue de 58 años (rango de 38 a 73 años). Con predominio de estadios avanzados, la distribución de los pacientes fue de 22 pacientes (64,7%) estadio de RAI =2 y 24 pacientes (70,5%) estadio Binet =B. Desde el punto de vista citogenético: 2 pacientes (6%) presentaban Del 11q en estudio FISH y 18 pacientes (52,9%) Del 13q. 22 pacientes tenían determinación de ZAP-70 siendo positivo en 10 de ellos (54,54%). En el análisis de los **Resultados:** 29 pacientes (82,8%) alcanzaron criterios de RC tras recibir una media de 5,17 ciclos por paciente, 4 pacientes (11,7%) presentaron RP y 1 paciente (2,94%) presentó criterios de EE. Tras una mediana de seguimiento de 4 años la SG es del 94,11% con una SLP del 67,6%. Desde el punto de vista de la tolerabilidad: 21 pacientes (61,7%) presentaron neutropenia grado III/IV y solamente 3 (8,8%) presentaron trombopenia grado III/IV. Pese a la alta tasa de neutropenia grado III/IV registrada solo 7 pacientes (20%) sufrieron infecciones severas. Se produjeron 3 reacciones infusionales leves y 2 reacciones infusionales moderadas. Destacar un caso de Guillain-Barré durante el seguimiento post-tratamiento. Queda pendiente el estudio de EMR junto al análisis multivariante y por subgrupos de pacientes para detectar factores significativamente implicados en estos resultados.

Conclusiones: El esquema FCR continua siendo el gold standard en lo que a tratamiento de primera línea se refiere en pacientes con LLC sin comorbilidades. Destacar la importante tasa de respuestas completas

que se traduce en una mayor SLP y SG. La toxicidad hematológica objetivada en un alto porcentaje de nuestros pacientes no tiene una clara correlación clínica y puede ser minimizada mediante el uso protocolizado de G-CSF.

PB-067

RTUXIMAB EN LINFOMA DE HODGKIN PREDOMINIO LINFOCÍTICO NODULAR: EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL

Lorente De Uña Soraya, Perez Nuñez Josefina, Espeso De Haro Manuel
Hospital Regional Universitario De Málaga

Introducción: El linfoma de Hodgkin (LH) representa el 10% de todos los linfomas. Deriva de células B centro-germinales ó post-centro-germinales e histológicamente muestra una minoría de células de Reed-Sternberg y variantes ("popcorn" ó linfocítico-histiocíticas), sobre fondo inflamatorio. EL LH tipo Predominio Linfocítico Nodular (LH PLN) a su vez representa el 19% de todos los LH. Inmunofenotípicamente en LH PLN existen células LH negativas para CD30 y CD15, y positivas para CD45 y marcadores B (CD19, CD20, CD22, CD79a). El Rituximab como anticuerpo monoclonal anti-CD20 fue el primero aprobado en uso clínico oncológico en síndromes linfoproliferativos CD20+. El Ag CD20 en LH PLN es una racional diana terapéutica demostrada en estudios y ensayos clínicos. En LH PLN, el Rituximab puede actuar directamente ó desde el microambiente tumoral, ya que al depleccionar linfocitos B se disminuyen las citoquinas y señales intercelulares, mejorando los efectos de la quimioterapia.

Métodos: Presentamos 5 pacientes diagnosticados de LH PLN, entre 2010 y 2015, tratados con R-quimioterapia en diferentes momentos evolutivos (1ª línea, recaída y refractariedad).

Tabla 1.

| Edad | 65 | 16 | 25 | 26 | 39 |
|----------------|------------|---|--|------------|--------------------------|
| Sexo | Varón | Varón | Varón | Varón | Mujer |
| Diagnóstico | 27/10/2010 | 13/10/2011 | 15/12/2011 | 15/01/2015 | 15/03/2002 |
| Estadio | IV-A | II-A | IIs-A | III-A | I-A |
| Tratamientos | R-CHOP x 6 | ABVD x 3 GPD x 3 ESHAP x 3 IGEV x 2 RT local AutoTPH | ABVD x 6 ESHAP x 3 IGEV x 3 MiniBEAM x 2 | R-ABVD x 6 | ABVD x 4 RT local |
| Nº Líneas | 1 | 6 | 4 | 1 | 2 |
| Inicio | 28/10/2010 | 01/12/2011 | 15/12/2011 | 26/03/2015 | 04/06/2002 |
| Fin | 17/02/2011 | 22/03/2013 | 02/03/2013 | 10/09/2015 | 10/09/2002 |
| R-Quimio | - | R-CMOPP x 3 | R-CMOPP x 2 | - | R-CMOPP x 5 |
| Inicio | - | 16/06/2014 | 18/04/2013 | - | 05/08/2015 |
| Fin | - | 14/10/2014 | 30/05/2013 | - | 02/12/2015 |
| RC | 15/03/2011 | RC 25/03/2015 | 20/02/2014 | 19/10/2015 | 22/01/2016 |
| HaploTPH | NO | 16/12/2014 | 16/10/2013 | NO | NO |
| Estatus actual | RC | RC EICH cutáneo Cistitis BK | RC EICH cutáneo Cistitis BK Venooclusiva Hepática EICH intestinal | RC | RC Pendiente Auto-TPH |

Resultados: 1. Varón, 65 años, diagnosticado en Octubre de 2010 de Linfoma Folicular de bajo grado, estadio III-A pendiente de médula ósea (BMO). Inicia R-CHOP. Tras 3 ciclos llegan resultados de biopsias medular y ganglionar revisada, compatible con LH PLN. TAC post-3º ciclo en remisión completa (RC). Se dan 6 ciclos. TAC y BMO post-6º ciclo sin datos de linfoma. En RC hasta fecha actual. 2. Varón, 16 años, diagnosticado en Octubre de 2011, estadio II-A (cervical, supraclavicular). 5 líneas de tratamiento (ABVDx3, GPDx3, ESHAPx3, IGEVx2, RT local) hasta RC. Se realiza trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (autoTPH) en Marzo de 2013. 14 meses después, recaída en mediastino y cuello. Recibe R-CMOPPx3 ciclos. En RC desde el 2º. Se realiza HaploTPH en Diciembre de 2014. Actualmente en RC con cistitis BK y EICH cutánea como complicaciones. 3.- Varón 25 años, diagnosticado en Octubre 2011, estadio IIs-A infradiaphragmático. 4 líneas de tratamiento (ABVDx6, ESHAPx3, IGEVx3, miniBEAMx2) con progresión de enfermedad. Recibe R-CMOPPx2 ciclos entrando en RC en Septiem-

bre de 2013. Se realiza HaploTPH seguidamente. Persiste en RC con cistitis BK, EICH cutánea y enfermedad venooclusiva hepática como complicaciones. 4.- Varón, 26 años, diagnosticado en Enero de 2015, estadio III-A. Inicia R-ABVD (R en día 1 de ciclo)x6 ciclos. PET-TAC post-4º y post-6º ciclo en RC, mantenida desde Octubre 2015. 5.- Mujer, 39 años, diagnosticada en Marzo de 2002, estadio I-A. Recibe ABVDx4 ciclos más radioterapia local, consiguiendo RC. En Agosto de 2015 recae, por lo que inicia R-CMOPPx4 ciclos. PET-TAC post-4º ciclo en RC. Actualmente pendiente de autoTPH.

Conclusiones: Los pacientes con LH PLN han respondido favorablemente a quimioterapia estándar junto con Rituximab. El uso de inmunquimioterapia en líneas más precoces podría obviar siguientes tratamientos y utilizarse de puente hacia el trasplante, pero se necesitan estudios con mayor número de pacientes para obtener conclusiones significativas.

PB-068

MENINGOENCEFALITIS POR ENTEROVIRUS DURANTE LA TERAPIA CON RITUXIMAB: PRIMER CASO EN UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE WALDESTROM

Ruiz Sainz Maria Elena¹, Richart López Luis Alberto², Villarejo Galende Alberto³, Lorenzo Gimenez Susana⁴, Alonso Béjar Paloma⁵, Galán Sánchez-Seco Victoria⁶, Gomez Arguelles Jose María⁶, Lafuente Guijosa Ana Paz⁷, Folgueira López M^a Dolores⁸, Santiago Díaz Carlos⁹, Terrance Juan Ignacio⁹, Menéndez Hernández Pedro¹⁰

¹Servicio De Hematología Y Hemoterapia. Hospital Universitario Del Tajo De Aranjuez.Madrid., ²Centro De Transfusión De La Comunidad De Madrid., ³Servicio De Neurología. Hospital Universitario 12 De Octubre De Madrid., ⁴Servicio De Farmacia. Hospital Universitario Del Tajo De Aranjuez.Madrid., ⁵Servicio De Neurología. Hospital Del Tajo De Aranjuez. Madrid., ⁶Servicio De Neurología. Hospital Universitario Del Tajo De Aranjuez.Madrid., ⁷Servicio De Hematología Del Hospital Del Tajo De Aranjuez. Madrid., ⁸Servicio De Microbiología Del Hospital Universitario 12 De Octubre De Madrid., ⁹Servicio De Medicina Interna. Hospital Universitario Del Tajo De Aranjuez. Madrid., ¹⁰Servicio De Oncología. Hospital Universitario Del Tajo De Aranjuez. Madrid.

Introducción: Si bien la mayoría de las infecciones virales son controladas por la inmunidad celular, la infección por enterovirus requiere la integridad de la inmunidad humoral. Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une específicamente al antígeno CD20 de los linfocitos B maduros, provocando profunda y duradera inmunosupresión humoral (6-12 meses). Los enterovirus son virus RNA de la familia Picornaviridae que causan infección sistémica. En pacientes con hipo/agammaglobulinemia las infecciones suelen ser más graves siendo la principal manifestación una lenta y progresiva meningoencefalitis. El pronóstico es malo, la instauración precoz del tratamiento es determinante. La terapia más efectiva, altas dosis de inmunoglobulinas i.v. (IGIV). Describimos un primer caso de meningoencefalitis por enterovirus en paciente con Enfermedad de Waldstrom tratado previamente con quimioterapia y rituximab.

Caso Clínico: Varón de 67 años diagnosticado en Junio de 2010 de Enfermedad de Waldenstrom. En Octubre de 2010 progresión, inicia quimioterapia de inducción con 6 ciclos R-CHOP obteniendo RP>75%. En Febrero de 2014 recaída sistémica con trombopenia grado IV, comenzando tratamiento con esteroides y Rituximab 375mg/m²/semana (4 dosis). Sin respuesta, inicia 4 meses después nueva línea, 6 ciclos de rituximab, ciclofosfamida y dexametasona logrando RC. Desde Febrero de 2015 y para consolidar la respuesta obtenida se efectúa tratamiento de inmunoterapia con Rituximab bimensual, recibe 3 dosis. En Julio de 2015 manifiesta síndrome febril, confusión y desorientación témporoespacial. El estudio radiológico fue negativo y el LCR mostró: pleocitosis linfocitaria (20 leucocitos, 98% MN), proteínas 52.2 mg/dl, cultivo estéril. Se postuló posible/probable meningoencefalitis por VHS ó Listeria en paciente inmunodeprimido. El cuadro se resuelve con antibioterapia de amplio espectro y antivíricos iv. Un mes después reingresa con síndrome confusional, bradipsiquia y afasia. Se descartó recaída del linfoma, Sd de Bing Neal y segunda neoplasia. Sin conclusión diagnóstica y ante empeoramiento neurológico se asume posible encefalitis límbica paraneoplásica, recibiendo esteroides con buena respuesta clínica pero suspendidos por toxicidad. Comienza entonces tratamiento inmunomodulador con IGIV a altas dosis que se mantienen cada 4-6 semanas, y rituximab finalizado en Noviembre de 2015. Manifiesta aceptable respuesta con deambulación autónoma y mejoría del nivel de conciencia.

Pese a continuar con IGIV, desarrolla progresivo deterioro cognitivo global con repercusión funcional, demencia en estado severo, requiriendo nutrición enteral. Una nueva reevaluación diagnóstica muestra en RM cerebral hidrocefalia normotensiva. Se planifica biopsia cerebral y meningea diagnóstica-terapéutica tratándose la hidrocefalia mediante derivación. La biopsia concluye datos compatibles con encefalitis vírica vs autoinmune. La PCR de enterovirus en tejido cerebral es positiva. Estos datos, permiten diagnosticar meningoencefalitis crónica por enterovirus en el seno de la inmunodepresión del paciente. Se continuó tratamiento con IGIV, planteándose tratamiento adicional con Pleconaril óPocapavir que no pudo iniciar por fallecimiento en Abril de 2016.

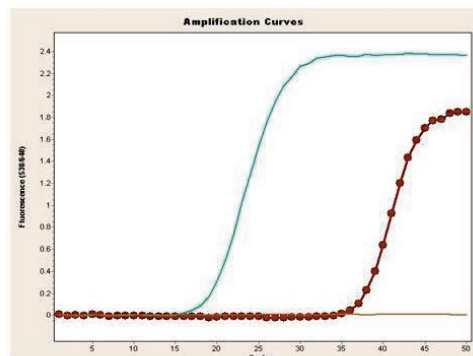


Fig. 1. PCR ENTEROVIRUS
Muestra del paciente: línea con dots
Curva verde: control positivo
Línea plana: control negativo

Figura 1.

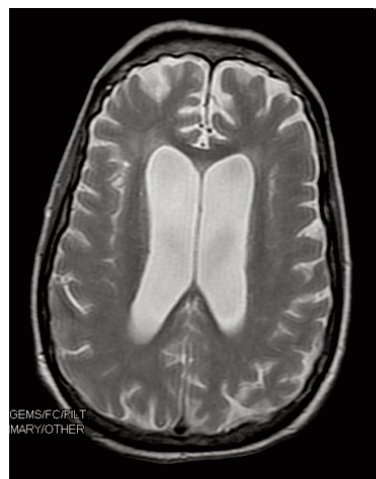


Fig. 2. RM CRANEAL CON/SIN CONTRASTE
Hidrocefalia tetraventricular.

Figura 2.

Conclusiones: Presentamos un primer caso de meningoencefalitis por enterovirus durante tratamiento con rituximab en Enfermedad de Waldstrom. La meningoencefalitis por enterovirus representa una complicación potencial y grave del tratamiento con rituximab y pese a su baja incidencia, consideramos que el uso profiláctico de IGIV debería ser evaluado en estos pacientes.

PB-069

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA A UN SD. LINFOPROLIFERATIVO RARO

Picó Rico Lorena¹, Da Silva Cabañero Beira¹, Martínez Moya María Dolores², Serrano Martinez Ana¹, Perona Blazquez Álvaro¹, García Gómez Juan Carlos¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, ²Hospital Nuestra Señora Del Prado de TALAVERA DE LA REINA

Introducción: La enfermedad de Castleman (EC) es un trastorno linfoproliferativo raro que se asocia en la mayoría de casos a VIH y VHH-8. Se distinguen 2 formas clínicas: localizada o multifocal; y tres variantes histológicas: variante hialino vascular, variante células plasmáticas HHV8-negativa y células plasmáticas HHV8-positiva. La etiología de la EC no está clara, pero varios estudios confirman el papel de la interleukina-6.

Métodos: A continuación, se presenta un caso de esta enfermedad tratamiento.

Resultados: Paciente de 50 años natural de Cuba exfumador de 22 p/a, con antecedentes de gonorrea y hepatitis pasadas, con hernia de hiato en tratamiento con omeprazol a demanda. Consulta por haberse notado un nódulo en la mandíbula que no desaparece tras 6 meses de observación. El hemograma es normal. En la bioquímica resalta una GPT 53 U/L, GGT 120 U/L, IgG 1908 mg/dL, IgM 32 mg/dL, con gammaglobulinemia policlonal. CA 15.3 en el límite alto de la normalidad. Se realiza una ecografía de cuello donde se objetivan múltiples adenopatías en cadenas ganglionares laterocervicales bilaterales y submandibulares con ecoestructura alterada, globalmente hipocogénicas. Se coge biopsia ganglionar en la que se ve folículos linfoides con centros germinales ocasionalmente hiperplásicos y reactivos, otras veces regresivos; formaciones capilares, algunas con dos centros germinales en el seno de un folículo linfoide. Se aprecia un área del manto engrosada, con imágenes de patrón en "capas de cebolla". A nivel interfolicular se hallan numerosas formaciones capilares, ocasionales células de aspecto blástico y abundantes células plasmáticas. El estudio inmunohistoquímico revela folículos linfoides con una red prominente de células dendríticas (CD21 y CD23). Los centros germinales en los folículos linfoides hiperplásicos muestran positividad para BCL6 y CD10, siendo negativos para BCL2. Las poblaciones B y T están adecuadamente distribuidas. Las células plasmáticas son positivas para CD38 y expresan tanto cadenas ligeras Kappa como Lambda. El HHV8 es negativo. Todo ello concluye con enfermedad de Castleman, variedad de células plasmáticas, HHV-8 negativa. En el estudio de extensión, se realiza una PET-TC donde se evidencian adenopatías hipermetabólicas en región preauricular izquierda (SUV 3), intraparótidea izquierda (SUV 2.6), submandibular izquierda (SUV 2.7; 13x11 mm), laterocervicales, supraclavicular, axilares, adenopatía retroperitoneal e iliaca externa. Ante esto, se diagnostica de EC multicéntrica e inicia tratamiento con rituximab semanal. Tras 4 dosis de rituximab, el PET-TC muestra incremento de la actividad esplénica sin disminución de las adenopatías presentes al diagnóstico, por lo que se decide tratamiento de rescate con siltuximab cada tres semanas hasta valorar la respuesta.

Conclusiones: La prevalencia de la enfermedad de Castleman es desconocida, pero se estima en menos de 1/100.000. La EC localizada es más frecuente (más de 400 casos registrados). Puesto que se trata de una enfermedad rara, existe pocos estudios bien diseñados, por lo que hoy en día no disponemos de un estándar terapéutico y la práctica clínica variará en cada centro. Hasta hace pocos años se ha ido tratando con quimioterapia. Sin embargo, el desorden inmunológico implicado en esta enfermedad hace que hoy en día se prefieran los fármacos inmunomoduladores, como los inhibidores de la interleukina-6, como el siltuximab. No obstante, queda largo camino por recorrer y siempre que sea posible, se debe animar al paciente a entrar en un ensayo clínico.

PB-070

VALIDACIÓN DEL NUEVO ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (CLL-IPI) Y DEL SCORE MODIFICADO UTILIZADO EN EL MD ANDERSON CANCER CENTER (MDACC)

González-Gascón y Marín Isabel¹, Poza María, Hernández Sánchez María², Rodríguez Vicente Ana Eugenia³, Infante María², Foncillas María Angeles³, Marín Karen, Muñoz Novas Carolina, Heras Cecilia, Hernández Rivas Jesús María, Hernández José Ángel

¹Hospital Infanta Leonor, Madrid. ²Universidad Complutense de Madrid, ³IBSAL, IBMCC, Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca-CSIC, ³Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca

Introducción: Si bien los sistemas de estadiación clínica de Rai y Binet siguen siendo ampliamente utilizados, han aparecido nuevos índices pronósticos (IP), que incluyen variables clínicas y biológicas con el fin de discriminar mejor el curso clínico de los pacientes con LLC, como el propuesto por el grupo MDACC. Sin embargo, en los últimos años han

surgido una gran cantidad de factores pronósticos biológicos y genéticos, y de nuevos tratamientos para la LLC que hacen necesario que se establezcan nuevos IP que integren estos factores. Con este objetivo se ha publicado muy recientemente el CLL-IPI (International CLL-IPI working group. Lancet Oncol 2016).

Objetivos: Validar en una serie de pacientes españoles la utilidad y aplicabilidad de estos IP.

Métodos: Análisis retrospectivo de 650 pacientes diagnosticados de forma consecutiva de LLC procedentes de un solo centro. El análisis final se ha limitado a los 486 casos con datos completos para poder aplicar los IP. Se han analizado las variables clínicas, biológicas, genéticas y de seguimiento necesarias para calcular ambos IP.

Tabla 1.

| | Número de pacientes | Supervivencia global (meses) | P | Tiempo hasta primer tratamiento (meses) | P |
|-------------------------|---------------------|------------------------------|-------|---|-------|
| MDACC score | | | 0.000 | | 0.000 |
| Riesgo bajo (1-3) | 162 | 238 (IC 95%, 146-330) | | 133 (IC 95%, 110-155) | |
| Riesgo intermedio (4-6) | 302 | 141 (IC 95%, 131-151) | | 81 (IC 95%, 46-115) | |
| Riesgo alto (≥7) | 21 | 63 (IC 95%, 52-74) | | 2 (IC95%, 0-4) | |
| CLL-IPI score | | | 0.000 | | 0.000 |
| Riesgo bajo (0-1) | 126 | 238 (IC 95%, 147-330) | | No alcanzada | |
| Riesgo intermedio (2-3) | 79 | 144 (IC 95%, 128-162) | | 53 (IC 95%, 34-71) | |
| Riesgo alto (4-6) | 46 | 74 (IC 95%, 57-91) | | 7 (IC 95%, 5-10) | |
| Riesgo muy alto (7-10) | 7 | 32 (IC 95%, 21-42) | | 9 (IC 95%, 0-21) | |

Resultados: La mediana de edad fue 67 años (25-90). Con una mediana de seguimiento de 46 meses, 394 pacientes estaban vivos y 187 habían recibido tratamiento para la LLC en el momento del análisis. La mediana de supervivencia global (SG) de toda la serie fue de 173 meses (rango, 127-220) y el tiempo hasta el primer tratamiento (TPT) de 106 meses (rango, 82-130). Realizamos el IP MDACC en los 486 casos adjudicando de 0 a 9 puntos a cada caso en función de: edad, sexo, niveles de β_2 -microglobulina, cifra de leucocitos, número de regiones adenopáticas, y estado de Rai. Posteriormente, se agruparon los casos en bajo (1-3), intermedio (4-6) o alto riesgo (≥7). Como se observa en la Tabla, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas tanto para SG como para el TPT en cada subgrupo. En cuanto al CLL-IPI, solo pudo aplicarse en los 258 casos de los que se tenían todos los datos necesarios, adjudicando de 0 a 10 puntos a cada caso según la edad, el estadio de Rai y Binet, los niveles de β_2 -microglobulina, el estado mutacional de *IGHV*, y la presencia de del17p. No se tuvo en cuenta el estado mutacional de TP53, ya que se desconocía ese dato. Según la puntuación obtenida para cada paciente se dividieron los casos en bajo (0-1), intermedio (2-3), alto (4-6) o muy alto (7-10) riesgo y se estimó la SG y el TPT para cada subgrupo, obteniendo diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos (Tabla).

Conclusiones: En esta serie de pacientes consecutivos pertenecientes a una única institución, se confirma que ambos índices pronósticos son capaces de discriminar subgrupos pronósticos diferentes, y son fácilmente aplicables en la práctica clínica habitual. El nuevo score CLL-IPI es capaz de diferenciar subgrupos en los enfermos con peor pronóstico al incluir nuevos factores (del17p y estado mutacional de *IGHV*).

PB-073

PROGRESION DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA A PROCESO LINFOPROLIFERATIVO T AGRESIVO. PRESENTACIÓN DE UN CASO

Martínez Valverde Clara, Bussaglia Petrillo Elena, Moreno Anastasio Carolina, Blanco María Laura, Pratorcorona Canela Marta, Sierra Gil Jordi, Nomdedeu Guinot Josep F

Servicio de Hematología. Hospital Sant Pau

Entre un 2-5% de pacientes diagnosticados de leucemia linfática crónica (LLC) con los años desarrolla un linfoma difuso de células B y menos de un 1% de ellos desarrolla un linfoma de Hodgkin. De forma muy excepcional, se ha descrito la progresión a un linfoma T de alto grado como presentación de un Síndrome de Richter. Se presenta un caso clínico con esta evolución. Caso clínico: Mujer de 74 años diagnosticada en 2009 de LLC estadio A0, con un hemograma: Hb: 147 g/L, Plaquetas: 116x10⁹/L, Leucocitos: 35,55x10⁹/L (N: 3,53x10⁹/L, M: 1x10⁹/L, L: 30,80x10⁹/L). (Figura1). Estudio inmunofenotípico (IF) de la población linfoide en san-

gre periférica (SP): CD3: 5%, CD5: positivo, CD10: negativo, CD19: 94%, CD20: positivo, CD22: positivo débil, CD23: positivo, CD25: positivo, CD38: negativo, CD79a: positivo, CD79b: positivo débil, CD103: negativo, CD123: negativo, antígeno de citoplasma CD3: negativo, Inmunoglobulinas de superficie: clonal lambda, antígeno de superficie FMC7: negativo, antígeno de superficie ZAP70: negativo. Mutaciones IGVH: no mutado VH3 20-01. Permaneció estable sin tratamiento hasta 2012 en que presentó en un hemograma: Hb: 126 g/l, Plaquetas: 69x10E9/l, Leucocitos: 181,53x10E9/l (N: 3,91x10E9/l, M: 3,22x10E9/l, L: 174x10E9/l).

Figura 1. Sangre Periférica leucemia linfática crónica de células B. Aspecto grumelé de la cromática nuclear (May-Grünwald-Giemsa, x20).

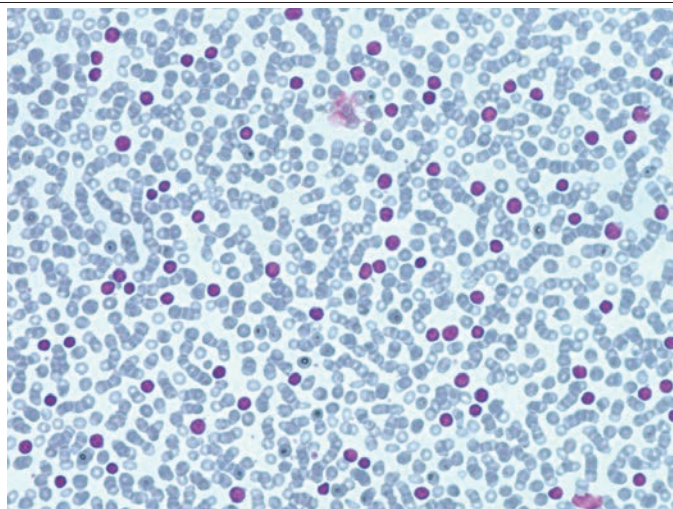
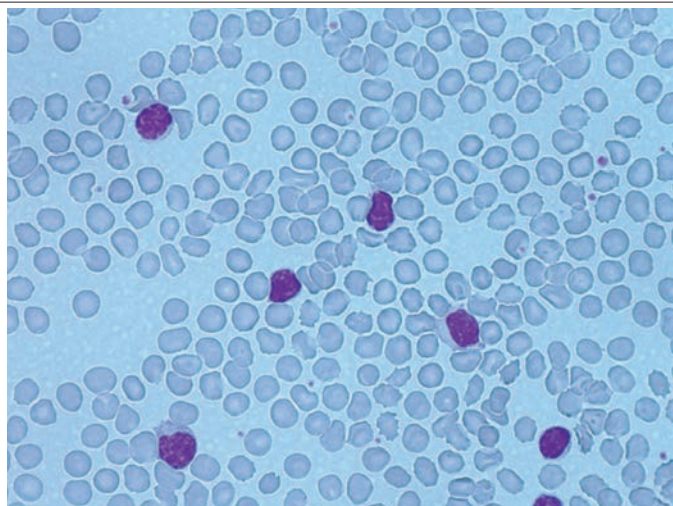


Figura 2. Sangre Periférica linfocitos con irregularidad nuclear (May-Grünwald-Giemsa, x20).



Se realizó un estudio medular que objetivó infiltración nodular e intersticial por proceso linfoproliferativo B. Inmunohistoquímica: CD20 positivo, CD3 negativo y CD5 positivo. Estudio IF de la población linfóide en medula ósea: CD5: positivo, CD10: negativo, CD19: positivo, CD20: positivo, CD22: positivo, CD23: positivo débil, CD79b: positivo débil, FMC7: positivo débil, Inmunoglobulinas de superficie: clonal lambda. Cariotipo: 46,XX. Citogenética molecular FISH: sonda LSI p53, LSI 13q14.3, Centromérica 12, 11q23 (ATM2): Normal. Inició tratamiento con clorambucilo (0,1mg/Kg/d) durante 5 meses con buena respuesta. En junio-2013 recibió de nuevo clorambucilo, durante dos meses, por linfocitosis progresiva y trombocitopenia. En abril-2015, realizó de nuevo tratamiento con clorambucilo durante 5 meses, por el mismo motivo. En abril 2016, ingresa por síntomas constitucionales y fiebre con disnea a mínimos esfuerzos. Presenta adenopatías generalizadas y esplenomegalia. ECOG: 3. Hemograma: Hb: 77g/l, Plaquetas: 17x10E9/l,

Leucocitos: 4,47x10E9/l (N: 0,9 x10E9/l, M: 0,25 x10E9/l, L: 3,3 x10E9/l), LDH 790U/L. TAC tóraco-abdominal: Múltiples adenopatías en todos los territorios y esplenomegalia de 20cm. Por el deterioro clínico de la paciente no se realiza biopsia ganglionar. Se inicia tratamiento con R-COP con incremento de la LDH y presencia en sangre periférica de linfocitos pleomórficos con núcleo de contorno irregular (figura 2). El estudio IF de la población linfóide en SP evidencia CD2: positivo, CD3: positivo, CD5: negativo, CD7: negativo, CD10: negativo, CD19: negativo, CD20: negativo, CD22: negativo, CD23: negativo, CD34: negativo, CD45: positivo, CD79a: negativo, CD79b: negativo, CD117: negativo, antígeno nuclear TDT: negativo, Inmunoglobulinas de superficie: policlonales, antígeno de superficie FMC7: negativo, reordenamiento receptor T AlfaBeta: positivo. La paciente fue éxitus 5 días después.

Conclusiones: Se presenta un caso clínico de progresión a un proceso linfoproliferativo T agresivo, a partir de una leucemia linfática crónica B.

PB-074

UN MAYOR PORCENTAJE DE CÉLULAS CON ALTERACIONES CROMOSÓMICAS DETECTADAS POR FISH CONFIERE PEOR PRONÓSTICO EN LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

González Gascón¹, Marín Isabel¹, Hernández Sanchez María², Rodríguez Vicente Ana Eugenia², Muñoz Novas Carolina, Heras Cecilia, Quijada Miguel², Martín Ana África², Galende Josefina³, Alonso Jose María⁴, Queizán Jose Antonio⁵, De la Fuente Ignacio⁶, Aguilar Carlos⁷, García de Coca Alfonso⁸, De las Heras Natalia⁹, González Marcos², Espinet Blanca¹⁰, Hernández Rivas Jesús María², Hernández Jose Ángel

¹Hospital Infanta Leonor. Universidad Complutense de Madrid, ²IBSAL, IBMCC, Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca-CSIC, ³Hospital del Bierzo, Ponferrada, León, ⁴Hospital Río Carrión, Palencia, ⁵Hospital General, Segovia, ⁶Hospital Río Hortega, Valladolid, ⁷Hospital Santa Bárbara, Soria, ⁸Hospital Clínico Universitario, Valladolid, ⁹Hospital Virgen Blanca, León, ¹⁰Servicio de Anatomía Patológica, Hospital del Mar, Barcelona

Introducción: Las alteraciones citogenéticas detectadas mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH) son uno de los factores pronósticos más importantes y utilizados en la práctica clínica en pacientes con LLC. Diversas publicaciones han demostrado que un mayor porcentaje de células con una alteración cromosómica se relaciona negativamente con el curso clínico.

Objetivos: analizar si el porcentaje de células con una alteraciones citogenéticas (delección de 13q (13q-), 11q (11q-), 17p (17p-) o trisomía 12 (+12)) detectadas por FISH influye en la supervivencia global (SG) y en el tiempo hasta el primer tratamiento (TPT) en pacientes con LLC.

Métodos: Se ha estudiado una cohorte de 650 pacientes no seleccionados diagnosticados de LLC de forma consecutiva con una mediana de seguimiento de 50 meses (0-346).

Tabla 1.

| Alteración citogenética por FISH | Número de casos | Mediana supervivencia global (meses) | P | Mediana tiempo hasta primer tratamiento (meses) | P | |
|----------------------------------|-----------------|--------------------------------------|------|---|-------|----------------------|
| Del13q (única alteración) | 212 | 195 (IC 95%, 162-228) | 0,06 | 106 (IC 95%, 69-143) | 0,001 | |
| | | < 75% | | 275 (IC 95%, no alcanzado) | | 122 (IC 95%, 91-153) |
| | | ≥ 75% | | 157 (IC 95%, 126-188) | | 40 (IC 95%, 16-64) |
| Del 11q | 83 | 56 (IC 95%, 33-79) | 0,08 | 10 (IC 95%, 3-17) | 0,025 | |
| | | < 40% | | 71 (IC 95%, 50-92) | | 37 (IC 95%, 26-48) |
| | | ≥ 40% | | 39 (IC 95%, 24-53) | | 7 (IC 95%, 4-9) |
| Del17p | 33 | 46 (IC 95%, 24-68) | 0,02 | 10 (IC 95%, 1-18) | 0,026 | |
| | | < 20% | | 65 (IC 95%, 50-80) | | 40 (IC 95%, 16-63) |
| | | ≥ 20% | | 32 (IC 95%, 22-41) | | 5 (IC 95%, 0-12) |
| +12 | 106 | 124 (IC 95%, 31-164) | 0,9 | 29 (IC 95%, 18-40) | 0,085 | |
| | | < 60% | | 130 (IC 95%, 66-194) | | 38 (IC 95%, 15-61) |
| | | ≥ 60% | | 98 (IC 95%, 54-141) | | 24 (IC 95%, 11-36) |

Resultados: El 68% de los pacientes de LLC presentaron alteraciones citogenéticas (442/650). La anomalía más frecuente fue 13q-, presente en 302 enfermos (47%), aunque como única alteración en 212 casos, seguida de +12 (106 pacientes, 16%), 11q- (83 casos, 13%), y 17p- (33 casos, 5%). El grupo con 13q- como única alteración fue el que mejor SG presentó (195 meses), seguido por el grupo de pacientes sin alteraciones en FISH (160 meses), +12 (124 meses), 11q- (56 meses) y 17p- (46

meses), lo que confirmó la jerarquía pronóstica descrita previamente (Döhner H *et al.* NEJM 2000). En cuanto al TPT los resultados fueron similares: 13q- como única alteración (106 meses), grupo de pacientes sin alteraciones (112 meses), +12 (29 meses), 11q- (10 meses), 17p- (10 meses). Para determinar el punto de corte óptimo que separa en grupos pronósticos el porcentaje de la alteración citogenética, el análisis se basó en publicaciones previas, y la división de casos por deciles, que fue diferente para cada alteración. En la Tabla se reflejan los datos de SG y TPT de las principales alteraciones citogenéticas determinadas mediante FISH según el porcentaje de células con delección (11q-, 13q-, 17p-), o trisomía (+12). Se observó que tanto los pacientes con elevado porcentaje de células con 11q-, 13q- o 17p- presentaban un TPT significativamente menor que los que tenían un bajo número de pérdidas. Además, la SG fue significativamente menor en los enfermos con un alto número de células con 17p-. En cuanto a los pacientes con +12, no se observaron diferencias significativas aunque sí una tendencia parecida tanto para SG como para TPT. Posiblemente si el número de casos analizados fuera mayor y con un mayor seguimiento, se pudieran alcanzar también diferencias estadísticamente significativas en los grupos en los que no se objetivaron.

Conclusiones: Se confirma que no solo el tipo de alteración citogenética, sino también el porcentaje de células alteradas son factores importantes en el pronóstico de los pacientes con LLC.

Financiación: PI15/01471 y Junta de Castilla y León (MHS).

Síndromes mielodisplásicos

PB-075

IMPACTO DE AZACITIDINA EN EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE BAJO RIESGO (SMD-BR): EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Tormo Mar, Calabuig Marisa, Dávalos Lucio, Blanco Sara, Morello Daniela, Pastor Irene, Navarro Blanca, Amat Paula, Remigia Maria José, Gómez Montse, Goterris Rosa, Solano Carlos

Hospital Clínico Universitario de Valencia

Introducción: Los objetivos principales del tratamiento los pacientes con SMD-BR son reducir la dependencia transfusional y mejorar la calidad de vida. Azacitidina (AZA) prolonga la supervivencia de los pacientes con SMD de alto riesgo. El papel del tratamiento con AZA en este grupo de pacientes está poco analizado.

Objetivos: Analizar la efectividad de la 5-azacitidina (AZA) en pacientes con SMD-BR. La respuesta hematológica se definió según los criterios IWG (2006) modificados.

Métodos: Se ha analizado de manera retrospectiva 139 pacientes con SMD-BR según el índice pronóstico (IP) IPSS e IPSS-R diagnosticados en el HCUV entre octubre de 1995 y marzo de 2016. La Tabla 1 describe las características de los pacientes. Se ha analizado el impacto en supervivencia de la dependencia trasfusional y el tratamiento eritropoyético (EPO). Se han analizado los pacientes que recibieron AZA mediante el programa de uso compasivo. Para el análisis estadístico se ha utilizado el modelo de regresión de Cox y el de Kaplan-Meier para el cálculo de la supervivencia.

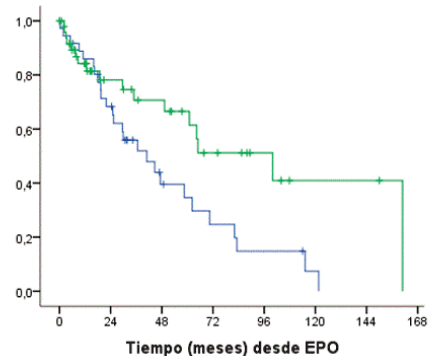


Figura 1. Supervivencia global estimada para los pacientes tratados con EPO sin respuesta (azul) y con respuesta (verde).

Figura 1.

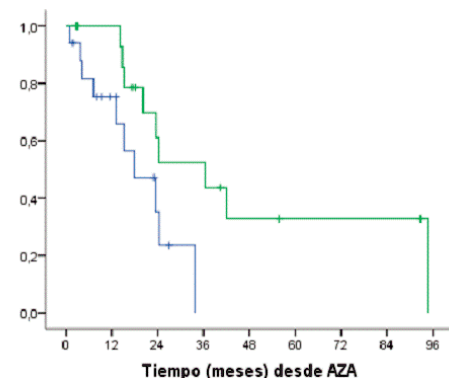


Figura 2. Supervivencia global estimada para los pacientes tratados con Azacitidina que responden (verde) y no responden (azul).

Figura 2.

Resultados: En la Tabla 1 se describen las características de los pacientes. 87 pacientes recibieron EPO de los cuales 51 (58,6%) obtuvieron res-

puesta eritroide y 36 (41,4%) no respondieron. 34 pacientes (24,5%) recibieron tratamiento con AZA con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 20,4 meses. Motivo de tratamiento con AZA: 14 (41,2%) anemia transfusional dependiente refractaria a EPO, 4 (11,8%) trombopenia severa, 1 (2,9%) neutropenia severa y 15 (44,1%) progresión a SMD-AR/LMA. La mediana de ciclos fue de 9 [2-42]. 17 pacientes (50%) respondieron: 5 (14,7%) remisión completa, 3 (8,8%) respuesta parcial y 9 (26,5%) respuesta eritroide. La supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión a LMA a 24 meses fue de 74,7% y 73,0%, respectivamente. Los factores pronósticos que influyeron en la SG fueron el IPSS ($p=0.001$), IPSS-R ($p=0.001$) y la dependencia trasfusional ($p=0,109$). Los pacientes que respondieron a EPO ($p=0,021$) o necesitaron un tiempo mayor hasta el inicio del tratamiento tuvieron mayor SG ($p=0.027$) (Figura 1). En los 34 pacientes tratados con AZA, la SG estimada a los 24 meses fue del 48,8% (IC95% 28,6-69,0%). En el análisis univariante solo los pacientes que respondieron al tratamiento de AZA presentaron una SG significativamente mayor que los no respondedores ($p=0,036$) (Figura 2).

Tabla 1.

Tabla 1. Principales características de los pacientes incluidos en el estudio

| Total | N = 139 | % | Total | N = 139 | % |
|---|------------------|------|-----------------------|---------|------|
| Sexo | | | IPSS (citogenética) | | |
| Varón | 74 | 53,2 | Bajo | 127 | 91,4 |
| Mujer | 65 | 46,8 | Intermedio | 10 | 7,2 |
| Año de diagnóstico | | | Desconocido | 2 | 1,4 |
| <2005 | 12 | 8,6 | IPSS-R (citogenética) | | |
| 2005-2009 | 35 | 25,2 | Muy bueno | 7 | 5,0 |
| 2010-2012 | 41 | 29,5 | Buena | 121 | 87,1 |
| 2013-2016 | 51 | 36,7 | Intermedio | 9 | 6,5 |
| Edad al diagnóstico, mediana en años (RI) | 76,2 [34,6-92,8] | | Desconocido | 2 | 1,4 |
| Diagnóstico WHO2008 | | | IPSS | | |
| CRDU | 18 | 12,9 | Bajo | 91 | 65,5 |
| ARS | 21 | 15,1 | Intermedio-1 | 48 | 34,5 |
| CRDM | 78 | 56,1 | IPSS-R | | |
| AREB-1 | 11 | 7,9 | Muy bajo | 58 | 41,7 |
| AREB-2 | 1 | 0,7 | Bajo | 66 | 47,5 |
| SMD Inclasificable | 3 | 2,2 | Intermedio | 48 | 34,5 |
| Síndrome 5q- | 7 | 5,0 | Trasfusión de CH | | |
| Hb (gr/dL), mediana | 10,3 (9,1-11,2) | | No | 81 | 58,3 |
| Plaquetas ($\times 10^9/L$), mediana | 171 (97-264) | | Si | 58 | 41,7 |

Conclusiones: Los pacientes con SMD-BR constituyen un grupo de pronóstico heterogéneo. El IPSS, IPSS-R, la dependencia trasfusional y la respuesta a EPO se muestran como factores pronósticos significativos. El subgrupo de pacientes trasfusión dependientes y refractarios a EPO tienen una mediana de SG significativamente menor. En nuestra experiencia, el tratamiento con AZA constituye un tratamiento eficaz y seguro en este grupo de pacientes.

PB-076

EXPERIENCIA CON 5-AZACITIDINA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE INTERMEDIO 2/ALTO RIESGO

De Miguel Llorente Dunia¹, Golbano Lopez Nuria², Diaz Morfa Miguel², Arbeteta Juanis Jaime², Morales Sanz Dolores², Vazquez Ramo Alejandro², Fernandez Maquerra Cristina², Guillen Garcia Helga², Subira Perez Dolores², Herrero Martin Sonia², Pinedo Albiz Blanca²

¹Hospital Universitario De Guadalajara, ²Hug

Introducción: La 5-Azacitidina (AZA) prolonga de manera significativa la supervivencia global en los síndromes mielodisplásicos (SMD) de intermedio 2/alto riesgo (ensayo fase III, AZA-001).

Métodos: Evaluamos la eficacia y seguridad de AZA en este grupo de paciente tras un seguimiento largo.

Resultados: En nuestro Hospital, desde 2006 a diciembre de 2015, un

total de 62 pacientes diagnosticados de SMD fueron tratados con 5-azacitidina. Evaluamos a 21 pacientes [mediana de edad 70 años (55-90 años), 13 hombres] que cumplían los criterios de la OMS y los clasificamos según el índice pronóstico internacional (IPSS) como alto e intermedio riesgo 2. La mediana de tiempo desde el diagnóstico al inicio del tratamiento fue de 2,5 meses (rango 1-4,5). Un 24% de los pacientes tenían un cariotipo complejo. El esquema de AZA utilizado fue de 75 mg/m²/d subcutáneo durante los días 1 a 7 cada 28 días. La mediana de ciclos administrados fue de 8 (rango 1-39), y el 52,6% de los pacientes completó, al menos 6 ciclos. La supervivencia global fue de 19,7 y 14,8 meses, en los pacientes de riesgo intermedio 2 y alto, respectivamente. Los efectos adversos registrados fueron neutropenia grado 4 (36%), anemia (49%) y trombopenia (28%). Los efectos adversos no hematológicos más frecuentes fueron: reacción en el punto de administración 42%, 55% estreñimiento, y neutropenia febril 8% fiebre. 3 pacientes evolucionaron a LAM después de una mediana de 6 meses (1-19) desde el diagnóstico y 5,3 meses desde el inicio de 5-AZA (2-8 m). 17 pacientes fallecieron. Las causas fueron por progresión de la enfermedad 30%, infección 35% (IFI, bacteriemia por E.coli, Staf.) y en resto se perdió el seguimiento.

Conclusiones: 1.- El tratamiento con 5-azacitidina permite controlar la enfermedad en este grupo de pacientes con SMD de intermedio 2/alto riesgo. 2.-La progresión de la enfermedad y la infección siguen siendo las causas de fallecimiento. 3.- El tratamiento con 5-azacitidina ofrece calidad de vida a los pacientes (por su comodidad de administración, reduciendo los ingresos hospitalarios y las necesidades transfusionales).

PB-077

VALIDACIÓN DE DIFERENTES SISTEMAS DE ESTRATIFICACIÓN DEL PRONÓSTICO DE LOS SMD EN UNA SERIE INDEPENDIENTE

Esteban Collado José, Esperanza Such, Mariam Ibáñez, Rafael Hernani, Fernanda Martinez, Carlos Carretero, Alexander Neef, Desiree Company, Gayane Avetisyan, Rafa Andreu, Leonor Senent, Miguel A Sanz, José Cervera, Guillermo Sanz

Hematology Service, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain.

Introducción: Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son una de las neoplasias hematológicas más frecuentes en personas de edad avanzada. Al tratarse de un grupo heterogéneo de enfermedades los SMD presentan una gran variabilidad en el pronóstico. Sin embargo, determinar de un modo preciso el pronóstico es esencial para adaptar el tipo de tratamiento a emplear al riesgo estimado. Por ello, a lo largo de los años se han desarrollado varios índices pronóstico para intentar predecir tanto la supervivencia global (SG) como el riesgo de evolución a leucemia mieloide aguda (LMA).

Objetivos: Aplicar los sistemas de estratificación IPSS e IPSS-R en 393 pacientes diagnosticados de SMD en nuestro centro.

Métodos: Pacientes diagnosticados de SMD según los criterios de FAB y de la OMS (2008) entre los años 1972 y 2016.

Resultados: La mediana de seguimiento de la serie fue de 130 meses. La mediana de edad fue de 69 años (16 - 99) y 234 (59%) fueron hombres. Las principales características al diagnóstico fueron: hemoglobina: 9,6g/dL (3,2-16,5), leucocitos: $4,7 \times 10^9/L$ (0,2-191), plaquetas: $155 \times 10^9/L$ (3-1100) y dependencia transfusional en 242 (54,3%) casos. Según la clasificación de la OMS 2008, 16 (4%) pacientes se clasificaron como AR, 49 (13%) ARS, 48 (12%) CRDM, 35(9%) CRDM-SA, 65 (16%) AREB-1, 82 (21%) AREB-2, 13 (3%) Síndrome 5q-, 3 (1%) SMD Inclasificable y 79 (20%) SMD/SMPC. Según grupos de riesgo citogenético del IPSS: bueno: 290 (74%); intermedio: 63 (16%) y malo: 40 (10%). Según grupos de riesgo citogenético del IPSS-R: muy bueno: 10 (2%), bueno: 285 (72%), intermedio: 57 (14%), malo: 16 (4%) y muy malo: 24 (6%). Según la clasificación IPSS: bajo riesgo: 143 (36%), intermedio-1: 151 (38%), intermedio-2: 69 (17%) y alto riesgo: 30 (7%). Según la clasificación IPSS-R: Muy bueno 53 (13%), bajo riesgo: 136 (34%), riesgo intermedio: 101 (26%), alto riesgo: 59 (15%) y muy alto riesgo: 43 (11%). La SG fue de 71, 30, 22 y 13 meses en los grupos de riesgo del IPSS bajo, intermedio-1, intermedio-2 y alto, respectivamente ($P<0,001$). En el IPSS-R la SG fue de 119, 49, 26, 21 y 11 meses en los grupos de muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto riesgo, respectivamente ($P<0,001$). En el IPSS el riesgo de transformación a LMA a 10 años fue de 16, 27, 50 y 62 meses en los grupos de riesgo bajo, intermedio-1, intermedio-2 y alto, respectivamente ($P<0,001$). En el IPSS-R el riesgo de transformación a LMA a 10

años fue de 0, 23, 35, 45 y 63 meses en los grupos de muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto riesgo, respectivamente ($P < 0,001$).

Conclusiones: Ambos índices de estratificación del pronóstico permitieron diferenciar varios grupos de riesgo tanto para SG como para riesgo de transformación a LMA. El IPSS-R discriminó mejor un grupo de muy bajo riesgo para ambas variables.

PB-078

IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON AZACITIDINA EN EL NÚMERO DE BLASTOS Y LA DISHEMOPYESIS EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO Y LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON CAMBIOS RELACIONADOS CON MIELODISPLASIA

Mesa Tudel Alba, Canet Maldonado Marta, Julià Arenas Marta, Bustamante Ramírez Gabriela, Martí Tutusaus Josep Maria, Muntañola Prat Ana, Vall-Ilovera Calmet Ferran, López de la Fuente Meritxell, Díaz Valls Miquel, Saumell Tutusaus Silvia

Hospital Universitari Mutua Terrassa

Introducción: La Azacitidina (AZA) es actualmente el tratamiento estándar para pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) de alto riesgo o leucemia mieloide aguda (LMA) con bajo recuento de blastos no candidatos a tratamiento intensivo. Para alcanzar y mantener la respuesta son necesarios un mínimo de 4 a 6 ciclos de tratamiento. En los SMD, se considera respuesta completa (RC) la cifra de blastos en medula ósea (MO) inferior a 5% y la desaparición de dishemopoyesis, según los criterios del International Working Group (IWG) de 2006.

Objetivos: Analizar si existe disminución del porcentaje de blastos y del grado de dishemopoyesis después de 4 ciclos de AZA y su impacto sobre la supervivencia global (SG).

Métodos: Se estudiaron de forma retrospectiva 12 pacientes (10H/2M) diagnosticados de SMD o LMA con cambios relacionados con mielodisplasia desde enero de 2013 hasta mayo de 2016. Los criterios diagnósticos fueron los considerados según la clasificación de la OMS de 2008. Se han analizado el porcentaje de blastos, diseritropoyesis, disgranulopoyesis y dismegariopoyesis en el momento del diagnóstico y tras 4 ciclos de tratamiento. Las variables continuas y las categóricas fueron comparadas mediante los test de U de Mann-Whitney y de Fisher, respectivamente. Se utilizó la regresión de Cox para correlacionar las diferentes variables con la SG.

Tabla 1.

Tabla 1: Características de la cohorte

| | | N | % | |
|--|-------------------------------------|---|----|----|
| | | 12 | | |
| Edad | Media: 64 años / Intervalo: [49-79] | | | |
| Sexo | Varón | 10 | 83 | |
| | Mujer | 2 | 17 | |
| Patología | LMA | 3 | 25 | |
| | SMD | Con cambios relacionados a mielodisplasia | 1 | 8 |
| | | Citopenia refractaria con displasia multilinea | 3 | 25 |
| | | Anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1 | 3 | 25 |
| | | Anemia refractaria con exceso de blastos tipo 2 | 1 | 8 |
| | | Relacionado con el tratamiento | 1 | 8 |
| Síndrome mielodisplásico con mielofibrosis | 1 | 8 | | |
| Cariotipo | Normal | 8 | 66 | |
| | Anormal | 4 | 33 | |
| IPSS-R | Muy bajo | 1 | 11 | |
| | Bajo | 0 | 0 | |
| | Intermedio | 4 | 44 | |
| | Alto | 4 | 44 | |
| | Muy alto | 0 | 0 | |

Resultados: Las características de la cohorte se muestran en la tabla 1. El seguimiento mediano fue de 41 meses. Seis (66.6%) de los 9 pacientes con un porcentaje de blastos al diagnóstico superior a 5, redujeron el

valor de blastos por debajo de 5 tras 4 ciclos de AZA ($p=0.009$). La mediana del porcentaje de blastos en MO al diagnóstico y a los 4 ciclos de AZA fue de 10.5 y 2.5, sin diferencias significativas ($p=0.075$). Se observó una reducción estadísticamente significativa en el porcentaje de disgranulopoyesis (mediana 58 vs 18.5, $p=0.032$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en el recuento porcentual de diseritropoyesis y dismegariopoyesis ($p=0.76$ y $p=0.95$, respectivamente) (Tabla 2). Ninguno de los pacientes alcanzó RC a los 4 ciclos de AZA según los criterios del IWG 2006. Las diferencias en las variables analizadas entre el momento del diagnóstico y tras 4 meses de tratamiento con AZA no se correlacionan con la SG.

Tabla 2.

Tabla 2: Dishemopoyesis al diagnóstico y tras 4 ciclos de AZA

| | Diagnóstico | 4 ciclos AZA | p |
|-----------------------|------------------|-----------------|-------|
| | Mediana (Q1-Q3) | Mediana (Q1-Q3) | |
| Disgranulopoyesis (%) | 58 (21.5-86.5) | 18.5 (0-58) | 0.032 |
| Diseritropoyesis (%) | 50 (34.5 - 63.5) | 34 (18.2-59) | 0.75 |
| Dismegariopoyesis (%) | 40 (18-61) | 39.5 (13-61) | 0.95 |

Conclusiones: En la serie analizada, el tratamiento con AZA disminuye de manera significativa el porcentaje de disgranulopoyesis y reduce la cifra de blastos en MO por debajo del 5% en el 66.6% de los casos. En cambio, no se han observado diferencias significativas entre el diagnóstico y después de 4 ciclos de AZA en el porcentaje de dismorfias en las series eritroide y megacariocítica. Ninguno de estos hallazgos ha demostrado un impacto en la SG. Es necesario ampliar la serie para conseguir resultados concluyentes.

PB-079

DIFERENCIAS EN RESPUESTA, TOXICIDAD INFECCIOSA Y SUPERVIVENCIA EN UNA SERIE DE 59 PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO Y LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS CON AZACITIDINA

Triguero Ana, García Olga, Virgili Lluís, Vives Susana, Jiménez María-José, Moreno Miriam, Batlle Montserrat, Ferrà Christelle, Sancho Juan-Manuel, Motlló Cristina, Morgades Mireia, Sarrate Eudene, Ribera Josep-María, Xicoy Blanca

Servicio de Hematología Clínica-Institut Català d'Oncologia, Institut de Recerca contra la Leucemia Josep Carreras, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Objetivos: El tratamiento con azacitidina (AZA) se ha generalizado en los síndromes mielodisplásicos (SMD) de alto riesgo y en los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) no candidatos a tratamiento intensivo, por su buena tolerancia en esta población de pacientes de edad avanzada y con comorbilidades. La profilaxis con antibióticos y antifúngicos en este ámbito es controvertido. El objetivo de este estudio fue comparar las características clínicas, la toxicidad, la respuesta al tratamiento y la supervivencia global (SG) de una serie de pacientes con SMD de alto riesgo y LMA tratados con AZA.

Métodos: Entre noviembre de 2006 y agosto de 2015 se estudiaron 35 y 24 pacientes diagnosticados de SMD de alto riesgo (SMD-AR) y LMA, respectivamente, tratados con AZA. Se compararon las características clínicas, la respuesta (mejoría hematológica [MH] e independencia transfusional [IT]), la toxicidad (número de ingresos por infección y paciente y cociente entre número de ingresos por infección respecto al número de ciclos de AZA recibidos) y la SG.

Resultados: No se observaron diferencias estadísticamente significativas al inicio de AZA en la edad, sexo, índice de Sorror, cifra de neutrófilos y uso de profilaxis antifúngica o antibiótica (SMD-AR 5/35, LMA 5/24,) entre los grupos SMD-AR y LMA. Todas las infecciones documentadas (24/54, 44%) fueron bacterianas (*Pseudomonas aeruginosa* 10/24 episodios en 5 pacientes, 42%) y las focalidades más frecuentes fueron la respiratoria y la cutánea (17/54, 31% y 12/54, 22%, respectivamente). Las características clínicas, la respuesta y la toxicidad se resumen en la tabla. La mediana (IC 95%) de SG de los pacientes con SMD y LMA fue de 1,2 años (0,6-1,8) y 0,8 (0,7-1), respectivamente y la probabilidad (IC

95%) de SG a los dos años fue del 28% (13%-44%) y 14% (0%-28%), respectivamente, $p=0,016$).

Tabla 1.

| | LMA (n=24) | SMD (n=35) | P |
|---|--|---|-------|
| CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS | | | |
| Edad, mediana (extremos) | 69,1 (34,76) | 67,6 (35,85) | 0,152 |
| Sexo varón, n(%) | 18 (75) | 20 (57) | 0,159 |
| Neutrófilos $\times 10^9/L$, mediana (extremos) | 0,8 (0,30-5) | 1 (0,1-79,2) | 0,875 |
| Índice de Sarrar ≥ 3 , n(%) | 7 (29) | 13 (37) | 0,525 |
| Riesgo LMA (ELN), n(%) SMD (IPSS-R), n(%) | Baja 2/24 (8) Intermedia 14/24 (58) Alta 8/24 (33) | Muy alta 16/35 (46) Alta 10/35 (29) Intermedia 6/35 (17) Baja 3/35 (8) | |
| SUPERVIVENCIA | | | |
| Mediana de SG (IC95%) | 0,8 (0,7-1) | 1,2 (0,6-1,8) | 0,016 |
| Probabilidad de SG % (IC95%) a las 2 años | 28 (13-44) | 14 (0-28) | |
| RESPUESTA A AZA | | | |
| Mejoría hematológica, n(%) | 6/21 (29) | 14/34 (41) | 0,345 |
| Independencia transfusional, n(%) | 2/10 (20) | 5/15 (33) | 0,399 |
| INFECCIONES | | | |
| Nº de ingresos por infección por paciente, media, DE | 0,92 (1,38) | 0,91 (1,10) | 0,688 |
| Nº de ingresos por infección/nº de ciclos recibidos, media (DE) | 0,20 (0,28) | 0,41 (0,62) | 0,579 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=10) | 7 | 3 | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=1) | 0 | 1 | |
| <i>Streptococcus spp</i> (n=2) | 0 | 2 | |
| <i>Escherichia coli</i> (n=3) | 2 | 1 | |
| <i>Sinophyllococcus spp</i> (n=3) | 0 | 3 | |
| <i>Klebsiella spp</i> (n=1) | 1 | 0 | |
| <i>Palmitrobiana</i> (n=3) | 2 | 1 | |

Conclusiones: El tratamiento con AZA en pacientes con SMD-AR y LMA es factible y bien tolerado, con similar tasa de respuesta y supervivencia. La toxicidad es poco relevante, por lo que el tratamiento profiláctico de infección, especialmente antifúngico, no estaría indicado. Los pacientes con LMA tuvieron una peor supervivencia.

Financiado en parte con la beca 2014SGR225(GRE), Generalitat de Catalunya y una ayuda de la Fundación "La Caixa".

Síndromes mieloproliferativos crónicos

PB-080

MÁS DE 10 AÑOS CON IMATINIB: ADHERENCIA, FERTILIDAD, SEGURIDAD Y EFICACIA DEL FÁRMACO EN UN GRUPO DE PACIENTES RESPONDEDORES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC)

Montero Cuadrado María Isabel, Pérez López Olga, Domínguez Muñoz M^a Ángeles, González Campos José, Carrillo Cruz Estrella, De la Cruz Vicente Fátima, Knight Teresa, Falantes González Jose Francisco, Martino Galiana M^a Luz, Espigado Tocino Ildelfonso, Pérez Simón Jose Antonio

Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

Introducción: El uso de imatinib, el primer inhibidor de tirosín quinasa (ITK) que fue utilizado en pacientes con LMC, cambió radicalmente el pronóstico de los enfermos y llevó a la cura operacional de la mayor parte de ellos; sin embargo, la imposibilidad de discontinuar el fármaco por la resistencia de la célula madre leucémica hizo necesario su empleo indefinido, con posible influencia en la salud y expectativas vitales de muchos de los pacientes.

Objetivos: Analizar las características de un grupo de enfermos con LMC en tratamiento con imatinib desde hace más de 10 años valorando profundidad de la respuesta, efectos secundarios, adherencia al fármaco e impacto del mismo en fertilidad y vida laboral.

Métodos: Revisamos de forma retrospectiva las historias clínicas de 96 pacientes diagnosticados en nuestro centro de LMC, seleccionando 31 de los enfermos que llevaban al menos 10 años en tratamiento con imatinib. Todos los pacientes cumplían criterios de respuesta de su enfermedad según lo establecido por la Red Europea de Leucemia. La estimación de la adherencia se llevó a cabo durante la entrevista clínica, teniendo en cuenta además, al ser medicación de dispensación hospitalaria, los datos aportados por el servicio de Farmacia en cuanto a medicamento no solicitado. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante la utilización del software SPSS versión 15.0.

Resultados: La edad mediana del grupo fue de 39 años (rango 18-73 años); el 71% fueron varones y el 29% mujeres. Todos los pacientes presentaron reordenamiento bcr-abl p210 salvo 2 con p190 (6%). La mediana de duración del tratamiento con fue de 13,5 años. Todos los pacientes alcanzaron respuesta citogenética y molecular mayor, perdiendo ésta última los 2 enfermos con reordenamiento p190, que recuperaron tras incremento de dosis. El 9,6% no presentó adherencia correcta al tratamiento, lo que llevó a la pérdida de la respuesta molecular y al desarrollo de mutaciones bcr-abl en un paciente. La falta de adherencia no se correlacionó con efectos secundarios. El 75% de los varones que intentaron concepción durante el tratamiento tuvieron éxito reproductivo. El 13,7% de los pacientes se encuentran en situación laboral de invalidez por efectos relacionados con la medicación. El 16% de los pacientes desarrolló segundas neoplasias a lo largo de su evolución.

Conclusiones: 1.-Imatinib es un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento de los pacientes con LMC, con lo que, en la era de los segundos ITKs, continúa siendo una alternativa válida en estos enfermos. No obstante, los efectos secundarios impiden en porcentaje considerable de enfermos una incorporación laboral plena y se describe en ellos una tasa anormalmente elevada de segundas neoplasias. 2.-La mala adherencia al tratamiento se traduce en pérdida de la respuesta molecular a largo plazo y podría influir en el desarrollo de clones mutados. La fertilidad en el varón no parece comprometida en nuestro grupo. 3.-El reordenamiento p190 se asocia en nuestra serie a resistencia primaria al fármaco, a tener en cuenta en la incorporación de parámetros moleculares a las escalas pronósticas.

PB-081

TROMBOCITEMIA ESENCIAL. ESTUDIO DE LÍNEAS DE TRATAMIENTO REQUERIDAS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Berenguer Piqueras Mercedes, Pérez López Raúl, Cabañas Perianes Valentín, Salido Fiérrez Eduardo, García Hernández Ana María, García Candel Faustino, Cerezo-Manchado Juan José, Moya Arnao María, Martínez Marín Amelia, Fernández Poveda Elena, Melero Amor Antonia, Moraleda Jiménez José María

Introducción: La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa crónica que presenta un pronóstico de supervivencia muy similar a la población general con una tasa muy baja de transformación a mielofibrosis y leucemia aguda. Existen diferentes tratamientos para estos pacientes con respuestas en principio óptimas. En primera línea se suele utilizar hidroxiurea, aunque en pacientes jóvenes o en mujeres en edad fértil se suele sustituir por anagrelide/interferón. Existen publicaciones sobre los efectos secundarios de hidroxiurea, sobre todo cutáneos, pero no hay tantos estudios sobre cuántas líneas de tratamiento precisan estos pacientes para poder controlar la enfermedad.

Métodos: Se estudiaron los pacientes diagnosticados de trombocitemia esencial en el área 1 de la región de Murcia en los últimos 20 años. Se analizaron aquellos que iniciaron tratamiento y los que precisaron cambio del mismo, bien por resistencia o por intolerancia, según los criterios de las guías de TE.

Resultados: En nuestra área tenemos registrados un total de 136 pacientes diagnosticados de TE. De ellos, un 70,5% (96 pacientes) han requerido al menos una línea de tratamiento. En la tabla 1 se muestran las líneas de tratamiento que han precisado para el control de la enfermedad.

Tabla 1. Número de líneas de tratamiento requeridas para control de la enfermedad.

| Líneas de tratamiento | N (%) |
|-----------------------|------------|
| 1 | 62 (59,52) |
| 2 | 21 (20,16) |
| 3 | 6 (5,76) |
| 4 | 1 (0,96) |
| 5 | 1 (0,96) |

Observamos que hasta en un 20,16% de los tratados precisaron un cambio a una segunda línea de tratamiento y que un 7,68% requirieron más de 2 líneas. En la siguiente tabla mostrados los fármacos utilizados en nuestros pacientes:

Tabla 2. Fármacos usados en los pacientes con TE.

| Tratamiento | N |
|-------------|----|
| Hidroxiurea | 92 |
| Anagrelide | 28 |
| Interferón | 9 |
| Busulfán | 4 |
| Melfalán | 1 |
| Danazol | 1 |

Por último mostramos el tratamiento actual de los mismos:

Tabla 3.

| Tratamiento actual | N |
|--------------------------|--|
| Sin tratamiento | 27 (22 nunca tratados, 5 no actualmente) |
| En tto | 93 |
| Hidroxiurea | 65 |
| Anagrelide | 19 |
| INF | 5 |
| Busulfan | 1 |
| Danazol | 1 |
| Hidroxiurea + Anagrelide | 2 |

Conclusiones: Aunque la TE es una enfermedad con muy pronóstico muy bueno, no hay que olvidar que un porcentaje importante de pacientes pueden precisar cambio de tratamiento, ya sea por resistencia o intolerancia y destaca que en cuanto al fármaco más utilizado (hidroxiurea) en un 20,16% de ellos se debe cambiar de línea de tratamiento.

PB-082

RESULTADOS DEL EMPLEO DE 5-AZACITIDINA EN PACIENTES ANCIANOS DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRONICA

De Miguel Llorente Dunia¹, Golbano Lopez Nuria¹, Diaz Morfa Miguel², Arbeteta Juanis Jaime², Morales Sanz Dolores², Herreo Martin Sonia², Subira Perez Dolores², Pinedo Albiz Blanca²

Introducción: 2 agentes hipometilantes (HMT), la 5-Azacitidina (AZA) y la decitabina han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). Los datos iniciales sobre la eficacia de los agentes HMT, proceden de estudios en pacientes con SMD de alto riesgo, y escasos pacientes con LMMC. Los agentes HMT aportan una respuesta global en torno al 30%-40%, con una remisión completa del 15%. Basándose en la escasa experiencia publicada con el empleo de 5-AZA en LMMC, recogimos nuestra experiencia sobre eficacia y seguridad.

Métodos: De manera retrospectiva recogimos nuestra experiencia con el empleo de 5-AZA en 8 pacientes diagnosticados de LMMC (7 hombres) con una mediana de edad de 80 años (rango 72-86 años) entre los años 2010-2015.

Resultados: de los pacientes tratados con AZA, 5 (63%) pacientes fueron diagnosticados de LMMC-1 y el 37% restante de LMMC tipo 2. El esquema de tratamiento utilizado fue de 75mg/m² diarios durante 7 días de manera subcutánea, cada 28 días. La valoración de la respuesta se realizó tras 6 ciclos, mediante aspirado de medula osea. La mediana de ciclos que recibieron nuestros pacientes fue de 17 ciclos (3-30 ciclos) de tratamiento. Alcanzando una supervivencia global (SG) de 42 meses (25-74 meses). La supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 23 meses (rango 3-28 meses). La mediana de tiempo hasta alcanzar una respuesta fue de 4 meses. Entre las causas de la muerte, encontramos: 3 pacientes (38%) evolucionaron a LAM (con una mediana de tiempo hasta la progresión de 3 meses). 3 pacientes fallecieron como consecuencia de una sepsis, y un paciente falleció tras desarrollar un cancer de pulmón.

Conclusiones: 1) El empleo de 5-azacitidina en nuestros pacientes ancianos, fue eficaz y seguro. Las respuestas se alcanzan en un plazo de tiempo corto. La toxicidad hematológica fue manejada de forma segura.

PB-083

EPISODIOS TROMBOEMBÓLICOS EN LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

Pérez López Raúl, Berenguer Piqueras Mercedes, Cabañas Perianes Valentín, Salido Fierrez Eduardo, García Hernández Ana María, Blanquer Blanquer Miguel, Cerezo Manchado Juan José, Moreno Belmonte María José, Melero Amor Antonia, García Candel Faustino, Martínez Marín Amelia, Moya Arnao María, Ramón Mitat Alina, Labbadia Francesca, González García Consuelo, Fernández Poveda Elena, Moraleda Jiménez José María

Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca - IMIB, Universidad de Murcia, Murcia

Introducción: Una de las complicaciones más frecuentes y con mayor morbimortalidad en las neoplasias mieloproliferativas crónicas Phi negativas (NMPc) son los eventos tromboembólicos que, según la literatura ocurren hasta en un 60% del total de los pacientes antes del inicio de la citorreducción. La incidencia de estos eventos en la trombocitemia esencial (TE) es de un 20% para trombosis arteriales y un 5% venosas. La incidencia de eventos tromboembólicos en la policitemia vera (PV) es del 40-60% global y su incidencia baja hasta el 7% en las mielofibrosis idiopáticas (MF).

Tabla 1.

| Complicaciones vasculares | TE | PV | MF |
|-----------------------------|--------------------------|----------|---------------------------------|
| TROMBOSIS | 20 (16,6%) (7 V617F neg) | 11 (37%) | 8 (30%) |
| Arteriales: | 16 (13,3%) | 6 (18%) | 5 (18%) |
| - IAM, angina inestable,... | 7 | | 8 (30%) |
| - Trombosis arteria retina | 1 | | |
| - ACV, ictus,... | 6 | 5 (15%) | 1 (4%) |
| - Isquemia EElI | 2 | 1 (3%) | 2 (7%) |
| Venosas: | 4 (3,3%) | 5 (15%) | 3 (11%) |
| - TVP | 2 | 3 (9%) | 2 (7%) (3 episodios 1 paciente) |
| - TEP | 1 | 1 (3%) | |
| - Trombosis portal | 1 | 1 (3%) | |
| - Budd-chiari | | | 1 (4%) |

Métodos: Hemos estudiado retrospectivamente los pacientes diagnosticados de NMPc en el Área 1 de la Región de Murcia en un período entre 2006-2016. se analizaron los eventos tromboembólicos tanto venoso como arteriales con una relación al menos posible con la enfermedad en estos pacientes.

Resultados: En el período de estudio se diagnosticaron un total de 200 pacientes con NMPc en los que se objetivaron un total de 39 (29%) eventos tromboembólicos.

Conclusiones: Nuestros resultados corroboran lo publicado en la literatura sobre la incidencia de eventos tromboembólicos en TE y PV. Sin embargo, la incidencia en pacientes con MF es superior a la descrita (30 vs 7%).

PB-084

TRATAMIENTO CON RUXOLITINIB EN MIELOFIBROSIS: EXPERIENCIA Y RESULTADOS OBTENIDOS EN NUESTRO MEDIO

Martín-Martín Alejandro¹, Fiallo Dolly², González-Méndez Héctor³, Moreno-Vega Melania, Hernánz Nuria³, Rodríguez-Salazar María José, González-Brito Gloria, Perera María², Molero Teresa², Hernández-García Miguel Teodoro⁴, Gómez-Casares María Teresa², Raya José María⁴

¹H.U. de Canarias, La Laguna (Tenerife), ²H.U. Dr. Negrín, Las Palmas, ³H.U. Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, ⁴H.U. de Canarias y Universidad de La Laguna

Introducción: La introducción del ruxolitinib (inhibidor JAK1/JAK2) en el tratamiento de los pacientes con mielofibrosis (MF) ha ampliado el escaso repertorio de fármacos disponibles en esta enfermedad, utilizándose en pacientes con esplenomegalia sintomática o con síntomas constitucionales asociados. El objetivo de este trabajo es describir nuestra experiencia en el manejo del mismo, efectos secundarios, resultados obtenidos y curso clínico de estos pacientes.

Métodos: Analizamos pacientes con MF tratados con ruxolitinib en tres hospitales de tercer nivel de nuestra comunidad. Entre otros, se recogieron: edad, sexo, mielofibrosis primaria o post-PV/TE, dosis media semanal, respuesta (síntomas constitucionales y tamaño del bazo), recuentos sanguíneos, DIPSS pre-ruxolitinib y a los 6 meses de inicio, efectos secundarios, necesidades transfusionales, uso concomitante de fármacos antianémicos, motivos de reducción/suspensión, evolución a LAM, éxitos y motivo.

Resultados: Entre diciembre/2012 y febrero/2016, hemos tratado con ruxolitinib 19 pacientes afectos de MF (10 casos de MF primaria, 8 MF post-PV y uno MF post-TE), con edad media 65 años (extremos 42-83). El tiempo medio entre diagnóstico de la MF e inicio de esta terapia fue de 41,6 meses (extremos 1-144) y los síntomas previos a tratamiento incluían: astenia (47%), dolor en hipocondrio izquierdo (42%), anorexia o pérdida de peso (26%), sudoración (10%) y prurito (5%); asintomáticos 26%. Los recuentos celulares medios previos a tratar fueron: leucocitos $19,5 \times 10^9/L$ (2,1-42), hemoglobina 11,6g/dL (7,4-17) y plaquetas $299 \times 10^9/L$ (100-900). La dosis inicial de ruxolitinib fue la recomendada en ficha técnica en el 68% de casos e inferior en el 32%. El nivel más bajo de hemoglobina se observó a los 1,8 meses de empezar (extremos 0,5-3,0), y hubo que transfundir a 7 pacientes (37%) en los 6 meses posteriores. El tiempo medio en obtener una respuesta satisfactoria en el control de los síntomas constitucionales (conseguido en un 87,5%) fue de 3,7 meses (extremos 1-9) y se apreció una disminución del tamaño del bazo en 68% casos, siendo ésta superior al 35% en el 53%. Se recogieron complicaciones infecciosas en 4 enfermos (dos episodios de herpes zóster, una infección de reservorio, una celulitis y una neumonía bacteriana) y dos pacientes experimentaron transformación leucémica. Fue necesaria una reducción de dosis en el 63%, debido fundamentalmente a trombopenia +/- anemia, y en un caso a hipertransaminasemia. En seis pacientes se suspendió el fármaco por LAM (2), ausencia de respuesta (2), insuficiencia renal (1) o infección de reservorio (1). De 15 pacientes evaluables, en 11 se obtuvo un descenso en el valor del DIPSS a los 6 meses de empezar, no se modificó en dos y empeoró en otros dos. En el momento de cerrar el estudio habían fallecido 6 enfermos (2 por LAM, 2 por progresión de la enfermedad, uno por neumonía bilateral y uno por causa desconocida).

Conclusiones: En nuestra experiencia, ruxolitinib es un fármaco muy bien tolerado y que demuestra su eficacia en conseguir los objetivos que se persiguen con su administración, en un elevado porcentaje de pacientes. Los resultados obtenidos no difieren sustancialmente de los comunicados en series más amplias de pacientes.

PB-085

IMPACTO FAVORABLE DE LA MUTACIÓN V617F JAK2 EN LA SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE JOVEN CON MIELOFIBROSIS

Montero Cuadrado María Isabel, Márquez Malaver Francisco José, Domínguez Muñoz M^a Ángeles, Carrillo Cruz Estrella, Knight Teresa, De la Cruz Vicente Fátima, González Campos José, Falantes González Jose Francisco, Martino Galiana M^a Luz, Espigado Tocino Ildelfonso, Pérez Simón Jose Antonio

Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

Introducción: La mielofibrosis es una neoplasia mieloproliferativa (NMP) caracterizada por proliferación anormal de megacariocitos, depósito de fibras colágenas en la médula ósea, circulación anormal de células madres hematopoyéticas y hematopoyesis extramedular. Si bien la mediana de supervivencia se sitúa en torno a los 6 años, el pronóstico está determinado por variables como la edad, la hemoglobina, la leucocitosis, la presencia de blastos en sangre periférica y de sintomatología constitucional. El mayor conocimiento molecular de esta enfermedad en los últimos años ha permitido la realización de estudios sobre el valor de otros parámetros biológicos en el devenir de los enfermos.

Objetivos: 1.-Analizar las características epidemiológicas, clínicas, analíticas y el perfil mutacional de un grupo de pacientes diagnosticados de mielofibrosis en nuestro centro. 2.-Correlacionar dichas variables con supervivencia global.

Métodos: Realizamos un estudio retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de 73 pacientes diagnosticados de mielofibrosis en nuestro centro entre junio de 2000 y marzo de 2016. El diagnóstico se llevó a cabo utilizando los criterios clínicos, analíticos y medulares de la OMS para NMP. En todos ellos, se determinó el estado mutacional para el gen JAK2 (mutación V617F). La decisión de tratar se tomó utilizando el índice pronóstico internacional (IPSS). El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa SPSS versión 15.0.

Resultados: La mediana de edad del grupo fue de 66 años. El 47,9% fueron varones y el 52,1% mujeres. La mediana de leucocitos al diagnóstico fue de $9,4 \times 10^9/L$, de hemoglobina de 108 g/L y de plaquetas de $287 \times 10^9/L$. En el 42,2% de los pacientes, la MF fue resultado de la evolución de otra NMP. El 67,7% de los enfermos presentaba la mutación V617F JAK2. El 12,3% no necesitó tratamiento alguno; el 73,9% recibió tratamiento con hidroxiurea, el 50,7% con eritropoyetina y el 21,9% con ruxolitinib. Dos pacientes (2,7%) recibieron trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. La supervivencia mediana del grupo a los 5 años fue del 57%. Analizando el grupo de pacientes con edad inferior o igual a 65 años, un 38% del total, objetivamos que los pacientes con mutación V617F JAK2 sobrevivían más que los negativos, con una mediana de supervivencia a los 10 años del 80% frente a un 45% en los negativos respectivamente (p: 0,007). Los pacientes con trombopenia presentaron una supervivencia del 78% a los 10 años frente al 40% de los pacientes no trombopénicos (p:0,08).

Conclusiones: 1.-La presencia de la mutación V617F JAK 2 en pacientes con mielofibrosis y edad inferior a 65 años se asocia a mayor supervivencia en nuestra serie, lo que podría estar relacionado con la mayor sensibilidad de la vía JAK alterada a los tratamientos clásicos y a nuevos inhibidores como ruxolitinib. 2.-La trombopenia al diagnóstico parece conferir peor pronóstico al paciente joven con mielofibrosis, en posible relación con la limitación terapéutica que representa en la actualidad, aunque se requieren más estudios para confirmar este aspecto.

PB-086

INHIBICIÓN SELECTIVA DE LA VÍA JAK POR RUXOLITINIB: FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA DURADERA EN MIELOFIBROSIS

Montero Cuadrado María Isabel, Solé Rodríguez María, Márquez Malaver Francisco José, Domínguez Muñoz M^a Ángeles, Knight Teresa, González Campos José, Carrillo Cruz Teresa, De la Cruz Vicente Fátima, Falantes González José Francisco, Martino Galiana M^a Luz, Espigado tocino Ildelfonso, Pérez Simón Jose Antonio

Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

Introducción: La mielofibrosis (MF) es la neoplasia mieloproliferativa (NMP) Philadelphia negativa con peor pronóstico de las existentes. Los progresos actuales en el campo del trasplante de progenitores hematopoyéticos y, sobre todo, la aparición de nuevas moléculas que actúan

sobre dianas moleculares, tales como ruxolitinib, han incrementado en los últimos tiempos las expectativas de supervivencia de estos pacientes.

Objetivos: 1.-Analizar las características clínicas y biológicas de un grupo de pacientes diagnosticados de MF en nuestro centro tratados con ruxolitinib.2.-Correlacionarlas con respuesta a tratamiento.3.-Comparar la supervivencia del grupo tratado con nuestra cohorte histórica de pacientes con MF de similar mediana de edad.

Métodos: Se revisaron las historias clínicas de 16 pacientes tratados con ruxolitinib sobre 73 pacientes diagnosticados de MF en el periodo comprendido entre junio de 2000 y marzo de 2016. El diagnóstico se llevó a cabo en base a estudio anatomopatológico y citológico de aspirado/biopsia de la médula ósea, utilizando los criterios de la OMS para NMP. En todos ellos, se llevó a cabo PCR aleloespecífica para determinación de la mutación V617F JAK2. Todos los pacientes tratados con el fármaco presentaban al menos categoría “intermedio-2” según el índice pronóstico internacional. Se consideró respuesta duradera a tratamiento cuando los pacientes llevaban al menos dos años con su sintomatología controlada con el fármaco.

Resultados: Catorce de los 16 pacientes(87,5%) respondieron a tratamiento con ruxolitinib. El 21% de los pacientes perdieron respuesta al fármaco, con una mediana de duración de la misma de un año. Se registraron un total de cuatro episodios infecciosos graves, conduciendo a la muerte dos de ellos. El 31% falleció, dos de ellos mientras se encontraban en tratamiento con ruxolitinib. Comparando la supervivencia del grupo tratado con ruxolitinib con la cohorte histórica de los pacientes con MF, los pacientes tratados con el fármaco presentaron una posibilidad de sobrevivir dos veces superior a la de los pacientes no tratados. En cuanto al grupo con respuesta duradera, supusieron un 43,5% de los pacientes tratados con ruxolitinib, con una mediana de edad de 66 años, similar a la del grupo global, con una mediana de duración de la respuesta de 35 meses. Todos fueron positivos para la mutación V617F JAK2 y la mitad tenía antecedentes de NMP. Ni el desarrollo de trombopeenia durante el tratamiento ni las necesidades transfusionales influyeron en el mantenimiento de la respuesta.

Conclusiones: 1.-Ruxolitinib es un fármaco eficaz y seguro como tratamiento de la mielofibrosis, aunque su efecto sobre la vía JAK1 incrementa el riesgo de episodios infecciosos graves que pueden contribuir a la muerte de los pacientes, con lo que probablemente habría que plantear estrategias profilácticas.2.-La positividad de la mutación V617F JAK2 se asocia en nuestra serie a respuesta duradera, aunque en cualquier caso la sensibilidad de la práctica totalidad de los enfermos a la terapia obliga a considerarlo dentro de la estrategias curativas en el paciente joven con mielofibrosis.

PB-087

ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LMC EN LA ERA DE LOS INHIBIDORES DE TIROSÍN KINASA

Rodríguez Rodríguez Mario¹, Sánchez Pina José María¹, González Medina José¹, Ayala Díaz Rosa¹, Foncillas García María Ángeles², García-Gutiérrez Valentín³, Osorio Prendes Santiago⁴, Martínez-López Joaquín¹

¹Hospital 12 de Octubre, ²Hospital Infanta Leonor, ³Hospital Ramón y Cajal, ⁴Hospital Gregorio Marañón

Introducción: La leucemia mieloide crónica (LMC) fue durante muchos años una patología con relativo mal pronóstico. Esta situación cambió drásticamente a raíz del desarrollo de los fármacos inhibidores de la tirosín quinasa (ITK). Este estudio se propone analizar la supervivencia global de pacientes diagnosticados de LMC desde el año 2000 en Madrid, compararla con la supervivencia de la población general y describir sus características.

Métodos: Han sido recogidos de forma retrospectiva los datos de 75 pacientes diagnosticados de LMC desde el año 2000 hasta 2016 en los hospitales 12 de Octubre e Infanta Leonor de Madrid. Se ha hallado su supervivencia global y se ha comparado con la de la población general del área sanitaria 11 de Madrid. Por último, se han analizado de forma descriptiva las características de los pacientes a lo largo de su seguimiento desde el diagnóstico de LMC.

Resultados: La supervivencia global a los 10 años de los pacientes diagnosticados de LMC fue del 85.7%, mientras que la supervivencia de la población general a los 10 años fue del 83.4%, siendo esta una diferencia no significativa (HR 0.96, p>0.05). De los 75 pacientes, 58 iniciaron una

primera línea de tratamiento con imatinib, 8 con nilotinib, 6 con hydreya + alfa-interferón, 2 con dasatinib y 1 con ponatinib. De los 75 pacientes que iniciaron tratamiento, un 52% obtuvo respuestas iguales o superiores a RMM, ascendiendo hasta el 62% si no se tienen en cuenta los tratados con HU+Interferón. En 47 pacientes fue necesario cambiar de ITK, 24 por razones no relacionadas con la respuesta como toxicidad o entrada en ensayo clínico (EC), y 23 por no obtener respuesta adecuada, dentro de estos 23 se encuentran los tratados con HU+Interferón. 37 pacientes iniciaron tratamiento de segunda línea; 13 con imatinib, 12 con dasatinib y 12 con nilotinib. De ellos, el 81% alcanzó respuestas iguales o superiores a RMM. Se cambió de ITK en 19 pacientes; 11 por toxicidad o entrada en EC y 8 por respuesta inadecuada. 16 pacientes iniciaron una tercera línea de tratamiento; 7 con dasatinib, 5 con nilotinib, 2 con bosutinib y 2 con imatinib. De ellos, un 75% obtuvo una respuesta superior a RMM. Hubo que cambiar de ITK en 6 pacientes, 4 por toxicidad y 2 por no obtención de respuesta. El tratamiento con ITKs fue retirado en un total de 17 pacientes, 10 de ellos por entrada en EC, y el resto por intolerancia. Se documentaron un total de 7 muertes en la población de pacientes, siendo 6 de causa no relacionada y 1 de causa relacionada.



Figura 1.

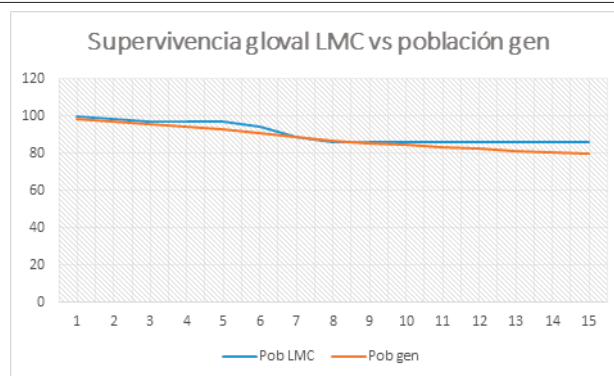


Figura 2.

Conclusiones: No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global a 10 años entre la población con LMC y la población general. Un 62% de pacientes que inicia una primera línea de tratamiento con un ITK precisó cambiar a otro por razones no relacionadas con la respuesta obtenida. Más de un 60% de pacientes que inicia tratamiento con ITK alcanza una respuesta igual o superior a RMM. Durante el seguimiento se registraron 7 muertes, siendo sólo una de ellas de causa relacionada.

PB-088

PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MASTOCITOSIS EN HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRANADA: EXPERIENCIA DE LOS ÚLTIMOS 23 AÑOS

Morente Constantín Estefanía, Núñez García Amanda, Hernández Mohedo Francisca, Navarro Álvarez Pilar, Ríos Tamayo Rafael, Garrido Collado María del Pilar, García Ruiz María Almudena, Jurado Chacón Manuel

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario Universitario de Granada

Introducción: Bajo el término de mastocitosis se engloba un grupo de trastornos que se caracterizan por excesiva acumulación de mastocitos en los tejidos. Clasificada en cutánea o sistémica, abarcando también los tumores de mastocitos; además, existe una variante asociada a otras enfermedades hematológicas clonales con células no mastocitos. Sus síntomas pueden ser cutáneos (prurito, sofocos, ampollas, Darier), derivados de la liberación de mediadores de los mastocitos y consecuencia de la infiltración de órganos extracutáneos (médula ósea, tracto intestinal, hígado, tejido linfoide y bazo).

Objetivos: Estudio observacional retrospectivo sobre la experiencia de nuestro centro en el manejo y evolución de los pacientes con mastocitosis.

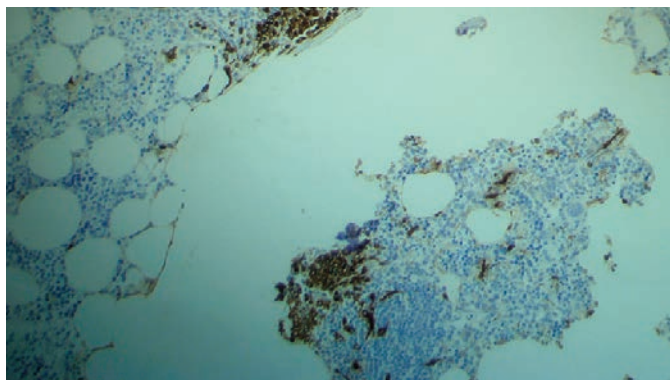


Figura 1.

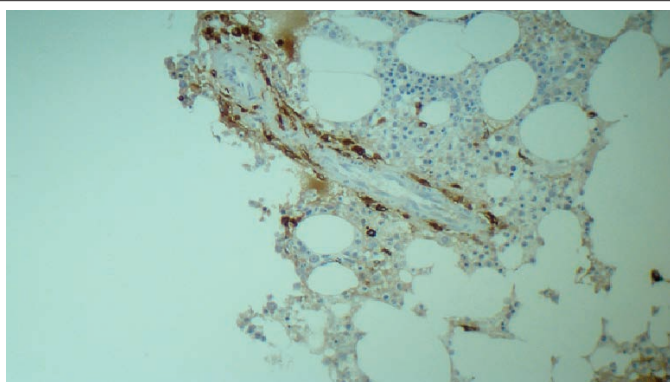


Figura 2.

Métodos: 17 pacientes diagnosticados de mastocitosis desde 1.992 hasta 2.015. 12 varones y 5 mujeres, con una edad de tres a 70 años al diagnóstico. A nivel genético, 9 demostraron mutación del c-kit, destacando el subtipo D816V (presente en 8). La forma más frecuente fue la sistémica, 11 afectados. Se diagnosticaron otras enfermedades hematológicas posteriormente: mielofibrosis, leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico. Órganos afectados en la forma extracutánea: hígado, médula, bazo y ganglios linfáticos. El grado de infiltración de la médula ósea fluctuó de un 0,0001% a un 0,32%. 10 pacientes tuvieron afectación dermatológica, destacando: urticaria (8) frente a las telangiectasias (3). Análiticamente, 12 pacientes presentaron histaminuria con valores entre los 65 y los 133.000 mcg/L. Se determinó la triptasa, siendo positiva en 12 con valores entre 3,81 y 189 mcg/L. Cuatro pacientes presentaron síntomas emocionales (ansiedad, depresión, insomnio) y un caso importante deterioro del bienestar emocional y social, sin hallar relación con los niveles de triptasa, ni de infiltración medular. Tratamiento: 10 pacientes recibieron tratamiento específico: prednisona, metotrexate, interferón y cromoglicato. Administrada quimioterapia citorreductora (hidroxiurea) a 4 pacientes. 12 recibieron tratamiento sintomático (antihistamínicos, antileucotrienos, omeprazol, bifosfonatos). Se aconsejó evitar desencadenantes de la degranulación de mastocitos (calor, estrés emocional agudo, ejercicio extenuante, alcohol, picantes), con gran variación respecto a la tolerancia individual a estos desencadenantes. 2 pacientes fueron exitos: una fiebre sin foco en el paciente con mielofibrosis y una hemorragia cerebral masiva, en el paciente de más edad.

Conclusiones: Enfermedad que conlleva un tratamiento por un equipo multidisciplinar (Reumatología, Salud mental, Digestivo...), creándose

estrechos lazos médico-paciente. La fase emocional de la enfermedad es muy importante y no parece estar relacionada con el grado de infiltración por los mastocitos, pues incluso las formas con menor afectación mastocítica pueden presentar una calidad de vida muy deteriorada, pudiendo deberse a la liberación de células cebadas, lo que conllevaría el planteamiento de tratamiento específico de la enfermedad a pesar de tener controlada otra sintomatología (cutánea...) o con baja infiltración mastocítica. La sintomatología cutánea se encuentra controlada, siendo la sintomatología emocional la más difícil de corregir. Considerable variación con respecto a la tolerancia de los desencadenantes específicos. El diagnóstico y tratamiento precoz mejora su calidad de vida. Los antecedentes de la sintomatología en los pacientes con mastocitosis se remontan en casos años atrás del diagnóstico, con visitas a múltiples especialistas hasta alcanzar el diagnóstico definitivo. El peor pronóstico en nuestra serie de casos se dió en las mastocitosis que desarrollaron enfermedades hematológicas (SMD y LMA), a pesar del tratamiento de las mismas.

PB-089

EFFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS CON HIDROXIUREA EN EL ÁREA 1 DE LA REGIÓN DE MURCIA

Pérez López Raúl, Cabañas Perianes Valentín, Salido Fierres Eduardo, Berenguer Piqueras Mercedes, García Candel Faustino, Blanquer Blanquer Miguel, García Hernández Ana María, Cerezo Manchado Juan José, Martínez Marín Amelia, Moya Arnao María, Ramón Mitat Alina, Labbadia Francesca, Melero Amor Antonia, Moreno Belmonte María José, González García Consuelo, Fernández Poveda Elena, Moraleda Jiménez José María

Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca - IMIB, Universidad de Murcia, Murcia

Introducción: La hidroxiurea es el fármaco de elección para la citorreducción en los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas Phi negativas (NMPc) como trombocitemia esencial (TE), policitemia vera (PV) y mielofibrosis (MF). Este fármaco es muy efectivo pero conlleva la aparición de efectos secundarios, sobre todo cutáneos, a menudo no tenidos en cuenta. Los efectos adversos más frecuentes son cutáneos, sobre todo las úlceras maleolares o en otras zonas de las extremidades inferiores, pero también eritemas, estomatitis. Es importante considerar la aparición de efectos adversos para valorar la necesidad de un cambio de tratamiento.

Métodos: Hemos estudiado, de forma retrospectiva la aparición de efectos secundarios de hidroxiurea en los pacientes diagnosticados de NMPc del AREA 1 de la Región de Murcia desde 2006 a 2016.

Tabla 1.

| | Literatura | TE (92) | PV(24) | MF(17) | TOTAL (133) |
|-----------------------------|------------|----------|----------|---------------------------|-------------|
| Totales | 20% | 18 (20%) | 2 (8.3%) | 6(36%) | 26 (19,6%) |
| Úlceras EEII | 3,4-12% | 7 (7,7%) | 0 (0%) | 2 (12%) | 9 (6,8%) |
| Aftas y estomatitis | 2% | --- | --- | 1 (6%) | 1 (0,76%) |
| Alteraciones ungueales | 2,6% | 1 (1%) | --- | --- | 1 (0,76%) |
| Queratosis actínica | 1,6% | --- | --- | --- | |
| Ca. Espinocelular | 1,5% | --- | --- | --- | |
| Alopecia, hiperpigmentación | Rara. | --- | --- | --- | |
| Intolerancia digestiva | --- | 7 (7,7%) | 1 (4%) | 1 (6%) | 9 (6,77%) |
| Otras lesiones dérmicas | --- | 3 (4%) | --- | 1 (6%) (eritema malar) | 4 (3,0%) |
| Hematológicos | | | 1 (4%) | 1 (6%) | 2 (1,52%) |

Resultados: En nuestra área se han diagnosticado un total de 200 pacientes con NMPc Phi negativo, de ellos un total de 133 pacientes (66.5%) se trataron con hidroxiurea. Los efectos secundarios del fármaco llevaron a la suspensión del mismo en 26 pacientes (19,6%). La MF fue la enfermedad en la que se observaron un mayor número de pacientes con

efectos adversos (6 pacientes, 36%), mientras que sólo un 8.3% (2) de los pacientes con PV lo presentaron. Los efectos adversos más frecuentes fueron la aparición de úlceras en extremidades inferiores (9 pacientes, 6.8%), y la intolerancia digestiva (9 pacientes, 6.8%). de modo diferente a lo publicado, nuestros pacientes no presentaron queratosis actínica, caespinoceleual, alopecia ni hiperpigmentación (Tabla 1).

Conclusiones La aparición de efectos secundarios en nuestros datos es similar a la descrita en los estudios. Con una frecuencia del 20%, es importante realizar una vigilancia activa de la aparición de los mismos para su tratamiento precoz que redundará en un mejor estado del paciente y un mejor control de la enfermedad.

PB-090

REGISTRO DE PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE LA RIOJA (RETELAR)

Pisón Carlos¹, Feliu Jesús¹, Paricio Miguel², Ruiz de Gaona Estefanía², Campeny Andrea¹, Rabasa M Pilar¹, Jorge del Val Lorena¹, González Aída¹, Aguinaga Lorea¹, Pichardo Lisbeth¹, García-Muñoz Ricardo¹, Nájera M José¹

¹Departamento de Hematología, Hospital San Pedro, Logroño (La Rioja), ²Departamento de Hematología, Fundación Hospital de Calahorra, Calahorra (La Rioja)

Introducción: La Trombocitemia Esencial (TE) es la neoplasia mieloproliferativa Ph-negativa más frecuente en nuestro medio. Este registro pretende avanzar en el conocimiento de la enfermedad.

Objetivos: Realizar un estudio epidemiológico y de presentación clínica de la TE, evaluar los tratamientos administrados y analizar la supervivencia. Estos datos serán utilizados para incluir los pacientes en el RETE (Registro Español de Trombocitemia Esencial), dentro del amparo del grupo GEMFIN.

Métodos: Análisis retrospectivo mediante revisión de historia clínica electrónica de los 106 pacientes diagnosticados de TE en La Rioja y controlados en consultas externas del Hospital San Pedro de Logroño y de la Fundación Hospital de Calahorra desde enero 2015.

Resultados: Se han incluido 106 pacientes (58 varones / 48 mujeres) con dx de TE. Mediana de edad al dx: 63 años (rango 22-96). Al dx 39/106 (37%) eran de bajo riesgo (9/L) y 67/106 (63%) de alto riesgo. Mediana cifra Pq al dx: 741 x10⁹/L (rango 461-2315), con un 18% presentando Pq >1000 x10⁹/L. Síntomas al dx: 88 (83%) asintomáticos, 7 (7%) complicación trombótica, 6 (6%) síntomas derivados de alteraciones en la microcirculación, 1 (1%) abortos repetición y 4 (4%) otros (cefalea, prurito). De los pacientes con estudio molecular valorable, 62/102 (61%) presentaban mutación V416F JAK2+. De los 40 JAK2 neg: 1 (1%) exón MPL POS, 19 (19%) CALR+, 4 (4%) triples neg y en 16 (16%) no se había realizado MPL y/o CALR. Tratamiento: Bajo riesgo (n=39): Tto.inicial: 25 (64%) antiagregantes (AA) aislados, 6 (15%) 5-HU + AA, 3 (8%) Anagrelide + AA, 1 (3%) Anagrelide, 1 (3%) Busulfan, 1 (3%) IFN y 2 (5%) sin tratamiento. 4/39 (10%) presentaron complicaciones trombóticas tras el dx. Las trombosis sucedieron en 3/18 JAK2+ y en 0/10 CALR+ (p=0.172). Los 4 pacientes tomaban AA cuando se dx la trombosis. 1/39 (3%) presentó complicaciones hemorrágicas tras el dx, y era CALR+. De los 27 tratados inicialmente solo con AA o sin tratamiento, 13 (48%) precisaron citoreducción. Alto riesgo (n=67): Tto.inicial: 26 (39%) AA aislados, 12 (18%) 5-HU aislada, 25 (37%) 5-HU + AA, 2 (3%) Anagrelide, 1 (1%) ACOs y 1 (1%) sin tratamiento. 24/26 (92%) tratados inicialmente solo con AA acabaron recibiendo citoreducción. 5/37 (14%) tratados inicialmente con 5-HU (+/- AAS) precisaron cambio a Anagrelide (por falta de respuesta, intolerancia o citopenias). 9/67 (13%) presentaron complicaciones trombóticas tras el dx. Las trombosis sucedieron en 6/44 JAK2+ y en 0/8 CALR+ (p=0.267). 7/67 (10%) presentaron complicaciones hemorrágicas tras el dx. Los sangrados sucedieron en 6/44 JAK2+ y en 0/8 CALR+ (p=0.267). Evolución: 1 Paciente progresó a Mielofibrosis 2ª y ninguno a leucemia aguda. Supervivencia: Bajo riesgo: SG 104 meses (rango 2-365). Alto riesgo: SG 48 meses (rango 3-306). 4/106 (4%) fallecieron (3/4 por trombosis arteriales).

Conclusiones: Los datos del RETELAR muestran las características clínicas, el abordaje terapéutico y la supervivencia de los pacientes diagnosticados de TE en La Rioja. En nuestra serie, los pacientes con TE de bajo riesgo JAK2+ presentan una tendencia a mayor riesgo de complicaciones trombóticas, mientras que el único paciente con sangrado grave tras el dx era CALR+.

PB-091

RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON INHIBIDORES DE TIROSIN-KINASA EN EL AREA 1 DE LA REGIÓN DE MURCIA

Pérez López Raúl, Cabañas Perianes Valentín, Berenguer Piqueras Mercedes, Salido Fierrez Eduardo, García Candel Faustino, García Hernández Ana María, Cerezo Manchado Juan José, Blanquer Blanquer Miguel, Moreno Belmonte María José, Labaddia Francesca, Martínez Marín Amelia, Moya Arnao María, Ramón Mitat Alina, Melero Amor Antonia, Labbadia Francesca, González García Consuelo, Fernández Poveda Elena, Moraleda Jiménez José María
Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca - IMIB, Universidad de Murcia, Murcia

Introducción: Los inhibidores de tirosin-kinasa (ITK) que están aprobados para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) son imatinib, nilotinib y dasatinib. Según las recomendaciones de ELN 2013, todos están indicados en primera línea. La respuesta en primera línea ocurre aproximadamente en el 70% de los casos, cifra que asciende al 80% con el uso de ITKs de segunda generación. Sin embargo, hasta un 40% de los pacientes requieren un cambio de tratamiento tanto por resistencia al mismo como por intolerancia al fármaco utilizado. Las respuestas al tratamiento con dasatinib y nilotinib en segunda línea son del 50%.

Métodos: Estudiamos la respuesta de los ITK en el Área 1 de la región de Murcia, así como los pacientes que han requerido cambio de ITK por resistencia e intolerancia en un período desde 2008 a 2016.

Resultados: En el período de estudio hemos tratado con ITK un total de 35 pacientes con LMC. Un 37% de ellos (13) requirieron segundas o posteriores líneas. Las respuestas al tratamiento de primera línea en nuestra serie es similar a la publicada (Tabla 1). Un 38% de los pacientes (27) requirieron un cambio de ITK (Tabla 2). La incidencia de intolerancia fue mayor con dasatinib, mientras que la mayor incidencia de no respuesta o pérdida de la misma ocurrió con imatinib (27%). Todos nuestros pacientes respondieron al tratamiento de segunda línea (Tabla 1).

Tabla 1.

| Tasa respuesta ITK | Literatura 1ª línea | Respuesta | Literatura 2ª línea | Respuesta |
|--------------------|---------------------|-----------|---------------------|-----------|
| Imatinib | 70% | 31 (77%) | | |
| Dasatinib | 80% | 2 (100%) | 50% | 10 (100%) |
| Nilotinib | 80% | 2 (66%) | 50% | 3 (100%) |

Tabla 2.

| Causas cambio ITK | No respuesta/pérdida | Intolerancia/efectos 2º |
|-------------------|----------------------|---|
| Imatinib | 11 (27%) | 4 (10%) |
| Dasatinib | 0 (0%) | 6 (33%) (2 adenopatías, 1 pancitopenia) |
| Nilotinib | 1 (11%) | 2 (22%) (1 alargamiento QT) |

Conclusiones: Los ITKs son fármacos con excelente respuesta en la LMC pero no hay que olvidar de cerca del 40% de los pacientes requieren cambio de tratamiento, ya sea por no respuesta o por intolerancia. Nuestros resultados coinciden con los publicados en la literatura.

PB-092

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC) ATÍPICA, CON T(9;22) Y TRANSCRITO DE FUSIÓN BCR-JAK2

Rita Damas, Rita Duarte, Maria Luís Amorim, Mariana Lopes, Joana Oliveira, Maria José Soares, Paula Gomes, José Eduardo Guimarães
Servicio de Hematología Clínica, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

Introducción: La LMC con translocación entre el brazo corto del cromosoma 9 y el brazo largo del cromosoma 22 es una forma típica y rara de la leucemia mieloide crónica. Presentación del caso: Hombre de 72

años que fue enviado al nuestro centro en Mayo/2015 para estudio de cambios en un hemograma de rutina. El paciente presentaba astenia, sudoración nocturna y pérdida de peso. Haciendo un análisis retrospectiva fue posible identificar leucocitosis desde 2012. El análisis de sangre periférica al admisión mostró: hemoglobina 9,8g/dL; conteo de plaquetas $130 \times 10^9/L$; conteo de leucocitos $26,7 \times 10^9/L$ con ligero incremento de formas intermedias mieloides, sin exceso de blastos o basófilos (2%).

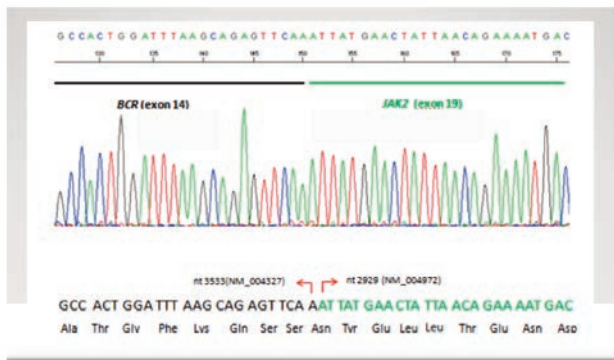


Figura 1.



Figura 2.

Clínicamente se presentaba con buen estado general pero con hepatoesplenomegalia confirmada en ultrasonografía (hígado 17,7cm y bazo 13,3cm). La médula ósea tenía una celularidad aumentada mucho por la proliferación de los glóbulos blancos de la serie granulocítica hasta las últimas fases madurativas de su diferenciación, sin exceso de blastos o signos de displasia. Esto nos sugería una neoplasia mieloproliferativa del tipo LMC en fase crónica. La Biopsia de médula ósea ha confirmado el diagnóstico pero la morfología no era la más típica. El estudio molecular inicial no ha detectado ningún de los transcritos BCR-ABL1 más típicos de la LMC y la búsqueda de la mutación JAK2V617F fue negativa. La análisis de los cromosomas ha revelado un cariotipo 46,XY,t(9;22)(p24;q11) en 15 de las 20 metafases analizadas, que sugiere la presencia de un transcrito de fusión BCR-JAK2. Más tarde los estudios moleculares por Rt-PCR y secuenciación han confirmado la presencia del transcrito de fusión “in frame” entre el exón14 del gen BCR y el exón19 del gen JAK2. En Junio/2015, por empeoramiento de la leucocitosis empezó tratamiento de citorreducción con hidroxycarbamida, hiperhidratación y alopurinol. Independientemente de las medidas implementadas, el paciente ha presentado criterios de lisis tumoral sin impacto clínico. Fue necesario un incremento gradual de la dosis de hidroxycarbamida para ele control de la leucocitosis pero sin éxito, pelo que se añadió interferon alfa por 10 días. El paciente murió por complicaciones respiratorias al final de 1 mes de tratamiento.

Conclusiones: La presencia del transcrito de fusión BCR-JAK2 es característico de una enfermedad muchísimo agresiva (tasa de mortalidad >50%) y sin evidencia de cual el tratamiento más efectivo, dado la mala respuesta a los inhibidores de la tirosina quinasa o del JAK2. El paciente presentado es ele primero caso, hasta hoy, resultante de la fusión “in-frame” del exón14 del gen BCR al exón19 del gen JAK2.

PB-093

DASATINIB Y DERRAME PLEURAL. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Pérez López Raúl, Salido Fierrez Eduardo, Cabañas Perianes Valentín,

Berenguer Piqueras Mercedes, García Candel Faustino, Blanquer Blanquer Miguel, Cerezo Manchado Juan José, Martínez Marín Amelia, Moya Arnao María, Ramón Mitat Alina, García Hernández Ana María, González García Consuelo, Moreno Belmonte María José, Labbadia Francesca, Melero Amor Antonia, Fernández Poveda Elena, Moraleda Jiménez José María

Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca - IMIB, Universidad de Murcia, Murcia

Introducción: Dasatinib es un inhibidor de la tirosinkinasa (ITK) capaz de inhibir las vías Src, Bcr-Abl, PDGFR y c-Kit entre otros utilizado para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Su potencia es hasta 1000 veces más potente que imatinib. Uno de los efectos adversos más frecuentes, pero que no condicionan una peor evolución de la enfermedad es el derrame pleural, de etiología aún no aclarada totalmente aunque se sugiere diferentes causas, como la retención hídrica por su efecto sobre PDGFR o el efecto inmunomodulador con infiltración de linfocitos NK en el líquido pleural.

Métodos: Hemos estudiado retrospectivamente los pacientes diagnosticados de NMPc tipo leucemia mieloide crónica y tratados con dasatinib en el área 1 de la región de Murcia en el periodo comprendido entre 2009 y 2016. Se analizó la incidencia de derrame pleural en estos pacientes, el estado de la enfermedad, la actitud terapéutica y la respuesta a la misma.

Resultados: Se trataron un total de 18 pacientes con dasatinib (9 varones y 9 mujeres), 2 de ellos en primera línea (1 y 1), mientras que 10 en segunda línea (8 y 8). Como posible confusor, el paciente varón presentaba una patología cardiovascular concomitante. El tiempo de aparición desde el inicio de tratamiento con dasatinib fue muy variable (2 meses - 4 años) y todos los pacientes diagnosticados estaban en respuesta molecular. Se suspendió el tratamiento con Dasatinib y se inició prednisona (30 mg/día) y furosemida (40 mg/día) con desaparición del derrame en un máximo de 1 semana (tabla 1).

Tabla 1.

| | Edad | Dosis previa de Dasatinib | Situación LMC | Tiempo desaparición derrame pleural | Dosis tras el evento | |
|-------------------|----------------|---------------------------|---------------|-------------------------------------|----------------------|------------|
| Derrame pleural 1 | 56 años, mujer | 2ª línea | 100 | RMM 4,5 | 5 días | 70 |
| Derrame pleural 2 | 57 años, mujer | 2ª línea | 70 | RMM 4,0 | 7 días | 50 |
| Derrame pleural 3 | 57 años, mujer | 2ª línea | 50 | RMM 4,0 | 7 días | 40 |
| Derrame pleural 4 | 72 años, mujer | 2ª línea | 70 | RMM 3,0 | 7 días | 50 |
| Derrame pleural 5 | 69 años, mujer | 2ª línea | 100 | RMM 5,0 | 6 días | 50 |
| Derrame pleural 6 | 62 años, mujer | 2ª línea | 100 | RMM 4,5 | 7 días | 70 |
| Derrame pleural 7 | 62 años, mujer | 2ª línea | 70 | RMM 4,5 | 7 días | 50 |
| Derrame pleural 8 | 78 años, varón | 2ª línea | 70 | No RMM | No respuesta | Cambio ITK |

Conclusiones: En nuestra serie, de modo similar a lo publicado en la literatura la aparición del derrame pleural ocurre en el 30% de los pacientes y que no implica peor pronóstico de la enfermedad. Aunque los datos publicados no indican predominio de sexo y línea de tratamiento, en los nuestros existe un predominio de mujeres y en todos los casos en 2ª línea de tratamiento, lo que podría indicar que estos puntos pueden ser un factor predictivo a estudiar.

PB-094

ESTUDIOS MUTACIONALES EN LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS PH NEGATIVAS EN EL ÁREA 1 DE LA REGIÓN DE MURCIA

Pérez López Raúl¹, Salido Fierrez Eduardo¹, Cabañas Perianes Valentín¹, Berenguer Piqueras Mercedes¹, García Candel Faustino¹, Blanquer Blanquer Miguel¹, García Hernández Ana María¹, Cerezo Manchado Juan José¹, Labbadia Francesca¹, Melero Amor Antonia¹, Minguela Alfredo², Moreno Belmonte María José¹, Martínez Marín Amelia¹,

Moya Arnao María¹, Ramón Mitat Alina¹, González García Consuelo¹, Fernández Poveda Elena¹, Moraleda Jiménez José María¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca-IMIB, Universidad de Murcia, Murcia, ²Servicio de Inmunología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

Introducción: Las neoplasia mieloproliferativas crónicas Phi negativas se caracterizan en los estudios mutacionales por la aparición de mutaciones en los genes JAK2 (V617F y exón 12), calreticulina y en MPL. La distribución de las mutaciones en cada una de las NMPc, según la literatura se describen en la tabla 1.

Tabla 1.

| Mutación | TE | PV | MF |
|----------------|--------|----------------------------|--------|
| JAK2 | 60% | 98% (95% V617F 3% exón 12) | 50-60% |
| Mutaciones MPL | 5-10% | | 5-10% |
| Calreticulina | 20% | | 20-30% |
| Sin mutación | 10-15% | 2% | <10% |

Tabla 2.

| | TE (138) | PV (41) | MF (27) |
|--------------------------|----------|---------|---------|
| Datos completos | 81 | 32 | 21 |
| Datos parciales | 20 | 6 | 1 |
| Sin datos / no realizado | 37 | 3 | 5 |

Tabla 3.

| Tipo mutación | TE | PV | MF |
|--------------------------------|----------|----------|----------|
| JAK2 V617F | 59 (74%) | 29 (91%) | 15 (68%) |
| JAK2 exón12 | 1 (1%) | 1 (3%) | 0 |
| Calreticulina | 10 (12%) | | 5 (23%) |
| Mutación MPL | 1 (1%) | | 0 |
| Sin mutación | 10 (12%) | 2 (6%) | 2 (9%) |
| No realizado | 17 | 1 | |
| Realizado solo parcialmente | 20 | 6 | 1 |
| Sin datos o diagnóstico dudoso | 20 | 2 | 5 |

Métodos: Hemos estudiado retrospectivamente los pacientes diagnosticados/en seguimiento de NMPc en el Área 1 de la Región de Murcia en el período entre 2006 y 2016. Se analizó el estado mutacional de JAK2 (V617F y exón 12), calreticulina y MPL.

Resultados: En el período de estudio se diagnosticaron un total de 206 pacientes con NPMc: 138 de trombocitemia esencial (TE), 41 de policitemia vera (VP) y 27 de mielofibrosis primaria (MF). En 134 se realizaron todos los estudios mutaciones requeridos, mientras que en 27 de ellos los estudios han sido parciales y en 45 no se realizaron por haber sido diagnosticados antes de que se generalizase el estudio de mutaciones o antes de la aparición de algunos de ellos como calreticulina (Tabla 2). La distribución de las mutaciones por enfermedades se muestran en la tabla 3. Los datos se muestran a continuación.

Conclusiones: El estado mutacional de los pacientes diagnosticados de NMPc Ph negativos del Área 1 de la Región de Murcia sigue una distribución similar a la descrita en la literatura.

PB-095

IMPACTO DE LA APARICIÓN DE SEGUNDAS NEOPLASIAS DE ORIGEN NO HEMATOLÓGICO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE TROMBOCITEMIA ESENCIAL

Herráez Albendea María del Mar, Jarilla Fernández María del Castillo, Jiménez Burgos Francisco
Hospital Santa Bárbara (Puertollano)

Introducción: El empleo de fármacos citorreductores plaquetarios ha demostrado beneficio terapéutico en pacientes diagnosticados de trombocitemia esencial (TE) con alto riesgo de complicaciones hemostáticas. Es conocido que los pacientes con TE presentan un mayor riesgo de neoplasias sólidas secundarias que la población general, sin embargo todavía no está claro si son consecuencia del tratamiento citorreductor utilizado. El objetivo es describir la prevalencia y características clínicas de segundas neoplasias de naturaleza no hematológica en una corte de pacientes con diagnóstico previo de TE.

Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes al diagnóstico

| Pacientes | n:61 |
|---|-----------------|
| Edad, mediana (rango) | 69 (13-89) |
| Sexo (mujer/varón) | 32/29 |
| Hemoglobina, g/dl, mediana(rango) | 15.2 (9.7-16.7) |
| Leucocitos, 10 ⁹ /L, mediana(rango) | 9.3 (4.7-20.3) |
| Plaquetas, 10 ⁹ /L, mediana(rango) | 778 (496-3.000) |
| Esplenomegalia, pacientes (%) | 7 (11.47%) |
| Trombosis previa, pacientes (%) | 14 (23%) |
| Hemorragia previa, pacientes (%) | 1 (1.63%) |
| Factores de riesgo de trombosis, pacientes | |
| -Hipertensión arterial | 30 (49.18%) |
| -Hábito tabáquico | 9 (14.75%) |
| -Diabetes Mellitus | 23 (37.70%) |
| -Obesidad | 14 (23.33%) |
| Número de pacientes con 1-2 factores de riesgo | 52 (85.24%) |
| Número de pacientes con 2-3 factores de riesgo | 9 (14.75%) |
| Tratamiento recibido | |
| -Hidroxiurea, pacientes | 49 (80.32%) |
| -Anagrelide, pacientes | 4 (6.56%) |
| -Interferón alfa, pacientes | 0 (0%) |
| -Busulfán, pacientes | 3 (4.91%) |
| -No tratamiento citorreductor | 0 (0%) |

Tabla 2.

Tabla 2. Histología y Localización durante el seguimiento de la enfermedad.

| Histología de la neoplasia de órgano sólido desarrollada | Localización | Hidroxiurea | Anagrelide | Busulfán | Interferón alfa | Sin tratamiento citorreductor |
|--|-------------------|-------------|-------------|-------------|-----------------|-------------------------------|
| Carcinoma Basocelular | Piel | 5 pacientes | 0 pacientes | 0 pacientes | 0 pacientes | 0 pacientes |
| Carcinoma epidermoide | Piel | 1 paciente | 0 pacientes | 0 pacientes | 0 pacientes | 0 pacientes |
| Carcinoma Urotelial | Vejiga | 3 pacientes | 0 pacientes | 0 pacientes | 0 pacientes | 0 pacientes |
| Carcinoma de mama | Mama | 0 pacientes | 1 paciente | 0 pacientes | 0 pacientes | 0 pacientes |
| Carcinoma no microcítico | Pulmón | 3 pacientes | 0 pacientes | 0 pacientes | 0 pacientes | 0 pacientes |
| Adenoma tubular/Displasia alto grado | Colon | 2 paciente | 0 paciente | 0 paciente | 0 paciente | 0 paciente |
| Carcinoma de páncreas | Páncreas | 1 paciente | 0 pacientes | 0 pacientes | 0 pacientes | 0 pacientes |
| Adenocarcinoma | Próstata | 2 pacientes | 0 pacientes | 0 pacientes | 0 pacientes | 0 pacientes |
| Tumor mesenquimal vaina periférica | Nervio periférico | 1 paciente | 0 pacientes | 0 pacientes | 0 pacientes | 0 pacientes |
| Total | | 18 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo revisando las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de TE en la consulta de Hematología de nuestro hospital en el periodo comprendido entre enero de 2000 y enero 2015. Los datos obtenidos fueron: variables epidemiológicas (sexo y edad del paciente en el momento del diagnóstico), factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, obesidad, hábito tabáquico), variables relacionadas con la clínica de pre-

sentación (hallazgo casual, episodio trombótico o hemorrágico), variables en relación con las pruebas complementarias realizadas (hemoglobina, leucocitos, cifra de plaquetas, esplenomegalia), desarrollo de neoplasia de órgano sólido y tratamiento empleado. A los pacientes se les informó de los posibles efectos adversos de los fármacos utilizados, ajustándose la dosis en función del grado de respuesta observado.

Resultados: Se incluyeron 61 pacientes con diagnóstico de TE, siendo excluidos aquellos que desarrollaron un síndrome mielodisplásico o leucemia aguda. El seguimiento osciló entre 3 y 15 años. Treinta y dos casos (52.45%) fueron mujeres y 29 (47.54%) fueron varones. La mediana de edad al diagnóstico fue de 69 años; rango (13-89 años). 52 pacientes (85.24%) presentaban 1 ó 2 factores de riesgo cardiovascular. El resto de características clínicas y analíticas se recogen en la Tabla 1. Se instauró tratamiento con hidroxiurea en 49 pacientes (80.32%) de los cuales, 18 (29.50%) desarrollaron neoplasias de naturaleza no hematológica. Cuatro (6.55%) recibieron tratamiento con anagrelide, no desarrollando ninguna neoplasia durante su seguimiento. Tres recibieron tratamiento con busulfán no desarrollando neoplasia sólida. De los siete pacientes (11.47%) que no recibieron tratamiento citorreductor, un sólo paciente (1.64%) desarrolló una neoplasia no hematológica y ningún paciente precisó tratamiento con interferón alfa. La mediana de edad en el momento del diagnóstico de la neoplasia fue de 71 años, (62-86 años). El tiempo desde el inicio del tratamiento citorreductor hasta la aparición de segundas neoplasias fue de 42 meses (37-139 meses). Tras analizar la aparición de segundas neoplasias de órgano sólido encontramos 19 pacientes con este diagnóstico, lo que supone una frecuencia global del 31.14% según la serie clínica analizada, resultando nuestros hallazgos concordantes con la literatura, obteniendo a su vez, una mayor frecuencia global para esta asociación. Tabla 2.

Conclusiones: Nuestros resultados confirman que la aparición de segundas neoplasias no hematológicas constituye un evento relativamente frecuente en nuestra serie, no obstante hemos de tener en cuenta criterios no sólo del tipo de tratamiento citorreductor plaquetario recibido, sino que también hemos de valorar la susceptibilidad individual y otras características como puede ser la edad del paciente, obligando por tanto a un seguimiento estrecho y prolongado.

PB-096

ESTUDIO DESCRIPTIVO-ANALÍTICO SOBRE LOS AVANCES DIAGNÓSTICOS Y SU REPERCUSIÓN EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE (2000-2015)

Cabrera de Olano Virgilio, Pérez Sala María, García Hernández María del Carmen, Orduna Arnal María Teresa

Servicio de Hematología, Hospital General Universitario de Alicante

Introducción: La leucemia mieloide crónica (LMC) fue la primera neoplasia en la que se observó la asociación entre cáncer y lesión genética adquirida. La translocación entre los cromosomas 9 y 22 origina el reordenamiento del oncogén BCR-ABL1, dando lugar a la síntesis de una proteína con actividad tirosín quinasa aumentada. En los últimos años, el desarrollo de fármacos específicos ha permitido pasar a una supervivencia y un período libre de enfermedad muy similares a los de la población sana.

Objetivos: Valorar la evolución de un grupo de pacientes con LMC del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) analizando distintas variables.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico-descriptivo y retrospectivo para evaluar variables entre las que se encuentran la edad, sexo, hematimetría, el índice pronóstico de Sokal y el análisis de factores relacionados con la supervivencia en pacientes con LMC en el HGUA entre 01/01/2000 y 28/09/2015.

Resultados: La prevalencia de LMC en Alicante en el año 2.000 es de 0,0007%, con 2 casos documentados. El número de casos ha aumentado con los años, siendo 38 el total de pacientes afectos en el 2014, lo que supone una prevalencia del 0,01%. Un 0,0014% de la población de Alicante desarrolló la enfermedad durante el período de tiempo del estudio, o lo que es lo mismo, el riesgo de que aparezca la enfermedad es de 1,4 por 100.000 habitantes y año. La distribución por sexos fue de 9 mujeres y 29 varones. Únicamente 3 presentan síntomas al diagnóstico. La cifra media de hemoglobina es de 12,8g/dL, con una desviación típica de 2; la de leucocitos es de 63.592/mm³, con una desviación de 31.497; y la de plaquetas es de 228.500/mm³, con una desviación de 63.592. La media de supervivencia global, con el método Kaplan-Meier es de 173 meses.

Comparando a los tres fallecidos, la media de supervivencia para la fase crónica es de 182 meses, 52 meses fase acelerada y 1 mes fase blástica, siendo estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Conclusiones: En este estudio podemos corroborar lo que la literatura científica aboga respecto a los hallazgos clínico-analíticos de los pacientes afectos. Identificar pacientes que no van a responder de una manera adecuada al tratamiento sigue siendo una realidad, y ahora aún más a medida que se identifican nuevas líneas de tratamiento, junto a una muy novedosa, la discontinuación de la terapia. Los factores de riesgo en el momento del diagnóstico son importantes ya que nos permiten diferenciar grupos pronósticos. Así, se desprende la importancia de tres factores clave en el pronóstico de los pacientes: la fase de enfermedad al diagnóstico, índice pronóstico Sokal y el análisis mutacional tras la ausencia de respuesta al tratamiento. Los avances en este campo buscan lograr mayores tasas de supervivencia pero actualmente se busca además que sea seguro y fiable poder alcanzar tasas completas de remisiones moleculares. Y está ocurriendo así, hay más pacientes que logran conseguirla, y más candidatos a los que se les suspende el tratamiento, y un 40% no recaen tras este. Se abre así encamino de la curación de la LMC.

PB-097

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC). EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA TIROSÍN QUINASA (ITK) EN 31 PACIENTES

Ramírez García Susana, Vázquez-Pastor Jiménez Isabel, Rodríguez Rodríguez Juan Nicolás, Palma Valledano Antonio, Gil Espárraga Encarnación, Gómez Korrecha Karoll, Skiredj Yasmina, Zapata Bautista Rocío, Ruiz Cobos María Antonia

Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva)

Introducción: La LMC es una neoplasia mieloproliferativa clonal caracteriza por una leucocitosis marcada. La incidencia en Europa es de 1,02x105/año con predominio masculino. El pronóstico de la enfermedad ha cambiado con la llegada de los ITK, pasando de una mediana de supervivencia de 5 años a una supervivencia global similar a la de la población general, no obstante, continuamos observando un pequeño porcentaje de pacientes (5-10%) que progresarán a fases avanzadas con un pronóstico infausto. Presentamos nuestra experiencia con 31 pacientes que están en tratamiento con ITK.

Métodos: Analizamos retrospectivamente 31 pacientes con LMC, 19 varones y 12 mujeres con una edad media de 53,9 años (29-79) y una media de seguimiento de 62,3 meses (3-160). Iniciaron tratamiento de primera línea con Imatinib 28 pacientes, 2 con Dasatinib y 1 con Nilotinib. Al mes 3: 12 estaban en respuesta óptima (RO), 4 en alarma, 1 en fallo y no había datos de 14 pacientes. Se cambiaron a ITK de 2ª generación 5 pacientes que estaban en RO (3 jóvenes con >10% BCR/ABL y 2 por intolerancia, 1 de ellos con Dasatinib en 1ª línea), 1 en fallo y 1 en alarma. Al mes 6: 15 estaban en RO, 7 en alarma, 3 en fallo y no había datos de 6 pacientes. Al mes 12: 9 estaban en RO, 6 en alarma, 7 en fallo (1 de ellos con Dasatinib en 1ª línea) y no había datos en 9 pacientes. Tras los meses 6 y 12 se cambió a ITK de 2ª generación a 1 paciente que estaba en fallo. Actualmente, se encuentran en respuesta molecular completa (RMC): 8 con Imatinib, 1 con Nilotinib y 2 con Dasatinib. En respuesta molecular mayor (RMM): 2 con Imatinib, 4 con Nilotinib y 3 con Dasatinib. Inferior a RMM: 2 con Nilotinib y 4 con Dasatinib. Pendientes de resultados de evaluación: 4 pacientes y 1 fallecido por patología extrahematológica. En 9 pacientes se han observado mutaciones, pero en ninguno la T315.

Conclusiones: Aunque nuestra serie es muy corta y no permite generalizaciones ni establecer factores predictivos, constata el hecho de que no obtener una ratio BCR-ABL de 10% o menor a los 3 meses es quizás la variable de respuesta con más poder predictivo adverso sobre obtención de RMC. Es necesario alcanzar los objetivos de una forma dinámica en el tiempo, para ello es imprescindible usar las recomendaciones de las diferentes guías de las que disponemos para poder definir la respuesta en cada momento y actuar de forma consensuada.

Terapia celular

PB-098

MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS PARA TRASPLANTE AUTÓLOGO: NUESTRA EXPERIENCIA CON FILGRASTIM Y LENOGRASTIM

Calviño Suárez Michael¹, Lavilla Rubira Esperanza¹, Fontela Salvador Alicia¹, Cobas Freire Angeles¹, Lorenzo Vizcaya Álvaro¹, López González Lucía¹, Varela Pérez Mercedes¹, Sánchez Sánchez María José¹, Fontanes Trabazo Emilia¹, Vázquez Fernández Rubén¹, Fernández Mellid Eugenia², Ferrero Díaz Sara¹, Arias Sampederro Jesús¹
¹HULA, ²CHUS

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es una parte fundamental del tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple (MM) y linfoma. Para su realización es imprescindible la movilización adecuada de células CD34+ y su recolección mediante aféresis. El esquema de movilización se basa en G-CSF, con o sin quimioterapia, sin que exista clara ventaja de unos factores estimulantes frente a otros. Presentamos nuestra experiencia con Filgrastim (Neupogén®:N) y Lenograstim (Granocyte®: G), a dosis de 10mcg/kg/d.

Tabla 1.

| | Neupogén | Granocyte |
|------------------------------------|-----------|-----------|
| Edad (mediana) | 55(15-70) | 59(17-59) |
| Sexo | 30M 27 V | 25M 24V |
| Diagnóstico (%) | | |
| Linfoma | 65,96 | 63,27 |
| Mieloma M. | 45,61 | 36,73 |
| Líneas de tratamiento previas (%) | | |
| 1 | 43,40 | 37,78 |
| 2 | 39,62 | 57,78 |
| >2 | 16,98 | 4,44 |
| Plaquetas < 150x10 ⁹ /L | 50,94 | 62,22 |

Tabla 2.

| Características movilización | Neupogén | Granocyte |
|---|----------------------|----------------------|
| QMT + GCSF (%) | 24,56 | 36,73 |
| CD34/mcl pre 1ª aféresis (media) | 77,47 | 67,46 |
| CD34x10 ⁶ /kg en 1ª aféresis (mediana) | 2,34 (0,074-62,4) | 2,78 (0,11-60,66) |
| Volemias (mediana) | 2,9 (1,5-4) | 2,6 (1,5-4,1) |
| Nº de aféresis necesarias (mediana) | 2 (1-5) | 1 (1-3) |
| Fracaso de movilización (%) | 8,77 | 6,12 |

Métodos: Estudio retrospectivo descriptivo de los procesos de movilización y aféresis en pacientes diagnosticados de MM y linfoma entre 2008 y 2014, comparando dos cohortes sucesivas: la primera en Ene/2009, hasta Nov/2012, movilizada con N, y la segunda movilizada con G. Todas las aféresis se realizaron con el sistema Spectra Optia®, con un objetivo de 4x10⁶ CD34/kg para MM, y 2x10⁶ CD34/kg para Linfoma.

Resultados: Se analizaron 106 pacientes, 57 movilizados con N y 49 con G, con las siguientes características (Tabla 1): Las características del proceso de movilización se muestran en la Tabla 2: No hemos encontrado diferencias significativas entre los resultados de las dos cohortes. No hemos apreciado tampoco diferencias en la toxicidad entre ambos fármacos ni en las medianas de injerto del producto infundido (datos no mostrados).

Conclusiones: En nuestra experiencia no parece existir diferencia entre los dos agentes movilizadores, ni en eficacia (CD34/kg en el producto de la 1ª aféresis, fracasos de movilización) ni en toxicidad.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

PB-099

ANÁLISIS DEL QUIMERISMO DEL PACIENTE EN EL PRIMER MES POST-TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS DE DONANTE ABO INCOMPATIBLE

Clemente Irina¹, Rosales Maria², Santos Luisa², Barbosa Isabel¹, Mendes Carlos³

¹Grupo de Investigação Oncogenética do IPO Porto, Porto, Portugal, ²Serviço de Imuno - Hemoterapia do IPO Porto, Porto, Portugal, ³Serviço de Hematologia Laboratorial do IPO Porto, Porto, Portugal

Introducción: El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es el tratamiento de elección para algunas patologías hematológicas, malignas y no malignas. La influencia de la incompatibilidad ABO entre donante y paciente en el éxito del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas despierta controversias. El estudio del quimerismo hematopoyético es importante en la evaluación de la recuperación hematológica de los pacientes, la presencia de quimerismo mixto en el primer mes post-trasplante puede ser interpretada como una fase de tolerancia que podría indicar posteriormente el éxito del trasplante o la recaída de la enfermedad. Los periodos de quimerismo mixto o completo pueden ser estados intercambiables, pacientes con quimerismo completo pueden en un determinado momento de su recuperación desarrollar quimerismo mixto y viceversa. El objetivo del estudio fue establecer una posible relación entre el estado de quimerismo y la incompatibilidad de grupo ABO.

Métodos: En el análisis del quimerismo fue realizada la separación de las diferentes líneas celulares de la sangre, células mononucleares, granulocitos, linfocitos T y B y posterior extracción de DNA. El análisis de los fragmentos de los productos de PCR multiplex fueron separados por electroforesis capilar en un secuenciador automático. La determinación del grupo ABO fue realizada mediante testes inmuno-hematológicos en gel.

Resultados: El presente estudio incluye 129 pacientes adultos con diferentes patologías hematológicas que recibieron un trasplante de donante relacionado y no relacionado y con análisis del quimerismo en el primer mes post-trasplante efectuada entre 2013 y 2015 en nuestro hospital. La mayoría de los pacientes presentaba el diagnóstico de leucemia aguda mieloide (n=61, 47%) y linfoide (n=23, 18%). La fuente de células utilizada en el trasplante para todos los pacientes fue sangre periférica posterior a la movilización con G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*). Un total de 86 pacientes (67%) fueron trasplantados con donante ABO compatible y 43 pacientes (33%) con donante incompatible. Diferenciando los pacientes según el tipo de incompatibilidad ABO: Major (n=19, 15%), Minor (n=16, 12%) y Bidireccional (n=8, 6%). De estos 86 pacientes, 54 (63%) presentaron quimerismo completo y 32 (37%) quimerismo mixto en el primer mes post-trasplante. De todos los pacientes que presentaron quimerismo mixto, 16 pasaron a quimerismo completo. De los 43 pacientes trasplantados con ABO incompatible, 35 pacientes (81%) presentaron quimerismo completo y 8 (19%) quimerismo mixto en el primer mes post-trasplante. De los 35 pacientes con quimerismo completo, 22 pasaron al grupo del donante, hubo 11 pacientes que mantuvieron ambos fenotipos (grupo del donante y grupo del paciente) y únicamente 2 pacientes no sufrieron conversión de grupo ABO. De los 8 pacientes (19%) que presentaron quimerismo mixto y fueron trasplantados con ABO incompatible, 5 pasaron para el grupo del donante y 3 pacientes mantuvieron ambos fenotipos (grupo del donante y grupo del paciente).

Conclusiones: La incompatibilidad ABO parece no afectar el estado de quimerismo. El estado de quimerismo y la conversión del grupo parecen no estar relacionadas.

El trabajo del investigador de becas Irina Clemente fue financiado por la Liga Portuguesa Contra o Cancro.

PB-100

USO DE BASILIXIMAB COMO PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED EN PACIENTES CON MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA Y/O INSUFICIENCIA RENAL ASOCIADAS A INHIBIDORES DE CALCINEURINA

Morales de la Plaza Ana¹, Forés Cachón Rafael¹, Bautista Carrascosa Guiomar¹, De Laiglesia Lorenzo Almodena¹, Krsnik Castello Isabel¹, Navarro Matilla Belén¹, Santero García Mirian², Llorente Gonzalez Laura¹, Losa Maroto Azucena¹, Duarte Palomino Rafael F¹, Cabrera Marín José Rafael¹

¹Hospital Puerta de Hierro Majadanda, ²Hospital Universitario de Torrejón

Introducción: El uso de inhibidores de calcineurina (ICN) en trasplante alogénico se complica en muchos casos con microangiopatía trombótica (MAT) y/o insuficiencia renal. En forma graves, la necesidad de modificar el tratamiento inmunosupresor se enfrenta a la ausencia de alternativas consolidadas sin ICN, en particular para profilaxis de EICH. Basiliximab es un anticuerpo monoclonal anti-IL2R con experiencia documentada en el tratamiento de la EICH corticorrefractaria, pero sin datos en profilaxis ni como sustitución de los ICN en pacientes intolerantes.

Tabla 1.

| Tabla 1. Características pacientes, trasplante y profilaxis | |
|---|---------------|
| Características | Total (n=17) |
| Edad, años, mediana (rango) | 39 (15-62) |
| Sexo paciente, n (%) | |
| Mujer/Varón | 7(41)/ 10(59) |
| Enfermedad, n (%) | |
| LMA | 5 (30) |
| LLA | 6 (35) |
| SAA | 2 (12) |
| LH | 2 (12) |
| MM | 1 (6) |
| LNH | 1 (6) |
| Tipo de Donante, n (%) | |
| SCU | 8 (47) |
| Familiar | 5 (30) |
| DNE | 4 (23) |
| Acondicionamiento | |
| Mieloablativo | 10 (59) |
| Intensidad Reducida | 7 (41) |
| Irradiación corporal total, n (%) | 9 (53) |
| Profilaxis EICHa ICN, n (%) | |
| Ciclosporina | 10 (59) |
| Tacrolimus | 7 (41) |
| Otras Profilaxis | |
| Metrotrexate | 6 (35) |
| Esteroides | 12 (70) |
| Timoglobulina | 7 (41) |
| Micofenolato | 4 (23) |
| Profilaxis Antifúngica, n(%) | |
| Voriconazol | 7 (41) |
| Itraconazol | 3 (18) |
| Posaconazol | 3 (18) |
| Micafungina | 2 (12) |
| Desconocida | 2 (12) |

LMA, leucemia mieloide aguda; LLA, Leucemia Linfóide Aguda; SAA, Aplasia medular; LH, Linfoma de Hodgkin; MM, Mieloma Múltiple; LNH, Linfoma No Hodgkin; SCU, Sangre de cordón umbilical; DNE, donante no emparentado; EICHa, Enfermedad injerto contra huésped aguda.

Tabla 2.

| Tabla 2. Complicaciones post-alóTPH | |
|---|--------------------|
| Complicaciones | Total (n=17) |
| Toxicidad hasta el día +100, n(%) | |
| Complicación SNC | 2 (12) |
| Toxicidad Pulmonar | 4 (24) |
| EVOH | 2 (12) |
| Infecciones hasta el día +100, n(%) | |
| Fiebre | 13 (77) |
| Bacteriemia | 12 (70) |
| Aspergilosis Invasiva | 1 (8) |
| Reactivación CMV | 10 (60) |
| Recaida, n(%) | 2 (12) |
| Muerte < día +100 del alóTPH en grupo Profilaxis | Total (n=9) |
| n(%) | 4 (44) |
| MAT | 1 (11) |
| Shock Séptico | 1 (11) |
| Toxicidad Pulmonar | 2 (22) |
| Muerte < día +100 de la administración de Basiliximab como EICH corticorrefractaria | Total (n=8) |
| n(%) | 3 (37) |
| EICHa refractaria | 1 (12) |
| Complicación SNC | 1 (12) |
| MAT refractaria | 1 (12) |

SNC, Sistema Nervioso Central; EVOH, Enfermedad veno-oclusiva del hígado; MAT, Microangiopatía trombótica.

Objetivos: Describir nuestra experiencia en el uso de Basiliximab para sustituir a los ICN tanto en profilaxis como tratamiento de la EICH en pacientes con MAT y/o insuficiencia renal.

Métodos: Análisis retrospectivo de los receptores de trasplante alogénico de nuestro centro tratados con Basiliximab por MAT y/o fallo renal entre 2010 y 2016 (n= 17). Las características de los pacientes y el trasplante están recogidas en la Tabla 1.

Resultados: Los pacientes recibieron Basiliximab subcutáneo en dosis de 20 mg dos veces por semana, una media de 4,4 dosis (entre 2 y 6 dosis): 9 casos en profilaxis de EICH durante el postrasplante inmediato, mediana de inicio en el día + 8 (Rango 0-44), y 8 casos como tratamiento (3 antes del día +100). El tratamiento fue bien tolerado. Las principales complicaciones se recogen en la Tabla 2. Únicamente 2 de los pacientes sufrieron una recaída antes del día +100. De los pacientes tratados con Basiliximab en profilaxis (9/17), ningún paciente tuvo EICH aguda. El 44% (4/9) de los pacientes fallecieron antes del día +100: 1 por MAT refractaria, 1 shock séptico, 2 toxicidad pulmonar. De los 5 pacientes que sobrevivieron, solo 1 paciente tuvo EICH crónica, con afectación pulmonar severa que conllevó el éxitus. De los 8 pacientes que recibieron Basiliximab por EICH aguda y MAT, 3 fallecieron antes del día + 100 del inicio del Basiliximab (1 EICH refractario, 1 MAT refractaria y 1 complicación neurológica). Los 5 pacientes que sobrevivieron, resolvieron la MAT y/o insuficiencia renal, y en todos se ha documentado EICH crónica, limitada con afectación de piel y mucosas en 4, y un caso con afectación grave esofágica y pulmonar.

Conclusiones: Nuestra serie sugiere que el Basiliximab puede ser una alternativa útil a los ICN en receptores de trasplante alogénico con MAT y/o insuficiencia renal. En particular, observamos una particular utilidad y una baja incidencia de EICH aguda en su uso como profilaxis.

PB-101

PEGFILGRASTIM VERSUS FILGRASTIM POST-TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: NUESTRA EXPERIENCIA

Luts Iryna, Cortti Ferrari María Jose, Gutierrez Jomarrón Isabel, Juárez Salcedo Luis Miguel, Cañas de Dios Leticia, Cardos Gómez Virginia, Callejas Charavía Marta, Gil Fernandez Juan Jose, Martín Guerrero Yolanda, Lopez Rubio Montserrat, Magro Mazo Elena, Pascual García Teresa, Calero María Angeles, Villafuerte Paola, García Suarez Julio

Hospital Universitario Príncipe de Asturias

Introducción: Las guías internacionales recomiendan el uso de filgrastim después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) para reducir la duración de neutropenia grave (ASCO Guidelines; J Clin Oncol 2015). Sin embargo, no se conoce qué formulación de filgrastim es más eficaz ni el momento óptimo de administración (precoz: día +1 o tardía: día +5). Por otro lado, el efecto de filgrastim post-TAPH sobre la aceleración del injerto es controvertido.

Objetivos: Evaluar el efecto sobre la aceleración del injerto y la tasa de complicaciones post-TAPH de una inyección de pegfilgrastim en comparación con filgrastim diario en pacientes sometidos a TAPH.

Métodos: En un estudio prospectivo no aleatorizado se estudiaron 21 pacientes a los que se administró una sola dosis de pegfilgrastim 6 mg sc el día +1. Este grupo se comparó con grupo histórico de 45 pacientes que recibieron filgrastim 5 microgramos/kg/día desde el día +3 o +5 hasta alcanzar una cifra de neutrófilos >0.5x10⁹/l.

Resultados: Entre 2006 y 2015, se han realizado en nuestro centro 66 TAPH (mediana de edad: 51años): 34 casos con MM acondicionados con MEL200/140, 23 con linfoma (11 Linfoma de Hodgkin y 16 LNH) (BEAM), 4 LAM (BuCy) y 1 amiloidosis primaria (MEL140). La mediana de tiempo hasta el injerto de neutrófilos (>0.5x10⁹/l) fue similar en ambos grupos: 10 días (rango 8-14) en el grupo de pegfilgrastim vs 11 días (rango 9-14) en el grupo de filgrastim. La mediana de tiempo hasta el injerto plaquetario (>20x10⁹/l) fue también similar en ambos grupos: 12 días (rango 9-27) en grupo de pegfilgrastim vs 12 días (rango 8-15) en el grupo de filgrastim. La tasa de neutropenia febril fue significativamente menor en el grupo que recibió pegfilgrastim: 62% vs 87% en el grupo de filgrastim (p<.0.05). Sin embargo, observamos una tendencia no significativa hacia un incremento en el riesgo de síndrome del injerto en el grupo que recibió pegfilgrastim: 14% (3 casos) vs 4% (2 casos) en el grupo tratado con filgrastim. No observamos diferencias significativas en la incidencia de mucositis, infecciones documentadas ni reactivación de CMV entre ambos grupos.

Conclusiones: La administración precoz (día +1) de pegfilgrastim reduce la incidencia de neutropenia febril en pacientes que reciben un TAPH en comparación con filgrastim, y puede ser una alternativa costo-efectiva en esta situación. En nuestra serie, el tiempo hasta el injerto fue similar con ambas formulaciones. El tamaño de la muestra y las características del estudio limitan las conclusiones que pueden extraerse.

PB-102

ANÁLISIS DE LA RECONSTITUCIÓN LINFOCITARIA PRECOZ EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO Y SU INFLUENCIA EN LA SUPERVIVENCIA: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Verdugo Cabeza de Vaca M^a Victoria, Correa Alonso M^a Angeles, Rubio Sánchez Vicente, Salamanca Cuenca Araceli, Campo Palacio Heidy Johana, Raposo Puglia Jose Angel, Ordoñez Vahí Sofía
Hospital del SAS de Jerez de la Frontera

Introducción: La reconstitución inmune que se produce tras el ALoTPH influye de forma significativa en el éxito o fracaso del procedimiento. Diversos estudios han establecido que una recuperación linfocitaria precoz puede influir en la supervivencia, asociándose a una reducción de la mortalidad no relacionada con la recaída (NMR) y, en algunos de los estudios, también a una reducción de la tasa de recaídas.

Objetivos: Analizar la supervivencia de nuestros pacientes en función de la reconstitución linfocitaria en valor absoluto en el día +30 y +60 post-TPH y relacionar si el n° de progenitores CD34+ y LT infundidos influyen en la rapidez de la recuperación post-trasplante de la cifra de linfocitos.

Tabla 1. Características de los pacientes.

- SEXO:**
 - Hombre: 44
 - Mujer: 27
- EDAD:** Mediana: 41 (14-69)
- DIAGNÓSTICOS:**
 - LLA: 22
 - LMA: 47
 - LA Bifenotípica/Bilineal: 2
- ESTADO AL TRASPLANTE:**
 - RC: 55
 - RP/EMR+: 10
 - REFRACTARIEDAD: 6
- DONANTE:**
 - DE: 48
 - DNE: 20
 - HAPLOIDENTICO: 3
- ACONDICIONAMIENTO:**
 - MIELOBLATIVO: 46
 - AIR: 25
- ATG:** 21

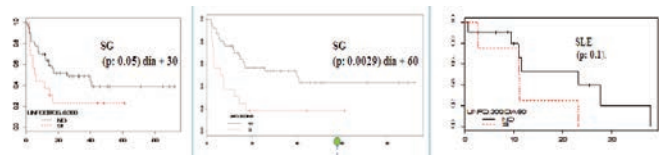


Figura 1. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo en el que hemos analizado la recuperación linfocitaria de 63 de 71 pacientes sometidos a ALoTPH por LAM y LAL periodo 2008-2015. De los 71 pacientes, 8 fueron éxitos antes del día +60. En la tabla 1 se muestra las características de los pacientes preTPH. Analizamos la influencia de los parámetros del producto infundido (CD34x10⁶ y LTx10⁸/Kg r), modalidad de trasplante, EICHa-tratamiento y reactivación de CMV, sobre la recuperación de las cifras de linfocitos absolutos en los días +30 y +60 post-TPH, utilizando como cutt off 0.3x10³/ml. Se analizó la relación de la cifra de linfocitos en el día +60 con la SG con Kaplan Meier, comparado los resultados con long-rank test y análisis multivariante con Regresión de Cox

Resultados: Tras analizar el producto infundido observamos relación entre los LT y la recuperación linfocitaria en el día +30 (p: 0.097, cor: 0.223) y día +60 (p: 0.059, cor: 0.257) pero no con las CD34+/Kg r. Se

ha analizado la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y se evidencia un descenso de la SG con diferencia estadística en los pacientes con <300 (p: 0.0029) en el día +60 y día +30 (p: 0.05), observándose un descenso también en la SLE, sin diferencia significativa (p: 0.1). El análisis multivariante para determinar qué factores podían influir en la recuperación linfocitaria en el día +60 y la SG, observa que: DNE, acondicionamiento mieloablativo, y la administración de ATG pueden influir en retrasar dicha recuperación. No apreciándose diferencias en el resto de las variables.

Tabla 2. Análisis estadístico.

| | coef. exp(coef) | se(coef) | robust.se | z Pr(> z) |
|------------------|-----------------|----------|-----------|---------------------|
| ATG | 2.2894 | 9.86900 | 1.06472 | 2.159 p:0.0315 |
| CORTICOIDES | 1.9872 | 7.92355 | 1.3513 | 1.471 p:0.1413 |
| DNE | 4.2726 | 0.01394 | 1.53629 | 2.781 p:0.00542 |
| MIELOABLATIVO | 3.6991 | 0.02475 | 1.22025 | 3.031 p:0.0024 |
| REACTIVACIÓN.CMV | 0.4475 | 1.58447 | 0.90031 | 0.499 p:0.61912 |
| EICHAGUDO | | | 7.651e+03 | 0.002 p:0.998372 |

Conclusiones: Un retraso en la recuperación linfocitaria se asocia a una disminución de la supervivencia en nuestros pacientes. Las medidas que favorecen una recuperación acelerada linfocitaria (uso juicioso de timoglobulina, adecuada selección de donante y modalidad de trasplante) podrían repercutir en la supervivencia post-trasplante. Parece que la cantidad de producto infundido podría tener un papel importante en la reconstitución, por lo que sería un factor a tener en cuenta previo a la infusión.

PB-103

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA : ENFOQUE EN EL SOPORTE TRANSFUSIONAL

Leal Pereira Carla¹, Lourenço Fernanda², Moreno Raul², Martins Carlos², Forjaz Lacerda João², Velosa Fabíola², Mendes Tatiana², Alves Do Carmo José²

¹Serviço de Imuno-Hemoterapia, Centro Hospitalar Lisboa Norte/Hospital de Santa Maria -Lisboa, Portugal, ²Unidade de Transplante de Medula Óssea, Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte/Hospital de Santa Maria -Lisboa, Portugal

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad rara clonal de las células progenitoras hematopoyéticas que se origina por la mutación adquirida del gen PIG-A (fosfatidil-inositol-glucano A), situado en el brazo corto del cromosoma X. La HPN se caracteriza por una anemia hemolítica intravascular, insuficiencia medular y trombosis. La anemia resulta de un estado de hemólisis crónica asociado a una eritropoyesis ineficiente que lleva a elevados requerimientos transfusionales y a una eventual hemosiderosis secundaria. El único tratamiento potencialmente curativo en pacientes con HPN e insuficiencia medular grave es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. El objetivo de este trabajo es la presentación del caso de una paciente portadora de HPN sometida a trasplante alogénico y el abordaje efectuado del punto de vista del soporte transfusional. Presentamos el caso de una paciente de 40 años con diagnóstico de HPN en Julio de 2015 con quejas de varios meses de evolución de metrorragias, petequias y equimosis dispersas. Análiticamente presentaba pancitopenia:Hb 4.9g/dL, leucocitos 2380x10⁶/L, plaquetas 40x10³/L, Haptoglobina <8mg/dl, test de COOMBS negativo. La citometría de flujo reveló la existencia de clon HPN en 37,4% nos granulocitos (CD16,CD24), 80,5% nos monocitos (CD14,CD64) e 11,2% nos eritrocitos (CD55,CD59), el mielograma mostró una medula hipocelular sin otras alteraciones. Desde esta altura dependiente de transfusiones así como otras medidas de soporte (factores de crecimiento eritropoyético y de granulocitos) con un consumo total de 25 unidades de concentrado eritrocitario (CE) en el periodo pre-trasplante (7 meses), con una mediana de 4 unidades de CE mensual. Propuesta para trasplante alogénico de dador familiar (hermano HLA compatible), fue sometida a acondicionamiento con esquema basado en ciclofosfamida, fludarabina y ATG. Recibió injerto con progenitore hematopoyéticos - total CD34+: 4.02x10⁶/Kg - em Febrero de 2016, con sa-

lida de aplasia en D+13. Con necesidad de transfusión, durante el periodo de reconstitución hematológica, con 10 unidades de CE (para un límite de Hb=7g/dL) y 9 unidades de concentrado plaquetario (límite de plaquetas <20.000/L). Realizó profilaxis de la enfermedad de injerto contra huesped con ciclosporina y metotrexato. Durante un periodo de seguimiento de 3 meses tras el trasplante, mantuvo parámetros hematológicos estables, con valores de hemoglobina, leucocitos y plaquetas en torno a 12g/dL, 4000x10⁶/L y 150x10⁹/L respectivamente, sin necesidad de soporte transfusional. A referir, aparición de enfermedad de injerto contra huesped cutánea aguda, grado I, con buena respuesta a corticoides. Para el paciente con HPN asociada a aplasia medular, el trasplante medular alogénico puede representar la solución definitiva a la dependencia transfusional así como una mejoría muy significativa de su calidad de vida.

PB-104

COMPARACIÓN DE LA MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS CON DOSIS DE FILGASTRIM DE 10 µG/KG VERSUS 15 µG/KG

Bobes Fernández Alejandro M, Torres Williana M, Martín M Paz, Vicente Carmen, Sáez Maribel, Garcia Roa María, Sanchez Lorena, Pedraza Alejandra, Trelles Roberto, González Ana, Ibarra M Mayumi, Velasco Adhemar, Martínez Rafael B, González F Ataulfo, Benavente Celina M

Hospital Clínico San Carlos

Introducción: el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TAPHSP) es una opción terapéutica para múltiples patologías hematológicas. La movilización de progenitores es una parte indispensable del proceso, teniendo al filgrastim como actor principal.

Objetivos: comparar la dosis de filgrastim mayormente utilizada de 10µg/Kg con una dosis superior de 15µg/Kg, valorando sus efectos respecto al número de aféresis, la cantidad de células CD34x10⁶ obtenidas y los días necesarios para el injerto de neutrófilos y plaquetas.

Métodos: Se recogieron los datos de pacientes movilizados en nuestro centro con los diagnósticos de mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin (LNH), leucemia aguda mieloblástica (LAM) y linfoma de Hodgkin (LH), desde mayo de 2013 hasta diciembre de 2015. Del total de 42 pacientes, 15 recibieron dosis de filgrastim de 10µg/Kg y los 27 restantes 15µg/Kg. Se llevaron a cabo el número de aféresis necesarias para alcanzar una diana de CD34 de 2x10⁶ células por Kg.

Tabla 1.

| | Nº AFERESIS | CELS CD34X10 ⁶ | DÍA INJERTO NEUTROFILOS | DÍA INJERTO PLAQUETAS |
|--------------------------------------|-------------|---------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Movilización con filgrastim 10 µg/Kg | 3 | 1.98 | DÍA 11 | DÍA 12 |
| Movilización con filgrastim 15 µg/Kg | 1 | 4.08 | DÍA 10 | DÍA 10 |

Resultados: se recogieron datos de 42 pacientes. 24 diagnosticados de MM (57%), 13 LNH (30%), 4 LAM (10%) Y 1 LH (3%). 27 pacientes (65%) recibieron dosis de filgrastim de 15µg/Kg, de los cuales 14 eran MM, 9 LNH, 3 LAM Y 1 LH. Por el contrario, los 15 restantes, fueron sometidos a dosis de 10µg/Kg. No se objetivaron un mayor número de efectos secundarios a pesar del incremento de dosis. Los pacientes que recibieron dosis de 15µg/Kg obtuvieron una media de 4.08 células CD34x10⁶, por las 1.98 de los pacientes que recibieron dosis estándar. Se observó una clara disminución en el número de aféresis realizadas, con una mediana en los pacientes con mayor dosis de G-CSF de 1 única sesión de aféresis. Llegando a una mediana de 3 aféresis en el resto de población a estudio. Finalmente el día de prendimiento de los neutrófilos se consigue un día antes en pacientes con dosis de 15µg/Kg. Así mismo la mediana de días para el injerto plaquetario disminuye, llegando a conseguirse dos días antes.

Conclusiones: La dosis de 15µg/Kg de filgrastim disminuye claramente la cantidad de aféresis necesarias en los pacientes movilizados. El número de células CD34 recogidas aumentan exponencialmente con la cantidad de filgrastim administrado. Los días en los que se lleva a cabo el injerto de neutrófilos y plaquetas disminuye significativamente cuando se utilizan dosis superiores de filgrastim en el proceso de movilización. No se observan un aumento de efectos secundarios al aumentar la dosis de filgrastim.

PB-105

TRASPLANTE AUTÓLOGO EN LINFOMA HODGKIN EN UN ÚNICO CENTRO. ANÁLISIS DE TOLERANCIA Y DE RESULTADOS A LO LARGO DE 18 AÑOS

García Boyero Raimundo, Clavel Pia Juana M, Mas Esteve María, Gascón Buj Adriana, Blanquer Cots Amando, Linares Latorre Maria Dolores, Cañigral Ortiz Carolina, Lancharro Anchel Aima, Donato Martín Eva M, Almela Rambla Salvador, Gimeno Brosel Mayte, Serrano Picazo Luis, Fernandez-Delgado Momparler Manuel, Viciniao Delibano Elena, Cañigral Ferrando Guillermo

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General U Castellón

Introducción: Los linfomas Hodgkin refractarios o con recaídas precoces suelen tratarse con trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (TAPH), dado su peor pronóstico. Pretendemos analizar nuestra serie en términos de tolerancia y eficacia, así como valorar la influencia de dos esquemas de acondicionamiento distintos.

Métodos: El periodo de estudio fue entre mayo de 1998 y mayo de 2016. En ese periodo se efectuaron en nuestro centro 25 TAPH en linfoma Hodgkin (24 pacientes) de un total de 188 TAPH. La edad media fue 36 años (18-60 años), siendo 16 de ellos hombres (64%). El subtipo más frecuente fue esclerosis nodular (13 casos). Se trasplantaron en RC (48%), con enfermedad quimiosensible (40%) y 3 (12%) con enfermedad activa. La fuente de células fue sangre periférica en todos. Se infundió una media de 4,40 (1,66-12,16) x10⁶ células CD34+/Kg. Se utilizó como esquema de acondicionamiento: BEAM (52%) y CBV con profilaxis con MESNA (48%), en dos fases distintas. Se hizo profilaxis con quinolonas en 56% casos, palifermin en 58% y soporte con G-CSF desde día +5. Se evaluó toxicidad del procedimiento según criterios de la OMS. Se analizó la incidencia y etiología del proceso febril. Se recogieron datos demográficos, clínico-analíticos, de toxicidad y respuesta, para hacer un análisis descriptivo. También se hicieron estudios de supervivencia (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y comparación de variables por método de Kaplan Meier, utilizando el paquete estadístico SPSS v.20.

Resultados: Hubo una muerte relacionada con el procedimiento (4%), por neumonitis intersticial de etiología no filiada en un paciente acondicionado con BEAM. No hubo diferencias en la recuperación o en la toxicidad al describir ambos esquemas de acondicionamiento, salvo tendencia a menor toxicidad digestiva con CBV. Así la toxicidad en el grupo total más frecuentemente encontrada fue: mucositis (80%), siendo grado=2 en 32% casos; toxicidad digestiva con grado=2 en 20% y toxicidad hepática en 28%. Hubo fiebre en 100% de TAPH, aislándose microorganismos en 10 de ellos con 9 sepsis, predominio de germen G+ (7 vs 3) y 40% de casos de FOD. Se recuperaron 500PMN/µL y 20.000 plaq/µL a los 10,7 y 11,2 días de media respectivamente. Un caso se volvió a autotrasplantar y 4 se alotrasplantaron (3 DNE). No se alcanza mediana de SG ni SLP, con 80% vivos a los tres años y 68% a partir de 9 años y con 62% de casos libres de progresión a partir de 3 años. El único factor influyente en la SG es el tipo del respuesta al TAPH (p=0,001), con 90% vivos si RC y 80% si quimiosensibilidad previa. El sexo femenino muestra tendencia a SG más alargada (p=0,07). Ni la edad o el periodo de trasplante, y tampoco el esquema de acondicionamiento aportan diferencias.

Conclusiones: 1.-En nuestro centro, TAPH es una opción terapéutica de rescate con buena tolerancia y buenos resultados, sobre todo si el enfermo muestra quimiosensibilidad previa al procedimiento. 2.- Ni el periodo de estudio, la edad o el esquema de acondicionamiento (BEAM o CBV) ofrecen diferencias en los resultados.

PB-106

VALOR DE LA DETECCIÓN DEL ANTÍGENO GALACTOMANANO SÉRICO PARA EL MANEJO DE LA INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA EN TRASPLANTE AUTÓLOGO

Martínez Muñoz María Esther¹, Portero Francisca², Ojeda Emilio¹, Bautista Guiomar¹, Forés Rafael², Krsnik Isabel¹, De Laiglesia Almudena¹, Navarro Belén¹, Ramos Antonio¹, Cabrera José Rafael¹, Duarte Rafael F¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro, ²Hospital Universitario Puerta de Hierro Hospital Universitario Puerta de Hierro

Introducción: La profilaxis eficaz frente a hongos filamentosos reduce el valor del cribado con galactomanano sérico (AGA) en pacientes hematológicos de alto riesgo de infección fúngica invasora (IFI) [RF Duarte, et al; CID 2014]. No obstante, este efecto pudiera depender potencial-

mente del tratamiento antifúngico utilizado en profilaxis, o de su eficacia para reducir la incidencia de IFI. En este estudio analizamos el cribado con AGA en pacientes con bajo riesgo de IFI y que por tanto no reciben profilaxis eficaz frente a hongos filamentosos.

Métodos: Se incluyen 87 episodios consecutivos de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en 85 pacientes en los que se realizó cribado con AGA dos veces por semana: 44 varones; mediana de edad 52 (16-69); 38 mielomas, 29 linfomas no-Hodgkin, 13 linfomas Hodgkin, 2 amiloidosis, 2 leucemias agudas y 1 enfermedad de Crohn; profilaxis antifúngica con itraconazol hasta 2011 (26; 30%) y fluconazol posteriormente (61; 70%).

Resultados: Se realizaron un total de 686 AGA en esta serie (mediana, 8 por episodio; 2-12). La mayoría fueron negativos (658 AGA, 95.8%; 72 episodios, 82.8%). En quince episodios (17.2%) hubo resultados positivos (mediana 1, 1-5), con mediana de índice óptico (IO) de 0.9 (0.5-5.3). No hubo ningún caso de IFI probada o probable según criterios EORTC/MSG (Tabla 1). Un único paciente falleció en la serie (1.1%), por una sepsis con un solo AGA positivo (IO: 0.9), sin otros hallazgos compatibles con IFI y sin necropsia (episodio considerado *no evaluable*). En 4 episodios (4.6% del total, 26.7% de los episodios con AGA positivo), a pesar de la positividad de las determinaciones (mediana por episodio 1.5, 1-4; con mediana OI 0.65, 0.5-1.1) los pacientes se encontraban afebriles (AGA de cribado), no recibieron tratamiento antifúngico y se produjo la recuperación hematológica sin otros signos de IFI (*falsos positivos*). Por último, hubo 11 episodios con AGA positivos (12.6% del total, 73.3% de los episodios positivos) a los que los pacientes sobrevivieron sin desarrollar criterios de IFI que se consideraron *no evaluables*, dado que los pacientes recibieron tratamiento antifúngico en algún momento. Cabe destacar que en 6 de éstos el resultado positivo se dio en ausencia de fiebre persistente (AGA de cribado asintomático). Por tanto, a pesar de la baja incidencia de IFI, los episodios con AGA positivo recibieron tratamiento antifúngico en un porcentaje muy superior (73% vs 24%; $p < 0.001$). No hubo diferencias entre los grupos de profilaxis (itraconazol vs fluconazol) en cuanto a la cantidad de episodios con falsos positivos (1 y 3 de 4, respectivamente) o episodios no evaluables (3 y 8 de 11, respectivamente).

Tabla 1.

Hernanz Soler Nuria, León Mendoza Antonio, Ríos de Paz Mario, Figueroa Paternina Alexander, Marín Saucedo Alejandro, Mesa Lorenzo María del Carmen

Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) es el tratamiento de elección en numerosas enfermedades hematológicas, y también en neoplasias no hematológicas como tumores germinales o cerebrales, permitiendo la administración de altas dosis de quimioterapia evitando una aplasia prolongada.

Objetivos: Recopilar todos aquellos pacientes con neoplasias no hematológicas que fueron sometidos a TASPE en nuestro hospital, analizar las patologías más frecuentes susceptibles de este tratamiento, situación en la que son propuestos y supervivencia posterior.

Métodos: Reunimos 8 casos de pacientes entre los años 2000 a 2016, de los cuales 4 son carcinomas embrionarios de testículo, 2 sarcomas de Ewing, un carcinoma microcítico de ovario y un carcinoma de mama ductal infiltrante.

Resultados:

Tabla 1.

| PACIENTE | SEXO | EDAD | DIAGNÓSTICO | LÍNEAS PREVIAS | SITUACIÓN EN TASPE | FECHA TASPE | ACONDICIONAMIENTO | SITUACIÓN ACTUAL |
|----------|--------|------|-----------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| 1 | Mujer | 45 | Cá. ductal infiltrante mama | Mastectomía + QT 1ª línea | Intensificación | Jul/2000 | STEMP IV | Exitus (Ene/2014) |
| 2 | Hombre | 32 | Cá. embrionario testicular | QT 2ª línea | Refractariedad, enf. metastásica | Dic/2006 | Protocolo alemán (JCO 2001) | Exitus (Jul/2007) |
| 3 | Hombre | 19 | Cá. embrionario testicular | Oviposición + QT 2ª línea | Progresión | Nov/2007 | Protocolo alemán (JCO 2001) | Exitus (Oct/2010) |
| 4 | Mujer | 16 | Cá. microcítico ovario | Histerectomía + 2A* QT 1ª línea | RP | Oct/2009 | CARBOPEC (Asa/Onc 2009) | Exitus (Abr/2010) |
| 5 | Hombre | 39 | Sarcoma | Oviposición + QT 2ª línea | Progresión | Mar/2010 | Protocolo alemán (JCO 2001) | RC (May/2016) |
| 6 | Hombre | 16 | Sarcoma pélvico | Hemipelvectomía + QT 2ª línea | Refractariedad, enf. metastásica | Sep/2013 | Bu-Mel (SEHOP) | RC (Mar/2016) |
| 7 | Mujer | 13 | Sarcoma pélvico | Hemipelvectomía + QT 1ª línea | Refractariedad, enf. metastásica | Ago/2014 | Bu-Mel (SEHOP) | RC (Ene/2016) |
| 8 | Hombre | 32 | Cá. embrionario testicular | QT 2ª línea | Progresión | Feb/2016 | CE | Pendiente reevaluación (* 89 TASPE) |

STEMP IV modificado: carboplatino, ciclofosfamida, thiotepa; Protocolo alemán: Carboplatino, etopósido, thiotepa; CARBOPEC: carboplatino, etopósido, ciclofosfamida; Bu-Mel: busulfán, melfalán; CE: carboplatino, etopósido; QT: tratamiento quimioterápico; 2A: doble aneختomía; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; SEHOP: Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica.

STEMP IV modificado: carboplatino, ciclofosfamida, thiotepa; Protocolo alemán: Carboplatino, etopósido, thiotepa; CARBOPEC: carboplatino, etopósido, ciclofosfamida; Bu-Mel: busulfán, melfalán; CE: carboplatino, etopósido; QT: tratamiento quimioterápico; 2A: doble aneختomía; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; SEHOP: Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica. Observamos que el 50% padecía un tumor de origen embrionario testicular, de los cuales dos (25%) están vivos actualmente. Del otro 50%, 2 pacientes (25%) están afectados de sarcoma de Ewing pélvico, en respuesta completa tras 3 y 2 años post-TASPE, respectivamente. La paciente con carcinoma mamario obtuvo una supervivencia de 170 meses tras el mismo, mientras que en aquella afecta de carcinoma microcítico de ovario, probablemente dado el mal pronóstico de esta neoplasia, se redujo a 6 meses. Una paciente se sometió a TASPE como tratamiento de intensificación, por lo que recibió menos líneas quimioterápicas que el resto de individuos, pudiendo alterar la media de supervivencia del estudio, ya de por sí pobre dada la situación de enfermedad en la que llegan a trasplante ("rescate"). Los esquemas de acondicionamiento elegidos para los tumores de mama, testículo y ovario están basados en carboplatino/etopósido/ciclofosfamida, combinándose con otras drogas. Para el sarcoma de Ewing, son regímenes basados en busulfán y melfalán. Es difícil definir la mortalidad asociada, dado que los pacientes se someten a TASPE generalmente en situación precaria, con mal pronóstico dado por la patología.

Conclusiones: Las guías de tratamiento en neoplasias sólidas contemplan el TASPE en distintos momentos de la evolución de la enfermedad pero, en la mayoría, suele ser en refractariedad/progresión y estadios avanzados, lo cual hace que el éxito del TASPE en parte se vea ensombrecido. No obstante, consideramos que aquellos casos con supervivencia prolongada y constatada aún en el momento del estudio promueven el continuar con este procedimiento, si bien la decisión de realizarlo debe hacerse basándose en la patología, las guías clínicas y los conocimientos de los profesionales implicados.

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE EPISODIOS DE SEGUN EL RESULTADO DEL AGA

| Tipo de episodio | Núm. (%) | Profilaxis | |
|--------------------|----------|------------|-------|
| | | Itra | Fluco |
| Verdadero positivo | 0 | - | - |
| Verdadero negativo | 55 (63%) | 15 | 40 |
| Falso positivo | 4 (5%) | 1 | 3 |
| No evaluable | 28 (32%) | 10 | 18 |
| • AGA pos | 11 (13%) | 3 | 8 |
| • AGA neg | 17 (19%) | 7 | 10 |

Conclusiones: Este estudio muestra que el diagnóstico anticipado basado en el cribado con AGA no es fiable en pacientes con baja prevalencia de IFI como los receptores de TAPH, con independencia del uso de profilaxis eficaz frente a hongos filamentosos. La gran mayoría AGA son negativos, y al margen de episodios con falsos positivos confirmados, los AGA positivos conducen a errores de manejo y tratamiento antifúngico, especialmente en el cribado de casos asintomáticos sin fiebre persistente.

PB-107

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES CON NEOPLASIAS DE ORIGEN NO HEMATOLÓGICO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Hernández Pérez Patricia, González Méndez Héctor, Ríos Rull Pablo, Breña Atienza Joaquín, Lorenzo Hernández Yaxiraxi, Sánchez Quintana Ana, Oliva Hernández Ana, Alberich Díaz María Pilar, Marrero Santos Carmen, Notario McDonnell Cristina, Cabello Rodríguez Ana,

PB-108**LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL EN UNA LACTANTE: A PROPÓSITO DE UN CASO**

Solano Tovar Jackeline, Argüello Junquera Maria, Fonseca Mourelle Ariana, Arias Fernández Tamara, Llorente de Jesus Regina, Palomo Moraleda Maria del Pilar, Gonzalez Muñoz Soledad

HUCA

Introducción: La leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) es una neoplasia infrecuente y agresiva de la infancia y juventud, caracterizada por una excesiva proliferación celular de líneas monocítica y granulocítica incluida dentro del grupo de neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas de la OMS. Presentamos un caso en el que la citología óptica fue clave en la sospecha diagnóstica, a pesar de existir discrepancias entre diferentes técnicas.

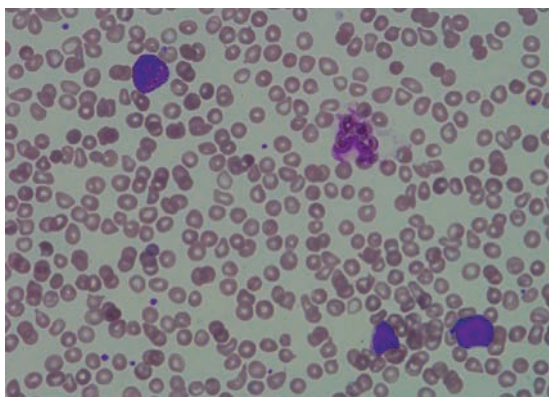


Figura 1.

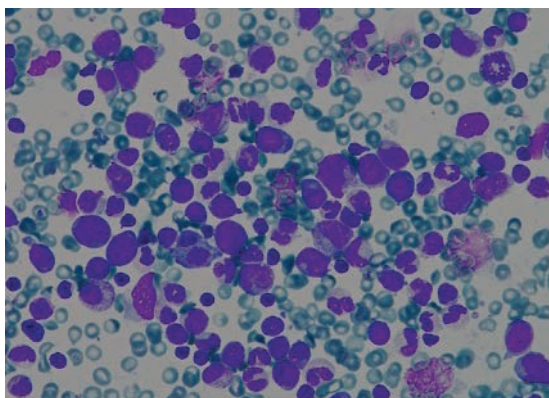


Figura 2.

Métodos: Paciente de dos meses con riñón poliquistico a seguimiento por nefrología (lo presenta también su padre) que acude a Urgencias por aparición de exantema petequeal. Presentaba leucocitosis de $30 \times 10^9/L$ (N 9430, L12750, M7880, Eo240), anemia (Hb 8,8 gr/dL) y trombocitopenia ($9 \times 10^9/L$), en la revisión del frotis presentaba mieleemia con un 2% de blastos. Se realizó un aspirado de médula ósea que resulta hiper celular, con hiperplasia de la serie mieloide, blastosis (10.8%) y rasgos displásicos en las formas maduras (ver imágenes). La citometría de flujo (CFM) se informó sin alteraciones inmunofenotípicas, sugiriendo médula reactiva. El estudio citogenético fue normal, se descartaron alteraciones de los cromosomas 5 y 7 por FISH y las determinaciones de JAK-2 y BCR-ABL fueron negativas. Se realizó una ecografía abdominal, con marcada hepatoesplenomegalia. Como único dato sugestivo de proceso reactivo, se demostró la presencia de CMV en orina, con desaparición de la viruria tras tratamiento con valganciclovir, sin resolución de las alteraciones hematológicas. En la evolución clínica, se objetivó persistencia de leucocitosis con monocitosis y empeoramiento de la trombopenia. Se repitió el aspirado medular, sin cambios significativos al previo, persistiendo la displasia antes observada. Por CFM se interpretó de nuevo como reactiva. Con la sospecha de una LMMJ se realizó estudio de mutaciones en RAS, que fueron negativas y cuantificación de Hb fetal (23.7, límite alto de la normalidad). Se detectó la mutación heterocigota en

PTPN 11 c.215 C>T y análisis en línea germinal (folículos pilosos); también negativo.

Resultados: Con el diagnóstico de LMMJ, se inicia búsqueda de donante no emparentado, ante el aumento significativo de la leucocitosis ($>100 \times 10^9/L$), se decidió iniciar tratamiento citorreductor con 6-mercaptopurina. El 25/11/15 se realizó un trasplante alogénico de cordón umbilical (compatibilidad 5/6 con diferencia en B) acondicionado con busulfán, ciclofosfamida y melfalán según esquema del grupo europeo EWOG-MDS del 2013. Como complicaciones durante el post-trasplante inmediato presentó un cuadro shock séptico, que precisó ingreso en la unidad de cuidados intensivos para ventilación mecánica no invasiva y administración de drogas vasoactivas. Retirada de inmunosupresión en el día +68. Actualmente la paciente se encuentra en el día +180, en situación de remisión completa, con quimera completa del donante y sin datos de EICR.

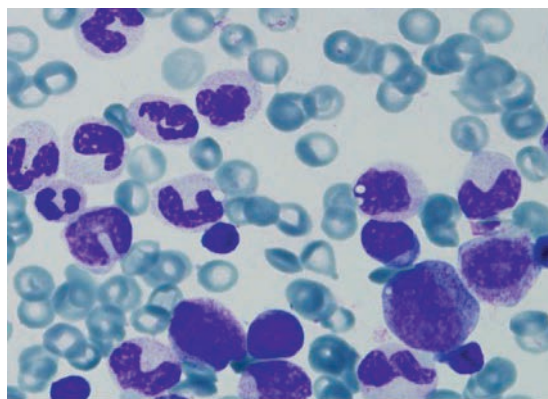


Figura 3

Conclusiones: Llegar a un diagnóstico de LMMJ puede ser complicado ya que frecuentemente simula otras patologías. Aunque la mejor comprensión de las bases genéticas de la enfermedad facilita el diagnóstico, la morfología de sangre periférica y médula ósea, continúa siendo la prueba inicial más importante. Los avances en el conocimiento de las mutaciones permitirán identificar posibles dianas para nuevos tratamientos, tanto pre como post-trasplante, con mejoría de la supervivencia y calidad de vida.

PB-109**HEMATOMA SUBCAPSULAR ESPLENICO (ROTURA ESPLENICA) ASOCIADO A MOVILIZACION CON FILGASTRIM EN PACIENTE CANDIDATO A TASPE POR LINFOMA DE HODGKIN EN RECAIDA**

Alaez Uson Concha, Nistal Gil Sara, Navas Elorza Begoña

Hospital Moncloa

Presentamos el caso de un paciente de 55 años diagnosticado de Linfoma de Hodgkin esclerosis nodular estadio IIA abdominal en 2013 que alcanza remisión completa tras 3 ciclos de ABVD y radioterapia sobre campo afecto. En enero de 2016 presenta 1ª recaída de Linfoma de Hodgkin estadio IIA, por lo que se inicia tratamiento de segunda línea según esquema ESHAP. El paciente recibe 2 ciclos con buena respuesta, presentando PET-TAC negativo tras 2º ciclo; por lo que se programa movilización y recogida de progenitores hematopoyéticos para consolidación con TASPE. Se inicia G-CSF 10 microgramos/kg/12 horas y el 5º día se realiza leucoaféresis obteniéndose 16 millones de CD34/kg de peso. Dos días después el paciente experimenta cuadro de deterioro del estado general, dolor en pared torácica izquierda, acompañado de inestabilidad hemodinámica e hipotensión. El TAC revela una colección periesplénica densa, heterogénea compatible con hematoma agudo que sigue la morfología del bazo por lo que probablemente se trate de rotura esplénica con hematoma periesplénico contenido al menos parcialmente. Se realiza laparotomía y esplenectomía urgente. El paciente presenta buena evolución posterior con recuperación completa tras la cirugía.

Conclusiones: El G-CSF es un fármaco que promueve el crecimiento, la proliferación, diferenciación y maduración de la línea mieloide. Ha sido utilizado para movilizar los progenitores hematopoyéticos a sangre periférica para su posterior recogida mediante aféresis. En general los efectos secundarios son leves o moderados y efectos secundarios que

amenazan la vida como la rotura esplénica son muy raros. Cuando se utilizan se forma aislada, la dosis recomendada es de 10 µg/kg/día con inicio de la recolección en el quinto día y continuada hasta que se alcanza la dosis celular adecuada o la respuesta movilizadora desaparece. Por lo contrario, si que está reconocida la mayor eficacia de dosis de 20 y de 30 µg/kg/día en donantes sanos y en pacientes sin que, con la dosis de 20 µg/kg/día, aumente la incidencia de efectos adversos en comparación a los observados con dosis de 5-10 µg/kg/día. Presentamos un caso de rotura esplénica secundaria a dosis altas de G-CSF (20 microgr/kg/d) en un paciente con Linfoma de Hodgkin en recaída candidato a tratamiento de segunda línea con TASPE.



Figura 1.

Trastornos hematológicos de origen inmune

PB-110

TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA (PTI) CON ELTROMBOPAG EN LA RIOJA: EFICACIA, TOLERANCIA Y ANÁLISIS DE LA DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO

Aguinaga Lorea¹, Feliu Jesus¹, Garcia-Muñoz Ricardo¹, Paricio Miguel², Ruiz de Gaona Estefanía², González Aída¹, Písos Carlos¹, Pichardo Lisbeth¹, Jorge del Val Lorena¹, Campeny Andrea¹, Rabasa M Pilar¹, Hermosilla M Mar¹, Herrera M Pilar¹, Nájera M José¹

¹Departamento de Hematología, Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja, ²Departamento de Hematología, Fundación Hospital de Calahorra, Calahorra, La Rioja

Introducción: Eltrombopag (Revolade®) estimula la proliferación y diferenciación de progenitores hematopoyéticos de médula ósea en megacariocitos. Está indicado en pacientes >1 año de edad con Trombocitopenia Inmune Primaria (PTI) crónica refractaria. Los estudios pivotaes mostraron un incremento significativo en la cifra de plaquetas y un descenso del riesgo de sangrados, con aceptable tolerancia (Bussel J, *et al. Lancet* 2009; 373: 641). Un estudio de discontinuidad (Gonzalez Porras *et al. American Journal of Hematology*, 2015, Vol.90, No.3) objetivó que el 53% de los pacientes presentan una remisión completa (RC) mantenida tras la suspensión del tratamiento.

Objetivos: Revisar la casuística de pacientes tratados con Eltrombopag en La Rioja, evaluar la eficacia y seguridad del fármaco, y analizar la evolución de la enfermedad tras la discontinuación del tratamiento.

Métodos: Análisis retrospectivo mediante revisión de historia clínica electrónica de los 20 pacientes con PTI tratados con Eltrombopag en el Hospital San Pedro de Logroño y en la Fundación Hospital de Calahorra.

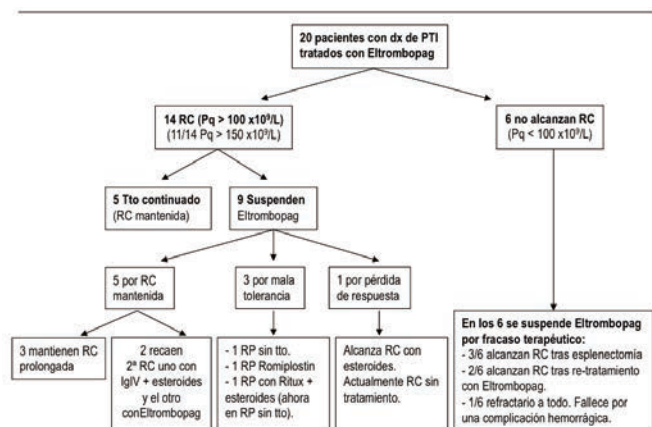
Tabla 1. Características de los pacientes y la enfermedad, tratamientos previos administrados y motivo de inicio de Eltrombopag.

| Característica | Pacientes | Porcentaje | Mediana (rango) |
|--|-----------|------------|-----------------|
| Edad (años) | | | 58 (16 – 89) |
| Sexo (varones / mujeres) | 10 / 10 | 50% / 50% | |
| Seguimiento (meses) | | | 25 (6 – 57) |
| Tiempo (meses) dx PTI - Eltrombopag | | | 15 (0 – 436) |
| Cifra Pq al dx (x10 ⁹ /L) | | | 6 (1 – 46) |
| Cifra Pq pre-Eltrombopag (x10 ⁹ /L) | | | 13.5 (2 – 245) |
| Nº tto. pre-Eltrombopag (x10 ⁹ /L) | | | 2.5 (1 – 8) |
| Tratamientos pre-Eltrombopag | | | |
| Corticoides | 20 | 100% | |
| IgIV | 17 | 85% | |
| Rituximab | 9 | 45% | |
| Esplenectomía / RTP esplénica | 6 | 30% | |
| Romiplostin | 4 | 20% | |
| Azatioprina | 2 | 10% | |
| Danazol | 2 | 10% | |
| Ciclosporina | 1 | 5% | |
| Motivo de inicio de Eltrombopag | | | |
| Corticoide-dependiente | 9 | 45% | |
| Cortico-dependiente + esplenectomía | 1 | 5% | |
| Cortico-refractario | 5 | 25% | |
| Cortico-refractario + esplenectomía | 5 | 25% | |

Resultados: Respuesta al tratamiento con Eltrombopag (Figura 1): 18/20 (90%) aumentaron su cifra de Pq tras el inicio de Eltrombopag. 14/20 (70%) consiguieron RC (Pq >100x10⁹/L). Mediana de tiempo hasta RC (en respondedores): 29 días (rango 0 - 283). 11/20 (55%) normalizaron la cifra de Pq (Pq >150x10⁹/L). Mediana de tiempo hasta normalización de la cifra de Pq (en respondedores): 44 días (0 - 373). 15/20 (75%) Suspendieron el tratamiento: 5 (25%) por RC mantenida, 3 (15%) por efectos adversos, 7 (35%) por fracaso terapéutico. De los 5 pacientes que suspendieron Revolade por RC mantenida, 3 (60%) mantienen RC y 2 (40%) presentaron recaída de la PTI, tras 29 y 246 días sin tratamiento, respectivamente. Ambos pacientes alcanzaron 2ª RC, uno tras re-tratamiento con Eltrombopag y el otro con IgIV + esteroides. De los 3 pacientes en RC que suspendieron Eltrombopag por intolerancia, uno no precisó otros tratamientos, otro fue tratado con Romiplostin y el 3º re-

cibió esteroides + Rituximab. Todos presentan en la actualidad una respuesta parcial (Pq 30-100x10⁹/L). El paciente que alcanzó RC y posteriormente presentó pérdida de respuesta fue tratado eficazmente con esteroides y actualmente se encuentra en RC sin tratamiento. De los 6 pacientes que no consiguieron RC con Eltrombopag, 3 alcanzaron RC tras esplenectomía y 1 con esteroides + Rituximab. Sorprendentemente, 2/6 lograron RC tras re-tratamiento con Eltrombopag. Efectos adversos de Eltrombopag: malestar general inespecífico (15%), Artro-mialgias (15%), Astenia (15%), Insomnio (10%), Amaurosis fugax (5%), Trombocitosis (5%), HTA (5%), Disnea (5%), Sd.depresivo (5%), Estreñimiento (5%). En 3/20 (15%) pacientes los efectos adversos obligaron a suspender el tratamiento.

Tabla 1.



Conclusiones: Eltrombopag es eficaz y seguro a corto y largo plazo en el tratamiento de la PTI. El re-tratamiento con Eltrombopag es eficaz y seguro, incluso en pacientes que han presentado un fracaso terapéutico previo. La discontinuación del tratamiento con Eltrombopag tras alcanzar RC es una opción, aunque se desconoce cuál es el subgrupo de pacientes que se benefician de esta estrategia terapéutica.

PB-111 SINDROME DE EVANS: EXPERIENCIA DE LA ASOCIACIÓN CANARIA DE HEMATOLOGÍA

Notario Mc Donnell Cristina¹, De La Iglesia Iñigo Silvia², Martin Santos Taida³, Soria Santa Bárbara Beatriz³, Rubio Cabello Susana⁴
¹Hospital Universitario Nuestra Señora De Candelaria, ²Hospital Universitario De Gran Canaria Doctor Negrin, ³Hospital Universitario De Canarias, ⁴Hospital General De La Palma

Introducción: El síndrome de Evans es una enfermedad rara caracterizada por el desarrollo simultáneo o secuencial de anemia hemolítica, trombopenia y/o neutropenia inmune. Aunque es una enfermedad descrita en 1951, en el momento actual las publicaciones acerca del tratamiento y pronóstico de esta enfermedad siguen siendo escasas, por lo que se decide recoger los datos de nuestra comunidad autónoma.

Métodos: Se realiza un estudio observacional retrospectivo mediante encuesta a los diferentes centros hospitalarios públicos. Se recogen los datos de los pacientes con síndrome de Evans diagnosticados en nuestra comunidad autónoma. La encuesta realizada incluye la fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico, cifras hematológicas al diagnóstico, tratamiento recibido de primera línea y de las sucesivas recaídas.

Resultados: Tras contactar con los hospitales públicos de la comunidad autónoma, se recibe respuesta de 4 centros, y se recoge un total de 14 pacientes. La edad media al diagnóstico es de 37 años (9-72). El tiempo medio de seguimiento hasta el momento actual es de 13 años (0-28). No tenemos las cifras hematológicas de todos los pacientes, dado que 3 fueron diagnosticados fuera de nuestra comunidad autónoma y no poseemos los datos. Al debut, 2 pacientes debutaron sólo con trombopenia inmune, 3 sólo con anemia hemolítica autoinmune y 9 con episodio simultáneo de anemia y trombopenia. En los pacientes con sólo una citopenia al diagnóstico, la segunda se presentó tras una media de 52 meses (11-101). Acerca del tratamiento utilizado, 2 pacientes no fueron tratados, y el resto todos recibieron corticoides en el primer episodio, aunque

con respuestas heterogéneas. Cuatro de los pacientes presentaron corticorretractariedad, precisando tratamiento adicional en el primer episodio (plasmaféresis, Rituximab, Azatioprina, Ciclofosfamida, Inmunoglobulinas intravenosas, inmunoglobulina anti-D, Romiplostin). El tiempo hasta respuesta completa fue variable, con una media de 40 días (1-120 días). De los 12 pacientes tratados, 9 pacientes recayeron, con una media de 30 meses tras el diagnóstico (0-85 meses). El tratamiento de la primera recaída fue esplenectomía (n=2), prednisona (n=3), inmunoglobulinas intravenosa (n=2), Rituximab (n=3), Azatioprina (n=1), con respuestas variables, y presentan una segunda recaída 5 de los 14 pacientes iniciales (promedio de 67 meses tras el diagnóstico). En sucesivas recaídas, el tratamiento es muy heterogéneo, incluyéndose además de los fármacos nombrados la Vincristina y Eltrombopag. En total durante el seguimiento se realiza esplenectomía a 3 pacientes. El número medio de recaídas es 5,8 (1-15). Aunque la muestra presenta posibles sesgos, no se ha recogido casos de muerte entre nuestros pacientes.

Conclusiones: Los datos recogidos muestran una gran heterogeneidad en el tratamiento administrado a los pacientes y muestran la cronicidad de esta entidad con recaídas múltiples y mucho tiempo tras el diagnóstico. Dada la rareza de la enfermedad y la escasa bibliografía disponible, se precisa realizar un registro nacional para estudiar la efectividad de los diferentes tratamientos y poder optimizar el manejo del paciente.

PB-112 DE LA AUTOINMUNIDAD HASTA LA INMUNODEFICIENCIA: UN CONTRASENDO POSIBLE CON COMPLICACIONES A MENUDO

Barradas João, Constaço Conceição, Rocha Paula, Andrade Maria, Vitória Helena
 Centro Hospitalar Tondela-Viseu

Introducción: La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es un grupo de enfermedades con hipogammaglobulinemia de causa genética, o sea una incapacidad para producir anticuerpos y consecuentemente con mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas sobretudo en las vías aéreas. Se estima una prevalencia de 1/25.000 entre los caucásicos, afectando por igual a ambos géneros y apareciendo entre las segunda y tercera décadas de vida. Tras los bajos niveles de inmunoglobulina, alrededor del 25% de los pacientes desarrolla fenómenos autoinmunes (los más comunes son la púrpura trombocitopenica inmune - PTI- y la anemia hemolítica autoinmune - AHAI). El tratamiento es de soporte con la terapia sustitutiva de inmunoglobulina.

Métodos: Presentación de un caso clínico
 Resultados: Varón, de 37 años de edad, que en abril/1998, por trombocitopenia moderada (38x10⁹/L), con mielograma compatible con PTI tratada con Prednisolona. En noviembre/1999, retorna por un cuadro de AHAI (Hb=9.4g/dL, VGM=103fL, Reticulocitos=11.4% y TAD positivo) tratada con Prednisolona. En 2003, por presentar adenopatías cervicales, realizó biopsia compatible con hiperplasia folicular en regresión. Por persistencia de trombocitopenia grave, fue sometido a esplenectomía en noviembre/2011. En enero/2012, surgió con discrasias sanguíneas y gastroenteritis viral, tratado con Prednisolona, Pantoprazol y Ácido aminocapróico. Después de interrumpir corticoide, reinició diarrea persistente, con coprocultivos negativos y biopsia intestinal compatible con colitis linfocítica, mejorada después de iniciar Mesalazina. En junio/2013, por presentar trombocitopenia refractaria a ciclos previos de corticoide, con anemia y neutropenia, fue internado y se detectaron bajos niveles de IgG y IgA, compatibles con el diagnóstico de IDCV, por lo que empezó IgIV cada 3 meses. Aun así, continuó con episodios de PTI e AHAI tratados con pulsos de corticoide y IgIV. En 2015, se consideró empezar Eltrombopag pero fue retrasado por aumento de aPTT con positividad para anticoagulante lúpico, sin más alteraciones en el estudio de autoinmunidad. Además, se consideró empezar Rituximab pero con la enfermedad de base, la esplenectomía previa y la serología HBV positiva (AcHBc, AcHBs y AcHBe), también fue abandonada. En 2016, por solicitud del paciente, terminó corticoide y empezó Azatioprina pero tuvo toxicidad hepática. Actualmente, recibe perfusión de IgIV mensual.

Conclusiones: Se presenta este caso por todas las complicaciones descritas con dificultad en elegir una mejor terapéutica y además porque se trata de una enfermedad rara que cursa con inmunodeficiencia pero con fenómenos autoinmunes graves y de difícil manejo

PB-113**TRATAMIENTO CON AZATIOPRINA EN LA TROMBOCITOPENIA INMUNE REFRACTARIA**

Jiménez Bárcenas Reyes, Ruiz Mercado Marta, Domínguez Muñoz M^a Angeles, Rodríguez Martorell Fco Javier, Núñez Vázquez Ramiro, Pérez Garrido Rosario, Pérez Simón José Antonio

HHUU Virgen del Rocío

Introducción: Se han propuesto diversas opciones terapéuticas en la trombocitopenia inmune que no responde a esplenectomía ni a análogos de la trombopoyetina. No existe consenso en cual es el mejor tratamiento en este caso, debido a la ausencia de estudios que respalden las distintas opciones. Las recomendaciones de las diversas guías suelen basarse en series de casos y opiniones de expertos. La azatioprina es un derivado de la 6-mercaptopurina de gran biodisponibilidad oral, utilizado en diversas entidades autoinmunes. En los últimos años el mejor conocimiento de las vías metabólicas implicadas en la catabolización de este fármaco parece ofrecernos un uso más seguro del mismo. Presentamos dos casos de trombocitopenia inmune crónica tratados con azatioprina.

Casos clínicos: Caso 1: mujer de 35 años. Diagnosticada de PTI en 1998. Tratamientos recibidos: prednisona, dexametasona, inmunoglobulina inespecífica, esplenectomía, rituximab, eltrombopag, romiplostin. Múltiples recaídas y marcada clínica hemorrágica cutáneo-mucosa. Se inicia azatioprina en abril de 2014, objetivándose respuesta en julio de 2014 y respuesta completa continuada desde julio de 2015. Tuvo un episodio de hipertransaminasemia autolimitado al inicio del tratamiento. Caso 2: mujer de 49 años. Diagnosticada de TI secundaria a colitis ulcerosa en 1991. Tratamientos recibidos: prednisona, dexametasona, inmunoglobulina inespecífica, esplenectomía, rituximab, tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Se inicia azatioprina en junio de 2012, objetivándose respuesta completa continuada desde julio de 2012. No se han observado efectos secundarios. En ambos casos se añadió prednisona al inicio del tratamiento y la azatioprina se usó a una dosis inicial ajustada a los niveles de tiopurina metiltransferasa (TPMT), enzima implicada en la catabolización del fármaco, cuya baja actividad se ha relacionado con mayor incidencia de hepatotoxicidad y mielosupresión. Encontramos un volumen corpuscular medio (VCM) de los hematíes elevado en ambos casos y un cierto descenso de la cifra de leucocitos (ambas pacientes presentaban leucocitosis por la esplenectomía antes del inicio de tratamiento con azatioprina); parámetros que también se han propuesto para el ajuste de la dosis de este fármaco.

Tabla 1.

Tabla 1. Características de las pacientes tratadas con azatioprina

| | CASO 1 | CASO 2 |
|--|--------|--------|
| Cifra de plaquetas al diagnóstico (x 10e9/L) | 1 | 9 |
| Cifra de plaquetas tras azatioprina (x 10e9/L) | 379 | 315 |
| VCM (f) | 102 | 106 |
| Cifra de leucocitos (x 10e3/L) | 8.12 | 8.0 |
| Nivel de TPMT (U/mL) | 16.8 | 14 |
| Dosis de azatioprina (mg/día) | 200 | 150 |

Conclusiones: En nuestra experiencia la azatioprina ha resultado una opción eficaz y segura en pacientes con trombopenia inmune crónica refractaria a esplenectomía y a otros tratamientos. La respuesta al fármaco no suele ser inmediata, lo que obliga en muchos casos al tratamiento concomitante con pulsos cortos de esteroides para minimizar el riesgo hemorrágico.

PB-114**RESPUESTA COMPLETA A RITUXIMAB EN UN CASO DE HEMOFILIA A ADQUIRIDA PUERPERAL**

Vicente Rueda Antonio, García Rubio Inés M^a, Macías Blanco Carlos, Jiménez Del Moral Mercedes, Zambrana García José Luis

Hospital De Montilla

Introducción: La Hemofilia adquirida es una rara y grave coagulopatía hemorrágica de etiología inmune secundaria a la producción de autoanticuerpos frente a proteínas del sistema de la coagulación. La más fre-

cuente es la hemofilia A adquirida, secundaria a autoanticuerpos frente al factor VIII-c. Su incidencia es muy baja (1,5 casos/millón de habitantes/año), representando un 7-11% los casos que se asocian al postparto, oscilando su mortalidad entre un 20-76% según series. El manejo de este trastorno es bifásico, con empleo de agentes baipás (rFVIIa y CCPa) en las complicaciones hemorrágicas e inmunosupresores (esteroides, ciclofosfamida, azatioprina, rituximab, etc...) como terapia erradicadora del inhibidor. Presentamos un caso de hemofilia A adquirida asociada al puerperio.

Métodos: Mujer de 30 años de edad que consulta en el 4º mes postparto eutócico por cuadro de hematomas persistentes y dolorosos en tobillos y manos de varias semanas de evolución, con ocasional epistaxis auto-limitada. En el estudio efectuado se constata un tiempo de cefalina parcial activado (TTPa) de 65 sg (ratio 2,22) con normalidad del resto de parámetros básicos de hemostasia primaria y plasmática. Se efectuó cuantificación de factores de las vías intrínseca y común, constatándose una actividad del factor VIII-c del 1%. Ante la sospecha de un inhibidor plasmático se realizó cuantificación del mismo, siendo de 10 Unidades Bethesda.

Resultados: al diagnóstico se inicia terapia inmunomoduladora con prednisona a dosis de 1mg/Kg/peso/día. Aunque se objetivó una respuesta inicial en las primeras semanas de tratamiento, con disminución del TTPa (43 sg) y de las Unidades Bethesda (2 U), se produjo un nuevo incremento a los niveles basales tras un intento de reducción de la terapia esteroidea y, ante la no respuesta tras 45 días del inicio de la misma, se decide instaurar tratamiento con rituximab a dosis de 375 mg/m2/semanal/4 dosis. La respuesta al mismo fue espectacular, con desaparición de la clínica hemorrágica, rápida normalización de los niveles de factor VIII-c y desaparición del inhibidor. A destacar como complicaciones un cuadro neumónico por *mycoplasma pneumoniae* y herpes zoster que respondieron adecuadamente a la terapia específica. La paciente se encuentra en la actualidad asintomática y con normalidad de los test plasmáticos tras un año desde la finalización del tratamiento con rituximab.

Conclusiones: la hemofilia A adquirida es un infrecuente, pero potencialmente grave proceso, que se asocia excepcionalmente al puerperio. Se debe pensar en este cuadro ante la existencia de un cuadro hemorrágico en una puerpera que presente un alargamiento del TTPa, el cual puede acontecer hasta 12 meses postparto. Aunque la terapia erradicadora de elección son los esteroides, el rituximab puede ser de gran utilidad en los casos en los que fracasa dicho tratamiento de primera línea, aunque no está exento de potenciales complicaciones infecciosas como las descritas en nuestro caso.

Linfomas

PB-115

RITUXIMAB COMO TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO EN LINFOMA FOLICULAR

Buenasmañanas Cervantes Diana, Calle Primo Carmen, Nebro Luque Mar, Hernández Ruíz Belén

Hospital General Universitario Ciudad Real

Introducción: Rituximab es un anticuerpo monoclonal (anti-CD20), eficaz en el tratamiento de los linfomas no Hodgkin indolentes y agresivos, sólo o en asociación con quimioterapia. Debido a la posibilidad de recaída en el Linfoma Folicular (LF) con el tratamiento quimioterápico existente, la obtención de un intervalo libre de enfermedad prolongada con los regímenes disponibles ha sido un objetivo clave del tratamiento. La terapia de mantenimiento con rituximab (TMR) se ha utilizado para mejorar significativamente los resultados en pacientes de nuevo tratamiento y en la recaída del LF. La TMR después de respuesta al tratamiento de inducción parece ser un enfoque eficaz para prolongar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) tanto en el tratamiento de pacientes nuevos como en los previamente tratados. El objetivo del estudio ha sido determinar la respuesta, perfil de toxicidad y supervivencia utilizando Rituximab como tratamiento de mantenimiento en pacientes con LF tratados en nuestro centro.

Métodos: Hemos realizado un estudio retrospectivo, unicéntrico, desde Agosto-2008 hasta Mayo-2016, de 25 pacientes con LF. El 64% (n=16) de los pacientes estudiados eran mujeres, con una media de edad al diagnóstico de 57 años (r: 37-73) y al comienzo de la TMR de 58 años (r: 38-74). Casi la mitad de los pacientes (48%) presentaban un estadio IV al diagnóstico, y el grado predominante fue el 1 (36%), seguido del 2 (32%). El tratamiento quimioterápico utilizado previo a TMR fue R-Bendamustina en casi la mitad de los casos (56%), seguido de R-CHOP (32%) y R-CVP (12%). La media de ciclos de quimioterapia recibidos fue de 6 (r: 3-8). El PET al final de tratamiento quimioterápico fue de Respuesta Completa (RC) en un 88% de los pacientes. La dosis de Rituximab utilizada en mantenimiento fue de 375mg/m²/día bimensual durante dos años.

Resultados: Se administró una media de ciclos de mantenimiento con Rituximab de 8 (r: 2-12). Más de la mitad de pacientes (56%) han finalizado la TMR manteniéndose todos ellos en RC. El tratamiento fue bien tolerado, sólo un 20% (n=5) tuvo infecciones asociadas durante el mantenimiento, de las cuales sólo una de ellas precisó ingreso hospitalario por neumonía, resolviéndose posteriormente con antibioterapia de amplio espectro. La toxicidad hematológica sólo apareció en 12% de los pacientes (n=3), de los cuales sólo uno precisó ingreso por neutropenia febril mientras que los otros dos únicamente tuvieron que retrasar el tratamiento. Sólo ha habido dos recaídas (8%), una de ellas en el segundo ciclo de tratamiento y otra en el quinto ciclo. No ha habido casos de mortalidad en relación con el tratamiento. El 100% de los pacientes se encuentran vivos en la actualidad.

Conclusiones: En nuestra serie, Rituximab como tratamiento de mantenimiento se muestra como un agente eficaz y bien tolerado en pacientes con LF, ofreciendo una baja tasa de recaídas, y un aumento de la SLE.

PB-116

LINFOMAS INCLASIFICABLES CON CARACTERÍSTICAS INTERMEDIAS ENTRE LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE Y LINFOMA DE BURKITT (LNH INCLASIFICABLE): ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE 32 PACIENTES

Moreno Miriam¹, Virgili Lluís¹, Tapia Gustavo², Salas María-Queralt³, González Barca Eva³, Fernández Rubén⁴, Escoda Lourdes⁵, Vives Susana¹, Motlló Cristina¹, Abril Laura¹, Maluquer Clara¹, Linares Mónica¹, Sarrate Edurne¹, Triguero Ana¹, Batlle Montserrat¹, Ibarra Gladys¹, Ribera Josep-María¹, Sancho Juan-Manuel¹

¹Servicio de Hematología Clínica, ICO-Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras. Universitat Autònoma de Barcelona, ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, ³Servicio de Hematología Clínica, ICO-Hospital Duran i Reynals, ⁴Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Cabueñes, ⁵Servicio de Hematología, ICO-Hospital Universitari Joan XXIII

Introducción: Los LNH inclasificables son linfomas B agresivos con escasa respuesta al tratamiento convencional basado en quimioterapia es-

tándar tipo R-CHOP. Frecuentemente presentan reordenamientos genéticos (*MYC*, *BCL-2*, *BCL-6*). El objetivo de este estudio fue analizar las características clínico-biológicas y los resultados del tratamiento de pacientes con LNH inclasificable.

Métodos: Análisis retrospectivo de 32 pacientes diagnosticados de LNH inclasificable entre los años 1996 y 2015 en 4 hospitales. Se recogieron las características clínico-biológicas, así como los tratamientos administrados y la respuesta.

Figura 1. SLP en función del reordenamiento del gen MYC

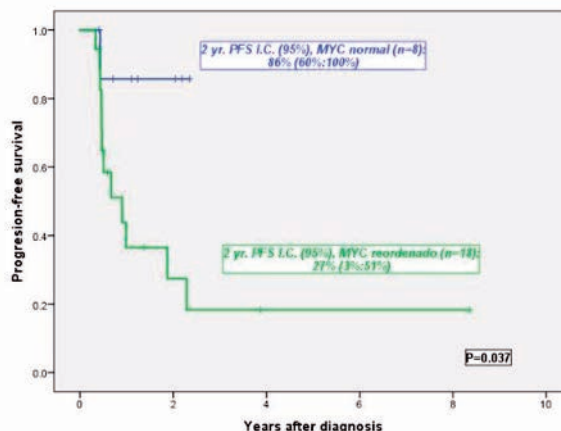


Figura 1.

Tabla 1.

| CARACTERÍSTICAS | | N (%) |
|---|-----------------------------------|-----------------------|
| Edad, años [mediana, extremos] | | 56 (25-78) |
| Sexo | Varón | 15/32 (47) |
| | Mujer | 17/32 (53) |
| Síntomas B | No | 15/31 (48) |
| | Si | 16/31 (52) |
| Estadio | I-II | 4/32 (13) |
| | III-IV | 28/32 (87) |
| Afectación extraganglionar (n=27) ¹ | <2 | 13/32 (84) |
| | ≥2 | 12/32 (16) |
| ECOG | <2 | 15/31 (48) |
| | ≥2 | 16/31 (52) |
| LDH | Normal | 7/29 (24) |
| | Elevada | 22/29 (76) |
| β ₂ -microglobulina | Normal | 14/28 (50) |
| | Elevada | 14/28 (50) |
| IPI | Bajo riesgo | 4/26 (15) |
| | Riesgo intermedio-bajo | 2/26 (8) |
| | Riesgo intermedio-alto | 6/26 (23) |
| | Riesgo alto | 14/26 (54) |
| Citogenética convencional | Cariotipo normal | 3/13 (22) |
| | Cariotipo alterado ² | 10/13 (78) |
| Expresión ³ c-myc | Reordenamiento ⁴ MYC | 7/9 (78) 18/26 (70) |
| Expresión ³ bcl-2 | Reordenamiento ⁴ BCL-2 | 18/27 (67) 16/23 (70) |
| Expresión ³ bcl-6 | Reordenamiento ⁴ BCL-6 | 21/22 (95) 7/23 (30) |
| Presencia de doble hit en pacientes con reordenamiento MYC | | 11/18 (61) |
| Presencia de triple hit en pacientes con reordenamiento MYC | | 5/18 (28) |
| Ki67% (mediana, extremos) | | 90% (80-100) |

¹En dos pacientes no disponíamos del número de afectaciones extraganglionares. ²Los 10 pacientes presentaban un cariotipo complejo. ³Expresión por técnicas de inmunohistoquímica. ⁴Reordenamiento por técnica de FISH.

Resultados: Las características clínico-biológicas se resumen en la tabla 1. Dieciocho pacientes (56%) recibieron tratamiento de primera línea con quimioterapia intensiva (QTI): 14 (78%) BURKIMAB, 2 (11%) DA-R-EPOCH y 2 (11%) R-HyperCVAD. Catorce pacientes (44%) recibieron esquemas CHOP-like ± rituximab (QTestándar). En el momento del análisis, 31 pacientes estaban reevaluados, 17 del grupo QTI y 14 del grupo QTestándar. La tasa de respuesta global (RG) de la serie fue del 65% y la de respuesta completa (RC) del 61% (RG 65% y RC 65% en el grupo QTI y RG 65% y RC 57% en el grupo QTestándar). Con una mediana de seguimiento de 1.7 años (extremos 0.4-20), la probabilidad

a 2 años de SG en la serie global fue del 46% (IC95% 26-66; 53% en el grupo CHOP y 38% en el grupo QT, p=0.978) y la SLP del 50% (IC95% 30-70; 48% en el grupo CHOP y 50% en el grupo QT, p=0.609). Se realizó un subanálisis del a respuesta al tratamiento en función del reordenamiento del gen MYC. La tasa de RG en pacientes con MYC no reordenado (MYC-noR) fue del 71% (RC 71%) comparado con el 44% (RC 39%) en el grupo con reordenamiento del gen MYC (MYC-R). A los 2 años, la probabilidad de SG en pacientes con MYC-noR fue del 86% (IC95% 60-100) frente al 24% (IC95% 1-47) en pacientes con MYC-R (p=0.074) y la SLP del 86% (IC95% 60-100%) en el grupo MYC-noR frente al 27% (IC95% 3-51) del grupo MYC-R (p=0.037) (figura 1).

Conclusiones: En esta serie, los pacientes con LNH inclasificable presentan en su mayoría estadio avanzado y reordenamiento del gen MYC. No hubo diferencias significativas en los resultados según el tratamiento administrado (QT vs QTestándar). Los pacientes MYC-R presentaron un peor pronóstico en comparación con los MYC-noR.

Financiado en parte con la beca PI10/01417 del Fondo de Investigaciones Sanitarias, RD12/0036/0029 de RTICC, Instituto Carlos III, 2014SGR225 (GRE), Generalitat de Catalunya, y una ayuda de la Fundación "La Caixa".

PB-117

PAPEL DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET-TC) EN LA EVALUACIÓN DE LA INFILTRACIÓN MEDULAR EN LINFOMAS DE ALTO GRADO

Martínez de Sola Montserrat, Gómez Nuñez Marta, Rámila Herrero Elena, Piernas Pontanilla Sonia, Soler Campos Alfons, Estrada Serra Meritxell, Cayoja Ajata Dolly, Roig Martínez Immaculada
Parc Tauli

Introducción: el linfoma difuso de célula grande B (LDCG-B) es el linfoma de alto grado más común y presenta hasta en un 27% de los casos afectación medular al diagnóstico. Tradicionalmente, la infiltración medular se ha evaluado mediante biopsia de médula ósea (BMO). La PET-TC es la técnica de imagen que se utiliza en el estadije de linfomas de alto grado y en linfomas de Hodgkin debido a su mayor capacidad para detectar lesiones tanto nodales como extranodales en comparación con la TC. Desde la incorporación de la PET-TC en el estadije de los linfomas, se postula si dicha técnica es un método válido y seguro para detectar infiltración medular y, así, reemplazar a la BMO.

Objetivos: valorar los parámetros de validez (sensibilidad, especificidad) y de seguridad (valores predictivos) de la PET-TC en el diagnóstico de la infiltración medular en el estadije de linfomas de alto grado.

Métodos: entre enero-2011 y diciembre-2015 se analizaron 29 pacientes diagnosticados de linfoma de alto grado en un único centro. Se han estudiado las características clínicas, pronósticas y la concordancia entre la PET-TAC y la BMO. La BMO fue la prueba estándar para objetivar infiltración medular por linfoma.

Resultados: de los 29 pacientes con linfoma de alto grado revisados: 21 fueron diagnosticados inicialmente de LDCG-B, 4 tenían antecedentes de linfoma folicular previo (transformados a LDCG-B), 2 eran linfomas foliculares grado 3b y 2 linfomas con componente folicular y difuso al diagnóstico. En el análisis de la serie: 13 pacientes (44.8%) presentaban lesiones óseas en la PET-TC (PET-TC+) y 6 (20.7%) la BMO infiltrada (BMO+). De los pacientes con PET-TC+, 5 presentaban BMO+ (todos ellos con afectación multifocal y difusa en la PET-TC) y 8 no mostraron infiltración. De éstos 8 pacientes, 5 tenían afectación focal en la PET-TC. Un único paciente presentó BMO+ mientras la PET-TC no mostraba captación. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la PET-TC en nuestra serie fue del 83%, 65%, 38% y 94%, respectivamente.

Conclusiones: en nuestra experiencia y en concordancia con lo publicado en la literatura científica, la PET-TC es una técnica sensible con un elevado valor predictivo negativo, por lo que se podría considerar una alternativa a la biopsia ósea.

PB-118

EL ESQUEMA BAM Y EL B-RAM PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO. DIEZ AÑOS DE EXPERIENCIA

Fernández Poveda Elena, Labbadia Francesca, Blanquer Blanquer Miguel, Moya Arnao María, Martínez Marín Amelia, Ramón Mitat Alina, Cabañas Perianes Valentín, García Candel Juan José, Salido Fiérez Eduardo, Berenguer Piqueras Mercedes, Pérez López Raúl,

García Hernández Ana María, Moreno Belmonte María José, Rosique Cortina Pedro, Sánchez Salinas Andrés, Monserrat Coll Jorge Luis, Gómez Espuch Joaquín, Rubio Tejero Antonio, Martínez García Ana Belén, Moraleda Jiménez Jose María

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca-IMIB. Universidad de Murcia

Introducción: El Linfoma cerebral primario (LCP) es una entidad rara de escasa incidencia (0.47 per 100,000 casos/año). El tratamiento óptimo de este tipo de tumores no está bien definido. El grupo GELTAMO diseñó el esquema BAM para el tratamiento de estos pacientes, modificándolo en 2014 para generar el esquema B-RAM. Nuestro objetivo es comparar los resultados del tratamiento de nuestros pacientes con ambos esquemas, así como las toxicidades generadas.

Métodos: Seleccionamos los pacientes diagnosticados de LCP entre 2006 y 2016 y tratados con esquema BAM y/o B-RAM. Recogimos la respuesta al tratamiento y las complicaciones atribuibles al mismo. Así mismo calculamos la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG).

Tabla 1. Características de los pacientes.

| Tabla 1: Características de los pacientes | | | |
|---|--|-------|------|
| Datos Demográficos | | | |
| | n=11 | | |
| Edad | mediana | 48 | |
| | Intervalo | 29 - | |
| | 70 | | |
| Sexo | varones | 9 | |
| | mujeres | 2 | |
| | ratio varón:mujer | 4.5:1 | |
| Serología | VIH + | 1/11 | 11% |
| | VEB + | 9/11 | 81% |
| Datos del tumor | | | |
| Síntomas al diagnóstico | cefalea | 2/11 | 18% |
| | alteraciones de la marcha, inestabilidad | 4/11 | 36% |
| | alteraciones motoras | 8/11 | 73% |
| | alteraciones sensitivas | 1/11 | 9% |
| | alteraciones de las funciones superiores | 4/11 | 36% |
| | crisis comicial | 1/11 | 9% |
| | síndrome constitucional | 2/11 | 18% |
| Histología | LDCGB | 11/11 | 100% |
| | IE | 10/11 | 91% |
| Estadio | IV | 1/11 | 9% |
| | Bajo | 7/11 | 63% |
| IP | Intermedio - Bajo | 1/11 | 9% |
| | Intermedio - Alto | 3/11 | 27% |
| | Alto | 0 | |

Tabla 2. Evolución.

| Tabla 2: Evolución | | | | | | | | | |
|--------------------|----------|--------------------|-----------------|------------|-----------------|-------------|------------|-------------------------------|-----------------------|
| Esquema | Paciente | Resultado 1ª línea | 2ª línea con RT | TALPE | Otras líneas | SLP (meses) | SG (meses) | Estado | mediana supervivencia |
| B-RAM | 1 | RC | SI | | | 8 | 8 | SI (sepsis difusa) | 8.5 |
| | 2 | RC | SI | | | 8 | 8 | SI | |
| | 3 | RC | SI | | | 7 | 7 | SI | |
| | 4 | RC | | En proceso | | 8 | 8 | SI | |
| BAM | 1 | RC | SI | | | 88 | 88 | SI | 23 |
| | 2 | RP | RC | SI | | 87 | 87 | SI | |
| | 3 | RP | SI | SI | | 0 | 2 | SI (hemorragia subaracnoidea) | |
| | 4 | RP | RP | SI | R-DAMP-RT y 79w | 2 | 30 | SI | |
| | 5 | RP | RP | SI | | 1 | 8 | SI (sepsis metastásica) | |
| | 6 | RP | RC | SI | BAM-BICE | 2 | 23 | SI | |
| | 7 | RP | RP | SI | | 2 | 19 | SI | |

Resultados: Un total de once pacientes (9 varones, 2 mujeres) con una mediana de edad de 48 años (29-70) cumplieron los criterios de inclusión. Nueve pacientes fueron VEB+, y uno VIH+. Entre los síntomas al diagnóstico predominaron las alteraciones motoras (73%) -monoparesias y hemiparesias fundamentalmente- y hemiplejía en un caso. Menos frecuentes fueron la cefalea (18%), alteraciones de la marcha (36%), sensitivas (9%), de las funciones superiores (36%), crisis comiciales (9%) y síndrome constitucional (18%). Cuatro pacientes recibieron B-RAM y siete BAM. Las respuestas completas (RC) fueron de un 100% con B-RAM, mientras que con BAM solo 1 paciente alcanzó RC, 1 respuesta parcial (RP) y los 5 restantes progresaron. Tras una segunda línea con ra-

dioterapia (RDT) se consiguió una RC en 2 pacientes adicionales y RP en 3. La SLP y la SG en el grupo B-RAM fue de 8 y 8 meses y de 29.2 y 71.8 meses en el grupo BAM (con una mediana de seguimiento de 6.5 y 23 meses respectivamente). El perfil de toxicidad fue distinto en ambos esquemas. La complicación más frecuente con el B-RAM fue la nefropatía (75%), seguida de la mucositis (50%), la transaminitis, las alteraciones auditivas y las náuseas (25% cada una). Un 25% tuvieron reacciones de hipersensibilidad a Rituximab. Sin embargo, con el BAM la mucositis (42%) fue la más frecuente, seguida del deterioro cognitivo (28%) en los pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia. Las complicaciones infecciosas fueron mayores en el grupo de pacientes tratados con B-RAM.

tipo histológico, variables analíticas, tratamientos recibidos y supervivencia global, así como factores implicados en esta última variable.

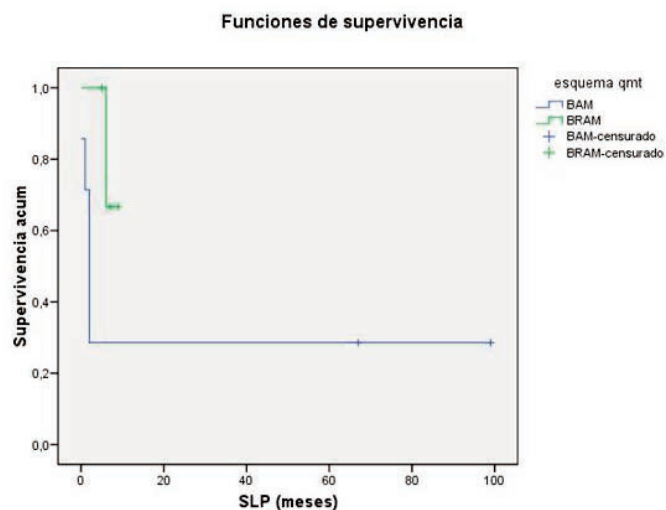


Figura 1.

Conclusiones: En nuestra serie el esquema de tratamiento B-RAM fue más eficaz que el BAM, con una mayor tasa de respuestas completas sin necesidad del uso de radioterapia. Sin embargo, este efecto positivo se ve atemperado por una mayor toxicidad del tratamiento probablemente debida a la mayor dosis de metotrexato. No es posible todavía comparar los datos de SG y SLP debido al corto seguimiento del grupo de pacientes tratados con B-RAM.

PB-119

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL LINFOMA NO HODGKIN CEREBRAL PRIMARIO EN EL ÁREA DE SANTIAGO Y A CORUÑA

Abuín Blanco Aitor¹, Bao Pérez Laura¹, López Jaime Francisco José¹, Torres Iglesias Gabriel², Torres Carrete Juan Pío³, Saleta Canosa Jesús Luis³, Bodelón Gago Sheila¹, Cortés Vidal Ángela¹, Mosquera Orgeira Adrián¹, Fraga Rodríguez Máximo Francisco¹, Aliste Santos Carlos¹, Díaz Arias José Ángel¹, Pérez Encinas Manuel Mateo¹, Ulibarrena Redondo Carlos¹, Rabuñal Martínez María José¹, Díaz Varela Nicolás¹, González Pérez Marta Sonia¹, Bendaña López Ángeles¹, Alonso Vence Natalia¹, Abuín Méndez Isabel María¹, Debén Ariznavarreta Guillermo³, Varela Gómez Rosario³, Bello López José Luis¹

¹Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela, ²Universidad de Santiago de Compostela, ³Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

Introducción: El linfoma cerebral primario (LPC) es una variante rara y agresiva de linfoma no Hodgkin (LNH), con características clínico-biológicas propias. Debido a la escaseza de estudios retrospectivos en nuestra Comunidad Autónoma, este estudio pretende conocer las características epidemiológicas, clínicas, histológicas y la supervivencia de esta variante de LNH en la población de las áreas sanitarias de Santiago y A Coruña.

Métodos: Estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo en el que se incluyen 36 pacientes con diagnóstico de LPC entre las áreas sanitarias de A Coruña y Santiago en 13 años (enero de 2003 a diciembre de 2015). Se excluyeron aquellos pacientes con infiltración de sistema nervioso central en contexto de LNH, así como recaídas de LNH en sistema nervioso central. Se evaluaron el sexo y edad de los pacientes, presentación clínica,

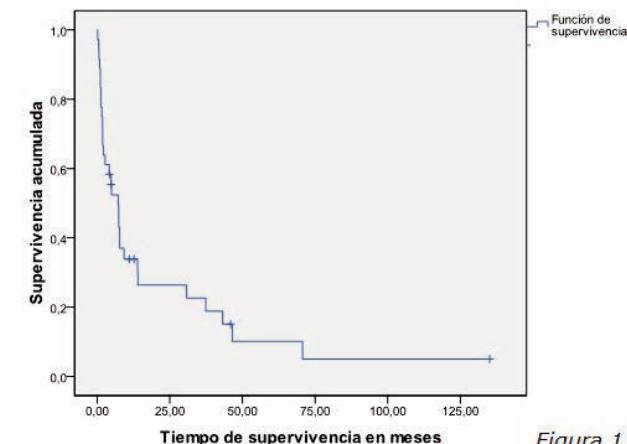


Figura 1

Figura 1.

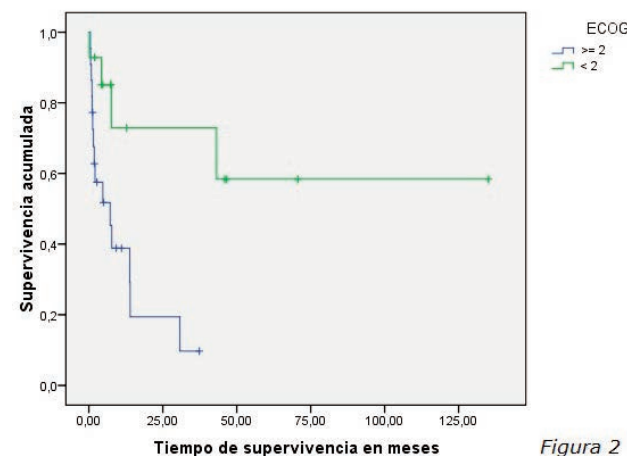


Figura 2

Figura 2.

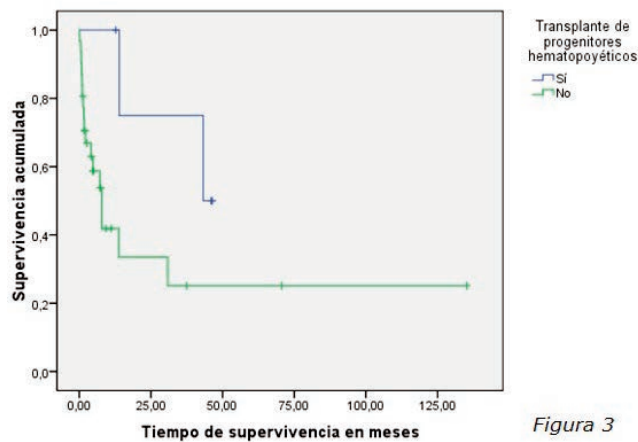


Figura 3

Figura 3.

Resultados: Los LPC supusieron un 3,75% de los LNH diagnosticados en este periodo. Presentó un predominio de diagnósticos en el sexo masculino (52,8%) y una mediana de edad al diagnóstico de 62,4 años. La clínica de presentación más común fue la alteración en el comportamiento (52%) seguida de la focalidad neurológica (47%). La localización más frecuente de afectación fue a nivel hemisférica (94%) presentándose como lesión única en el 47,2% de los pacientes. LDH elevada en el 46% de los pacientes. El tipo histológico predominante fue LNH B de célula

grande (97%), MUM—1 positivos en análisis inmunohistoquímico en el 100% de los casos en los que fue estudiado. Los regímenes de tratamiento más comunes fueron los basados en metotrexate a dosis altas, con la combinación con citarabina a dosis altas como tratamiento predominante (45%); 16% de los pacientes recibieron trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. La mediana de supervivencia fue de 7,2 meses, con supervivencia global a los 2 años del 26% (figura 1). Se observan diferencias en supervivencia en pacientes con ECOG= a 2 (p=0,006) (figura 2) y no significativa en los paciente con LDH elevada respecto de los que no la presentaban (p=0,1); los pacientes subsidiarios de trasplante autólogo presentan mejor supervivencia, pero sin significación estadística igualmente (p=0.08) (figura 3).

Conclusiones: Los pacientes con diagnóstico de LPC en las áreas sanitarias de Santiago y A Coruña presentan unas características clínicobiológicas similares a lo publicado, refrendando el mal pronóstico de la enfermedad. El beneficio del trasplante autólogo parece claro, pero se necesita mayor muestra para refrendarlo.

PB-120
EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO CON BORTEZOMIB EN 1ª LINEA EN LINFOMA DIFUSO DE CELULAS GRANDES B NO CENTROGERMINAL

Barrios Decoud Daniel, Bazan Sanchez Irene, Espeso de Haro Manuel
Hospital Regional Universitario de Málaga

Introducción: El Linfoma Difuso de Células Grandes B (LDCGB) representa el 25% de todos los Linfomas No Hodgkin (LNH) de nuevo diagnóstico. Mediana de edad de 64 años y ligero predominio masculino (1.2:1). Es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista clínico, morfológico y de patogénesis molecular. Mediante el análisis Gene Expression Profiling (GEP) se pueden encontrar 3 subtipos dependiendo de su origen: Primario mediastínico (10%), Centrogerminal (GCB) y No Centrogerminal ó activado (ABC). Éste último representa un porcentaje variable (30 – 51% de todos los LDCGB) según series y dependiendo de los algoritmos inmunohistoquímicos (Hans, Choi, Colomo, Muris) y marcadores moleculares utilizados en el diagnóstico histológico. Sexo predominante masculino y mediana de edad >65 años. Tiene peor pronóstico con una supervivencia global (SG) a los 5 años de 30% (vs 59% los GCB). La ruta NF-κB del proteasoma está implicada en hemopatías malignas conocidas como el mieloma múltiple y linfoma del manto, pero también en LDCGB ABC y primarios mediastínicos. El racional de utilizar en 1ª línea Bortezomib, como inhibidor de esta ruta y del proteasoma, junto con quimioterapia estándar tipo R-CHOP lo apoyan trabajos recientes con altas tasas de respuesta (Global 100% y Completa del 86%; Ruan *et al.* JCO 2010). Innovaría y mejoraría los esquemas iniciales de tratamiento para LDCGB ABC, acercándonos más hacia la terapia individualizada.

Tabla 1.

| Edad | 56 | 57 | 83 | 72 | 77 | 74 | 74 | 67 |
|-----------------------|------------|------------|--------------|--------------------|----------------------------|------------|---------------|--------------|
| Sexo | Mujer | Mujer | Varón | Varón | Varón | Mujer | Varón | Varón |
| Diagnóstico | 10-02-2014 | 11-02-2014 | 03-07-2014 | 14-07-2014 | 07-07-2015 | 09-07-2015 | 13-07-2015 | 11-09-2015 |
| Estadio | III-A | IV-A | III-A | IV-A | IV-A | III-B | III-A | IV-B |
| IPI | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 4 |
| Mediana de vida | NO | SI | NO | NO | SI | NO | NO | SI |
| Kaplan | 80% | 90-95% | No realizado | No realizado | No realizado | 85% | 90% | No realizado |
| Tto 1ª línea | VR-CHOP | VR-CHOP | VR-miniCHOP | VR-miniCHOP | VR-CHOEP | VR-CHOP | VR-CHOP + TIT | VR-CHOP |
| Inicio | 27-02-2014 | 06-03-2014 | 02-09-2014 | 18-07-2014 | 20-01-2015 | 21-07-2015 | 18-08-2015 | 11-08-2015 |
| Fin | 27-06-2014 | 04-07-2014 | 23-12-2014 | 17-10-2014 | 20-01-2015 | 10-11-2015 | 22-12-2015 | 15-09-2015 |
| N Ciclos | 6 | 6 | 6 | 4 | 1 | 6 | 6 | 3 + RT |
| PET-TAC post 3º ciclo | 22-04-2014 | 14-05-2014 | 22-10-2014 | 01-10-2014 | RC | 23-09-2015 | 14-10-2015 | 26-09-2015 |
| PET-TAC final | 15-07-2014 | 21-07-2014 | 29-01-2015 | RC | 08-06-2015 | 15-12-2015 | 20-01-2016 | 14-03-2016 |
| BMO post-tto | NO | NO | NO | NO | SI | NO | NO | NO |
| Recadas | NO | SI | NO | NO | NO | NO | NO | NO |
| Última visita | 21-01-2016 | 15-03-2016 | 21-03-2016 | 26-10-2014 | 13-01-2016 | 11-01-2016 | 01-02-2016 | 10-03-2016 |
| Duración respuesta | 18 meses | 3 meses | 14 meses | 25 días | 11 meses | 1 mes | 10 días | 5,5 meses |
| Estatus actual | RC | RC | RC | Exitus (infección) | RC | RC | RC | RC |
| Pollneuropatía | NO | NO | NO | NO | NO | NO | NO | NO |
| Anemia | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Neutropenia | 4 | 2 | 1 | 4 | 0 | 3 | 2 | 0 |
| Trombopenia | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Infecciones / Otros | NO | NO | NO | TU, Piel, Neumonia | Extravasación Doxorubicina | NO | NO | NO |

Objetivos: Demostrar la efectividad del Bortezomib unido a quimioterapia estándar, en tratamiento de 1ª línea de LDCGB ABC. Se analizan factores epidemiológicos, tasas de respuesta y supervivencias.

Métodos: 12 pacientes diagnosticados en nuestro servicio de LNH DCG-B ABC, según algoritmo de Hans, desde Febrero de 2014 hasta Enero 2016. 3 de ellos no evaluables, pendientes de pruebas de imagen intratratamiento. Ver Tabla.

Resultados: La mediana de edad es de 73 años (67 - 83), más frecuente en varones (2:1). Diagnosticados la mayoría en estadios avanzados III-

IV (8 de 9; 88.8%) y con IPI intermedio-alto =3 (7 de 9; 77.7%). Con una mediana de seguimiento de 7 meses (3 - 23), obtenemos una tasa de respuesta inicial, respuesta completa (RC) en 8 pacientes (88.8%) a pesar de discontinuidad en 1 por toxicidad local por doxorubicina. 1 de los 8 pacientes en RC presentó recaída precoz a los 3 meses, actualmente en RC con otra línea y pendiente de autotrasplante. Actualmente en RC tras primera línea con VR-CHOP un total de 7 pacientes (77.7%). Mediana de duración de respuesta de 5.5 meses (0-18).

Conclusiones: 1. Nuestra serie de LNH DCG-B ABC está de acuerdo con la literatura, la mayoría diagnosticados en estadios avanzados, IPI intermedio-alto, mediana de edad >65 años y predominancia en sexo masculino. 2. La combinación VR-CHOP presenta una respuesta completa inicial superior a la literatura 88.8% vs 86%. 3. Toxicidad hematológica e infecciosa manejable con ausencia de polineuropatía a pesar de combinación con Vincristina. 4. Incluso haciendo constancia de los buenos resultados, es difícil extraer conclusiones del impacto del esquema terapéutico inicial recibido, creemos necesario un análisis multicéntrico con mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento.

PB-121
ESTUDIO RETROSPECTIVO SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN PULMONARES PRIMARIOS EN EL ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Bao Perez Laura¹, Bendaña Lopez Angeles¹, Abuin Blanco Aitor¹, Valentin Melero Paula², Cortes Vidal Angela¹, Alonso Vence Natalia¹, López Jaime Francisco José¹, Fernandez Mellid Eugenia¹, Mosquera Orgueira Adrian¹, Aliste Santos Carlos¹, Fraga Rodríguez Máximo Francisco¹, Gude Sampedro Francisco¹, Díaz Arias José Angel¹, Gonzalez Perez Marta Sonia¹, Ulibarrena Redondo Carlos¹, Díaz Varela Nicolás¹, Rabuñal Martínez María José¹, Abuin Mendez Isabel María¹, Pérez Encinas Manuel Mateo¹, Bello López José Luis¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, ²Universidad de Santiago de Compostela

Introducción: El linfoma pulmonar primario (LPP) es una entidad poco frecuente y bajo la cual se incluyen varias histologías diferentes. Hay pocos estudios, la mayoría retrospectivos y con pocos pacientes, por lo que las características clínicas de los pacientes, su tratamiento óptimo y supervivencia no están bien definidos.

Métodos: Se realiza un estudio longitudinal retrospectivo descriptivo en el que se incluyen 11 pacientes diagnosticados de LPP entre Enero de 1994 y abril de 2016 en el área sanitaria de Santiago. Se estudiaron las características de los pacientes en cuanto a sexo, edad, sintomatología, tipo histológico, tratamientos recibidos y supervivencia global.

Resultados: La media de edad al diagnóstico fue de 68 años, con un ligero predominio de varones (55%). El síntoma predominante fue la tos (45%). El diagnóstico se realizó por toracotomía en la mayoría de casos (54%). El tipo histológico más frecuente fue el LNHMALT con 5 casos (45%), seguido de LBDCG (36%). Todos los pacientes presentaban una única lesión pulmonar al diagnóstico, siendo una masa en el 54% de los casos y un nódulo en los restantes. La localización más frecuente fue el lóbulo superior izquierdo (54% de los casos). La mayoría de los pacientes presentaban adenopatías locales (estadio IIE) al diagnóstico (72%). En cuanto a los linfomas BDCG, 3 pacientes (75%) presentaban un IPI de riesgo bajo, mientras que 1 (25%) IPI intermedio-alto. En cuanto a la primera línea de tratamiento, en 5 se realizó exéresis quirúrgica, de estos 2 recibieron además quimioterapia. Otros 5 pacientes se trataron sólo con quimioterapia o inmunquimioterapia y 1 recibió además tratamiento radioterápico sobre la lesión residual. El 72% (8) de los pacientes alcanzaron remisión completa tras el tratamiento de 1ª línea, el 18% (2) respuesta parcial, 1 caso fue primariamente refractario. La supervivencia a los 5 años fue del 81'8%. La mediana de supervivencia se sitúa en los 12'9 años (Kaplan Meier).

Conclusiones: Los datos de nuestro estudio son superponibles a los de la literatura con pequeñas diferencias en lo relativo a la histología, presentando un mayor porcentaje de casos de alto grado (BDCG y manto bástico) y en la presentación clínica hemos encontrado mayor porcentaje de pacientes sintomáticos. Llama la atención que a pesar de tener histologías más agresivas, la mediana de supervivencia global fue mayor que en otros estudios. Debido al reducido tamaño de la muestra estos datos deben de interpretarse con cautela. Es necesario que estudios retrospectivos sean multicéntricos y con un mayor número de casos para que permitan extraer.

PB-122

ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE PARÁMETROS ANALÍTICOS EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES Y SU VALIDEZ EN SUPERVIVENCIA GLOBAL

Zheng Binbin¹, Arquero Portero Teresa², Plaza Meneses Carlos José², Llanos Jiménez Lucía³, Mahillo Fernández Ignacio³, Prieto Pareja Elena Rosa², Pérez Saénz María Ángeles², Askari Elham², Villaescusa de la Rosa Teresa², López Lorenzo José Luis², Lobo Samper Francisco⁴, Rodríguez Pinilla María Socorro⁵, Llamas Sillero María Pilar², Córdoba Mascañano Raúl²

¹Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, ²Servicio de Hematología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, ³Unidad de Investigación Clínica, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, ⁴Servicio de Oncología Médica, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, ⁵Servicio de Anatomía Patológica, Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Introducción: En los últimos 20 años, el IPI y sus variaciones han sido la principal herramienta para la predicción del pronóstico clínico del linfoma B difuso de células grandes (DLBCL). Aunque dicho sistema fue revisado y se propusieron nuevos modelos, la lactato-deshidrogenasa (LDH) sigue siendo el único marcador analítico incluido en él, a pesar de nuevos datos que sugieren el valor pronóstico de otros. El objetivo del presente estudio es revisar la significancia pronóstica de más de 40 parámetros analíticos de rutina.

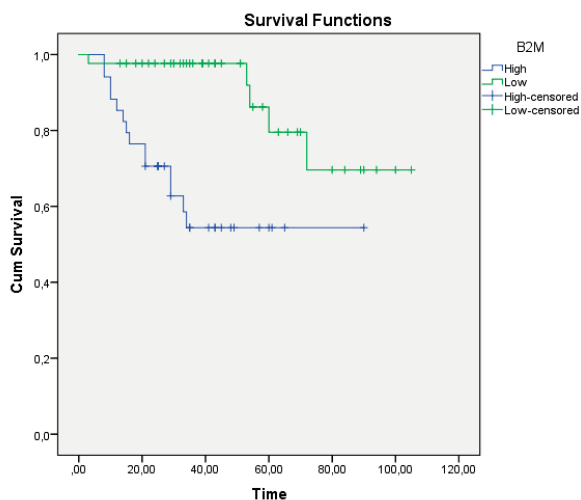


Figura 1.

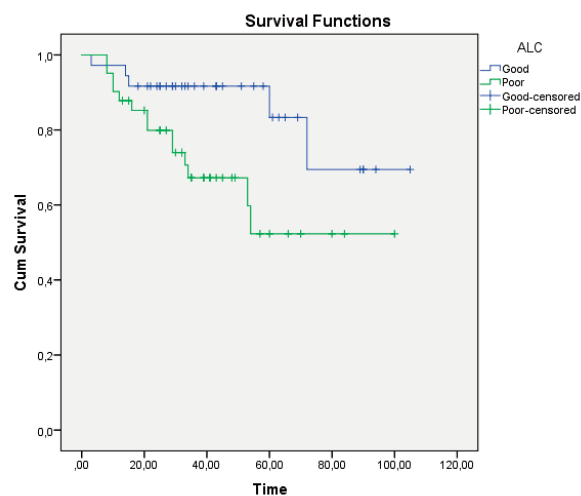


Figura 2.

Métodos: Se incluyeron en este estudio retrospectivo, observacional y multicéntrico pacientes con DLBCL diagnosticados entre el febrero de 2007 y diciembre de 2014, que fueron tratados homogéneamente con R-

CHOP como primera línea de tratamiento. Se extrajeron de sus historias clínicas, valores de diferentes parámetros analíticos pre-tratamiento, y se analizó su relación con la supervivencia global (OS) de la enfermedad.

Resultados: Se incluyeron 77 pacientes en el presente estudio. Tras el análisis multivariante, niveles de beta-2 microglobulina (B2M) >2.8mg/L (HR de 6.028, 95% CI 1.858 – 19.55, p=0.002) se demostró ser un fuerte predictor negativo de la OS (Figura 1). Por el otro lado, el recuento linfocitario absoluto (ALC) >1.54 x10⁹/L (HR=0.258, 95% CI 0.084 – 0.793, p=0.01) se correlacionó con una mejor OS (Figura 2).

Conclusiones: En el presente estudio, niveles séricos de B2M, un marcador de masa tumoral y ALC un marcador de persistencia de inmunidad, demostraron una relación pronóstica independiente en pacientes con DLBCL tratados con R-CHOP, sugiriendo su utilidad en adición al sistema IPI para una mejor estratificación de pronóstico.

PB-123

EFICACIA Y TOXICIDAD DE LA INMUNOQUIMIOTERAPIA Y MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL LINFOMA FOLICULAR. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Martínez Barranco Pilar¹, Peñalver Parraga Francisco Javier¹, Villalón Blanco Lucía¹, Arribalzaga Juaristi Karmele², García Bueno María José¹, Ricard Andrés Pilar¹

¹Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, ²Hopital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid

Introducción: Existen al menos 2 esquemas de tratamiento de primera línea (TPL) del Linfoma Folicular (LF) que han demostrado ser eficaces y seguros. El mantenimiento con rituximab (R) prolonga la supervivencia libre de progresión (SLP) en los pacientes que alcanzan respuesta al TPL. Disponemos de pocos datos del papel de la inmunoterapia (IQT) + mantenimiento con R fuera de ensayos clínicos. Nuestro objetivo es analizar los resultados en la práctica clínica real del TPL con IQT de inducción (RCHOP vs RBD) y posterior mantenimiento con R.

Métodos: Análisis retrospectivo observacional de la eficacia y toxicidad de la IQT en pacientes con LF y criterios de tratamiento GELF entre Mayo/2005 y Noviembre/2015 en nuestra institución. IQT: RCHOP (R 375mg/m², ciclofosfamida 750mg/m², adriamicina 50mg/m², vincristina 1.4mg/m², máximo 2mg, intravenoso (iv) día 1 y prednisona 60mg/m²/día oralx5 días, ciclos/21 días); RBD (R 375mg/m² iv día 1, bendamustina 90mg/m² iv días 1-2 y dexametasona (dxm) 20mg/día oralx5 días, ciclos/28 días). Si respuesta: completa (RC), completa incierta (RCi) y parcial (RP) (Cheson 1999), mantenimiento con R trimestral (Van Oers) o bimensual desde 2011 (PRIMA), 2 años. Pacientes con elevada carga tumoral y FLIPI de alto riesgo que alcanzaron respuesta recibieron una primera tanda de mantenimiento modificada R 375mg/m² semanalx4 (MR-4), con intención de mejorar la calidad de la respuesta.

Resultados: 30 LF, RCHOP (n=22) y RBD (n=8). Grupo RCHOP: edad 62 años (29-80), 55% varones, Estadio III-IV 18/22, FLIPI 2-3 17/22. Mediana de ciclos 6 (6-8). Grupo RBD: edad 62 años (39-74), 50% varones, Estadio III/IV 6/8, FLIPI =2 5/8. Mediana de ciclos 6 (3-6). G-CSF si neutropenia grado 3-4. Profilaxis con cotrimoxazol. Eficacia RCHOP: RC 15/22, RCi 5/22 y RP 2/22. Toxicidad RCHOP: neutropenia grado. 3-4 en 9/22 pacientes; infecciones (neutropenia febril de foco respiratorio (n=3; 1/3 neumonía), herpes zoster diseminado y neumonía varicelosa en paciente politoxicómano VHC+. Eficacia RBD: RC 6/8, RCi 2/8. Toxicidad RBD: peritonitis secundaria a perforación intestinal por masa abdominal (tratamiento quirúrgico); infecciones (neutropenia febril 3 episodios, mismo paciente). No toxicidad cutánea, en probable relación con la dxm. Mantenimiento trimestral 18/30 (RCHOP 16/22, 10 MR-4; RBD 2/8) y bimensual 12/30 (RCHOP 6/22; RBD 6/8, 1 MR-4). Toxicidad del mantenimiento: neutropenia grado 3-4 tardía postR 4/30 (RCHOP 3/22; RBD 1/8). Neumonía no neutropénica en un paciente RCHOP: Mediana de seguimiento: RCHOP 58 meses (11-102); RBD 24 meses (9-54). Con una mediana de seguimiento de la serie global de 48 meses (9-102), 4 recaídas en RCHOP-mantenimiento: 1, 2 y 4 (n=2) años tras fin del mantenimiento.

Conclusiones: Aunque RCHOP es considerado el TPL standard en pacientes con LF, RBD ha demostrado ser tan efectivo y con un perfil de toxicidad aceptable. Su elección dependerá de las características de los pacientes (edad, comorbilidades) y de las preferencias del paciente/médico. En nuestra serie se confirman los resultados descritos en la literatura.

tura, tasa de RC/RCi 93.3% tras inducción y aumento de la SLP con el mantenimiento tras TPL.

PB-124

APLICACIÓN DEL ALGORITMO DE HANS COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LINFOMAS B DIFUSOS DE CÉLULA GRANDE

Zapata Bautista Rocío, Palma Vallellano Antonio, Vázquez-Pastor Jiménez Isabel, Skiredj Yasmina, Ruíz Cobo María Antonia, Ramírez García Susana, Gil Esparraga Encarnación, Gómez Correcha Karoll, Rodríguez Rodríguez Juan Nicolas

Hospital Juan Ramón Jiménez

Introducción: La gran variabilidad clínica que presentan los pacientes diagnosticados de linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) implica plantear al diagnóstico una adecuada estadificación en base a factores pronósticos que clasifiquen a los mismos en grupos de riesgo que permita un adecuado plan terapéutico. Se han identificado tres tipos según la expresión génica con características pronósticas diferentes: subtipo de centro germinal (CG), subtipo linfocito B activado (ABC) y linfoma mediatístico primario. Existen diferentes estudios que atribuyen mayor supervivencia global de forma independiente al índice pronóstico internacional (IPI) en el subtipo CG respecto al subtipo ABC en pacientes con LBDCG tratados con R-CHOP. El algoritmo de Hans permite establecer una concordancia con la expresión génica y asociar valor pronóstico independiente al IPI a través de la expresión de proteínas obtenidas por técnicas de inmunohistoquímica (IH), utilizando los marcadores CD10, BCL6 y MUM1 subclasificando el LBDCG en centro germinal (CG) y no centrogerminal (No GC) que corresponderían a los subtipos con expresión genética CG y ABC.

Objetivos: Evaluar las características pronósticas de los LBDCG en función del subclasificación inmunohistoquímica y la aparición de recaída.

Métodos: Estudio retrospectivo, siguiendo el algoritmo de Hans, de pacientes diagnosticados de LBDCG candidatos a trasplante diagnosticados desde 2009 hasta 2014 en nuestro centro. Todos los pacientes han recibido el esquema de quimioterapia clásico (R-CHOP) como primera línea de tratamiento. Aplicamos como método estadístico el test de chi-cuadrado.

Resultados: Se obtiene una muestra de 31 pacientes de los cuales, por IH y según el algoritmo de Hans, el 51.6% corresponden a No CG y 48.4% a CG. Los factores pronósticos evaluados han sido ECOG, LDH, Estadio Ann-Arbor, presencia de síntomas B. Todos presentan un ECOG de 0-1. En cuanto a LDH elevada los del tipo No CG la presentaron en un 53.3% mientras que los CG lo hicieron en un 62.5% de los casos, p=0.166. Estadio III-IV lo presentan un 66.7% de los No CG mientras que los CG lo hacen en un 62.5%, p=0.809. Manifestaron síntomas B en un 33.3% de los No CG frente a un 37.5% de los CG, p=0.809. En cuanto a la evolución de la enfermedad recayeron precisando una 2ª línea de tratamiento y trasplante autólogo un 67% de los No CG frente a 43% de los CG. La supervivencia libre de enfermedad en el caso de los NO CG fue de 30 meses y de 40 meses en el caso de los CG. En la actualidad han fallecido un 20% de los pacientes No CG y un 12.5% de los CG.

Conclusiones: En este estudio se observa una mayor relación del subtipo No CG con la aparición de recaída y la indicación de 2ª línea más TASPE sin haber encontrado diferencia significativa probablemente por una muestra insuficiente. Del mismo modo la supervivencia libre de enfermedad es mayor en pacientes con IH CG frente a No CG. Debería plantearse un tratamiento de 1ª línea de mayor intensidad en paciente con inmunohistoquímica compatible con el subtipo ABC.

PB-125

LINFOMA DEL MANTO NO CANDIDATO A TPH: UTILIDAD DE BORTEZOMIB EN PRIMERA LÍNEA

González Fernández Antonio, Díez Pastor Jorge, Espeso de Haro Manuel UGC de Hematología y Hemoterapia. Hospital Regional de Málaga. Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.

Introducción: El linfoma de células del manto (LCM) es un Linfoma No Hodgkin (LNH) B agresivo e incurable, representa el 5-6% de todos los LNH, con una duración breve de la remisión empleando los tratamientos estándar y una mediana de supervivencia global de 4-5 años. La mediana de edad es de 60 años, con predominio masculino (2:1). Al diagnóstico, estadio III/IV en >70% con afectación extraganglionar. Se caracteriza

por la t(11;14) que da lugar a la sobreexpresión de la proteína Ciclina D1. Hasta principios de 2015 el tratamiento inicial en no candidatos a trasplante (TPH) era quimioterapia según esquema R-CHOP. Según el estudio LYM-3002, ensayo fase III, al sustituir la Vincristina por Bortezomib (esquema VR-CAP) y comparar ambos, se obtiene en éste último una mayor tasa de respuesta completa (53% vs 42%), una mayor duración de dicha respuesta (42.1 meses vs 18 meses), mejor supervivencia libre de progresión (24.7 meses vs 14.4 meses) y mejor supervivencia global (No Alcanzada vs 56.3 meses). Gracias a este ensayo se consigue la indicación de Bortezomib en 1ª línea en LCM no candidatos a TPH.

Objetivos: Reproductibilidad de efectividad de la combinación Bortezomib + inmunoterapia en LCM en nuestro medio.

Métodos: 5 pacientes con LCM diagnosticados entre Enero y Diciembre de 2015 tratados con VR-CAP. Se han analizado factores epidemiológicos, respuestas y supervivencia.

Tabla 1.

| | | | | | |
|-----------------------|------------------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|
| Edad | 87 | 74 | 72 | 74 | 64 |
| Sexo | Varón | Varón | Varón | Mujer | Varón |
| Diagnóstico | 14-01-2015 | 22-04-2015 | 17-07-2015 | 10-08-2015 | 04-11-2015 |
| Estadio | IV-A | IV-A | IVs-A | IVe-A | IVe-A |
| Histología | Clásico | Pleomórfico | Blastoide | Clásico | Clásico |
| MIPi | 6.6 | 6.1 | 7.7 | 7.1 | 7.3 |
| Médula ósea | SI | SI | SI | SI | SI |
| Inicio | 17-02-2015 | 02-06-2015 | 11-08-2015 | 17-09-2015 | 01-12-2015 |
| Fin | 27-02-2015 | 25-09-2015 | 04-12-2015 | 22-01-2016 | 01-04-2016 |
| Nº Ciclos | 1 | 5 | 6 | 6 | 6 |
| PET-TAC post-3º ciclo | | RC (21-08-2015) | RC (06-10-2015) | RC (10-11-2015) | RC (05-02-2016) |
| PET-TAC final | | RC (5-11-2016) | RC (29-12-2015) | RC (15-02-2016) | RC (19-04-2016) |
| BMO post-ito | No realizada | NO autorizada | Negativa | NO realizada | Pendiente |
| Última visita | 31-05-2016 | 10-05-2016 | 10-05-2016 | 22-02-2016 | 17-05-2016 |
| Duración respuesta | | 8.6 meses | 7.1 meses | 15 DIAS | 3.4 meses |
| Estatus actual | EE | RC | RC | Exitus (08-03-2016) | RC |
| Tratamiento actual | Ciclofosfamida oral | R mantenimiento | R mantenimiento | | R mantenimiento |
| Polineuropatía | NO | 1 | NO | NO | NO |
| Anemia | 2 | 1 | 2 | 3 | 0 |
| Neutropenia | 0 | 4 | 0 | 4 | 4 |
| Trombopenia | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| Infecciones | Infección respiratoria | Neumonía Candidiasis oral | Gastroenteritis | Neumonía nosocomial (exitus) | Gripe A |

RC: Respuesta Completa; EE: Enfermedad Estable; MIPi: Mantle cell Index Prognostic International

Resultados: La mediana de edad es de 74 años (64 - 87), más frecuente en varones (4:1). Histología: Clásico con linfocitos pequeños en 3 pacientes, 1 variante blastoide y 1 variante pleomórfica. Todos ellos diagnosticados en estadio IV, médula ósea infiltrada y MIPi alto. 4 (80%) de ellos han presentado respuesta completa (RC) ya al tercer ciclo. La duración de la respuesta ha sido de hasta 8.6 meses. 1 paciente en RC fue exitus por neumonía nosocomial no relacionada con tratamiento. Infecciones respiratorias en 2 pacientes (40%) relacionadas con el tratamiento, en ambos se tiene que suspender el tratamiento, en el más anciano tras primer ciclo por repercusión cardíaca y renal, continuando con ciclofosfamida oral; en el segundo tras 5 ciclos y en remisión completa ya por PET-TAC final. Polineuropatía sólo en 1 paciente y en grado 1. (Ver tabla).

Conclusiones: 1.- Bortezomib en combinación, ya en indicación, supone un arma terapéutica claramente efectiva en 1ª línea en pacientes no candidatos a TPH. 2.- Resultados epidemiológicos, tasa de respuesta y supervivencia altamente extrapolables a nuestra población. 3.- Toxicidad extrahematológica mínima y hematológica manejable, curiosamente la característica toxicidad plaquetar de Bortezomib ha sido de grado 2 en 1 paciente y ausencia de clínica hemorrágica en todos. 5.- La observada toxicidad infecciosa debe considerarse en este tipo de pacientes (no candidatos a TPH) sumada a comorbilidades previas.

PB-126

ESTUDIO DE LA ASOCIACION ENTRE LAS COMPLICACIONES VASCULARES GESTACIONALES Y LA TROMBOFILIA

Rojas Noboa Johanna, Dominguez Velasco Nazaret, Garcia Diez Maria, Gonzalez Ruano Jose, Herruzo Delgado Beatriz, Rodriguez Fernandez Alicia

Hospital Universitario Virgen Macarena

Introducción: Las complicaciones vasculares gestacionales (CVG) se han

relacionado con una insuficiente vascularización placentaria y trastornos de la hemostasia (trombosis vascular). Las trombofilias son un grupo heterogéneo de trastornos de la coagulación que predisponen al desarrollo de eventos tromboembólicos. La asociación entre anomalías trombofilia y CVG ha sido un tema de investigación por más de una década, no solo porque se suman al estado fisiológico de hipercoagulabilidad del embarazo si no por una probable afectación de la circulación útero placentaria.



Figura 1.

Métodos: Quisimos estudiar la incidencia de CVG y su asociación con trombofilias en nuestra área para conocer la utilidad de un cribado de trombofilia en pacientes con CVG. Realizamos un estudio analítico observacional de cohorte. Del total fueron analizados 96 casos que presentaron CVG y 41 controles con historia obstétrica favorable. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con CVG. Se excluyeron anticoaguladas, embarazos con malformaciones congénitas y tóxicos durante la gestación. Se realizó el estudio de trombofilia a todas las pacientes.

Tabla 1.

| | Casos | Controles | MUESTRA |
|------------------------|-------|-----------|---------|
| Edad (años) | 32 | 39 | 34 |
| IMC | 24.7 | 24.4 | 24.6 |
| Gestas | 1.7 | 2 | 1.8 |
| Peso RN (gramos) | 2500 | | |
| Etnia (%) | | | |
| • Blanca | 90.7 | 90.2 | 90.5 |
| • Rumana | 2.1 | - | 1.5 |
| • Afroamericana | 1 | - | 0.7 |
| • Hispana | 6.3 | 9.8 | 7.3 |
| Fumadora (%) | | | |
| • SI | 77 | 87 | 80 |
| • NO | 23 | 12 | 20 |
| HTA (%) | | | |
| • SI | 94.8 | 100 | 99.3 |
| • NO | 5.2 | - | 0.7 |
| Antecedentes de aborto | 25% | 14% | |
| Tipo de parto (%) | | | |
| • VAGINAL | 43% | - | |
| • CESAREA | 57% | - | |

Resultados: La tabla 1 muestra las variables demográficas de nuestras pacientes. La mayoría de pacientes de los dos grupos del estudio no tuvieron antecedentes personales de trombosis. La incidencia de las diferentes CVG se detalla en el gráfico 1 siendo la preeclampsia la más prevalente. El estudio de trombofilia fue positivo en 17 pacientes (tabla 2) y los defectos más frecuentes fueron el factor V Leiden, la mutación del gen de la protrombina y AC lúpico. No se encontraron diferencias estadísticamente

significativas entre los dos grupos. A destacar que casi un 18% de las pacientes con CVG, tuvieron hipertensión post-parto que necesitó tratamiento, además una desarrolló miocardiopatía dilatada periparto.

Tabla 2.

| Pacientes | Casos | Controles |
|----------------|----------|-----------|
| Déficit S | 2 (2.1%) | - |
| Déficit C | - | - |
| Déficit AT III | - | - |
| AAFL | 1 (1%) | - |
| AC lúpico | 5 (5.2%) | - |
| V LEIDEN | 2 (2.1%) | 3 (7.3%) |
| MGP | 2 (2.1%) | 2 (4.9%) |

Conclusiones: En nuestro estudio podemos concluir que no se ha visto una mayor incidencia de trombofilia hereditaria como adquirida en pacientes que ha presentado CVG durante el embarazo. No se llegó a establecer una diferencia estadísticamente significativa en los dos grupos de pacientes. Hasta la fecha los estudios que valoran la relación entre las CVG y la trombofilia son escasos, de pequeñas series y heterogéneos y no han podido establecer una relación definitiva por lo que hace falta estudios prospectivos con un número mayor número de pacientes para comprobar si en realidad es conveniente realizar un screening de trombofilia en las pacientes que hayan presentado CVG para determinar si la presencia de trombofilia como factor de riesgo en estas pacientes es importante de cara a la elección del tratamiento y/o profilaxis.

PB-127

ANÁLISIS DE LAS VISITAS AL SERVICIO DE URGENCIAS DURANTE EL TRATAMIENTO ACTIVO EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE TRATADOS CON R-CHOP

Plaza Meneses Carlos, Yuste Platero Maria, Arquero Portero Teresa, Zheng BinBin, Perez Sáenz Maria Angeles, Prieto Pareja Elena, Villaescusa de la Rosa Teresa, Lopez Lorenzo Jose Luis, Lobo Samper Francisco, Llamas Sillero Pilar, Cordoba Mascaño Raul

Fundación Jiménez Díaz

Introducción: Desde el diagnóstico, los pacientes oncológicos tienen una alta probabilidad de acudir a Urgencias. Los Linfomas B difuso de Células Grandes (LBDCG) son el subtipo más común de los linfomas no Hodgkin, con una incidencia de aproximadamente el 4% de todos los tumores malignos diagnosticados. Las visitas al Servicio de Urgencias son un problema que conlleva asociado la presencia de complicaciones y que afecta a la calidad de vida del paciente.

Métodos: Se realiza un estudio observacional retrospectivo para evaluar los factores de riesgo de acudir a un Servicio de Urgencias, de la probabilidad y días de ingreso hospitalario en pacientes con nuevo diagnóstico de LBDCG entre los años 2007-2015 que reciben el tratamiento estándar (R-CHOP). Se recogen datos de las visitas al Servicio de Urgencias durante el tratamiento activo, con el fin de detectar posibles factores de riesgo. El riesgo se evaluó con una prueba de chi-cuadrado y el riesgo relativo con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Resultados: Se incluyeron 83 pacientes con nuevo diagnóstico entre 2007-2015, con una media de edad de 64 años, de los cuales 36 eran mujeres (43%) y 47 eran varones (57%). Del total, 57 pacientes (69%) acuden al Servicio de Urgencias, en un total de 70 visitas. Tan sólo 26 pacientes (31%) no precisan acudir al Servicio de Urgencias durante el tratamiento activo. El 40% de las visitas se produjeron en los 2 primeros ciclos de tratamiento. 35 (50%) de los pacientes que acudieron al Servicio de Urgencia fueron ingresados en el hospital, siendo el promedio de estancia de 7.2 días (rango 1-62). El número de visitas a Urgencias no fue diferente en los diferentes grupos de edad; en cambio, la duración de los ingresos hospitalarios fue significativamente diferente en los menores de 60 años y mayores de 60 años, 5.8 y 7.8 días respectivamente (p=0.003). La hospitalización se analizó en base al R-IPi (Índice Pronóstico Internacional), observando una diferencia significativa para los 3 grupos con un promedio de estancia de 4.2, 6.4 y 12.2 días, (bajo, inter-

medio y alto respectivamente, $p=0.006$). La fiebre neutropénica es la causa más común de acudir a Urgencias ($n=26$; 37%). De estos pacientes, 16 (61%) utilizaron GSCF profiláctico. La hospitalización también fue analizada en según el uso profiláctico de GSCF. El riesgo sufrir un episodio de fiebre neutropénica fue mayor en los pacientes que no recibieron profilaxis GSCF, (Riesgo Relativo (RR) de 7.9 con IC de 2,6 a 23,4, $p<0,001$).

Visitas a Urgencias por Ciclo de Tratamiento

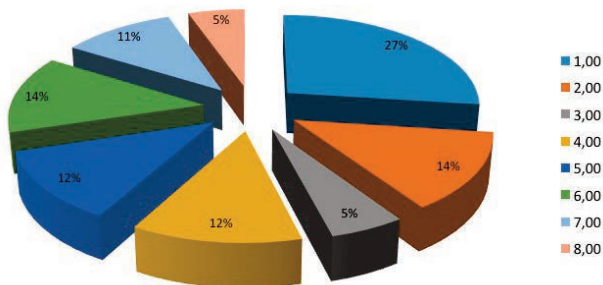


Figura 1.

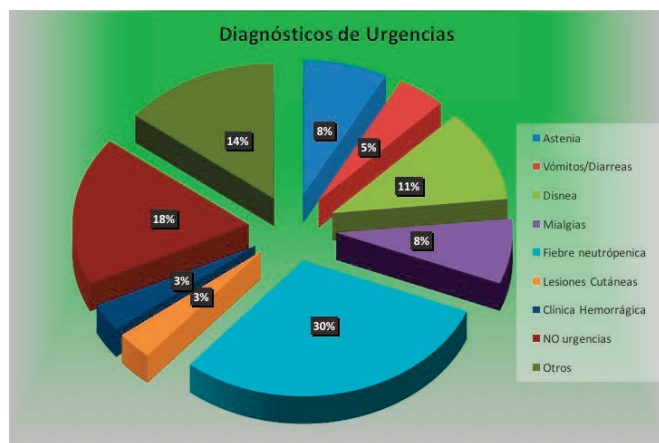


Figura 2.

Días de Hospitalización según Grupos

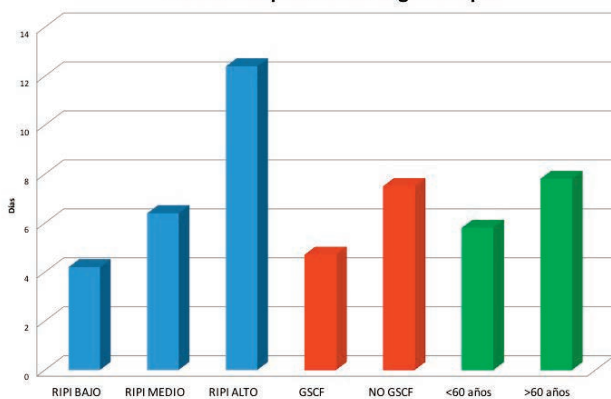


Figura 3.

Conclusiones: En nuestro estudio, 57 pacientes (69%) acudieron al Servicio de Urgencias durante el tratamiento activo. La población de mayor edad y los que tienen un R-IPi de mal pronóstico (4-5), tienen mayor riesgo de ingresos más prolongados. La fiebre neutropénica es la causa más común de una visita a Urgencias. La profilaxis con GSCF no es una práctica obligatoria en los tratamientos con R-CHOP, y dados los resultados obtenidos consideramos que se deben hacer más estudios para encontrar la población que se beneficiaría de dicha profilaxis.

PB-128

EFICACIA Y TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO DEL LDCGB EN PACIENTES MAYORES DE 75 AÑOS: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Lakhwani Sunil, Andrade Varela Albia, Raya Sánchez José María, Rodríguez Salazar María José, Martín Batista Silvia, Hernández García Miguel T

Hospital Universitario de Canarias

Introducción: Un tercio de los pacientes con Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B (LDCGB) al diagnóstico tiene más de 75 años. Además la edad confiere un peor pronóstico a estos pacientes. Sin embargo con frecuencia se reducen dosis o se emplean esquemas menos tóxicos que el habitual R-CHOP. Las antraciclinas consiguen mayor supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG), pero se suspenden con frecuencia en mayores por su riesgo de cardiotoxicidad. Ante la ausencia de un esquema óptimo en esta población decidimos revisar eficacia y toxicidad de los tratamientos.

Métodos: Analizamos retrospectivamente la eficacia y toxicidad en primera y segunda línea de los pacientes con LDCGB y ≥ 75 años tratados en los últimos 10 años en nuestro centro.

Antraciclinas vs No antraciclinas

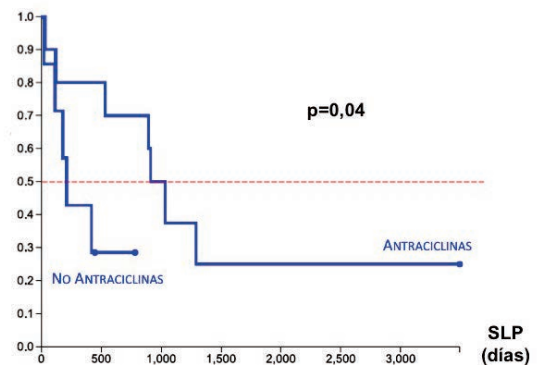


Figura 1.

Resultados: Revisamos 26 pacientes, 11 hombres y 15 mujeres. La edad media fue 80,3 años (rango 75-91). Seis pacientes tenían enfermedad localizada (estadio I-II) y todos asociaron radioterapia al tratamiento sistémico que incluyó antraciclinas en 4 casos (R-CHOP o similar) y no las incluyó en 2 casos (R-CVP o similar). Todos alcanzaron remisión completa (RC) y con una mediana de seguimiento de 34 meses ninguno ha recidivado. Veinte pacientes tenían estadios avanzados (III-IV), 12 recibieron tratamiento con antraciclinas (R-CHOP o similar) y 8 no (R-CVP o similar). No hubo diferencias en la edad media ni en el índice de comorbilidad de Charlson, pero ECOG =2 tenían el 100% del primer grupo y solo el 50% del segundo. La tasa global de respuestas (TGR) fue 83,3% para el grupo que recibió antraciclinas frente a un 50% en el otro grupo ($p=0,11$). La SLP del primer grupo fue de 39,67 meses de media frente a 17,9 meses del segundo ($p=0,04$). El gráfico muestra las curvas de Kaplan Meier para la SLP de ambos grupos. Al contrario de lo esperado hubo mayor tasa de enfermos que completaron el tratamiento y menor porcentaje de pacientes que sufrieron retrasos en el grupo con antraciclinas (83,3% vs 50% y 50% vs 75% respectivamente). Es probable que este hecho se deba a que el ECOG del segundo grupo era peor al diagnóstico. En segunda línea administramos R-GEMOX en 8 pacientes, 4 con recidiva tras RC, uno tras respuesta parcial (RP) y 3 por progresión. Comparamos el esquema cuando se administró en recidiva o RP frente a progresión y encontramos que la TGR fue de 80% frente a 0% y la media de SLP fue 26,33 meses frente a 2 meses aunque por el escaso número de pacientes estas diferencias no fueron significativas. La tolerancia en los dos grupos fue muy buena pues solo un paciente de cada grupo no pudo completar el tratamiento por progresión de la enfermedad.

Conclusiones: La TGR del LDCGB localizado es óptima con esquemas que asocien radioterapia. En estadios avanzados las antraciclinas confieren mayor TGR y SLP sin mayor toxicidad aparente. La TRG y SLP de R-GEMOX en segunda línea en recaída o RP es muy buena y se podría plantear emplearlo en primera línea en no candidatos a antraciclinas.

PB-129

LINFOMAS NO-HODGKIN B CON MÚLTIPLES RECAÍDAS: UNA NECESIDAD MÉDICA NO CUBIERTA

Sánchez-González Blanca, Ferraro Mariana P, García-Pallarols Francesc, Maiques José María, Martínez Laia, Torres Elena, Gimeno Eva, Abella Eugenia, Salar Antonio

Hospital del Mar

Introducción: La elección del tratamiento (tto) en los linfomas no-Hodgkin B (LNH-B) más allá de la segunda línea es cada vez más compleja y no hay consenso en las opciones terapéuticas posibles. La opción de incluir a los pacientes (pts) en un ensayo clínico es la opción probablemente más adecuada, pero desafortunadamente esta posibilidad es solo factible en una minoría de casos. En la práctica clínica habitual, las expectativas de respuesta a los ttos convencionales son limitadas y el pronóstico de los pts suele ser desafortunadamente adverso. En los últimos años, se están incorporando nuevos fármacos al arsenal terapéutico que pueden mejorar las expectativas vitales de estos pts multirecaídos.

Objetivos: Analizar retrospectivamente todos los pts con LNH-B que hayan sido tratados con una tercera línea o posterior en nuestro centro, con especial interés en el tto realizado y su evolución.

Resultados: Se identificaron 114 pts con LNH-B que recibieron 3ª línea (3L) de tto (características de pts y ttos en tabla 1). Tasa respuesta global (RG) a 3L: 55%. Con seguimiento mediano desde el 3L de 66 meses (1-195), la SLP mediana fue de 6 meses (3-10): 15 meses para los linfomas indolentes y 2,6 meses para los linfomas agresivos (p <0,001). La SG tras 3L a los 2 y 6 años fue de 50% y 29%, respectivamente (linfoma indolente: 48% y 40%, y linfoma agresivo: 31% y 16%, respectivamente) (gráfica 1). 64 pts recibieron 4ª línea (4L) y 31 pts 5ª línea (5L). Ttos de 4L: quimioterapia 87% y radioterapia 13%. Ttos de 5L: quimioterapia 97% y cirugía 3%. La RG fue de 44% a 4L y 36% a 5L. La SLP y SG a la 4L y 5L fue significativamente inferior en comparación con la observada en 3L. Los pts que recibieron tto de 3L o 4L posterior al año 2004 (era post-rituximab), presentaron una SG inferior a los tratados antes del 2004 (gráfica 2). 80 pacientes fallecieron: enfermedad progresiva (n=49), relacionado con el tto (n=10), segunda neoplasia (n=1), no-relacionada (n=10), desconocida (n=8) y otras (n=2).

Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes a la 3ª línea de tratamiento

| Características | Número de pacientes (n=114) |
|--|-----------------------------|
| Tipo de linfoma | |
| Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) | 43 (38%) |
| Linfoma folicular (LF) | 43 (38%) |
| Linfoma del manto (LCM) | 11 (10%) |
| Linfoma marginal | 12 (11%) |
| Linfoma linfocito pequeño (LLP/LLC) | 5 (4%) |
| Tipo de linfoma | |
| Indolente | 60 (53%) |
| Agresivo | 54 (47%) |
| Sexo | |
| Hombres | 60 (53%) |
| Mujeres | 54 (47%) |
| Tipo de tto de 3ª línea de tratamiento | |
| Quimioterapia | 105 (92%) |
| Sin antraciclinas | 89 (78%) |
| Con antraciclinas | 16 (14%) |
| Radioterapia | 6 (5%) |
| Cirugía | 3 (3%) |
| Tipos de quimioterapia de 3ª línea de tratamiento | |
| Aloquitante monoterapia ± R | 7 (6%) |
| Fludarabina (F, FC, FCM) ± R | 7 (6%) |
| Rituximab monoterapia | 14 (12%) |
| CVP ± R | 3 (3%) |
| CHOP y similares ± R | 9 (8%) |
| EPOCH-DA ± R | 3 (3%) |
| ESHAP ± R | 11 (10%) |
| IFE ± R | 5 (4%) |
| Gemcitabina (GEMIGEMOX) ± R | 11 (10%) |

Gráfica 1. Supervivencia global tras 3ª línea de tratamiento según tipo linfoma

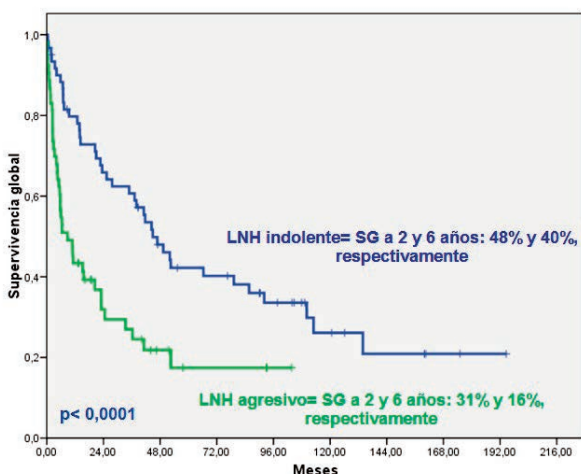


Figura 1.

Gráfica 2. Supervivencia global tras 3ª línea de tratamiento pre y post 2004

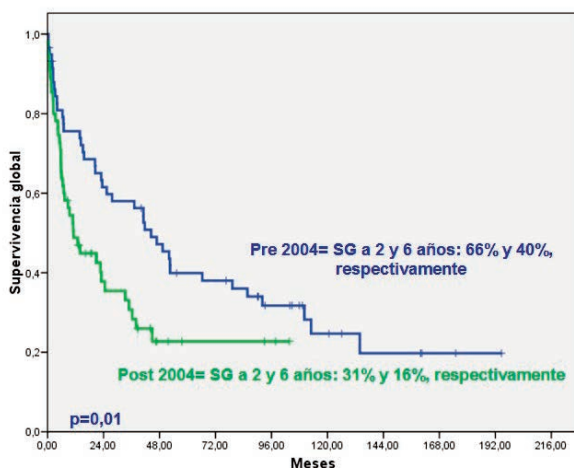


Figura 2.

Métodos: Análisis retrospectivo de pts con LNH-B tratados con más de dos líneas de tto durante el periodo 2001-2015. Se evaluaron las características demográficas, clínico-analíticas, tipos ttos recibidos (incluidos mantenimiento y trasplante), la respuesta, la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

Conclusiones: los tratamientos convencionales de tercera línea muestran una actividad limitada, tanto en tasas de respuesta como en SLP y SG, y en particular en linfomas clínicamente agresivos y en aquellos tratados en la era post-rituximab. La eficacia de los tratamientos de 4º y 5ª línea es aún menor y por tanto, la SG de estos pacientes es muy escasa. En la era post-rituximab, todavía existe una necesidad médica no cubierta en los linfomas con múltiples recaídas o refractarios. Es deseable que en el futuro cercano, la incorporación de nuevos fármacos dentro del arsenal terapéutico más allá de la 2ª línea de tto pueda mejorar la evolución de estos pacientes.

PB-130

LINFOMA GÁSTRICO. UN RETO DIAGNÓSTICO. A PROPÓSITO DE UN CASO

Lacalle Aicua Laura, Costilla Barriga Lissete, Espinosa Lara Natalia, Segura Diaz Adrián, Ferrer Garrido Gonzalo, Caballero Navarro Gonzalo, Delgado Beltrán Pilar

Hospital Universitario Miguel Servet

Los linfomas T periféricos (LTP), son un grupo heterogéneo de neoplasias T maduras, de las cuales el LTP no especificado es el subtipo más

frecuente. La presentación es generalmente nodal, pero puede afectar a cualquier territorio extranodal. El curso clínico es agresivo y de mal pronóstico. Caso clínico: Varón de 79 años, con antecedentes de hipertensión, hiperuricemia y macrocitosis no carencial. Ingresa por síndrome constitucional, intolerancia oral y dolor óseo generalizado. Exploración: abdomen doloroso a la palpación en epigastrio e hipocondrio derecho, no visceromegalias ni adenopatías palpables, resto anodino. Pruebas complementarias: Hemograma con leve trombopenia, bioquímica completa normal. TAC tóraco-abdominal: engrosamiento de la mucosa gástrica. Gastroscopia: gastritis atrófica. Colonoscopia: poliposis, diverticulosis. Biopsia de mucosa gástrica: intenso infiltrado linfoide superficial y profundo. H. pylori negativo. La inmunohistoquímica de los linfocitos expresa difusamente CD3, CD5, CD43 y BCL2; CD20 expresión focal. Ausencia de expresión de Ciclina D1, BCL6, y CD10. Esta biopsia no permite discernir taxativamente entre SLPC o gastritis crónica de patrón panmucoso, solicitando nueva muestra. 2da biopsia gástrica: infiltrado linfoide difuso que distorsiona la arquitectura y que infiltra en profundidad alcanzando la submucosa. La inmunohistoquímica expresa CD20, BCL2 y negatividad para Ciclina D1, BCL6, CD10 y CD23. Llamativo acompañamiento de células T reactivas que expresan CD3 y CD5 con índice proliferativo ki67 alto. Se diagnostica de Linfoma B de la zona marginal extranodal asociado a mucosas (gástrico) e inicia R-Bendamustina, con buena tolerancia y mejoría clínica transitoria. Estudio de aspirado medular sin signos de infiltración (no fue valorable por ausencia de grumo medular e importante contaminación por sangre periférica); no se aprecia proliferación clonal B y el estudio citogenético/HIS no muestra fusión de los genes API2 (Cr 11) y MLT (Cr 18). Biopsia ósea con infiltración medular difusa por Linfoma de fenotipo T, e inmunofenotipo con expresión marcada de CD3, CD5 y BCL2, con una población B que expresa CD20 y CD79. Ante los hallazgos y la escasa mejoría clínica tras tratamiento se amplía el estudio inmunohistoquímico en las muestras gástricas, y se observa una población de linfocitos T de fenotipo anómalo junto con agregados B intratumorales CD20 positivos pero PAX5 negativo. Los rasgos morfológicos y fenotípicos favorecen el diagnóstico de Linfoma T periférico con coexpresión de CD20, con infiltración gástrica y medular. Se decide cambiar el esquema de tratamiento a CHOP con dosis reducidas asociado a Rituximab. El linfoma gástrico T primario, es extremadamente raro, y en ocasiones puede simular un linfoma B de la zona marginal extranodal; como en nuestro caso, por su localización y coexpresión de CD20. La evolución clínica y el pronóstico son desfavorables. Diversos estudios valoran añadir Rituximab al tratamiento, lo cual sólo se ha visto beneficioso en caso de una fuerte expresión de CD20. Hay otros trabajos en los que se ha propuesto que el propio linfoma T con coexpresión de CD20 pudiera ser una transformación del propio MALT.

axilares e inguinales bilaterales. Pese al tratamiento, el paciente empeoró, presentando pancitopenia progresiva, por lo que se realizó biopsia de médula ósea (MO) que mostró una infiltración difusa de células polimorfas, con aisladas células grandes que podrían corresponder con células de Reed-Stenberg. Estas células fueron CD30 y CD15 positivas, PAX5 positivo débil, negativas para CD20, así como positivas LMP1-VEB *figura 1*.

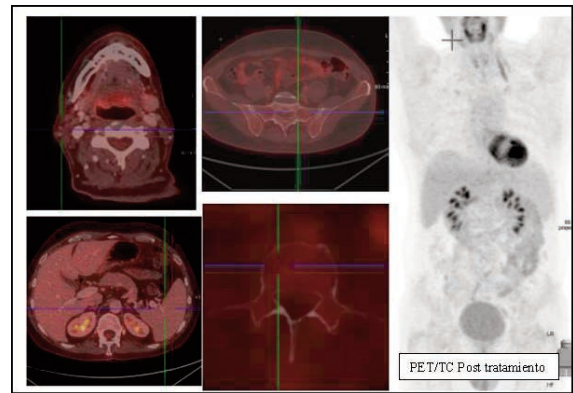


Figura 1.

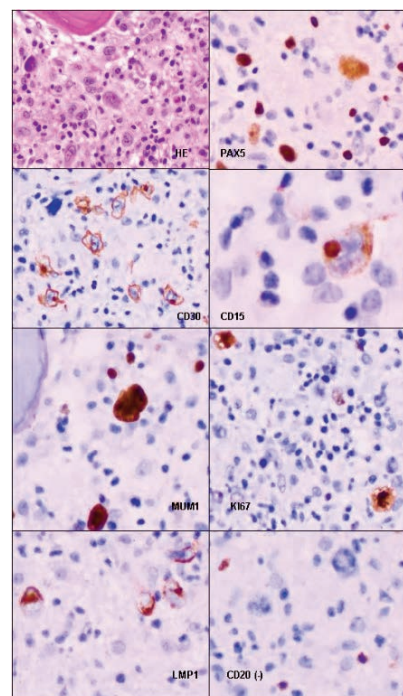


Figura 2.

PB-131

LINFOMA DE HODGKIN DIAGNOSTICADO EN MÉDULA ÓSEA EN PACIENTE VIH

Sánchez Argüello Diana¹, De Brabandere Cassandra¹, Sarasa Valdés María¹, Fernandez Alvarez Ruben¹, Chamorro Chamorro Pablo¹, Ramirez Páyer Ángel², García Flor², Sánchez Matías Sara¹, Fernández Canal M Cristina¹, Fernández Álvarez Carmen R¹, Dominguez Iglesias Francisco¹, Vigil Carmen², Guerrero Fernandez Lucía¹

¹Hospital de Cabueñes, ²HUCA

Introducción: El linfoma de Hodgkin (LH) es una de las neoplasias más frecuentes en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pese a no ser definitiva de SIDA, con una incidencia de 5 a 15 veces la encontrada en población general. Revisiones del papel del PET/TC en VIH, muestran relación entre la carga viral y la presencia de hipercaptación, por lo que en estos pacientes debe interpretarse con precaución para evitar falsos positivos. RESUMEN DEL CASO CLÍNICO Varón de 46 años que acudió a urgencias por fiebre (40°C) de tres semanas de evolución acompañada de astenia, mialgias y pérdida de peso. A la exploración física destacaba palidez y hepatoesplenomegalia. En la analítica realizada se detectó una hemoglobina de 8.5g/dl con leucopenia (neutrófilos 650/mm³) y plaquetas normales. LDH normal, VSG 120. Los estudios microbiológicos realizados al ingreso mostraron positividad para VIH (CD4 88mmc, 14%) por lo que iniciamos tratamiento antiretroviral y antibioterapia de amplio espectro. Se realizó TC que mostró hepatoesplenomegalia homogénea, así como adenopatías inespecíficas

El fondo estaba compuesto por macrófagos, células plasmáticas y eosinófilos, con fibrosis reticulínica grado 2. Los estudios microbiológicos en MO fueron negativos. La conclusión fue infiltración por LH clásico, subtipo celularidad mixta. Posteriormente, se realizó PET/TC (*figura 2*) mostrando hipermetabolismo en adenopatías laterocervicales, retrocava, pretraqueal, axilar, hiliar, aortopulmonar, subcarinal, hilio hepático (SUV máximo 9,36) y en los cuerpos vertebrales (D11, L2, L4) y pelvis, sugestivos de infiltración. Esplenomegalia sin alteraciones. Se trata de un LH estadio IV, Hasenclever 6 por lo que se inició tratamiento según esquema ABVD, con desaparición de la sintomatología tras la primera dosis. Recibió un total de 6 ciclos a dosis completas, con excelente tolerancia, alcanzando remisión completa metabólica por PET/TC (*figura 3*). La mayoría de los pacientes reportados con LH primario en MO son VIH positivos. Consultaron por fiebre y en todos ellos se realizó biopsia de MO para estudio. No se realizó PET/TC en ningún caso, y el TC no reveló adenopatías ni lesiones sospechosas de infiltración tumoral.

En nuestro paciente no podemos afirmar con seguridad que se trata de un LH primario de MO, por no disponer de biopsia de las adenopatías existentes. No obstante la presentación clínica, en relación a los casos existentes en la literatura, sugiere esta entidad como posibilidad.

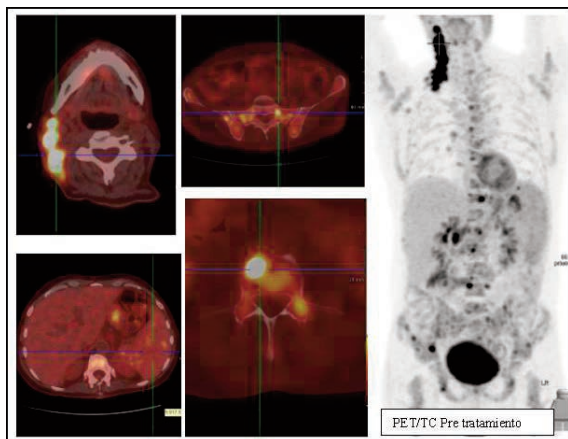


Figura 3.

Conclusiones: El LH de localización primaria en MO es una entidad muy rara, de la que hay muy pocos casos descritos en la literatura. Estos pacientes eran en su mayoría VIH positivos y debutaron con afectación general y síntomas B en la práctica totalidad de ellos. En pacientes VIH con pancitopenia y fiebre, el linfoma es una posibilidad diagnóstica a considerar, pese a la ausencia de adenopatías patológicas.

Miscelánea

PB-132

SARCOMA DE CÉLULAS DE LANGERHANS; ¿UNA NEOPLASIA TAN INFRECUENTE?

Martinez-Robles Violeta, Cerdá Seila, Alonso-Orcajo Nieves, Ballina Belén, Ahmadi Abdollah, Rondón Filomeno, González Paola, Yacoubi Saad, Escalante Fernando, Rodríguez García Jose Antonio

Complejo Asistencial Universitario de León

Introducción: El sarcoma de Células de Langerhans (SCL), se engloba dentro de los desórdenes malignos del histiocito. Dada su rareza (sólo se han descrito unos 50 casos) y su desenlace a veces fatal, describimos las características de dos paciente diagnosticados en nuestro centro en muy corto periodo de tiempo. CASO 1: Mujer, 84 años, HTA, ERC. Ingresa en julio de 2014 por cuadro de dos meses de evolución de tumoraación laterocervical derecha, de crecimiento rápido, hasta producir disfagia, disfonía y pérdida de peso. Se biopsia la misma y la paciente comienza a recibir radioterapia (RT) de forma precoz por exacerbación de los síntomas, con buena respuesta. Tras el estudio de extensión se constata que el tumor está circunscrito a cabeza y cuello. La biopsia describe un epitelio ulcerado infiltrado por células con núcleo arriñonado con citoplasma amplio y claro de tipo eosinófilo, con morfología de células de Langerhans y elevado índice mitótico. La inmunohistoquímica es positiva para S-100, CD56, CD43, CD45, Cd1a y CD68, Ki67 del 90%. Se decide tratamiento adaptado siguiendo las recomendaciones del protocolo HS 2009-Histiocitosis de células de Langerhans (HCL). Presenta buena respuesta, aunque mala tolerancia. Se opta por tratamiento paliativo con VP16 oral. Cinco meses después ingresa por deterioro general y fiebre. La evolución es mala, fallece a los pocos días. CASO 2: Varón de 74 años, antecedente de paniculitis lúpica en tratamiento con Hidroxicloroquina, LMMC-1 e HCL con probable afectación pulmonar (TAC-AR compatible con estudios funcionales normales) diagnosticadas en Junio de 2015, sin tratamiento activo. En diciembre aparece una lesión verruciforme en paladar duro, la biopsia es compatible con SCL: estudio inmunohistoquímico; CD68, CD145, CD45RO, CD 43, S100, CD1a positivos, biología molecular; BRAF+. En el estudio de extensión existe mínima captación en L7 en el PET/TAC, sin apreciarse lesiones en la RMN. Tras la biopsia escisional la lesión regresa espontáneamente. Se decide observación y no se inicia tratamiento estando el paciente asintomático hasta hoy.

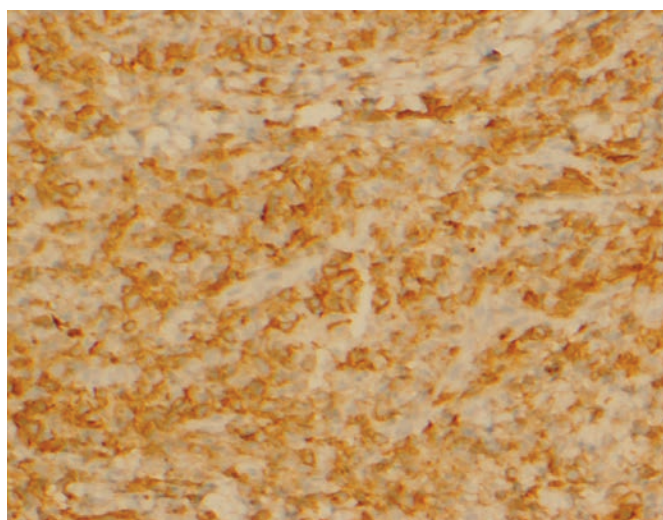


Figura 1.

Conclusiones: El SCL es una neoplasia extremadamente rara. Puede ser considerado una evolución maligna de la HCL (caso 2). El diagnóstico diferencial puede resultar complicado por lo que algunos de estos casos podrían estar infradiagnosticados. La afectación es principalmente cutánea y pulmonar. En nuestros dos casos estuvo circunscrito a cabeza y cuello. Curso generalmente agresivo y mal pronóstico, aunque se han descrito casos con buena evolución con tratamiento local (cir/RT). De-

bido a su rareza, no existe consenso en cuanto al manejo terapéutico de estos pacientes. En las series revisadas prima el uso de QT +/- RT o cirugía.

PB-133

NEUTROPENIA FEBRIL EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO

Raposo Puglia José Ángel, Ordóñez Vahí Sofía, Salamanca Cuenca Araceli, Rubio Sánchez Vicente, Martín Chacón Eusebio, Madrigal Toscano María Dolores, Garzón López Sebastián

Hospital SAS Jerez de la Frontera

Introducción: Los episodios de neutropenia febril (NTF) son frecuentes en los pacientes hematológicos que reciben tratamiento quimioterápico intensivo o son sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Aunque no existe unanimidad de criterios, para la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) se define neutropenia como un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) menor de 500 células/mL o menor de 1000 si se prevé el descenso en las próximas 48 horas. Se estima que la mitad de los pacientes con NTF tienen una infección establecida y una quinta parte de aquellos con ANC <100 una bacteriemia. Los principales factores de riesgo de infección son el nadir de neutrófilos y la duración de la neutropenia.

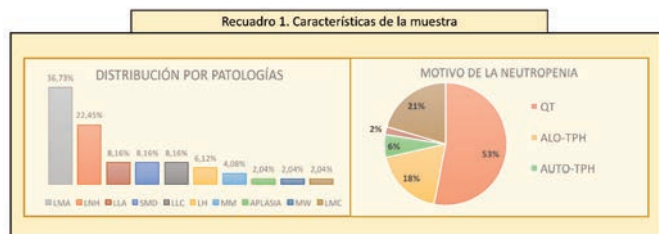


Figura 1.

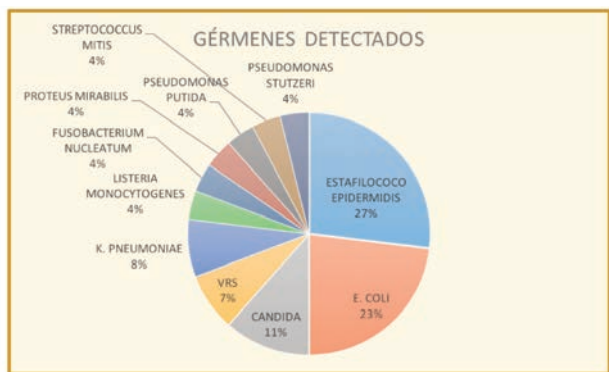


Figura 2.



Figura 3.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo que recoge los NTF registrados en la planta de hospitalización en el semestre comprendido entre los meses de junio y noviembre de 2015. La muestra queda constituida por 49 casos. Se excluyeron a aquellos pacientes que presentaron fiebre antes de que se produjera la neutropenia.

Resultados: La mediana de edad es de 57 años, con predominio de varones (30 frente a 19 mujeres). La Leucemia mieloide aguda (LMA), seguida del Linfoma No Hodgkin (LNH), constituye el grupo mayoritario de la muestra, suponiendo en conjunto el 59.15%. El motivo de atribución de la neutropenia más representado es el tratamiento quimioterápico (Recuadro 1. Características de la muestra). La duración promedio de la neutropenia es de 17 días (en este análisis se ha excluido a una paciente que nunca alcanzó recuperación por su enfermedad de base) y la cifra media de neutrófilos en el momento de aparición de la fiebre es 0.16x10³/mL. Estudiamos el tiempo transcurrido desde la constatación de la neutropenia hasta el NTF: mediana 3 días (P25= 0; P75= 9). Mediante el estudio microbiológico dirigido se consiguió la documentación en el 47% de los casos, observándose que las infecciones fúngicas ocurrieron en pacientes con LNH y Macroglobulinemia de Waldenström. Hubo dos casos con positividad del lavado nasofaríngeo para el Virus Sincitial Respiratorio (la muestra y el tipo de germen se detallan mediante gráficos).

Conclusiones: 1. El porcentaje de documentación microbiológica en nuestra serie es concordante con la estimación de infección establecida por las guías. 2. Constatamos la tendencia al incremento de las infecciones por gérmenes gram negativos en detrimento de los gram positivos. 3. La mejora en el manejo de las vías venosas ha repercutido en el descenso de infecciones por S. epidermidis. 4. La ausencia de infección fúngica en los pacientes con LMA y TPH pone de manifiesto el beneficio de la profilaxis antifúngica.

PB-134

INMUNOADSORCIÓN TERAPEUTICA DE INMUNOGLOBULINAS, EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Marcos-Jubilar María, Figueroa Mora Rocío, Villar Fernández Sara, Martínez-Calle Nicolás, Rifón Roca José, Páramo Fernández José Antonio
Clínica Universidad de Navarra

Introducción: La inmunoadsorción (IADS) es un procedimiento terapéutico cuyo objetivo es la eliminación selectiva de anticuerpos plasmáticos que juegan un papel patogénico en una enfermedad reinfundiendo el resto del plasma al paciente. Sus indicaciones están en expansión y están reconocidas en sociedades internacionales como The American Society for Apheresis (ASFA) y The international Society for Apheresis (ISEA).

Métodos: Presentamos un análisis descriptivo en el que se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años sometidos a inmunoadsorción de inmunoglobulinas, independientemente de la indicación, en el periodo comprendido entre enero 2010 y mayo 2016. Se registraron los datos demográficos y niveles de inmunoglobulinas, títulos de anticuerpos y aglutininas previo, durante y al finalizar el tratamiento, según la indicación. Asimismo se anotaron los tratamientos adyuvantes.

Tabla 1.

| Indicaciones de inmunoadsorción (N= 17) | N (%) |
|--|-----------|
| Recidiva precoz (< 1 mes) de glomerulonefritis focal y segmentaria (GNFyS) en post-trasplante renal | 4 (23.5) |
| Trasplante ABO incompatible | 4 (23.5) |
| • Renal | 3 |
| • Médula ósea | 1 |
| Dermatitis atópica con IgE elevada | 3 (17.6%) |
| Pacientes hiperinmunizados con elevados títulos de anticuerpos anti-HLA previo a trasplante de órgano sólido | 2 (11.8%) |
| Glomerulonefritis membrano-proliferativa tipo III | 1 (5%) |
| Síndrome antifosfolípido (SAF) | 1 (5%) |

Resultados: Presentamos una serie de 17 pacientes (12 varones), con edad media de 47.4 años (rango 27-73). Recibieron un promedio de 27.23 sesiones (rango 1-225). En la tabla 1 se presenta la distribución de pacientes según indicación. El 100% de los pacientes con recaída de patología renal tras el trasplante presentó un descenso de la proteinuria evitando la diálisis, se ha mantenido como tratamiento de mantenimiento hasta 6 años con buena tolerancia. 3 pacientes presentaron un descenso superior al 70%. Una de las pacientes recibió dos tandas de IADS, tras la primera requirió hemodiálisis y un nuevo trasplante renal, en la actualidad tras 4 meses con IADS continúa sin necesidad de hemodiálisis. El 75% de los pacientes sometidos a trasplante ABO incompatible tuvieron una reducción superior al 75% en los anticuerpos. El 100% de los pacientes presentaron una tasa de isoaglutininas. El 100% de los pacientes con dermatitis atópica redujeron el nivel de IgE. Los pacientes hiperinmunizados presentaron una evolución desigual con oscilaciones en las mediciones de anticuerpos y requirieron tratamiento concomitante con rituximab y bortezomib. Los dos pacientes pudieron ser sometidos a trasplante sin presentar rechazo agudo. En el caso de SAF se

observó una disminución de anticuerpos anticardiolipina y B2microglobulina con mejoría clínica posterior tras 5 sesiones. Todos los pacientes toleraron los procedimientos sin eventos adversos.

Conclusiones: Nuestra serie refleja, consistentemente con la literatura, el evidente beneficio que aporta la inmunoadsorción en el contexto del trasplante, facilitándolo en pacientes hiperinmunizados y en los casos ABO incompatible, así como ofreciendo una alternativa terapéutica eficaz en aquellos con recurrencia de GNfYS post-trasplante, con una excelente tolerancia. Asimismo se demuestra eficaz en pacientes con patología inmunológica grave mostrando una evolución favorable y más rápida que con los tratamientos farmacológicos convencionales. Se necesitan series mayores para confirmar estos datos de forma prospectiva.

PB-135

¿QUIÉN SOLICITA ASPIRADOS DE MÉDULA ÓSEA Y POR QUÉ? REVISIÓN DE LA CASUÍSTICA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL ENTRE LOS AÑOS 2013-2016

López González Sandra, Marquet Palomanes Juan, Piris Villaespesa Miguel, Velasco Rodríguez Diego, Page Herraiz Isabel, Méndez Navarro Gala, Vallés Carboneras Ana, Villarrubia Espinosa Jesús, Moreno Jiménez Gemma, López Jiménez Francisco Javier

Hospital Ramón y Cajal

Introducción: La punción de médula ósea (MO) es una exploración característica de la práctica diagnóstica de la Hematología e imprescindible en el diagnóstico de gran variedad de patologías. Si bien las indicaciones están establecidas en recomendaciones internacionales, la práctica clínica diaria no siempre se acoge a éstas mismas. Con el fin de describir la casuística de un centro representativo de tercer nivel con patología de alto grado de complejidad hemos revisado las peticiones de estudios de MO realizadas en los últimos 3 años en el Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Métodos: Se han revisado de forma retrospectiva las peticiones de aspirado con o sin biopsia de médula ósea realizadas desde mayo de 2013 a mayo de 2016 y se han clasificado según servicio peticionario y el motivo de solicitud. Nuestra base de datos se basa en el programa informático Rubra® que recoge toda la información acerca de la petición y el estudio medular.

Resultados: A lo largo de 3 años se han realizado 2175 punciones de médula ósea. El servicio peticionario más frecuente fue Hematología (87.4%), seguido de Medicina Interna (7.8%), Pediatría (1.5%), Enfermedades Infecciosas (1%), Oncología Médica (0.9%) y otros servicios (1.5%). De forma anecdótica, otros servicios que solicitaron punción de médula fueron Dermatología, Gastroenterología, Reumatología y Nefrología. En relación con el motivo de petición, la causa más habitual fue el control de una patología oncohematológica ya conocida, con una frecuencia del 50%. Los siguientes motivos más frecuentes fueron: primer estudio por sospecha de patología oncohematológica siendo un 23,5%, estudio de extensión en diagnóstico reciente de linfoma (8.9%); de los estudios realizados en los pacientes con linfoma, 10 fueron para estadiaje de Linfoma de Hodgkin (5.2%), frente a 183 para estadiaje de Linfoma no Hodgkin (94.8%) tras biopsia previa de adenopatía. Otros motivos menos frecuentes fueron sospecha de progresión o recaída de patología oncohematológica previa (6.89%), estudios de anemia (1.7%), trombopenia (1.6%), neutropenia (1.1%) y fiebre de origen desconocido (0.6%).

Conclusiones: En nuestra experiencia la causa más frecuente de petición de MO es el control de una patología oncohematológica ya conocida, seguido por primer estudio por sospecha de patología maligna hematológica y de estudio de extensión en diagnóstico reciente de linfoma. La gran mayoría de los estudios fueron solicitados por hematólogos. Del resto de especialidades, Medicina Interna es la que más peticiones realiza. Creemos que un mejor conocimiento de la casuística de los estudios de MO ayudaría a evitar solicitudes innecesarias y a mejorar el proceso diagnóstico.

PB-136

INFECCIÓN POR VIRUS INFLUENZA (VIRUS DE LA GRIPE) EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS EN EL PERÍODO ESTACIONAL ENERO/ABRIL 2016

Pérez González Jose Andrés, Cornejo Calvo Maria Elena, González Sierra Pedro Antonio, Pedrosa Corral Irene, Mesa Morales Zoraida, López Fernández Elisa, Moratalla López Lucía, Romero Aguilar Antonio, Jurado Chacón Manuel

Complejo Hospitalario Universitario de Granada

Introducción: Los pacientes hematológicos están sometidos a quimioterapias agresivas que condicionan un estado de inmunosupresión junto con el propio de su enfermedad de base. En esta fase, presentan un riesgo aumentado de desarrollo de infecciones oportunistas. El virus Influenza causa epidemias estacionales en toda la población, constituyendo en estos pacientes un problema de salud de entidad, por la posibilidad de desarrollo de infecciones complicadas. Por ello, se recomienda a este grupo la vacunación rutinaria de la gripe estacional, si bien, continúa siendo una causa común de ingreso hospitalario en el período de máxima incidencia.

Objetivos: Analizar la epidemiología de la infección por el virus Influenza (diferentes géneros y cepas) en nuestro servicio en el último año. Valorar la respuesta a tratamiento con oseltamivir de los pacientes diagnosticados de infección por virus Influenza.

Métodos: Estudio descriptivo prospectivo en el que se han recogido un total de 20 pacientes hematológicos que fueron diagnosticados mediante exudado nasofaríngeo de infección por el virus Influenza, durante el período de Enero de 2016 a Abril de 2016. La muestra la conformaron 14 varones, con una edad media al diagnóstico de 59.8 años (28 – 81). Como diagnóstico hematológico de base, el 80% fueron hemopatías malignas y el otro 20% pacientes postrasplantados de progenitores hematopoyéticos. De todos ellos, 7 pacientes presentaban comorbilidades concomitantes significativas.

| | |
|--------------------------------------|----------|
| Edad (años) | 59.8 |
| Sexo (H/M) | 14/6 |
| TPH | 4 (20%) |
| Comorbilidades | 7 (35%) |
| Neutropenia (< 500/mm ³) | 1 (5%) |
| Linfopenia (< 1000/mm ³) | 13 (65%) |



Figura y tabla.

Resultados: Los aislamientos encontrados corresponden en su mayor parte al virus Influenza A (16) encontrándose dos cepas diferentes: H1N1 (87.5%) y H3N1 (12.5%). En una minoría se aisló el virus Influenza B (4). Inicialmente el diagnóstico se realizó mediante detección rápida del antígeno de las cuales sólo 4 muestras fueron positivas y por tanto, hubo 16 falsos negativos, ya que posteriormente fueron positivas tras realizarse mediante PCR. Desde el punto de vista analítico, valoramos la presencia de neutropenia (<500/mm³) en solamente el 5% de los pacientes; o linfopenia (<1000/mm³) en un 65%. En toda la muestra se inició tratamiento con Oseltamivir, a dosis de 75mg/12h en la mayoría de pacientes (75%) y, en menor proporción, a dosis de 150mg/12h (25%), con una mediana de duración de 7 días (5-14). Se objetivó respuesta en 17 de los 20 pacientes, con una mortalidad relacionada con infección (MRI) del 15% (3 exitus).

Conclusiones: 1. Comparando con períodos anteriores, la incidencia ha sido similar, predominando la cepa H1N1 presente en la temporada 2013/2014 aunque con una menor MRI. Posiblemente este hecho ha sido posibilitado por la precocidad del inicio del estudio diagnóstico y el inicio del tratamiento. 2. Respecto a los test diagnósticos empleados, podemos concluir la escasa sensibilidad (16%) de la determinación de antígeno rápido, tomando como prueba gold estándar la PCR. 3. Prácticamente respondieron todos los pacientes al inicio del tratamiento con oseltamivir, favoreciendo la resolución de la clínica respiratoria. 4. Se requieren estudio prospectivos, con series más amplias, y con mayor potencia estadística para confirmar estos resultados.

PB-137

EFFECTO DEL USO DE PLERIXAFOR EN EL RECUENTO LINFOCITARIO EN EL PRODUCTO DE AFÉRESIS

Arias Fernández Tamara, Morais Bras Lucía Rita, García Gala José María, Martínez Revuelta Eva, Colado Varela Enrique, Zanabilli Al-Sibai Joud, Ávila Idrovo Laura Francisca, García Menéndez-Tévar Francisco

Hospital Universitario Central de Asturias

Introducción: El recuento absoluto de linfocitos en el día +15 tras un

trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos obtenidos de sangre periférica ha sido comunicado como un factor pronóstico independiente en la supervivencia de leucemias agudas mieloides, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, mieloma múltiple, amiloidosis primaria y cáncer de mama.¹ Por otra parte, el uso de Plerixafor se ha relacionado con un aumento del número de células CD3+ movilizadas en el producto de aféresis.

Objetivos: Corroborar si existe una correlación entre el uso de Plerixafor y la movilización de linfocitos y si existe una relación entre el número de linfocitos obtenidos y el recuento absoluto de linfocitos en el día +15 postrasplante.

Métodos: Se revisaron los datos de los pacientes con Linfoma No Hodgkin (LNH) y Mieloma Múltiple (MM) movilizados con Plerixafor + G-CSF entre enero de 2015 y mayo de 2016 y se compararon con un grupo control de pacientes movilizados con G-CSF. La dosis de G-CSF empleada fue de 5 µg/Kg/12 horas subcutánea. Se asoció Plerixafor (0,24 mg/Kg) cuando en el día +4 de movilización el recuento de células CD34+ en sangre periférica era <10/µL, siguiendo el protocolo de nuestro hospital. Se realizó el recuento de células en el producto de aféresis mediante citometría de flujo con marcaje para CD34+ y CD3+.

Resultados: Se recogieron datos de 39 pacientes. De ellos 18 diagnosticados de LNH y 21 de MM. Se utilizó Plerixafor + G-CSF para la movilización de 13 pacientes (8 LNH y 5 MM), mientras que 26 se movilizaron exclusivamente con G-CSF (10 LNH y 16 MM). No hubo diferencias respecto a edad media, sexo o estado de la enfermedad antes de la recogida entre los pacientes movilizados con G-CSF o G-CSF + Plerixafor. Los resultados obtenidos para cada patología se pueden visualizar en las siguientes tablas:

Tabla 1.

| DIAGNOSTICO | Movilización | n | CD3+ X 10 ⁶ /Kg (media ± DS) | p |
|-------------|--------------|----|---|-------|
| LNH | GCSF | 8 | 171,18 (± 145,47) | 0.017 |
| | P+GCSF | 10 | 205,89 (± 145,472) | |
| MM | GCSF | 4 | 440,16 (± 197,52) | 0.063 |
| | P+GCSF | 16 | 278,89 (± 94,45) | |

No se hallaron diferencias significativas entre el número de células CD3+ obtenidos y el número de linfocitos en el día +15 (p>0.5).

Conclusiones: En los pacientes con LNH en los que se ha utilizado Plerixafor se han recogido más CD3+ que en aquellos donde sólo se ha empleado G-CSF. En los pacientes con MM el resultado no es estadísticamente significativo, aunque se observa una tendencia favorable en el grupo del Plerixafor. No hemos demostrado correlación entre el número de linfocitos obtenidos en el producto y en el recuento absoluto de linfocitos en el día +15.

Bibliografía

1. Porrata LF, Inwards DJ, Ansell SM, et al. Early lymphocyte recovery predicts superior survival after autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin Lymphoma: a prospective study. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14(7):807-816. doi:10.1016/j.bbmt.2008.04.013.

PB-138

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LOS PACIENTES CON HEMOPATÍAS DE BASE QUE HAN REQUERIDO INGRESO EN UCI EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS

Morente Constantín Estefanía¹, González Sierra Pedro Antonio¹, Rivera Ginés Ana Beatriz¹, Manzano Manzano Francisco², López Fernández Elisa¹, Moratalla López Lucía¹, Romero García Pablo³, Jurado Chacón Manuel¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario Universitario de Granada, ²Servicio de UCI. Complejo Hospitalario Universitario de Granada, ³UCI. Complejo asistencial de Soria.

Introducción: Los pacientes con hemopatías malignas pueden presentar diferentes complicaciones, sobre todo infecciosas, que pueden suponer ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Históricamente la mortalidad asociado a la estancia en la UCI era alta, debido a la idiosincrasia

de dicho emplazamiento, con riesgo de sobreinfecciones por gérmenes multirresistentes y otras causas. En la actualidad, dicha realidad está cambiando, por el desarrollo de scores de riesgo y diferentes medidas que permiten una atención más precoz que redundan en una mejoría en el pronóstico de nuestros pacientes.

Objetivos: Estudio observacional retrospectivo evaluando la mortalidad en UCI de los pacientes con una patología hematológica de base que requirieron ingreso en dicha unidad en nuestro centro, la causa de su ingreso en la misma, la necesidad de ventilación mecánica, la edad al ingreso y el antecedente en estos pacientes de un trasplante de médula ósea y de EICH asociada al mismo en el período comprendido entre 2.010 y 2.015.

Métodos: En el período comprendido entre 2.010 y 2.015, un total de 90 pacientes con una hemopatía de base han requerido ingreso en UCI, siendo el 68.89% varones y el 31.11% mujeres. La edad media en el momento del ingreso en UCI fue de 53.38 años (20-83 años). 26 pacientes habían recibido un trasplante de médula ósea (21 alogénicos y 5 autólogos); 14 pacientes (15.5%) tenían enfermedad injerto contra huésped. Los diferentes diagnósticos y las causas de ingreso en UCI están reflejadas en la tabla 1.

Resultados: La media de los días de ventilación mecánica, incluyendo invasiva y no invasiva fue de 8.18 días. La media de días con requerimiento de ventilación mecánica no invasiva fue del 6.09 días. El 2.01% de los pacientes necesitaron ventilación mecánica no invasiva. El 67.78% de los pacientes fallecieron en UCI, siendo del 100% en el subgrupo de pacientes sometidos a TPH. Se ha realizado análisis multivariante para identificar factores de riesgo que aumente el riesgo de mortalidad alcanzando únicamente significación estadística el haber sido sometido a un trasplante hematopoyético alogénico, independientemente o no de la resencia de EICH.

Conclusiones: En nuestra experiencia, únicamente se ha identificado el TPH alogénico como variable relacionada con la mortalidad durante la estancia en UCI. Se requieren muestras más amplias y estudios prospectivos para definir escalas pronosticas que nos permitan definir las posibilidades del paciente ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Diátesis hemorrágica

PB-139

ANTECEDENTE FAMILIAR Y GENÉTICA: ¿SE PUEDE EVITAR LA APARICION DE INHIBIDOR?

De Cos Hohr Carmen, Yera Cobo Maria, Morán Sánchez Julia, Sevillano Ruiz-Mateos Concepción, Capote Garcia Francisco Javier, Bernal Cerezo Jesus, Paz Coll Antonio

H.U.Puerta del Mar

Introducción: El desarrollo de inhibidor es la complicación más temida de los pacientes hemofílicos, incrementando el riesgo hemorrágico y las muertes asociadas a hemorragia (42% vs 12%). 30% de pacientes con hemofilia A (HA) severa sufre esta complicación, y sólo el 3% de hemofílicos B, apareciendo durante las primeras 50 exposiciones a factor. Los principales factores relacionados con el desarrollo de inhibidor son genéticos (gravedad de la hemofilia, historia familiar y defecto molecular responsable de la hemofilia como inversión del intrón 22 y 1 y mutaciones nonsense) y adquiridos (edad de primera exposición a factor y tratamiento sustitutivo intensivo). La inmunotolerancia (ITI), es el tratamiento de elección para erradicación de inhibidor. Como profilaxis y/o tratamiento hemostático se utilizan agentes by-pass (concentrados de complejo protrombínico activado y factor VIIa recombinante (rFVIIa))

Métodos: Presentamos dos casos de hemofilia A leve (p.R2150H), abuelo y nieto, que desarrollaron inhibidor durante las primeras exposiciones a factor. Caso clínico 1: Paciente diagnosticado con 25 años de edad de HA leve (FVIIIc 10%) durante estudio de TTPA alargado, escasas complicaciones hemorrágicas tratadas con pFVIII. Con 56 años y menos de 20DE fue sometido a trasplante hepático por hepatopatía VHC, recibiendo tratamiento sustitutivo con pFVIII. En postoperatorio desarrolló

inhibidor de FVIII (título 2UB), no precisando modificar pauta, suspendiendo factor. Tratamiento inmunosupresor por trasplante Prednisona y Tracolimus, tiempo en desaparición del inhibidor 2 meses. No sangrado. Tras borramiento inhibidor, tasa de FVIIIc 66%. Falleció 5 años después por insuficiencia hepática, reactivación VHC. Caso clínico 2: Niño diagnosticado con 2 meses de HA leve (FVIIIc 6%) y enfermedad de von Willebrand asociada. Dado elevado riesgo de inhibidor, se evitó administración de concentrados de factor, tratándose complicaciones hemorrágicas leves con antifibrinolíticos y medidas locales. Con 5 años presentó hematomas cadera dch tratado con FVIII rico en FVW desarrollando inhibidor tras 10^a DE. No realizamos ITI, y utilizamos rFVIIa a demanda y como profilaxis. Ha presentado coincidiendo con título de inhibidor elevado (6 meses) hematoma gemelo medial MID, hematoma bíceps braquial MSD por venopunción, 2 quiste de Baker hemorrágico, dudoso hematoma en recto anterior derecho, hematoma gemelo interno MID. Fueron tratados con rFVIIa (100mcg/kg/ 2-4h según evolución), espaciando dosis progresivamente hasta la profilaxis (100mcg/kg/tres días/semana). Cuando inhibidor <10UB, descenso de profilaxis (100mcg/kg/2días/semana y 100mcg/kg/1día/semana) hasta supresión cuando <5UB. Desde supresión de profilaxis hace 8 meses ha presentado 2 complicaciones hemorrágicas (quiste de Baker roto, traumatismo de 2º dedo mano dch), tratadas ambulatoriamente con rFVIIa, desmopresina intranasal y antifibrinolíticos.

Conclusiones: En todo paciente hemofílico, sobre todo leve y con factores de riesgo para desarrollo de inhibidor, hay que evitar administrar concentrados de factor. Existen protocolos de profilaxis en pacientes con HA moderada-graves, desde primeros años de vida, con el fin de evitar inhibidor. Estos protocolos no se aplican a pacientes con HA leve. ITI es el tratamiento de elección en caso de pacientes con HA con inhibidor, pero la abstención es una opción en pacientes leves y sospecha de menor requerimiento de tratamiento sustitutivo. rFVIIa es efectivo utilizado tanto a demanda como de forma profiláctica. Sería de elección en este paciente, para evitar respuesta anamnésica.

Author Index

- Abad Acha Lorea 163
 Abad Lorea 43, 142
 Abáigar Alvarado María 76
 Abáigar María 66, 67, 68, 149, 180, 234, 241, 242
 Abalo Pérez Lorena 113
 Abella Eugenia 2, 12, 95, 192, 208, 223, 289, 298, 302, 369
 Abella Monreal Eugenia 103, 226
 Abraira Víctor 13
 Abreu Maria 229
 Abril Laura 98, 126, 136, 199, 207, 361
 Abril Sabater Laura 327
 Abrisqueta Pau 12, 196
 Abuín Blanco Aitor 82, 178, 363, 364
 Abuin Méndez Isabel 178
 Abuín Méndez Isabel María 363, 364
 Acosta Fleitas Cynthia 183, 246
 Afonso Hernández M^a Sandra 236
 Afonso Inmaculada 301
 Afonso Sandra 162
 Aggarwal Sanjay 27, 28
 Agirre Xabier 23
 Aguado Beatriz 299
 Aguiar Eliana 316
 Aguilar Carlos 13, 68, 77, 83, 339
 Aguilar Fabiola 73
 Aguilar Guisado Manuela 6, 133
 Aguilera Ramos Carmen 221
 Aguinaco Culebras Reyes 114
 Aguinaga Lorea 202, 348, 358
 Ahmadi Abdolah 108, 277, 371
 Aibar Sara 149
 Aijón José 46, 62
 Al-Abdulla Ruba 174
 Alaez Uson Concha 203, 357
 Alarcón Carolina 97
 Alarcón Clara 112
 Alarcón de la Lastra Catalina 45
 Alarcón Tomás Ana 202, 323
 Alba Sosa Álvaro Miguel 41
 Alberich Díaz María Pilar 304, 356
 Albert Oriol 126
 Albo Carmen 11, 17
 Albo Lopez Carmen 116
 Albo López María del Carmen 129, 283
 Albors Manuel 84, 152
 Alcobenda Miguel 9
 Aleceba Miguel 13, 29, 39, 160, 172, 191, 206, 216, 217
 Alegre Adrián 99, 228, 299
 Alegre Amor Adrián 167, 269, 294
 Alexander Neef 341
 Alfaro Ignacio 140
 Alfons Soler Joan 103
 Alfonso Pilar 292
 Algara Patrocinio 329
 Algarín Esperanza M 20
 Algarín Esperanza Macarena 25, 94
 Algarra Algarra Jesús Lorenzo 203, 311, 330
 Algarra Algarra Lorenzo 248
 Alicia C Fontela Salvador 271
 Aliño Salvador F 4
 Aliste Santos Carlos 363, 364
 Alkadi Fernandez Nayua 90, 299
 Alkadi Fernández Nayua 55, 267
 Almeida A 66
 Almeida Jorge Ana Sofia 49
 Almeida José Carlos 178, 183, 249, 308
 Almeida Julia 191
 Almeida Santos Susana 109
 Almela Rambla Salvador 97, 118, 241, 245, 247, 320, 355
 Almudena Cabero 139
 Alnajjar Khalil 265
 Alnajjar Khalil 257, 268
 Alonso Aldama Izaskun 329
 Alonso Álvarez Sara 219
 Alonso Béjar Paloma 337
 Alonso Fernández RA 244
 Alonso Fernández Rafael 23, 26
 Alonso Garcia Laura 72
 Alonso Garcia Pilar 327
 Alonso Jose M 68, 241
 Alonso José M 83
 Alonso Jose María 339
 Alonso José Maria 32
 Alonso José María 77, 234
 Alonso José-María 13
 Alonso Laura 39
 Alonso Madrigal Cristina 55, 90, 267, 295, 298, 299
 Alonso Nogues Eva 123
 Alonso Prieto Carmen M 3, 157
 Alonso Saladrigues Anna 157, 158, 163
 Alonso Sara 13, 44, 47, 119, 126, 137, 160, 206
 Alonso Vence Natalia 82, 178, 363, 364
 Alonso-Alvarez Sara 9
 Alonso-Álvarez Sara 216, 217
 Alonso-Orcajo Nieves 371
 Alonso-Pérez Verónica 76, 244
 Alvarado Fernandez Maria Dolores 107
 Alvarellos Montserrat 275, 293
 Alvarellos Outerio Monserrat 238
 Alvarez Fernández Carmen 64
 Álvarez Juárez Miguel Ángel 103
 Álvarez Laderas Isabel 7, 45, 75, 156
 Alvarez Larrán Alberto 81, 82, 84
 Álvarez Larrán Alberto 82, 188
 Alvarez Luis Carlos 112
 Álvarez Miguel Ángel 95
 Alvarez Rivas Miguel Angel 92
 Álvarez Rivas Miguel Ángel 308
 Álvarez Román María Teresa 254
 Álvarez Sánchez Ana 164, 192, 198
 Álvarez Sánchez Ana Isabel 164, 209
 Alvarez Vázquez Juan Carlos 297
 Alvarez-Argüelles Hugo 182
 Álvarez-Laderas Isabel 29
 Álvarez-Larrán A 234
 Alvarez-Larran Alberto 79
 Álvarez-Larrán Alberto 189
 Alvarez-Twose Ivan 190

- Álvarez-Twose Iván 84
 Álvaro Lorenzo Vizcaya 271
 Alves Daniela 118
 Alves Do Carmo José 118, 354
 Alves Pereira Alexandra 308
 Alves Polo Dario 238
 Amador Barciela Lourdes 112
 Amanda Núñez García 153
 Amat Martínez Paula 125
 Amat Paula 240, 340
 Amigo Lozano Mariluz 166
 Amigo Luz 146
 Amigo M^a Luz 156
 Amigo Marí Luz 69
 Amigo María-Luz 2
 Amigo ML 169, 286
 Amodio Nicola 21
 Amores Contreras Maria Gabriela 113
 Amorim Maria Luís 316
 Amunárriz Águeda Cristina 331
 Amutio Diez Elena 87, 99
 Amutio Diez Elena 307
 Amutio Elena 79
 Ana Alicia López Iglesias 57
 Ancin Arteaga Idoya Maria 185
 Anderson Kenneth C 21
 Andon Saavedra Concepcion 116
 Andón Saavedra Concepción 105
 Andrade Campos Marcio 148
 Andrade Campos Marcio M 293
 Andrade Marcio 181
 Andrade Varela Albia 368
 Andrade Xavi 49
 Andrade-Campos Marcio 9, 216, 217, 218, 292
 Andrande Maria 359
 Andres Coduras Marta 148
 Andreu Costa A 187
 Andreu Lapiedra Rafa 211
 Andreu R 66
 Andreu Rafa 159
 Andreu Rafael 69, 162
 Andreu Soriano Jordi 40
 Angomas Eduardo 292
 Angomas Jimenez Eduardo 307
 Angomás Jiménez Eduardo Benarbe 238
 Angona A 234
 Angona Anna 82, 95, 289
 Angona Figueras Anna 81
 Anguita Javier 1, 46, 48, 131, 138, 142, 143
 Anguita Mandly Eduardo 148, 235
 Anguita Velasco Javier 43, 58, 113
 Angulo Rosa Ana 185
 Antelo Beatriz 216, 217
 Antelo Caamaño M^a Luisa 331
 Antelo M^a Luisa 275
 Antequera Pedro 286
 Antonio Cruz Díaz 153
 Antunes Cláudia 333
 Anze Barrientos Grace 202
 Araguás Arasanz Carmen 114
 Aragües Pilar 82
 Araiz M 129
 Araiz Maria 121
 Aran M 66
 Araujo Carla 28
 Araújo Luís Francisco 308
 Arbelo Elisa 291
 Arbeteta Jaime 204
 Arbeteta Juanis Jaime 117, 152, 331, 341, 344
 Arbona Castaño Cristina 119
 Arbona Cristina 331
 Arcas Remedios 301
 Arcas Vega MR 333
 Arcas-Vega Remedios 162
 Arce Fernández Olga 312
 Arcos M Jose 209
 Arcos Maria Jose 146
 Ardaiz Labairu M^a Ángeles 238
 Ardaiz Maria Angeles 293
 Ardanaz María Teresa 65
 Ardanaz T 66
 Arefi Marian 180
 Arenas Alicia 83, 175
 Arenillas Leonor 208
 Ares Gomez Carmen 116
 Ares Jesús 95
 Argoitia N 129
 Argoitia Nagore 121
 Argüello Junquera Maria 132, 303, 357
 Argüello Junquera María 61, 166, 172, 257
 Argueta Christian 21
 Arguiñano Jose M^a 205
 Arguiñano Jose María 275
 Arguiñano Perez Jose María 93
 Arias Fernández Tamara 61, 132, 166, 172, 257, 303, 357, 373
 Arias Sampedro Jesus 310
 Arias Sampedro Jesús 297, 327, 352
 Arilla Maria Jesus 145
 Arilla MJ 66
 Arilla Morell Maria Jesus 65
 Arnan Montserrat 152, 159
 Arnan Sangerman Montserrat 2, 145, 327
 Arnao Herrainz Mario 211
 Arnao Mario 86
 Aróstegui Juan I 31
 Arquero Portero T 221
 Arquero Portero Teresa 365, 367
 Arqueros Martínez Víctor 192, 198
 Arranz Eva 236
 Arranz Reyes 9, 11, 72, 216, 217, 219, 226, 228
 Arranz Sáez María Reyes 227
 Arratibel Nerea 44, 63, 119, 126, 239
 Arratibel Zalacain Nerea 35
 Arratibel Nerea 47
 Arregui Pedro 294
 Arribalzaga Juaristi Karmele 365
 Arribas Gómez Ignacio 250
 Arriero Álvaro 167, 299
 Arriero García Álvaro 287, 294
 Arrizabalaga Amuchastegui Beatriz 145, 150, 185, 262
 Arrizabalaga B 66
 Arrizabalaga Beatriz 65, 260, 263
 Arrizabalaga Hodei 212
 Arrizabalaga Beatriz 53
 Arroyo Ana Belén 52
 Artaza Miñano Gonzalo 315
 Artola Teresa 212
 Asensio Antoni 218
 Askari Elham 319, 334, 365
 Atance Mireia 2, 319

- Athanasiadou Anastasia 196
 Avaria Amparo 86
 Avellaneda Molina Carmen 177
 Avendaño Alejandro 239
 Aventin Anna 2
 Avetisyan Gayane 162
 Ávila Idrovo Laura Francisca 61, 166, 172, 257, 373
 Avivar Oyonarte Cristóbal 288
 Ayala Díaz R 187, 244
 Ayala Díaz Rosa 317
 Ayala Díaz Rosa 3, 157, 346
 Ayala Díaz Rosa María 179
 Ayala Rosa 4, 5, 23, 67, 79, 83, 266
 Ayala Rosa María 175
 Ayats Blanch Júlia 327
 Aymerich Marta 328
 Azaceta Gemma 65
 Azaceta Reinares Gemma 90
 Azevedo Ana Paula 333
 Azevedo Joana 109, 265
 Aznar M^a Victoria 275
 Azurmendi Funes Maria Luisa 122, 170, 332
- Badell Isabel 39, 44
 Badell Serra Isabel 163
 Badiola Jon 28
 Baena Neus 327
 Baile González Mónica 36
 Baile Mónica 63
 Baile Mónica 47, 119, 126, 239
 Bailén Almorox Rebeca 58, 113, 153
 Bailén Rebeca 181, 236
 Bailes Marta 305
 Balague Olga 10
 Balagué Olga 8, 16, 213
 Balanzategui Ana 29, 160, 172
 Balbín Felechosa Milagros 172
 Balerdi Malcorra Amaia 87, 99
 Baliakas Panagiotis 196
 Baliu-Piqué Carola 164
 Ballarin Laliena Gemma 35
 Ballester Carmen 232
 Ballester Garcia Sandra 193
 Ballester Isabel 15, 73, 240
 Ballester Ruiz Maria del Carmen 182, 189
 Ballesteros Andres Monica 323
 Ballesteros Andrés Mónica 58
 Ballesteros Joan 3
 Ballesteros Juan 197
 Ballesteros Mónica 147, 199, 208
 Ballina Belen 91, 302, 313
 Ballina Belén 90, 108, 313, 371
 Baloglu Erkan 21
 Balsalobre Pascual 33, 42, 43, 46, 48, 113, 131, 138, 142, 173, 174
 Baltasar Patricia 199, 201, 224
 Baltasar Tello Patricia 250, 336
 Bañas M Helena 209
 Bandres Eva 205
 Bao Perez Laura 364
 Bao Pérez Laura 82, 178, 363
 Barata Badiella Anna 35
 Barba Pere 2, 15, 36, 48, 156, 165
 Barba Suñol Pere 35, 40
 Barbado González M^a Victoria 7, 45
 Barbado M Victoria 29
- Barbosa de Carvalho Nuno 93
 Barbosa Isabel 352
 Barea García María Luisa 269
 Barez A 293
 Bárez Abelardo 99, 172
 Barez García Abelardo 79, 146
 Bargay J 66
 Bargay Joan 17, 65, 159, 232, 242, 267
 Bargay Juan 102
 Baringo Teresa 219
 Barradas João 359
 Barragan Eva 4, 5
 Barragán Eva 159, 162
 Barragán González Eva 3, 157
 Barranco Edgardo 145
 Barreira Rogério 249
 Barreña Oveja Beatriz 184
 Barrenetxea Lekue Cristina 184
 Barrio Santiago 23
 Barrios Decoud Daniel 364
 Barrios Manuel 2, 160
 Barros Angueira Francisco 178
 Barros Isabel 333
 Barroso Fernández Teresa 281
 Bastida Bermejo José María 180
 Bastidas Gabriela 213
 Bastidas Mora Gabriela 72
 Bastos Juliana 316
 Bastos Marian 235
 Bastos Mariana 13, 33, 48, 208, 219
 Bastos Oreiro Mariana 43, 113
 Bastos-Oreiro Mariana 88
 Batalha Reis Ana 333
 Bataller Alex 34
 Bataller Torralba Alex 34
 Batlle Ana 219
 Batlle López Ana 151
 Batlle Massana Montserrat 123
 Batlle Montserrat 98, 126, 136, 207, 342, 361
 Batlle-López Ana 204
 Baumann Tycho 8, 10, 16, 164, 195, 213
 Bautista Carrascosa Guiomar 108, 179, 323, 352
 Bautista Guiomar 79, 355
 Bazan Sanchez Irene 364
 Beatriz Echeveste González 231
 Bejarano García Jose Antonio 45
 Bejarano García José Antonio 7, 75
 Belch Andrew 25
 Belendez Cristina 39
 Bellas Menéndez Carmen 202, 207
 Bellido Fernández Reyes 6, 37, 133
 Bello José Luis 9
 Bello López José Luis 82, 178, 363, 364
 Bello López Losé Luis 105
 Bellosillo B 234
 Bellosillo Beatriz 82, 186, 208
 Bellosillo Paricio Beatriz 81, 231
 Beltran Alvarez Pilar 295, 299
 Beltrán Álvarez Pilar 215
 Beltrán Susana 86
 Ben Azaiz Ben Lashen Randa 192, 298
 Ben Lashen Randa 95
 Ben-Yehuda Dina 27
 Benaiges Renom Celia 281
 Benavente Celina 6, 199, 264

- Benavente Celina M 355
 Bendaña Angeles 229
 Bendaña Lopez Angeles 364
 Bendaña López Angeles 178
 Bendaña López Ángeles 82, 363
 Beneit Paola 17, 199
 Beneitez David 53, 72, 263
 Beneitez Pastor David 255
 Benet Carmen 15
 Bengochea Casado Marisa 273
 Bengochea Enrique 92
 Benítez Hidalgo Olga 335
 Benito Parra Laurentino 103, 290
 Benito Rocio 15, 68, 180, 241, 244
 Benito Rocío 13, 19, 39, 68, 76, 77, 83, 149, 180, 234, 242
 Benito Sánchez Rocio 76
 Bensinger William I 27
 Bento Celeste 257, 260, 265
 Bento De Miguel Leyre 226
 Bento Leyre 42, 214, 232
 Benzo Callejo Gonzalo 113
 Berberana Fernandez de Murias Margarita 113
 Berberana Fernández de Murias Margarita 269
 Berenguer Juan 33
 Berenguer Piqueras Mercedes 102, 104, 105, 117, 122, 170, 190, 263, 279, 306, 315, 332, 343, 344, 347, 348, 349, 362
 Bergua Juan 6, 156, 165, 197, 209, 294
 Bergua Juan M 99
 Bermejo Laura 309
 Bermejo Martínez Laura 215
 Bermúdez Arancha 42, 139, 156, 165
 Bermúdez Aranzazu 2
 Bermúdez Maria del Mar 39
 Bermudez Rodriguez Arancha 123, 125
 Bermúdez Rodríguez Arancha 151
 Bermudo Guitarte Carmen 88, 90, 92, 305, 306
 Bernabé José 78
 Bernal Cerezo Jesus 375
 Bernal del Castillo Teresa 145, 166, 172
 Bernal Ricardo 245, 291
 Bernal Ruiz Ricardo 220
 Bernal Ruíz Ricardo 156
 Bernal T 66
 Bernal Teresa 2, 6, 146, 152, 156, 165, 292
 Bernardo Gutierrez Ángel 257
 Bernues Martinez Marta 322
 Berrueco Moreno Rubén 157, 158, 163
 Berruezo Salazar Maria Jose 201
 Besalduch Juan 92
 Besses C 234
 Besses Carles 82, 188, 191, 192, 298
 Besses Carlos 82, 189
 Besses Raebel Carles 81, 231
 Best Steven 121
 Bienert García Álvaro 261
 Bilbao Sieyro Cristina 82
 Bilbao-Sieyro Cristina 318
 Bilbao-Syero Cristina 158
 Biritxinaga Rodriguez Laura 272
 Bizjak A 129
 Bizjak Angelo 121, 212
 Bladé Creixenti Joan 103
 Blade Joan 92
 Bladé Joan 23, 31, 86
 Blanchard Maria Jesús 89
 Blanco Adoración 2
 Blanco Álvarez Elena 239
 Blanco Bandera Sara 119
 Blanco Belén 46, 62
 Blanco González Angela 184
 Blanco González Ángela 312
 Blanco Gonzalo 191, 196
 Blanco Laura 1, 58, 138, 143, 195
 Blanco María Laura 159, 338
 Blanco Óscar 239
 Blanco Sara 340
 Blanes Margarita 86
 Blanquer Blanquer Miguel 104, 117, 122, 170, 279, 332, 344, 347, 348, 349, 362
 Blanquer Corts Amando 248
 Blanquer Cots Amando 97, 118, 241, 320, 355
 Blas Carlos 334
 Blasco Mogorrón Adela 236
 Blat Rosa 223, 289
 Blazquez Goñi Cristina 280, 314
 Blázquez Goñi Cristina 325
 Blázquez Ríos Beatriz 184
 Blesa Lujan Sebastian 193
 Bobes Alejandro 53
 Bobes Fernandez Alejandro 101, 110, 259, 276
 Bobes Fernández Alejandro 216
 Bobes Fernandez Alejandro M 256
 Bobes Fernández Alejandro M 258, 264, 278, 355
 Bobes Fernández AM 111
 Bobillo Barela Sabela 79
 Bobillo Sabella 11
 Bodelón Gago Sheila 363
 Bohdan Nataliya 30, 52
 Bolaños Calderón Estefanía 278
 Bolaños Estefanía 264
 Boluda Blanca 4, 6
 Boluda Pascual Blanca 157
 Bonanad Boix Santiago 145
 Bonis Esther 292
 Bonis Izquierdo Esther 307
 Boque Concepción 179
 Boqué Concepción 79, 80, 82
 Boqué Genovard Concepción 58
 Borrajo Javier 46, 62
 Borrás José 267
 Borrás Josep 242
 Borràs Núria 34
 Borrego Daniel 32
 Borrero JJ 291
 Borrero Martín JJ 220
 Bosch Albareda Francesc 40
 Bosch Anna 159
 Bosch Francesc 12, 196
 Bosch Godia Rosa 197
 Bosch Mª Alba 331
 Bosch Rosa 195
 Bosó Virginia 4
 Botella García Carmen Beatriz 138
 Botón Contreras Esther 329
 Bourgeois García Monique 231
 Boya Cristiá Mª Jesús 290
 Boyle Eileen 25
 Bravo de Laguna 158, 267
 Bravo Navas Sara 76, 194

- Breña Atienza Joaquín 304, 356
Breña Joaquin 227
Breña Joaquín 305
Briones Javier 18, 48, 120, 219
Briones Meijide Javier 64
Briz Oscar 171, 174
Brunet Mauri Salut 2, 35, 145
Brunet S 66
Brunet Salut 48, 72, 159, 242
Buch Joan 179
Buda Gabriele 24
Buenasmañanas Cervantes Diana 213, 361
Bueno Cabrera José Luis 108
Bueno David 44
Bueno Jose Luis 331
Bueno Sánchez D 171
Bufi Roig Paula 253
Bule Farto Isabel 60
Buño Ismael 1, 2, 42, 46, 138, 147, 153, 171, 173, 174, 235, 236
Burgaleta Carmen 4
Burgos Leire 22
Burillo-Sanz Sergio 318
Bussaglia Petrillo Elena 338
Bustamante Ramírez Gabriela 32, 342
Bustelos Rodríguez Rosalía 269
Butta Coll Nora 254
- Caballero Ana Carolina 18, 120, 219, 324
Caballero Barrigon María Dolores 9
Caballero Barrigón María Dolores 38, 47
Caballero Barrigón María Dolores 36
Caballero Berrocal Juan Carlos 35, 65
Caballero Dolores 11, 17, 44, 115, 119, 126, 137, 206, 229, 294
Caballero Gomez Mar 158
Caballero González Abelardo 134
Caballero Gonzalo 80
Caballero JC 66
Caballero Juan Carlos 47, 66
Caballero M Dolores 9, 39, 160, 216, 217
Caballero María Dolores 18, 63
Caballero N Gonzalo 335
Caballero Navarro Gonzalo 154, 176, 369
Caballero Velázquez Teresa 161
Caballero Velázquez Teresa 37, 38, 45, 75, 156, 220, 291
Caballero-Velázquez Teresa 29, 245, 318
Caballero-Velázquez Teresa 139
Cabañas Perianes Valentín 117, 122, 170, 190, 263, 279, 315, 332, 343, 344, 347, 348, 349, 362
Cabañas-Perianes Valentin 102, 104, 105
Cabañas-Perianes Valentín 306
Cabello Ana 227, 305
Cabello Rodríguez Ana 304, 356
Cabeza Barrera María Isabel 288
Cabezas Fernández María Teresa 288
Cabezas Sandra 243
Cabezón Marta 163, 179, 199, 242
Cabezudo Pérez Elena 103
Cabral Renata 229, 329
Cabrera Carmen 209
Cabrera de Olano Virgilio 351
Cabrera José Rafael 355
Cabrera Marín José Rafael 202, 207, 251, 352
Cabrera Marín José-Rafael 59
Cabrera Marín Rafael 108, 323
Cabrera Ruiz Francisco José 335
Cabrera Virgilio 162
Cabrero Monica 119, 126
Cabrero Mónica 36, 39, 44, 47, 63, 65, 66, 137
Caceres Sara 209
Cacho Hernandez Gorka 184
Calabuig Maria Luisa 145
Calabuig Marisa 65, 73, 240, 285, 340
Calabuig Muñoz Marisa 59
Calafell Montserrat 223
Calasanz Abinzano María José 236
Calasanz Mª José 196
Calasanz María José 12
Calbacho Maria 152
Calbacho Robles María 135, 138
Calderon Cabrera Cristina 66
Calderón Cabrera Cristina 37, 139
Calderón-Cabrera Cristina 115, 280
Calero Maria Angeles 353
Calero Maria Ángeles 106
Calle Jimenez Begoña 281
Calle Primo Carmen 213, 361
Calleja Sara 108
Callejas Charavía Marta 201, 353
Callejas Charravía Marta 259
Callejas Marta 106, 145, 199
Callén Salvo Luis 55, 267
Callen Sevilla Luis 90, 299
Calvente Rubio Lourdes 157, 158, 163
Calviño Suarez Michael 310
Calviño Suárez Michael 297, 327, 352
Calvo González Xavier 145
Calvo Xavier 192, 208
Camacho Diaz Laura 81
Camacho L 234
Camacho Laura 82
Cámara Carmen 299
Cámara Rafael 17, 299
Caminos N 129
Caminos Nerea 121, 212
Camós Guijosa Mireia 157, 158, 163
Campa Daniele 24
Campana Dario 63
Campeny Andrea 145, 202, 348, 358
Campeny Najara Andrea 93
Campeny Najara Beatriz Andrea 185
Campillo Jose Antonio 105
Campillo Martín Nuria 7
Campillo Nuria Eugenia 29
Campo Elías 8, 10, 16, 213
Campo Palacio Heidy Johana 186, 201, 279, 280, 281, 282, 314, 354
Campos Alvarez Rosa 279
Campos Balea Begoña 297
Campos Rosa Mª 71
Campos-Laborie Francisco J 149
Campoy Castaño Desiree 315
Canales Albendea Miguel 9, 40, 185, 329, 336
Canales Albendea Miguel Ángel 40, 329
Canales Miguel 9, 17, 18, 63, 216, 217, 224
Canales Miguel Angel 63
Canales Miguel Ángel 17
Canals Suris Carme 281
Cañas de Dios Leticia 106, 259, 353
Cañas Leticia 53
Cancelas Perez Jose Antonio 291
Candela Isabel 250

- Canet Maldonado Marta 32, 342
 Cañigral Ferrando Guillermo 97, 118, 241, 245, 248, 320, 355
 Cañigral Ortiz Carolina 97, 118, 241, 245, 247, 320, 355
 Cañizo C 66
 Cañizo María Consuelo 38, 47
 Cannata Ortiz María Jimena 227
 Cannata-Ortiz Jimena 226, 228
 Cánovas Verónica 32
 Cantalapiedra Alberto 292
 Cantalapiedra Díez Alberto 307
 Canzian Federico 24
 Caparrós Eva 69
 Capote García Francisco Javier 375
 Capote Huelva Francisco Javier 9
 Caracuel Rocío 7, 29
 Carbajales Álvarez Monica 100
 Carbonel Diego 138
 Carbonell Diego 147, 153, 173, 235, 236
 Carbonell Félix 98
 Carbonell Félix 100, 169
 Carbonell Marina 321
 Carbonell Ramon Felix 96
 Cárdenas Díaz de Espada Jose Manuel 272
 Cardos Gómez Virginia 201, 259, 353
 Cardós Virginia 106
 Carlos Carretero 341
 Carlos Manuel Panizo Santos 231
 Carlos Marín 22
 Carmona González Magdalena 115, 280
 Carmona Itziar 95
 Carmona Zabala Itziar 103
 Carnicero Fernando 209
 Caro Narros María Rosario 94, 311
 Caro Navarro María 138
 Carpio Cecilia 229
 Carpio Martínez Nelly 60
 Carpio Nelly 61
 Carrasco Salas P 171
 Carreño Gómez-Tarragona Gonzalo 110
 Carreño Tarragona Gonzalo 260
 Carrera Sanchez Dámaso 194
 Carretero Carlos 69, 159
 Carrillo Checa Javier 35
 Carrillo Cruz Estrella 343, 345
 Carrillo Cruz Teresa 345
 Carrillo Estela 186
 Carrillo Estrella 15, 17
 Carrillo Javier 239
 Carrillo Laura 202
 Carro Arostegui Itziar 327
 Carvajal Pelaez Pilar 252
 Carvalho Catarina 257, 265, 268
 Casado Amaia 261
 Casado Díez Amaia 123, 125
 Casado Felipe 79
 Casado Luis Felipe 79
 Casado Montero Felipe 329
 Casado Montero Luis Felipe 179, 301
 Casais Cláudia 329
 Casamayor Gema 295
 Casaño Javier 146
 Casaño Sánchez Fco Javier 164
 Casanova Espinosa María 102
 Casanova María 226
 Casas-Avilés Ignacio 209
 Caseiro Armando 194
 Castelbón Fernández Francisco Javier 261
 Castellano Joan Josep 211
 Castellanos Alonso Marta 231, 250
 Castellanos Marta 83, 152
 Castilla Cristina 38
 Castilla Llorente Cristina 140
 Castilla-Llorente Cristina 133, 169
 Castillo Ana 142
 Castillo Inmaculada 86
 Castillo Rodríguez Miriam 210
 Castillo Rosa Juan Carlos 311
 Castro Beatriz Castro 284
 Castro Mafalda 229
 Castro Nerea 175
 Català Temprano Albert 157, 158, 163
 Cayoja Ajata Dolly 362
 Cea Michele 21
 Ceberio Izaskun 212
 Cebolla Jorge Javier 292
 Cecchini Carlos 277
 Cedena M Teresa 67
 Cedena María Teresa 146
 Cedena Romero María Teresa 145
 Cedena Romero María Teresa 26
 Cedena Romero Teresa 317
 Cedena Teresa 3, 23, 65
 Cejalvo María José 271
 Cejalvo María-José 86
 Celis Alvarez Mara 123, 125, 151
 Celis Mara 120, 261
 Celis Mara, Bermudez Arrancha 120
 Cerdá Seila 90, 91, 108, 302, 313, 371
 Cerdá Urbano Helia 253
 Cerezo Machado Juan José 117
 Cerezo Manchado Juan José 102, 104, 105, 122, 170, 190, 263, 279, 306, 315, 332, 344, 347, 348, 349
 Cerezo-Manchado Juan José 343
 Cervantes Francisco 78, 84
 Cervera Calvo Marta 2, 114
 Cervera Jose 67, 69
 Cervera José 4, 23, 159, 162, 196
 Cervera Jose V 67
 Cervera Marta 2
 Cervera Zamora José 3, 157
 Cerveró Antonio 169
 Cervero Carlos 145
 Cerveró Carlos 65
 CETLAM Grupo 242
 Chamorro Chamorro Pablo 370
 Champ Diana 1, 33, 42, 43, 46, 48
 Chaparro Alberto 148
 Chaparro Gil Alberto 235
 Chaves Martínez Francisco Javier 193
 Chávez Carlos 263
 Chávez Collazos María Paula 308
 Chavez Collazos Paula 93
 Chen Liang Tzu Hua 140, 166
 Chen LiangTzu-Hua 210
 Chen Weng-Min 25
 Chen-Liang Tzu H 61
 Chen-Liang Tzu Hua 15, 69
 Chic Acevedo Carolina 297, 308
 Chica Gullón Esther 103, 269
 Chicano Lavilla María 138

- Chicano Lavilla María 173, 236
 Chicano María 147, 235
 Chicano-Lavilla María 153, 236
 Chillón M Carmen 160, 172, 318
 Chillón M^a Carmen 29
 China Rodríguez Anabelle 135, 138
 Chiorazzi Nicholas 195
 Churruca Juan 33
 Churruca Sarrasqueta Juan 58
 Giardi Claudia 318
 Cibeira López Maria Teresa 103
 Cibeira M Teresa 86
 Cibeira María Teresa 31
 Cicconi Laura 318
 Cid Joan 331
 Cidoncha Borja 292
 Cidoncha Morcillo Borja 307
 Cidre Lopez Raquel 129
 Cidre López Raquel 283
 Cisneros Adela 199
 Ciudad Juana 156
 Cladera Antonia 232, 267
 Cladera Antònia 156, 165
 Cladera Serra Antonia 322
 Clapés Puig Victoria 103
 Claret Roset Rosa 281
 Clarós Miquel 208
 Claudiani Simone 79
 Clavel Pia Juana 241, 245
 Clavel Piá Juana 118
 Clavel Pía Juana 97, 247
 Clavel Pia Juana M 355
 Clavel Pia Juana Maria 320
 Claver Natàlia 327
 Clavero Sanchez Esther 314
 Clay Jennifer 121
 Clemente Irina 352
 Climent Esteller Fina 221
 Climent Fina 230
 Cobas Freire Angeles 116, 310, 327, 352
 Cobo Juana 162
 Coelho Inês 257, 265, 268
 Coimbra Susana 229
 Colado Varela Enrique 172, 262, 373
 Coll Jordà Rosa 327
 Coll Rosa 152
 Collado Nieto Rosa 2, 145
 Collado R 66
 Collado Rosa 12, 65, 96, 98, 100, 169, 196, 234
 Colom Beatriz 79
 Colomer Dolors 78, 164, 243, 328
 Colomina Maribel 327
 Colomo Lluís 208
 Colomo Saperas Lluís 231
 Colorado Araujo Mercedes 151
 Colorado Mercedes 120, 204
 ColoradoMercedes 219
 Comenge Quinquilla Carmen 252
 Company Desiree 69
 Company Desirée 159
 Conde Caballero Joaquina 307
 Conde Cena Maria-Carmen 59
 Conde Eulogio 17, 120, 140, 219, 229
 Conde García Eulogio 123, 125
 Conde García Eulogio 151
 Condori Arenas Myrna Hilda 113
 Conesa Garcia Venancio 179
 Conesa García Venancio 102
 Conesa Venancio 86
 Constaço Conceição 359
 Contento Gonzalo Alejandro 134
 Contento Gonzalo Alejandro Luis 135
 Contreras Carmen 309
 Contreras San Feliciano Teresa 191
 Contreras Sanfeliciano Teresa 94, 239, 311
 Corbacho Fabregat Carlos 60
 Corchete Luis 23
 Cordeiro Anna 211
 Cordoba Mascullano Raul 300
 Córdoba Mascuñano R 221
 Cordoba Mascuñano Raul 367
 Córdoba Mascuñano Raúl 58, 365
 Córdoba Raúl 13, 229
 Cordón Lourdes 130, 159
 Cordovilla Rosa 239
 Coria Erica 11
 Cornago Javier 228
 Cornago Navascués Javier 176, 178, 227
 Comejo Calvo Maria Elena 284, 373
 Comejo Elena 28
 Cornudella Lacasa Rosa 55, 295, 298, 299
 Coronado Mónica 17
 Corral Filomena 242
 Corral Javier 30, 71
 Corral Rocío 172
 Corral Sánchez D 171
 Corral-Mateos Alba 22
 Corrales Alejandro 83
 Correa Alonso M^a Angeles 279, 281, 354
 Correa Alonso Maria Angeles 280, 282, 314
 Correa Juan Gonzalo 80, 84
 Correa Juan-Gonzalo 78
 Cortadellas Colet Rosa 281
 Cortés Barba Susana 35
 Cortes Fernandez Maria Cristina 185
 Cortes Montserrat 179
 Cortés Sansa Montse 146
 Cortes Vidal Angela 364
 Cortés Vidal Ángela 363
 Cortesão Emilia 332
 Cortez Clemente Susan 40, 44, 185, 336
 Cortiguera M Gabriela 204
 Cortti Ferrari Maria Jose 353
 Costa Bordes Dolors 145
 Costa Dolors 12, 236, 328
 Costa Sofia 96, 98
 Costa Sofía 100, 169
 Costilla B Lissette 286
 Costilla Barriga Lissete 369
 Cotarelo Carmen 148
 Coucelo Margarida 178, 183
 Coutinho Jorge 329
 Couto Caro Carmen 240
 Criado García Ignacio 191
 Criado Ignacio 239
 Cristina Arbona Castaño 274
 Cristina Jiménez 22
 Cruz Antonio Jesús 28
 Cruz Cruz Naylen 158
 Cruz Diaz Antonio Jesús 41

- Cuello García Rebeca 168, 231
 Cuello Rebeca 149
 Cuenca Isabel 23
 Cuesta Casas M^a Ángeles 135
 Cuesta Casas Marian 134
 Cuesta Tovar Jorge 329
 Cueto-Felgueroso Cecilia 92
 Cuevas Beatriz 82
 Cuevas Palomares Laida 212
 Cuevas Ruiz Beatriz 79
 Cunha Elisabete 265
 Cunha Elisabete 257
 Cunill Monjo Vanesa 237
 Cyrille Hulin 25
- Da Silva Cabañero Beira 203, 248, 311, 325, 330, 337
 Dalmau Jaime 292
 Damas Rita 316
 Damle Rajendra 195
 Daniel Martínez Caballeira 257
 Dapena Díaz J Luis 72
 Dapena Díaz José Luis 163
 Daumal Jaime 214
 Dávalos Lucio 73, 285, 340
 David Moreno Ajona 231
 Dávila De Las Fuentes Bernabé 184
 Davila Julio 47
 Davila Valls Julio 145, 146
 Daza Pozo Sonia 329
 De Almeida Jorge Ana Sofía 140
 De Arriba de la Fuente Felipe 59
 De Arriba Felipe 21, 30, 61, 92, 133, 140, 169, 210, 286
 De Arriba Méndez Sonia 239
 De Bonis Braun C 333
 De Bonis Carolina 162, 284, 301
 De Borja García Pérez Francisco 122
 De Brabandere Cassandra 100, 370
 De Cabo Erik 9, 83, 216, 217
 De Cos Hohr Carmen 375
 De Diego Vázquez Elisa 329
 De Haro Muñoz Tomas 90
 De Haro-del Moral Francisco Javier 30
 De Juan Jiménez Inmaculada 3
 De La Banda Esmeralda 230
 De la Banda Ledrado Esmeralda 221
 De la Cámara Llanza Rafael 287
 De La Camara Rafael 125
 De la Cámara Rafael 17
 De La Cruz Fátima 18
 De la Cruz Vicente Fátima 343, 345
 De la Fuente Adolfo 17, 168, 199
 De la Fuente Félix 258, 267
 De La Fuente Gonzalo Félix 50, 51
 De La Fuente Graciani Ignacio 307
 De la Fuente Ignacio 13, 15, 77, 339
 De la Fuente Iris 179
 De la fuente-Gonzalo Felix 256, 258
 De la Fuente-Gonzalo Félix 51
 De la Hera Liébana Ana María 290
 De la Hoz Ana Belén 260
 De La Iglesia Iñigo Silvia 359
 De la Iglesia Iñigo Silvia 246
 De la Iglesia Iñigo Silvia 262
 De la Iglesia Silvia 53, 263, 267, 318, 323
 De la Morena-Barrio Maria Eugenia 71
- De La Puente Ana 277
 De la Rubia Javier 86, 271
 De la Serna Javier 199
 De Laiglesia Almudena 355
 De Laiglesia Lorenzo Almudena 108, 202, 207, 352
 De las Cuevas Torresano Carmen 287
 De las Heras Natalia 77, 83, 302, 339
 De Las Heras Natalia 91
 De las Rivas Javier 78, 149
 De Lavallade Hugues 121
 De Linares Fernandez Soledad 177
 De Matteo Beatrice 159
 De Miguel Alicia 169
 De Miguel Dunia 204
 De Miguel Jiménez Carlos 30, 108, 202, 207, 251, 323
 De Miguel Llorente Dunia 117, 152, 331, 341, 344
 De Oña Raquel 13, 17, 199
 De Pablos Romero Paloma 316, 320
 De Paz Arias Raquel 44, 179
 De Paz Raquel 79, 145
 De Pedro C 66
 De Ramón Ortiz Carmen 17, 224
 De Ramón Ortiz Carmen Julia 250
 De Ramon Sanchez Cristina 250
 De Ramón Sánchez Cristina 231, 238
 De Rueda C Beatriz 286
 De Soto Álvarez Teresa 40, 274, 336
 De Unamuno Bustos Blanca 3
 Debén Ariznavarreta Guillermo 105, 128, 363
 Debén Méndez Beatriz 105
 Del Arco Aurora 271
 Del Campo Raquel 145, 232, 267
 Del Cañizo Consuelo 39, 46, 62, 65, 69, 78, 234, 239
 Del Cañizo Fernandez-Roldan Maria Consuelo 145, 146
 Del Cañizo M Consuelo 149, 241
 Del Cañizo M^a Consuelo 68
 Del Cañizo María 22, 36, 63, 66, 162
 Del Cañizo María Consuelo 22, 36, 63, 66
 Del Orbe Barreto Rafael 150, 260
 Del Pozo María José 19
 Del Rey Mónica 66, 76, 83, 234, 242
 Del Rio Garma Julio 116
 Delgado B Pilar 286, 335
 Delgado Beltrán María Pilar 19, 77
 Delgado Beltran Pilar 176
 Delgado Beltrán Pilar 154, 369
 Delgado García Jose Antonio 21
 Delgado Julio 8, 10, 12, 16, 195, 213
 Delgado M Dolores 204
 Delgado Óscar 102
 Delgado-Beltrán María-Pilar 13
 Deltoro Natalia 43
 Delwel Ruud 235
 Déniz Marrero Isabel 183
 Desiree Company 341
 Desterro Joana 257, 265, 268
 Devereux Stephen 121
 Deybach Jean Charles 266
 Díaz Arias Jose 178
 Díaz Arias José Angel 364
 Díaz Arias José Ángel 363
 Díaz Bolívar Muñoz Ana 224
 Díaz de Diego Héctor 269
 Díaz de Heredia Cristina 39, 59
 Diaz de Heredia Rubio Cristina 72

- Díaz Gálvez Francisco Javier 231
 Díaz García Rocío 296
 Díaz Jordán Bolívar 250, 278
 Díaz Jordán Bolívar Luis 250
 Díaz Luis Gonzaga 115
 Díaz Miguel 142, 204
 Díaz Miguel Angel 43
 Díaz Miguel Ángel 142
 Díaz Morfa Miguel 117, 152, 331, 341, 344
 Díaz Morfa Miguel 17
 Díaz Pérez Miguel-Ángel 59
 Díaz Rueda Teresa 260
 Díaz Valls Miquel 32, 342
 Díaz Varela Nicolas 178
 Díaz Varela nicolás 82, 363, 364
 Díaz-Beyá Marina 16, 211
 Díaz-Gómez Maribel 301
 Díaz-Lopez Antonio 199
 Díaz-López Antonio 13
 Díaz-Martín Ana 76
 Díaz-Martín José L 171
 Díez Angulo Rosa Ana 308
 Díez Campelo M 66
 Díez Campelo Maria 145, 146
 Díez Campelo María 66, 145
 Díez Gallarreta Zuriñe 184
 Díez Jorge 46
 Díez Jose Luis 181
 Díez López Gustavo 164, 192, 198
 Díez Martín Jose Luis 43
 Díez Martín Jose Luis 174
 Díez Martín Jose Luis 236
 Díez Pastor Jorge 366
 Díez Zubia Helena 99, 150, 185
 Díez Zubía Helena 87
 Díez-Campelo Maria 68
 Díez-Campelo María 36, 65, 234
 Díez-Campelo María 68
 Díez-Campelo María 69, 149, 241
 Díez-Martín J Luis 42
 Díez-Martín José Lui 153
 Díez-Martín Jose Luis 33
 Díez-Martín José Luis 113
 Díez-Martín Jose Luis 142
 Díez-Martín Jose Luis 46, 88, 131, 147, 173, 208
 Díez-Martín José Luis 1, 48, 58, 138, 143, 235
 Díez-Pérez Adolfo 302
 Dimopoulos Meletios A 25, 27, 28
 Dios Loureiro Ana Maria 116
 Dios Loureiro Ana María 112
 Divona Mariadomenica 318
 Dlouhy Ivan 8, 10, 13, 16, 213
 Dlouhy Iván 115, 164, 328
 Do Nascimento Janilson 114
 Do Nascimento Ferreira Janilson 72, 327
 Domènech Santasusana Pere 255
 Domingo Domenech Eva 221
 Domingo Eva 18, 229, 230
 Domingo García Abel 222
 Domingo Rodríguez Esther 45
 Domingo Rodríguez Esther 156
 Domingo-Domenech Eva 17
 Domínguez Cruz Alfredo 290
 Domínguez Diana 164
 Domínguez Iglesias Francisco 370
 Domínguez Juan F 13
 Dominguez Julia 232
 Domínguez Júlia 267
 Domínguez Marta 264
 Domínguez Muñoz M Ángeles 220
 Domínguez Muñoz M^a Ángeles 107, 343, 345, 360
 Domínguez Muñoz María Ángeles 155
 Dominguez Velasco Nazaret 289, 366
 Domínguez Velasco Nazaret 54, 285, 303
 Dominguez Velazco Nazaret 107
 Domínguez-Garrido Elena 202
 Donato Eva 271
 Donato Martín Eva 118
 Donato Martín Eva M 355
 Dorado Herrero Nieves 131
 Dorado Nieves 48, 208
 Dot Bach Dolors 254
 Doubek Michael 195
 Dourdil Sahín Maria Victoria 295
 Dourdil Sahun Maria Victoria 90, 298, 299
 Dourdil Sahún Maria Victoria 55, 267
 Dourdil Sahún María Victoria 55
 Duarte Díaz Jose 236
 Duarte Marta 178, 183
 Duarte Marta Isabel 308
 Duarte Palomino Rafael 202, 207
 Duarte Palomino Rafael F 352
 Duarte Rafael 38, 355
 Ducamp Sarah 266
 Dueñas Hernando Virginia 166
 Dumontet Charles 24
 Durán Galván M^a José 75
 Durán María Antonia 84, 322
 Duran Marta 99
 Durán Nieto María Soledad 297
 Durán Nieto Soledad 9
 Durán Pastor Maria Antonia 182, 189, 262
 Durán Pastor María Antonia 237
 Durán Soledad 80
 Durie Brian 22
 Duro Millan Rafael 88, 90, 92, 305, 306
 Duro Millán Rafael 107
 Duro Rafel 245
 E Sousa Ana 239
 Elorza Izaskun 39
 Emilia Fontanes Trabazo 271
 Emilia Pardal de la Mano 57
 Encinas Cristina 1, 88, 143, 208
 Encuentra Marti Maite 221
 Ene Gabriela Simona 315, 331
 Enjuanes Anna 16
 Entrena Laura 309
 Enver Tariq 235
 Erkiaga Tellería Sara 150
 Ervin-Haynes Annetter 25
 Escalante Fernando 29, 90, 91, 99, 108, 302, 313, 371
 Escamilla Gomez Virginia 139, 152, 245
 Escamilla Gómez Virginia 64, 144, 155
 Escoda Lourdes 15, 156, 159, 163, 165, 361
 Escoda Teigell Lourdes 103, 114, 327
 Escolano Cristian 95
 Escolano Escobar Cristian 103, 290
 Escribà Garcia Laura 64
 Escribano Luis 85

- Escudero López A 171
 Escudero Vicente 180
 Escudero-Góngora Maria del Mar 182
 Espadana Ana 332
 Esperanza Lavilla Rubira 271
 Esperanza Such 341
 Espeso de Haro Manuel 212, 335, 336, 364, 366
 Espigado Ildelfonso 6
 Espigado Tocino Ildelfonso 133, 139, 152
 Espigado Tocino Ildelfonso 37
 Espigado tocino Ildelfonso 345
 Espigado Tocino Ildelfonso 343, 345
 Espín Juan Carlos 52
 Espín Salvador 30, 52
 Espinet Blanca 12, 191, 192, 196, 208, 339
 Espinosa Iñigo 219, 324
 Espinosa L Natalia 286, 335
 Espinosa Lara Natalia 154, 176, 369
 Esquirol Albert 36, 48, 120
 Esquirol Sanfeliu Albert 35, 59
 Esquivel Beatriz 162
 Esquivel Vázquez Beatriz 2
 Esteban Collado José 341
 Esteban Figuerola Ada 114
 Esteban José 159
 Estefanía Morente Constantín 153
 Estella Aguado Camino 157, 158, 163
 Esteve Jordi 159, 163, 164, 328
 Esteve Reyner Jordi 145
 Estevez Monica 199
 Estévez Mónica 17
 Estivill Camino 159
 Estrach Teresa 164, 230
 Estrada Natalia 84, 179
 Estrada Serra Meritxell 362
 Estrella Martínez Romero 271
 Etxeguren Urkixo Ianire 185
 Eugenia Abella 191
 Eugenia Fernández Mellid 271
 Eusebio Ponce Emiliana 238, 292, 307
 Expósito Reguero S 244
 Ezpeleta Itziar 275, 293
- Fabra Urdiola Marta 329
 Facon Thierry 25, 28
 Falantes González José 64, 144
 Falantes Gonzalez José Francisco 146
 Falantes González Jose Francisco 343, 345
 Falantes González José Francisco 64, 345
 Falantes Jose 133, 139, 152
 Falantes José 6
 Falcão Fátima 167
 Falero Carmen 147
 Fang Jing 290
 Feijoó Valencia Eva María 112
 Feliu Evarist 2, 98, 126, 156, 164, 165, 179, 199, 207, 242, 321
 Feliu Frasnado Evarist 2, 123, 236
 Feliu Jesus 202, 358
 Feliu Jesús 121, 348
 Feng Shibao 26, 28
 Fermand Jean Paul 25, 26
 Fernanda Martinez 341
 Fernandes Iolanda 229
 Fernandez Alfonso 152
 Fernández Álvarez Carmen R 370
 Fernandez Alvarez Ruben 370
 Fernández Avilés Francesc 38
 Fernández Bello Ihosvany 254
 Fernández Canal M Cristina 370
 Fernández Carlos 84
 Fernández Casanova L 171
 Fernández Casanova Lucía 63
 Fernández Caso Belén 287
 Fernández de la Mata Margarita 192, 198
 Fernandez de Larrea Carlos 86
 Fernández de Larrea Carlos 31, 99, 103
 Fernandez de Sevilla Alberto 221, 230
 Fernández Dolores 97
 Fernandez Escalada Noemí 236
 Fernandez Fernandez 247
 Fernández Fernández Alfonso 168, 212
 Fernandez Fernandez Esther 292
 Fernández Fernández Esther 307
 Fernández Fernández María de los Ángeles 283
 Fernández Fontecha Elena 307
 Fernandez Galán MA 293
 Fernández García PL 270
 Fernández González Almudena 100
 Fernández González Marta 145
 Fernandez Guijarro Manuela 320
 Fernández Guijarro Manuela 236, 316
 Fernandez Lago Carlos 146
 Fernández M^a Ángeles 197
 Fernandez Maqueda Cristina 117, 152, 331, 341
 Fernandez Maria de los Angeles 129
 Fernandez María José 271
 Fernández Marta 301
 Fernandez Martin Rosa 158
 Fernandez Mellid Eugenia 364
 Fernández Mellid Eugenia 352
 Fernandez Miguel 271
 Fernández Mònica 159
 Fernández Montoya Antonio 273
 Fernández Muñoz Hermógenes 314
 Fernández N 72
 Fernández Navas Miguel 316, 320
 Fernández Noemí 46, 147
 Fernández P 72
 Fernández Pascual 197
 Fernández Pedro 86
 Fernandez Poveda Elena 104, 190, 263, 306
 Fernández Poveda Elena 102, 105, 117, 122, 170, 279, 332, 343, 344, 347, 348, 349, 350, 362
 Fernandez Rodriguez Concepción 81
 Fernández Rodríguez Concepción 81
 Fernández Rodríguez Concepción 226, 231
 Fernández Román Isabel 54
 Fernández Rubén 13, 361
 Fernández-Álvarez Rubén 206
 Fernández-Avilés F 34
 Fernández-Avilés Francesc 35, 115
 Fernández-Avilés Francesc 49
 Fernández-Caballero Mariana 21, 30, 61
 Fernandez-Delgado Momparler Manuel 245, 320, 355
 Fernández-Delgado Momparler Manuel 118, 247
 Fernández-Delgado Monparler Manuel 97, 241
 Fernandez-Escalada Neomí 88
 Fernández-Escalada Noemí 153
 Fernández-Fuerte Fernando 70
 Fernández-Maqueda Cristina 204

- Fernández-Martín Rosa 6
 Fernández-Navarro Paulino 191
 Fernández-Rodríguez C 234
 Fernández-Rodríguez Concepción 82
 Fernando Ramos 148
 Ferrá Christelle 12
 Ferrà Christelle 126, 136, 207, 342
 Ferra Coll Christelle 123
 Ferrá Coll Christelle 59
 Ferraro Mariana 95, 191, 192, 289, 369
 Ferraro Mariana P 223, 369
 Ferraro Rosset Mariana 226, 231
 Ferré Bermejo Óscar 35
 Ferré Oscar 47, 239
 Ferré Óscar 39, 44, 126
 Ferreira Gisela 178, 183, 194, 265
 Ferreira Patricia 249
 Ferreira Rodolfo 194
 Ferreiro José Javier 11
 Ferrer Ana 12, 191, 196, 208
 Ferrer Blanca 73, 240
 Ferrer Chaves Carmen 177
 Ferrer G Gonzalo 335
 Ferrer Garrido Gonzalo 19, 77, 154, 176, 369
 Ferrer Gerardo 195
 Ferrer Lores Blanca 193
 Ferrer Marin Francisco 179
 Ferrer Rosa 86
 Ferrer-Garrido Gonzalo 13
 Ferrer-Marin Francisca 69
 Ferrer-Marín Francisca 78, 82
 Ferrero Diaz Sara 310
 Ferrero Díaz Sara 327, 352
 Fiallo Dolly 318, 345
 Fiallo Suárez Dolly 183, 246
 Fiallo Suárez Dolly Viviana 183
 Figueiredo João 194
 Figuera Álvarez Ángela 167
 Figuera Ángela 228
 Figuera Ángela 299
 Figueroa 96
 Figueroa Alexander 227, 305
 Figueroa Mora Rocío 372
 Figueroa Paternina Alexander 304, 356
 Filella Xavier 213
 Filgueira Silvia 242
 Fisac Herrero Rosa 94, 311
 Florensa Brichs Lourdes 255
 Florensa Lourdes 208
 Flores Mesa David 92
 Flores Mesas David 53
 Flores Sandra 139
 Flores-Montero Juan 22
 Florido Ortega Yanira 82, 243
 Florido Yanira 318
 Folarin Najeem 121
 Folgueira López M^a Dolores 337
 Foncillas García María Ángeles 346
 Foncillas Maria Angeles 338
 Fonseca Maurelle Ariana 257
 Fonseca Mourelle Ariana 132, 172, 303, 357
 Fonseca Sónia 229
 Font López Patricia 147
 Font P 66
 Font Patricia 1, 146, 153, 156, 208
 Fontanes Trabazo Emilia 310, 327, 352
 Fontcuberta Boj Jordi 253
 Fontela Salvador Alicia 352
 Forero Maribel 234
 Forero-Castro Maribel 15
 Forero-Castro Ruth Maribel 76
 Forés Cachón Rafael 108, 202, 207, 251, 352
 Forés Rafael 355
 Forjaz Lacerda João 118, 354
 Fornos Gema 280
 Försti Asta 24
 Fortes María 84
 Fortuna Manuela 109
 Fox Laura 40, 82
 Fox María Laura 36, 84
 Fraga Rodríguez Máximo Francisco 363, 364
 Francés Jorge 299
 Francisca Hernández Mohedo 153
 Francisco Ruiz Cabello 153
 Franco Sally 126
 Freiria Alberte Carmen 61
 Freitas Inês 229
 Fuentes Inmaculada 71
 Fuertes Marta 91, 313
 Fuertes Palacio Miguel Angel 90
 Fulciniti Mariateresa 21
 Funes Vera Consuelo 104, 170, 279
 Fusté Nebot Enric 281
 Gabriel António José 249
 Gaidano Gianluca 28
 Galán Sánchez-Seco Victoria 337
 Gale Carmen 223
 Galego Garcia Andrea 105, 116
 Galende Josefina 13, 19, 339
 Galeo Andrea 11
 Galindo Valeriano Marta 104, 105
 Gallardo David 159, 179
 Gallardo Giralt David 2, 327
 Gallart Blanco Miguel Angel 249, 252
 Gallego Cristina 34
 Gallur Laura 151
 Gálvez de la Villa Eva 142
 Galvez Eva 43
 Gambín María Del Carmen 30, 52
 Gaona Manuel 292
 Garayoa Mercedes 20, 25, 94
 Garção Ana 118
 García Adriana 164
 García Almudena 97
 Garcia Alonso Luis 103
 Garcia Amaia 212
 García Antoni 159, 242
 García Avila Sara 120, 123, 125
 García Avila Sara 151
 García Barcenilla Sara 254
 García Bautista Jesús Alejo 273
 García Belmonte Daniel 165
 Garcia Boyero Raimundo 245, 320
 García Boyero Raimundo 97, 118, 241, 247, 355
 García Bragado Dalmau F 293
 García Bueno María José 269, 365
 Garcia Cabrera Isabel 314
 García Cadenas Irene 35, 197
 García Calderón Clara Beatriz 75

- García Candel Faustino 117, 122, 170, 279, 315, 332, 343, 344, 347, 348, 349
- García Candel Juan José 362
- García Castellanos Jose Manuel 192, 198
- García Collía Marta 250
- García de Coca Alfonso 13, 15, 29, 32, 77, 231, 339
- García de Veas Silva Jose Luis 88, 90, 92, 305, 306
- García Delgado Regina 168
- García Diez Maria 366
- García Erce Jose Antonio 331
- García Erce José Antonio 270
- García Feria Ana 99
- García Fernández Francisco Javier 203, 248, 311, 330
- García Flor 370
- García Fortes María 212
- García Frade J 293
- García Frade Javier 292
- García Frade Luis Javier 238
- García Gala José María 61, 373
- García García Beatriz 290
- García García Sonia 281
- García Gómez Juan Carlos 337
- García Guiñón Antoni 103
- García Gutiérrez José Valentín 138
- García Gutiérrez Valentín 82, 84, 124, 135
- García Hernández Ana 122, 170
- García Hernández Ana María 306
- García Hernández Ana María 117, 343, 344, 347, 348, 349, 362
- García Hernández María del Carmen 351
- García Iglesias 247
- García Iglesias Lorena 327
- García Irene 120
- García Juan F 13
- García Juan Luis 15
- García Lario Jose Vicente 90
- García Lorenzo Juan Alberto 300
- García Lucía 232
- García Luis 126, 239
- García M 72
- García Malo Maria Dolores 210
- García Malo María Dolores 199
- García Marco José 17
- García Marco Jose Antonio 199
- García Marco José Antonio 201
- García Marta 3, 65
- García Martín Luis 47
- García Martín Luís 35
- García Martín Paloma 41, 205
- García Mateo Aránzazu 94, 311
- García Menchón Antonio 133, 286
- García Menendez-Tevar Francisco 61
- García Menéndez-Tévar Francisco 373
- García Miño Eva 297
- García Miralles Carlos 249
- García Muñoz Ricardo 222
- García Olga 13, 165, 179, 199, 206, 242, 342
- García Omar 22
- García Pallarols Francesc 35, 302
- García Pérez María José 177
- García Raimundo 197
- García Ramirez Patricia 293
- García Ramírez Patricia 238, 275
- García Regina 145
- García Roa M 111
- García Roa Maria 101, 256, 278
- García Roa María 110, 264, 276, 355
- García Roa Maria 259
- García Roa María 258
- García Rubio Inés Mª 360
- García Ruiz Juan Carlos 99
- García Ruiz Juan Carlos 87, 150
- García Ruiz María Almudena 273, 276, 277, 346
- García Sánchez Cristina 261
- García Sánchez Ricarda 102
- García Sanchis Laura 199
- García Sara 261
- García Suarez Julio 4
- García Suarez Julio 53, 353
- García Suárez Julio 17, 106
- García Torres Estefania 92, 163
- García Torres Estefanía 53, 308
- García Vela Jose Antonio 200, 224, 232
- García Vicente Ana 213
- García-Alcalá Hernández María 203, 248, 311, 325, 330
- García-Álvarez María 29, 160, 172
- García-Barberá Nuria 52
- García-Boyero Raimundo 6
- García-Boyero Raimundo 156
- García-Bragado Federico 293
- García-Cadenas Irene 36, 48
- García-Candel Faustino 190, 263
- García-Candel Faustino 102, 104, 105, 306
- García-Cosío Piqueras Mónica 319
- García-Erce Jose Antonio 50
- García-Erce José Antonio 218
- García-Frade Uria Javier 307
- García-Gaipo Lorena 204
- García-Gomez Antonio 94
- García-Gutiérrez Valentín 78, 79, 80, 346
- García-Hernández Ana Maria 263
- García-Hernández Ana María 105
- García-Hernández Ana María 190
- García-Hernández Ana María 102, 104
- García-Hernández Sonia 182
- García-Lozano Jose Raúl 318
- García-Malo Mª Dolores 21, 196
- García-Malo María Dolores 12, 61
- García-Mateo Aránzazu 29
- García-Montero Andrés 85
- García-Muñoz Ricardo 348, 358
- García-Muñoz Ricardo 121, 202
- García-Noblejas Ana 219, 226, 228
- García-Noblejas Moya Ana 227
- García-Orad Africa 260
- García-Pallarols Francesc 226
- García-Pallarols Francesc 95, 191, 216, 217, 223, 298, 369
- García-Pavía Pablo 30
- García-Ramirez Patricia 205
- García-Recio Marta 214, 232
- García-Ruiz Juan Carlos 185
- García-Ruiz Juan Carlos 260, 307
- García-Sanz Ramon 18
- García-Sanz Ramón 23
- García-Sanz Ramon 92
- García-Sanz Ramón 22, 23, 24, 29, 32, 119, 160, 172
- García-Tuñon Ignacio 244
- García-Tuñón Ignacio 76
- Garrido Ana 159
- Garrido Collado María del Pilar 346
- Garrido Collado María Pilar 277

- Garrido Maria Antònia 236
 Garrido Pilar 97, 309
 Garrido Verdolet Joan 281
 Garzon Lopez Sebastian 201
 Garzón López Sebastián 73, 296
 Garzón López Sebastián 289, 372
 Gascón Adriana 86
 Gascon Buj Adriana 245, 320
 Gascón Buj Adriana 97, 118, 241, 247, 355
 Gasior Kabat Mercedes 44, 185, 250
 Gaspar Marta 197
 Gassiot Susana 199
 Gassiot Susanna 207
 Gavin Sebastian Olga 299
 Gavín Sebastián Olga 55, 295
 Gaviña Moreno Rocio 201
 Gaya Anna 34, 72, 211
 Gaya Valls Anna 262
 Gayane Avetisyan 341
 Gayoso Cruz Jorge 43, 219
 Gayoso Jorge 1, 33, 42, 46, 48, 88, 113, 131, 138, 142, 143, 173, 174
 Geiger Hartmut 291
 Gemignani Federica 24
 Genescà Eulàlia 164
 Gich Saladich Ignasi 35
 Gil Cano Anselmo 288
 Gil Cristina 2, 6, 156, 165
 Gil Esparraga Encarnación 366
 Gil Espárraga Encarnación 116, 225, 333, 351
 Gil Fernandez Juan Jose 353
 Gil Fernández Juan José 201
 Gil García Santiago 251
 Gil Juan José 106
 Gillenwater Heidi H 26
 Gimenez Estela 125
 Giménez López María José 288
 Gimenez Mesa Eugenio 149
 Giménez Pérez Teresa 114
 Giménez Richarte Ángel 274
 Gimenez-Julvez Teresa 286
 Gimeno Brosel Maria Teresa 241, 245, 320
 Gimeno Brosel María Teresa 97, 118, 247
 Gimeno Brosel Mayte 355
 Gimeno Eva 12, 95, 191, 192, 196, 223, 289, 298, 369
 Gimeno Ramon 44
 Gimeno Vázquez Eva 226, 231
 Gine Eva 8, 10
 Giné Eva 16, 213
 Ginés Jordi 214, 232
 Giraldo Castellano Pilar 9, 181, 219
 Giraldo Pilar 29, 79, 148, 292, 293
 Gironella Mercedes 99, 102
 Gironella Mesa Merce 103
 Godoy M Ana Cristina 335
 Godoy Molias Ana Cristina 176
 Gogorza María Soledad 214
 Golbano Lopez Nuria 117, 152, 331, 341, 344
 Golbano Nuria 204
 Goldschmidt Hartmut 24, 26, 28
 Gomes Ana Paula 167
 Gomes Marília 332
 Gomes Marília 211
 Gomes Marta 316
 Gomes Paula 316
 Gómez Arbonés Javier 249, 252
 Gomez Arguelles Jose María 337
 Gómez Caballero L 270
 Gómez Casares M^a Teresa 189
 Gómez Casares María Teresa 82, 158, 183, 243, 246
 Gomez Codina Jose 211
 Gómez Correcha Karoll 116, 225, 333, 366
 Gómez Crespo M^a José 204, 295
 Gomez Crespo Maria Josefa 300
 Gómez de la Torre Ana 46, 62, 78
 Gómez De Travededo M^a Teresa 73
 Gómez Delia 267
 Gómez Espuch Joaquín 117, 122, 170, 362
 Gomez Garcia Juan Carlos 325
 Gómez García Juan Carlos 203, 248, 311, 330
 Gómez Korrecha Karoll 351
 Gomez Maria Jose 334
 Gomez Marta 145
 Gómez Montse 240, 340
 Gómez Nuñez Marta 362
 Gomez Perez Clara 99, 185
 Gómez Perez Clara 150
 Gómez Pérez Clara 87
 Gómez Pilar 17, 224
 Gómez Prieto Pilar 329
 Gomez Rodriguez M José 320
 Gomez Rojas Sandra 266
 Gómez Rojas Sandra 260, 261
 Gómez Roncero María Isabel 329
 Gomez Valle 145
 Gómez Varela María Rosario 128
 Gómez Vázquez María Jesús 269, 273
 Gómez-Casares María Teresa 80, 317, 345
 Gómez-Codina José 229
 Gómez-Llonin Andrea 191
 Gómez-Toboso Dolores 32
 Gomis Horcajadas Laura 252
 Gonçalves Cristina 329
 González Aida 202
 González Aída 348, 358
 González Alba 302
 González Ana 18, 264, 355
 González Ana Pilar 18
 Gonzalez Ataulfo 101, 110
 González Ataulfo 263
 Gonzalez Ataulfo Gonzalez 323
 González Barca Eva 361
 González Barca Eva Maria 221
 Gonzalez Bernardo 145, 284
 González Bernardo 162, 301
 González Blanca 8, 10
 Gonzalez Briones Sara 68
 González Campo Jose 133
 Gonzalez Campos José 144
 González Campos Jose 139, 152
 González Campos José 6, 155, 156, 165, 343, 345
 González Carrasco Ivanna 187
 González de la Calle Verónica 126
 Gonzalez de Villambrosia Sonia 151
 González de Villambrosia Sonia 9, 13, 219
 González de Villambrosia Sonia 216, 217
 Gonzalez Elena 142
 González Elena 181, 267
 González Esther 99
 González F Ataulfo 264, 355
 González F Ataulfo 51

- González Fernández Antonio 366
 González Fernández Ataulfo 259
 González Fernández Fernando Ataulfo 50, 51, 216
 Gonzalez Fernando A 256
 González Fernando A 258, 278
 González García Consuelo 344, 347, 348, 349, 350
 González García M Esther 100
 González Gascón 199, 339
 González Gaya Cristina 60
 González Gloria 301
 Gonzalez Granada Ignacio 266
 Gonzalez Hector 227
 González Héctor 305
 Gonzalez Huerta Ana Julia 132
 González Huerta Ana Julia 61, 127, 128
 Gonzalez Hurtado Jose Antonio 145
 González Marcos 9, 13, 19, 29, 77, 119, 191, 196, 216, 217, 318, 339
 González Martín Jesús María 82
 González Martínez B 171
 González Martínez Teresa 2, 178, 236
 González Medina Jose 260
 González Medina José 266, 346
 González Méndez Héctor 304, 356
 Gonzalez Muñoz Soledad 132, 357
 González Muñoz Soledad 61, 127, 128
 González Pablo 28
 Gonzalez Paola 313
 González Paola 371
 González Pedro 288, 309
 Gonzalez Perez Marta Sonia 116, 364
 González Pérez Marta Sonia 82, 363
 Gonzalez Pérez Sonia 178
 González Pinedo Leslie 183, 246
 González Porras José Ramón 78, 180
 González Rodríguez 105, 247
 Gonzalez Rodríguez Ana Pilar 132
 González Rodríguez Ana Pilar 61, 100, 127, 128
 González Rodríguez Carlos 183
 González Rodríguez María Reyes 105
 Gonzalez Rodríguez Victoria Paz 331
 Gonzalez Ruano Jose 366
 González Salinas AM 111
 Gonzalez Salinas Ana 110, 256, 259, 276, 278
 González Salinas Ana 216, 258
 Gonzalez Salinas Ana María 101, 110, 276
 González Salinas Ana María 216
 González San Miguel Jose David 243
 Gonzalez Sierra Pedro Antonio 284
 González Sierra Pedro Antonio 284, 373, 374
 González Teresa 12
 Gonzalez Toledo Gabriel 187
 González Tomás 32
 Gonzalez Vallejo Ínes 308
 González Verónica 38
 Gonzalez Vicent Marta 43
 Gonzalez Yolanda 92
 González Yolanda 99
 González-Arias Elena 58, 88, 143, 208
 Gonzalez-Barca Eva 230
 González-Barca Eva 17, 206
 González-Briones Sara 15
 González-Brito Gloria 182, 186, 345
 Gonzalez-Campos José 2
 González-Campos José 156
 González-Carrasco Ivanna 186
 González-Conejero Rocío 52
 González-Díaz Marcos 160, 172
 Gonzalez-Farré Blanca 211
 González-García Esther 206
 González-García Paloma 301
 González-Gascón y Marín Isabel 77, 338
 González-González Bernardo Javier 162
 González-González BJ 333
 González-Huerta Ana Julia 229
 González-López Esther 30
 González-López Tomás 29
 González-Lopez Tomás José 226
 González-Méndez Héctor 345
 González-Méndez Lorena 20, 25, 94
 González-Naranjo Pedro 29
 González-Pardo Miriam 299
 González-Porras José R 83
 González-Toledo Gabriel 186
 González-Vicent Marta 39, 142
 Goranova-Marinova Vesselina 27, 28
 Gorlatov Sergey 195
 Gorrochategui Julián 197
 Goterris Rosa 340
 Goterris Vicedo Rosa 119
 Gouya Laurent 266
 Goyanes Martín Isabel 336
 Goyanes Martín María Isabel 40, 329
 Grab Anna 21
 Granada Font Isabel 2, 236
 Granada Isabel 2, 164, 199, 321
 Grande Carlos 15, 17
 Grande García Carlos 11, 320
 Grande Marta 136, 229, 305
 Granell Gorrochategui Miquel 103, 197
 Granell Miquel 92
 Granja Torrecillas Silvia María 287
 Grau Javier 2, 98, 196, 206, 242, 321
 Gredilla Zubiria Iñigo Francisco 261
 Grifols Ronda Joan-Ramón 123
 Grimaldi Francesco 121
 Grimes Leighton H 291
 Gros Blanca 102
 Guardia Ramon 163
 Guàrdia Ramon 156, 165
 Guàrdia Ramón 242
 Guàrdia, Ramon 2
 Gude Sampedro Francisco 364
 Guerra José Maria 267
 Guerrero Carmen M 244
 Guerrero Fernández L 187
 Guerrero Fernandez Lucia 100
 Guerrero Fernandez Lucía 370
 Güerri Roberto 302
 Guijarro Francisca 86, 115
 Guijo González Pedro 288
 Guijorro González-Conde María 258
 Guilherme Raquel 211
 Guillen Garcia Helga 341
 Guillén Helga 204
 Guillermo Martín-Núñez 57
 Guillermo Sanz 341
 Guimarães José Eduardo 316
 Guinea De Castro Jose Maria 308
 Guinot María 86
 Guinot Marta 15

- Guinot Segarra Marta 60, 61, 211
 Guiu Anfruns Joaquina 249
 Gulla Annamaria 21
 Guo Shien 25
 Gupta Rajeev 235
 Gutierrez Antonio 18, 199, 232
 Gutiérrez Antonio 13, 17, 214
 Gutiérrez Bassini Gabriela 255
 Gutierrez Garcia Antonio 9
 Gutiérrez García Antonio 189, 226
 Gutiérrez García Antonio Manuel 189
 Gutiérrez Gonzalo 38, 115
 Gutiérrez Isabel 106
 Gutierrez Jomarrón Isabel 259, 353
 Gutiérrez Jomarrón Isabel 53, 201
 Gutiérrez Lorena 301
 Gutierrez Maria Laura 85
 Gutierrez Mariscal Francisco 92, 290
 Gutiérrez Mariscal Francisco Miguel 53
 Gutiérrez Moreta Vanesa 180
 Gutiérrez Norma 20, 23, 25, 29, 32, 119, 172
 Gutierrez Norma C 92
 Gutiérrez Norma C 20, 23, 25, 32, 172
 Gutierrez Pérez Oliver 307
 Gutierrez Vanesa 23
 Gutiérrez-García G 34
 Gutiérrez-García Gonzalo 35, 49
 Gutiérrez-Herrero Sara 244
 Gutiérrez-Murillo Lorena 182
- Hae Tha Mya 239
 Hájek Roman 26, 27, 28
 Heiniger Ana Isabel 160
 Heiniger Mazo Ana Isabel 134, 323
 Heiniguer Mazo Ana Isabel 135
 Hemminki Kari 24
 Heras Cecilia 338, 339
 Heras Fernando Inmaculada 166
 Heras Inmaculada 38, 42, 61, 133, 140, 169, 286
 Heredia González Angeles 281
 Hermida Gerardo 32, 160
 Hermosilla M Mar 358
 Hermosín Lourdes 149
 Hemosin Ramos Lourdes 186
 Hermosín Ramos Lourdes 279, 325
 Hernández-Rivas Jesús-María 156
 Hernandez Boluda Juan Carlos 84
 Hernández Boluda Juan Carlos 119, 188, 189
 Hernández Díaz Paola 156
 Hernández Francisca 97
 Hernández García Guiomar 106
 Hernández García Miguel T 11, 187, 368
 Hernandez Hernandez Jose Julio 185
 Hernández Isabel 299
 Hernández Jesús María 234
 Hernández Jose Ángel 17, 339
 Hernández José Ángel 12, 13, 19, 338
 Hernandez Jose Mariano 92
 Hernández Maraver Dolores 274
 Hernández María 68
 Hernandez Maria Angeles 244
 Hernández Martín José Mariano 94, 311
 Hernández Miguel T 70
 Hernandez Miguel Teodoro 92
 Hernández Miguel-Teodoro 284, 301
 Hernández Miguel-Teodoro Hernández 284
 Hernández Mohedo Francisca 276, 277, 346
 Hernández Moreno Ana Lilia 254
 Hernández Nieto Luis 187
 Hernandez Patricia 227
 Hernández Patricia 305
 Hernández Pérez Patricia 304, 356
 Hernandez Pilar 4
 Hernández Rivas Jesus M 180
 Hernández Rivas Jesús María 19, 66, 78, 165, 338, 339
 Hernández Ruiz Belén 213
 Hernández Ruíz Belén 361
 Hernández Sánchez Jesús 19, 66
 Hernández Sánchez Jesus M 180
 Hernández Sánchez Jesús María 19
 Hernández Sanchez María 339
 Hernández Sánchez María 19, 338
 Hernández Vazquez Laura 184
 Hernández Vidaña María Adoración 273
 Hernandez-Boluda Juan Carlos 36
 Hernández-Boluda Juan Carlos 80, 82
 Hernández-Galilea Emiliano 46, 62
 Hernández-García Miguel Teodoro 162, 182, 186, 345
 Hernández-García MT 333
 Hernández-García Susana 20, 25, 94
 Hernández-Nieto Luis 182, 186
 Hernández-Rivas Jesús M 39, 67, 83, 149, 244
 Hernández-Rivas Jesús M^a 196
 Hernández-Rivas Jesús María 15, 68, 76, 234
 Hernandez-Rivas Jesus-Maria 68
 Hernández-Rivas Jesús-María 2, 13, 76, 77, 180, 241, 242
 Hernández-Rivas José Ángel 165
 Hernández-Ruano Montserrat 172
 Hernández-Sanchez Jesus M 68
 Hernández-Sánchez Jesus M 241
 Hernández-Sánchez Jesús M 39, 83, 180, 242
 Hernández-Sánchez Jesús María 15, 68, 76, 234
 Hernández-Sánchez María 13, 76, 77, 234, 244
 Hernando A 34
 Hernando Adela 34
 Hernando de Larramendi Carmen 93
 Hernani Rafa 159
 Hernani Rafael 69
 Hernanz Nuria 227, 305
 Hernánz Nuria 345
 Hernanz Soler Nuria 304, 356
 Herráez Albendea María del Mar 350
 Herráez Balanzat Inés 182
 Herráez Elisa 171
 Herraéz García Maria Regina 149
 Herráez Rodríguez Susana 184
 Herreo Martin Sonia 344
 Herrera Juan Carlos 73
 Herrera M Ascensión 291
 Herrera M Pilar 358
 Herrera Pilar 4, 6, 42, 197
 Herrera Puente Pilar 124, 135, 138
 Herrero Ana Belén 20
 Herrero Elena 130
 Herrero María José 4
 Herrero Martin Sonia 117, 152, 331, 341
 Herrero Sánchez Carmen 238
 Herrero Sonia 204
 Herruzo Delgado Beatriz 54, 107, 285, 366
 Hervás David 4

- Hidalgo Casado Francisco 7
 Hielscher Thomas 24
 Hong Azueg 6
 Hose Dirk 21
 Hoyos Montserrat 159
 Huarte L Rafael 286
 Humala Barbier Karem 40, 329
 Humala Karen 42
 Hundemer Michael 21
 Hunt Alesia 121
 Hurtado Ana Maria 210
 Hurtado Ana María 66, 140
 Hurtado López Ana María 69
- Iaccarino Licia 318
 Ibañez A 293
 Ibañez Camacho Fernanda 102, 104, 105, 306
 Ibañez Company Mariam 3
 Ibañez Company Mariam 157
 Ibañez Fatima 209
 Ibañez Francisco 86
 Ibañez Mariam 69
 Ibañez Mariam 159, 162
 Ibarra Fontán Adelaida 272
 Ibarra Gladys 207, 361
 Ibarra M Mayumi 355
 Ibarra Mayumi 264
 Ibarra Morales María Mayumi 101, 276
 Ibarra Morales Mariana M 256, 258, 278
 Ibarra Morales Mariana Mayumi 259
 Ibarra Morales Mayumi 110, 216
 Ibarra Nataly 84
 Iglesias Álvarez Eva 56
 Iglesias Alzueta Julio 237
 Iglesias Dominguez Laura 129
 Iglesias Perez Ana 185
 Iglesias Rebeca 17, 199
 Infante María 338
 Infante María Stefania 9
 Infante María Stefania 216, 217
 Iniesta Lopez-Matencio Pastora 166
 Iniesta Martínez Francisca 38, 122
 Iniesta Pastora 61, 133, 140, 169, 286
 Íñigo Rodríguez Belen 99
 Inmaculada Rapado 22
 Insunza Andres 145
 Insunza Andrés 120, 204, 219
 Insunza Gaminde Andres 151
 Insunza Garminde Andres 123
 Intxausti Arregi Ana María 184
 Iraheta Sandra 301
 Irún Pilar 181
 Irún Pilar Ballesteros Inmaculada 292
 Isabel Ballester 285
 Isabel Cuenca 22
 Isidro Isabel 23, 149
 Iskander Karim 26, 28
 Isola Ignacio 49, 86
 Isusi Gorbea Paloma 184
 Ivars David 234
 Ivars Santacreu David 236
 Izaskun Alvarez Elorza 72
 Izuzquiza Ernandez Macarena 299
 Izuzquiza Fernandez Macarena 90, 298
 Izuzquiza Fernández Macarena 55, 267, 295
- J Vangsted Annette 24
 Jaddi Hind 73
 Jahangosha Nura 203
 Jaime Gallego Pérez De Larraya 231
 Jakubowiak Andrzej J 27
 Jamroziak Krzysztof 24
 Janusz Kamila 66, 76, 234, 242
 Jara-Acevedo María 84
 Jarilla Fernández María del Castillo 350
 Jarque Isidro 11, 17, 86, 102, 199
 Jarque Ramos Isidro 211, 262
 Jáuregui-Amezaga Aranzazu 140
 Javier Gonzalez Karla 96
 Javier Karla 98, 100, 169
 Jerez Andrés 15, 24, 61, 69, 140
 Jerez Cayuela Andrés 210
 Jesús Antonio Arias Sampedro 271
 Jesús San Miguel 22
 Jim Heather SL 35
 Jiménez Ana 9
 Jiménez Bárcenas Reyes 107, 360
 Jimenez Bravo de Laguna Santiago 158
 Jiménez Burgos Francisco 350
 Jiménez Cristina 23, 29, 160, 172
 Jiménez Del Moral Mercedes 360
 Jimenez del Valle J Ramón 289
 Jimenez Garcia Maria Teresa 250
 Jiménez Jiménez Juana 93
 Jimenez León Reyes 262
 Jiménez Lorenzo Maria-José 59
 Jiménez Lorenzo María-José 123
 Jiménez M^a José 242
 Jiménez Madrona Luis 303
 Jimenez Maria Jose 145
 Jiménez Maria José 126
 Jiménez Maria-José 136
 Jiménez María-José 342
 Jiménez Maroto Paloma 251
 Jimenez Pichardo Lucia 201
 Jiménez Raquel 86
 Jiménez Romero Orlando 56
 Jimenez Santiago 197
 Jiménez Santiago 42, 127, 132, 267
 Jiménez Segura Raquel 103
 Jiménez Ubieto Ana 11, 226
 Jimenez Velasco Antonio 160
 Jiménez Velasco Antonio 162
 Jiménez Ventura Irene 307
 Jimenez Yuste Victor 44
 Jiménez Yuste Victor 185
 Jiménez Yuste Víctor 224, 254, 274, 329, 336
 Jimenez-Barral Elena 167
 Jiménez-Paiz Mercedes 120
 Jimenez-Velasco Antonio 79, 80
 Jiménez-Velasco Antonio 78
 Jiménez-Yuste Víctor 17, 294
 Joan Bladé 22
 Joana Oliveira 348
 Joaquín Martínez-Lopez 22
 Joaquín Sánchez 163
 Johansson Erik 95
 Jorge del Val Lorena 202, 348, 358
 Jorge S 34
 Jorge Sofía 34
 José Antonio González Hurtado 57

- Jose Cervera 22
 José Cervera 341
 José Eduardo Guimarães 348
 José María Moraleda 11
 Josep María 17, 255
 Joshua Douglas 28
 Jou Turallas 255
 Jou Turallas Josep Maria 255
 Juan Buenestado García Maglio Laura 249
 Juan García Patricia 325
 Juan García Patricia 248
 Juan José Rifón 231
 Juan Marco M^a Luz 168
 Juan María Luz 271
 Juan-José Lahuerta 22
 Juárez Salcedo Luis Miguel 353
 Julià Arenas Marta 32, 342
 Juncà Jordi 98, 126, 164, 199, 321
 Junca Piera Jordi 123
 Juncal Clara 118
 Juncos Tobarra M^a Ángeles 325
 Juncos Tobarra María De Los Ángeles 248
 Jurado Chacón Manuel 24, 205, 273, 276, 277, 284, 285, 346, 373, 374
 Jurado del Campo Marisa 269
 Jurado Manuel 28, 97, 310
 Jurczyszyn Artur 24
 Justo Sanz Raúl 254
- Ka Ivan 27
 Kalina Tomas 239
 Kannengiesser Caroline 266
 Karinini Ferreira 334
 Kelleher Nicolas 218
 Kerguelen Ana 82, 84, 188, 189
 Kerguelen Fuentes Ana 185
 Kestler Gonzalez Krysta 107
 Kestler González Krysta 54, 285
 Kestler Krysta 88, 90, 92, 305, 306
 Kienzler Anne-Kathrin 239
 Kim Kihyun 25
 Knight Asorey Teresa 291
 Knight Teresa 343, 345
 Knop Stefan 26
 Knöpfel Nicole 182
 Koehler Mariana 257
 Kotaskova Jana 195
 Krsnik Castello Isabel 323, 352
 Krsnik Castelló Isabel 30
 Krsnik Isabel 38, 355
 Kukreti Vishal 27
 Kumar Sachin 290
 Kwon Mi 1, 33, 42, 43, 46, 48, 88, 113, 131, 138, 142, 173, 174
- Labaddia Francesca 348
 Labbadia Francesca 117, 122, 170, 279, 332, 344, 347, 348, 349, 362
 Labrador Gómez Jorge 35
 Labrador Jorge 13, 32, 83, 137, 160, 234
 Labrador Mateo María 240
 Lacalle A Laura 286, 335
 Lacalle Aicua Laura 154, 176, 369
 Lado Cives Tamara 231
 Lafuente Ana 17
 Lafuente Elisabeth 289
 Lafuente Guijosa Ana Paz 337
 Lahuerta Juan J 99
- Lahuerta Juan Jose 23, 92
 Lahuerta Juan José 23
 Lahuerta Palacio Juan Jose 316
 Lahuerta Palacios JJ 320
 Lahuerta Palacios Juan José 11, 26, 63
 Laiglesia Almudena 42
 Lakhwani Sunil 70, 162, 182, 186, 187, 284, 301, 368
 Lakshmi Bandi Rajya 21
 Lamelas Regina 167
 Lancharro Anchel Aima 97, 118, 241, 245, 247, 320, 355
 Landeta Callejo Elena 87, 99, 185, 307
 Landi Stefano 24
 Larrayoz María José 2
 Larrea González Luis Roberto 274
 Lassaletta Atienza Álvaro 163
 Latorre González A 187
 Latorre González Alejandra 273
 Lau Catarina 229
 Lauber J 234
 Laura Rosiñol 22
 Lavilla Esperanza 2, 72, 165, 197
 Lavilla Rubira Esperanza 116, 262, 297, 310, 327, 352
 Lavilla Rubira Maria Esperanza 58
 Lavorgna Serena 318
 Leal Martínez Irene 184, 312
 Leal Pereira Carla 118, 354
 Leander Magdalena 229
 Lefèvre Cinira 301
 Legarda Mario 271
 Leivas Aldea Alejandra 63
 Lemes Angelina 152, 263, 317, 323
 Lemes Castellano Angelina 183, 246
 Lemos Sónia 109
 Lénia Jorge 194
 Leon Ana 227
 León Antonio 305
 León Carretero Susana 6, 37, 133
 León Javier 204
 León Mendoza Antonio 304, 356
 Leonor Senent 341
 Lerma Verdejo Ana 108, 207, 251, 323
 Leturia Maria 212
 Lievano Segundo Paola 218
 Lima Fernando 167
 Lima Margarida 229
 Limão Luisa 333
 Linares Alberich Mònica 327
 Linares Garcia Mariano 96
 Linares Latorre Dolores 118, 245
 Linares Latorre M^a Dolores 320
 Linares Latorre Maria Dolores 146, 355
 Linares Latorre María Dolores 97, 241, 247
 Linares M Dolores 292
 Linares Maria 3, 5, 21
 Linares María 175
 Linares Mariano 98, 100, 169
 Linares Mónica 207, 361
 Linares Mònica 98, 126, 136, 199
 Lipp Susanne 21
 Lis Chulvi Maria José 193
 Llamas Pilar 309, 319
 Llamas Poyato M^o Jose 209
 Llamas Sillero María Pilar 365
 Llamas Sillero P 221
 Llamas Sillero Pilar 204, 215, 295, 300, 334, 367

- Llanos Jiménez Lucía 365
 Llop García Marta 3, 157
 Llop Marta 4, 5, 159, 162
 Llopis Díaz M^a Antonia 56
 Llopis Maria-Antònia 321
 Llorente de Jesus Regina 357
 Llorente de Jesús Regina 257
 Llorente Gonzalez Laura 352
 Llorente González Laura 30, 108, 207, 251, 323
 Lo Riso Laura 189, 237, 262
 Lo-Coco Francesco 318
 Lobeira Rocío 120
 Lobo Carmen 212
 Lobo Samper F 221
 Lobo Samper Francisco 365, 367
 Longarón R 234
 Longarón Raquel 82
 Longarón Rozalen Raquel 81
 Lopes Mariana 316
 Lopes Marta Sofia 329
 Lopez Alvarez Carmen 295
 López Andrade Bernardo 182, 237
 López Andrés 13, 226
 López Antonio 13, 84
 Lopez Aurelio 99
 López Aurelio 6, 86, 165
 López Banacloche Cecilia 315
 López Berrio Antonio 273
 López Cadenas F 66
 López Corral Lucía 36, 38, 47, 63, 137
 López de Frutos Laura 292
 López De La Fuente Meritxell 32, 342
 Lopez de la Guia Ana 92
 López de la Guía Ana 17, 224, 329
 López Félix 66, 239
 López Fernandez 247
 López Fernández Elisa 284, 285, 373, 374
 López Fernández María Fernanda 105
 López Fernández María Fernanda 128, 181
 López García V 270
 Lopez Garrido Pilar 177
 López Godino Oriana 38, 44, 47, 137, 140
 Lopez Godino Oriana Jimena 166
 Lopez Gonzalez Lucia 310
 López González Lucía 297, 327, 352
 López González Sandra 135, 138, 200, 373
 López Granados Eduardo 239
 López Guillermo Armando 11
 Lopez Guillermo Armando 230
 López Irene 121
 López Jaime Francisco José 82, 363, 364
 Lopez Javier 125
 López Javier 17, 18, 207, 229
 López Jezabel 127, 132
 López Jiménez Francisco Javier 89, 200, 224, 232, 373
 López Jiménez Javier 11, 124, 135, 138
 López Joan 103
 López Lorenzo JL 221
 Lopez Lorenzo Jose Luis 204, 367
 López Lorenzo José Luis 334, 365
 López Lourdes 9, 216, 217
 López Lucía 59, 115, 373
 Lopez Maria 98
 López Maria 103, 169
 López María 100
 López María José 136, 305
 Lopez Morales Miguel 314
 López Olaizola M 129
 López Oreja I 129
 Lopez Oreja Irene 212
 López Paloma 214
 López Parra Miriam 47, 63
 Lopez Pavia Maria 96, 146
 López Pereira Brenda 120
 López Pérez E 270
 Lopez Rubio Montserrat 72, 259, 353
 López Rubio Montserrat 53, 106, 201, 262, 263
 Lopez Sandra 292
 Lopez Silvia 152
 López Silvia 162
 Lopez Velez Maria del Señor 90, 305, 306
 López Viaplana Laia 327
 Lopez Villar Olga 47
 López Villar Olga 63, 78
 López- Duarte Mónica 151
 López-Andrade Bernardo 189
 Lopez-Andrés Natividad 136
 Lopez-Anglada Lucia 92
 López-Cadenas Félix 35, 44, 47, 65, 83, 126
 López-Corral Lucia 126
 López-Corral Lucía 39, 42, 44, 119
 López-Duarte Monica 120
 López-Fernández Elisa 309
 López-Godino Oriana 35, 39, 61, 119, 126, 133, 169, 286
 López-Gómez Luis 219
 López-González Sandra 252
 Lopez-Guerra Monica 243
 López-Guillermo Armando 8, 9, 10, 13, 16, 17, 213, 216, 217
 López-Iglesias Ana Alicia 20, 25, 94
 López-Jiménez Francisco Javier 250, 252
 López-Jiménez Javier 294
 López-Lucas Maria Dolores 105
 López-Lucas María Dolores 104
 López-Pérez Estefanía 35
 López-Quiñones Pimentel Ana Rosa 250
 López-Urrutia Antonio 307
 Lorente Aznar Teófilo 50
 Lorente De Uña Soraya 160, 336
 Lorente Pablo 86
 Lorenzo Gimenez Susana 337
 Lorenzo Hernández Yaxiraxi 304, 356
 Lorenzo Jambrina Alicia 287
 Lorenzo José Ignacio 130
 Lorenzo Pérez 128, 247
 Lorenzo Perez Marcos 125
 Lorenzo Pérez Marcos 128
 Lorenzo Vizcaya Alvaro 297, 310, 327
 Lorenzo Vizcaya Álvaro 352
 Lorenzo Yaxiraxi 227, 305
 Lorza Gil Leyre 261
 Losa Maroto Azucena 207, 251, 352
 Losa Maroto María Azucena 323
 Losada Fernandez Ignacio 246
 Losada Fernández Ignacio 200
 Lourenço Fernanda 118, 354
 Loyola Holgado Inés 112
 Loza Aguirre Jesus 308
 Lozano Elisa 174
 Lozano Maria Luisa 61, 71, 140
 Lozano María Luisa 169

- Luaña Armando 72
 Lucía López González 271
 Ludwig Heinz 26, 27, 28
 Luengo Gil Ginés 69
 Luís Sonia 289
 Lumbreras Eva 13, 15, 39, 66, 68, 69, 149, 180, 241, 242
 Lumbreras González Eva 76
 Luna Irene 98, 100, 169
 Luño Elisa 12, 65, 145, 196
 Luño Fernández Elisa 145
 Lupiañez Muñoz Carmen Belén 24
 Luscieti Sara 266
 Luts Iryna 53, 106, 201, 259, 353
 Luz Ena 268
 Luzardo Henriquez Hugo 158
 Luzardo Henríquez Hugo 243, 246
- M Olmos Pablo 1
 Machado Patricia 301
 Macías Blanco Carlos 360
 Macías Rocío IR 171, 174
 Madero Luis 142
 Madrigal Toscano M^a Dolores 73
 Madrigal Toscano María Dolores 289, 296, 372
 Madueño-Alonso A 333
 Madureira Brenda 167
 Magalhães Maia Tabita 257, 265, 268
 Maglio Laura 249, 252
 Magnano Laura 8, 9, 10, 11, 16, 213, 216, 217, 328
 Magro Elena 106
 Magro Mazo Elena 201, 259, 353
 Mahillo Fernández Ignacio 365
 Maiques José María 369
 Maisnar Vladimír 27
 Malatesta Roberta 157, 158, 163
 Mallo Mar 163
 Maluquer Artigal Clara 327
 Maluquer Clara 98, 126, 136, 199, 207, 361
 Malwina Trzeciak 231
 Manceau Hana 266
 Mansilla Puerta Cristina 238
 Manso Mercado José Félix 203
 Manuel Jurado Chacón 153
 Manzanares María 11
 Manzano Manzano Francisco 374
 Marcé Silvia 164, 242
 Marcé Sílvia 199
 Marchante Inmaculada 152
 Marcheco Pupo Eriel Alexis 273
 Marco Betés Víctor 145
 Marco Buades Josefa 145
 Marco de Lucas Fernando 184, 312
 Marco Josefa 271
 Marco Pascual 162
 Marcos Antonio 44
 Marcos-Jubilar María 372
 Marcus Robert 121
 Mardones Martínez Lorena 269
 Marí Jiménez Pilar 164, 192, 198
 María Ángeles Cobas Freire 271
 María Angeles Fernández Galán 57
 María Jesús Regueiro Burgo 271
 María José Ares Aldariz 271
 María José Sánchez Sánchez 271
 María José Soares 348
- Maria Luís Amorim 348
 María Marcos Jubilar 231
 María-Victoria Mateos 22
 Mariam Ibáñez 341
 Mariana Lopes 348
 Marín Alejandro 227
 Marín Carlos 23
 Marín Isabel 199
 Marín Isabel 339
 Marín José JG 171, 174
 Marín Karen 338
 Marín Luis 29, 172
 Marín Luis Alberto 29
 Marín Pedro 140
 Marín Saucedo Alejandro 305
 Marín Saucedo Alejandro 304, 356
 Marínez Antonio 8
 Marini Carolina 316
 Marini Sandra 332
 Marquet Juan 292
 Marquet Palomanes Juan 135, 138, 200, 373
 Marquet-Palomanes Juan 252
 Márquez Francisco 291
 Márquez Malaver Francisco 139, 152
 Márquez Malaver Francisco José 6, 37, 133, 155, 345
 Márquez Matito Ana M^a 156
 Márquez Navarro José Antonio 9, 184
 Marrero Carmen 11, 227, 305
 Marrero Santos Carmen 304, 356
 Marriaga Luz Ena 271
 Marriaga Ospino 268
 Martí Edelmira 240
 Martí Josep Maria 242
 Martí Tutusaus Josep Maria 32, 342
 Martí-Tutusaus Josep M 159
 Martín Acosta Paloma 202, 207
 Martín Alejandro 219
 Martín Alejandro 9, 13, 17, 115, 119, 206, 216, 217, 239, 284, 301
 Martín Ana África 19, 119, 126, 234, 339
 Martín Ana-África 13, 76, 77
 Martín Batista Silvia 284, 368
 Martín Calvo Carmen 163
 Martín Carmen 42
 Martín Castillo Ivan 193
 Martín Cerezo Alejandra 135
 Martín Chacón Eusebio 288, 372
 Martín Clavero Estela 26, 266, 320
 Martín de Segovia Jose María 112
 Martín Elisabeth 46, 62
 Martín García-Sancho Alejandro 226
 Martín Gomez Maria Teresa 40
 Martín Guerrero Yolanda 201
 Martín Guerrero Yolanda 353
 Martín Guillermo 83
 Martín Gurrero Yolanda 259
 Martín Izquierdo Marta 76
 Martín Jesús 82, 245
 Martín López Ana A 35, 83, 180
 Martín López Javier 202, 207
 Martín M Paz 355
 Martín Maria Paz 101, 276, 278
 Martín Martín Alejandro 187
 Martín Martitegui Xabier 87, 99, 150, 185, 272
 Martín Martitegui Xabier 260
 Martín Núñez Guillermo 19

- Martín Palanco Vanesa 192, 198
 Martín Peña Almudena 6
 Martín Ramos M Luisa 316
 Martín Ramos María Luisa 320
 Martín Ramos María Luísa 2, 236
 Martín Salces Mónica 254
 Martín Santos Taida 359
 Martín Silvia 301
 Martín Taida 301
 Martín Xabier 263
 Martín Yolanda 106
 Martín-Batista S 333
 Martín-Batista Silvia 162
 Martín-Clavero Estela 110
 Martín-García David 16
 Martín-Izquierdo Marta 68
 Martín-Martín Alejandro 162, 186, 345
 Martín-Martín Alejandro, De Bonis Carolina 162
 Martín-Martín Lourdes 192
 Martín-MartínAlejandro 182
 Martín-Mateos María Luisa 79
 Martín-Moreno Ana María 17
 Martín-Núñez Guillermo 77
 Martín-Peña Almudena 133
 Martín-Regueira Patricia 301
 Martín-Sánchez Jesús 115, 280
 Martín-Sánchez Montserrat 20, 94
 Martín-Sánchez Motserrat 25
 Martín-Santiago Ana 182
 Martín-Santos T 333
 Martín-Santos Taida 15, 162, 182, 284
 Martínez Antonio 10, 211, 229
 Martínez Barranco Pilar 365
 Martínez Bilbao Cristina 185
 Martínez C 34
 Martínez Caballeira Daniel 61, 172
 Martínez Carballeira Daniel 166
 Martínez Carmen 18
 Martínez Carmen 34, 38, 49, 115, 211
 Martínez Castro Ana Margarita 222
 Martínez Cebrian Nuria 72
 Martínez Chamorro Carmen 99, 102
 Martínez Clara 324
 Martínez Constantino 52
 Martínez Cuadron David 6
 Martínez Cuadrón David 4, 157, 197
 Martínez de Sola Montserrat 362
 Martínez Faci Cristina 265, 323
 Martínez Faci Cristina 108
 Martínez Fernanda 69, 159
 Martínez Gallo Mónica 72
 Martínez Garcia Ana Belen 104, 306
 Martínez Garcia Ana Belén 105
 Martínez García Ana Belén 102, 117, 122, 170, 362
 Martínez García Gerardo 231
 Martínez González Andrea Ruth 200, 246
 Martínez González Miguel Angel 320
 Martínez Iribarren Alicia 56
 Martínez Joaquin 79
 Martínez Joaquín 266
 Martínez Joaquín 82, 83, 189
 Martínez Laia 95, 302, 369
 Martínez Laperche Carolina 173, 174, 236
 Martínez Laperche Carolina 181
 Martínez Lazaro Beatriz 90, 298, 299
 Martínez Lázaro Beatriz 55, 267, 295
 Martínez López J 187, 244
 Martínez López Joaquin 260
 Martínez López Joaquín 26, 63, 84, 197, 261, 316
 Martínez Losada Carmen 92
 Martínez Losada Carmen 53, 163, 164
 Martínez María Pilar 165
 Martínez Marin Amelia 104, 105, 190, 263, 306
 Martínez Marín Amelia 102, 117, 122, 170, 279, 315, 332, 343, 344, 347, 348, 349, 362
 Martínez Martínez Rafael 101, 110, 256, 276
 Martínez Martínez Rafael 50, 51, 216, 259
 Martínez Martínez Rafael B 256, 278
 Martínez Martínez Rafael B 258
 Martínez Martínez Rafael Benigno 50, 51
 Martínez Millán Diana Cristina 274
 Martínez Molina Juan Camilo 63
 Martínez Montserrat 218
 Martínez Moya María Dolores 223, 337
 Martínez Muñoz María Esther 355
 Martínez Nerea 174
 Martínez Nieto Jorge 50, 51
 Martínez Nieto Jorge 258
 Martínez Pilar 4, 156
 Martínez Pons Patricia 274
 Martínez Rafael 50, 51, 259
 Martínez Rafael B 258, 264, 355
 Martínez Rafael Benigno 92
 Martínez Revuelta Eva 61, 373
 Martínez Roca Alexandra 114
 Martínez Sanchez Pilar 6
 Martínez Sandra 243
 Martínez Sapiña Ana 108
 Martínez Valverde Clara 338
 Martínez Velandia Angélica 40, 185, 329, 336
 Martínez-Calle Nicolás 372
 Martínez-Carrasco Rafael 46, 62
 Martínez-Chamorro Carmen 17
 Martínez-Cuadron David 3
 Martínez-Geijo Román Carla 89, 224, 232
 Martínez-Laperche Carolina 147
 Martínez-Laperche Carolina 138, 153, 171, 196, 235
 Martínez-Lopez Joaquin 4, 5, 23, 92
 Martínez-López Joaquín 24, 163
 Martínez-López Joaquín 21, 23, 67, 110, 175, 301, 317, 346
 Martínez-Losada Carmen 159
 Martínez-Losada María-Carmen 229
 Martínez-Losada M^o Carmen 209
 Martínez-Martínez Irene 30, 52, 71
 Martínez-Millán Cristina 15
 Martínez-Nieto Jorge 267
 Martínez-Robles Violeta 90, 91, 108, 302, 313, 371
 Martínez-Serra Jordi 214
 Martínez-Serra Laia 191, 192, 226, 289, 298
 Martínez-Trillo Alejandra 79
 Martínez-Trillos Alejandra 8, 10
 Martino Bofarull Rodrigo 35
 Martino Bofarull Rodrigo 197
 Martino Galiana M^a Luz 343, 345
 Martino Galiana María Luz 64
 Martino María Luz 139, 245
 Martino María Luz 6, 133, 152
 Martino Rodrigo 2, 36, 48, 120, 156, 165, 195
 Martins Carlos 118, 354
 Martos Martínez Rafael 215

- Martos Rafael 309
 Mas Esteve Eva 241, 245
 Mas Esteve Maria 241, 245, 320
 Mas Esteve María 97, 118, 247, 355
 Mascaró Martin 267
 Mascaró Riera Martín 322
 Masso Asensio Pilar 149
 Masszi Tamás 27
 Mata Isabel 79
 Mata María Isabel 80, 82
 Mata Raquel 319
 Mata Vázquez María Isabel 84
 Matarraz Sergio 84
 Mate José-Luis 207
 Mateo Arranz Jose 253
 Mateo María Soledad 329
 Mateo Morales Marta 101
 Mateos M^a Carmen 293
 Mateos M^a Victoria 29
 Mateos Manteca María Victoria 26, 27, 94, 311
 Mateos Maria Victoria 20, 38, 92
 Mateos María Victoria 22, 23, 25, 32
 Matos Susana 333
 Mauricio Ana 86
 Mauricio Campos Ana 193
 Mayado Andrea 84
 Mayor Perez Luis 90, 299
 Mayor Pérez Luis 55, 267
 Mayoral Recio Alejandro 303
 Mayoralas Tendero Angel 213
 Mba Cecile 176, 178
 Mc Loman Donal 121
 Medina Angeles 145
 Medina Farina 73, 285
 Medina Maria de los Ángeles 168
 Medina-Vega Lilian 182
 Medrano Domínguez Maite 75
 Medrano Domínguez Mayte 45
 Medrano Domínguez Mayte 7
 Medrano M^a Teresa 156
 Medrano Mayte 29
 Medrano Santiago 192
 Megías Vericat Juan Eduardo 4
 Megido Marta 68, 149
 Meijón Ortigueira Mar 336
 Meijón Ortigueira María del Mar 40, 274, 329
 Meireles Flora 333
 Melero Amor Antonia 102, 105, 117, 122, 170, 190, 263, 306, 314, 332, 343, 344, 347, 348, 349
 Melian Sosa Marcos 211
 Mellibovsky Fernando 302
 Mellibovsky Leonardo 302
 Melón Santiago 127, 128
 Menacho Román Miriam 250
 Menárguez Javier 15
 Menchaca Echevarria Carmen 308
 Menchaca Echevarria Maria del Carmen 185
 Mendes Carlos 111, 352
 Mendes Laura 118
 Mendes Maria Joao 183
 Mendes Maria João 178
 Mendes Tatiana 354
 Mendez De Paz Guy Daniel 273
 Méndez Ignacio 301
 Méndez López Isabel María 134
 Méndez Navarro Gala 135, 138, 200, 373
 Méndez Navarro Gala Aglaia 135, 138
 Mendizabal Abad Arantza 185, 308
 Menéndez Hernández Pedro 337
 Menéndez Jándula Bárbara 270
 Menendez Valladares Paloma 88, 92
 Mercadal Santi 206
 Mercadal Santiago 2, 9, 17, 156, 163, 165, 216, 217, 218, 230
 Mercadal Vilchez Santiago 221
 Mercadel Santiago 11
 Mercedes Varela Pérez 271
 Merchan Brayan 146
 Merchan Bryan 151
 Merino Eva 43, 142
 Merino González Anna 255
 Merino Juana 22
 Merino Roncal Juana 21
 Mesa Beatriz 28
 Mesa Lorenzo María del Carmen 304, 356
 Mesa Maria Carmen 227, 305
 Mesa Morales Zoraida 284, 285, 373
 Mesa Tudel Alba 32, 342
 Mesa Zoraida 28
 Mesegué Meda Montserrat 157, 158
 Mesegué Medà Montserrat 163
 Mestre Antonio 95
 Mestre Francesc 214
 Meuleman Nathalie 25
 Michael Calviño Suárez 271
 Miguel A Sanz 341
 Miguel Antonio 4
 Mihaylov Georgi G 27
 Milla Fuensanta 179
 Millá Fuensanta 98, 126, 199, 242, 321
 Millà Fuensanta 164
 Millá Santos Fuensanta 236
 Millacoy Austenritt Dina Pamela 293
 Millacoy Pamela 275
 Millán Duro Rafael 303
 Millán Uclés África 75
 Mills Ken 149
 Milojkovic Dragana 79
 Miñano Antonia 71
 Minarik Jiri 27
 Minguela Alfredo 102, 105, 349
 Minguela Puras Alfredo 306
 MinguelaAlfredo 104
 Minuk Leonard 28
 Miquel Cobo Ana 252
 Mirada Vives Alicia 281
 Miralles Pilar 33
 Miranda Carolina 309
 Miranda Marta 229
 Miras Calvo Fatima 320
 Mirás Calvo Fátima 26, 317
 Misiewicz-Krzeminska Irena 20, 23
 Moatassim De La Torre Youssef 314
 Mohamed Nehal 26
 Mohmoud Fatima 291
 Mohty Mohamad 25
 Molero Antonieta 151
 Molero Labarta María Teresa 243
 Molero Labarta Teresa 158, 183, 246
 Molero Teresa 127, 132, 267, 318, 345
 Molin Borrás Ángel 255

- Molina Arrebola María Angustias 288
 Molina Blanca 43
 Molina Borrás Angel 255
 Molina Hurtado Jose Ramón 192, 198
 Molina Javier 260
 Molinero Rodríguez Mónica 50
 Molinos Quintana Agueda 161
 Momo Paula 318
 Moncho J 270
 Mondedeu M 66
 Mondragón Cardona Alvaro 112
 Monge Ruiz Jorge 272
 Monsalve Mónica 17, 224
 Monsalvo Silvia 216, 217
 Monserrat Col Jorge 117
 Monserrat Coll Jorge 104, 170, 332
 Monserrat Coll Jorge Luis 122, 332, 362
 Montalban Carlos 199
 Montalbán Carlos 13, 17
 Montalbán Sanz Carlos 9
 Montañes Gracia M^a Ángeles 108
 Montañes Gracia María Angeles 265, 323
 Montaña Adrián 13, 19, 76, 77
 Montava Alberto 86
 Monteagudo Saiz D 187
 Montejano Ortega Laura 269
 Monter Anna 18, 120, 219
 Montero Cuadrado Isabel 6, 133, 139, 152, 155
 Montero Cuadrado María Isabel 343, 345
 Montero Isabel 79
 Montes Carlos 115
 Montes Carmen 261
 Montes Gaisán Carmen 151
 Montes-Moreno Santiago 17, 219
 Montesdeoca Sara 82, 95, 188, 208, 289, 298, 302
 Monteserín María Carmen 165
 Monteserín Monteserín Carmen 103
 Montesinos Fernández Pau 3, 157
 Montesinos Pau 2, 4, 5, 6, 42, 156, 159, 165, 197
 Montoro Juan 73
 Montoro Julia 151
 Montoto Carmen 136, 305
 Montoya M^a Cruz 275, 293
 Monserrat Emili 195
 Monserrat, Elena 31
 Monzó Mariano 211
 Monzón Manzano Elena 254
 Mora Alba 195
 Mora Casado Asuncion 145
 Mora Casado Maria Asunción 149
 Mora Castera Elvira 157
 Mora Raya Alba 197
 Morado Arias Marta 40, 200, 250, 262, 274, 323, 329
 Morado Marta 53, 263
 Morado Quiñoa Purificación 297
 Morais Brais Lucía Rita 166
 Morais Bras Lucía Rita 61, 172, 257, 373
 Morais Ferraz Patrícia 109, 257, 265, 268
 Moraleda Jimenez Jose Maria 190
 Moraleda Jimenez Jose María 102, 104, 263, 306
 Moraleda Jiménez Jose María 122, 170, 332, 362
 Moraleda Jiménez José María 117, 279, 343, 344, 347, 348, 349, 350
 Moraleda Jose María 105
 Moraleda José María 294
 Moraleja Jose María 38
 Morales Camacho Rosario 220, 291
 Morales Camacho Rosario Maria 245
 Morales de la Plaza Ana 108, 352
 Morales Dolores 204
 Morales María Luz 175
 Morales Rosario 156
 Morales Sanz Dolores 117, 152, 331, 341, 344
 Morales-Camacho Rosario M 318
 Morales-Indiano Cristian 56, 321
 Morán Erica 163
 Morán Sánchez Julia 375
 Morante Martinez Diego 307
 Moratalla López Lucía 59, 284, 285, 373, 374
 Moratalla Lucía 309
 Moreau Philippe 27, 28
 Morello Daniela 340
 Moreno Anastasio Carolina 338
 Moreno Atanasio Carol 197
 Moreno Atanasio Carolina 58
 Moreno Belmonte Maria Jose 102, 306
 Moreno Belmonte Maria José 104, 105, 122, 170
 Moreno Belmonte María José 117, 344, 347, 348, 349, 362
 Moreno Carol 195
 Moreno Chulilla Jose Antonio 55, 298, 299
 Moreno Estela 18
 Moreno Gemma 292
 Moreno Haidy 46, 62
 Moreno Jiménez Gemma 250, 252, 373
 Moreno M^a José 156
 Moreno Maria Jose 160
 Moreno María José 58, 165
 Moreno María-Jose 2
 Moreno Melania 301
 Moreno Miriam 17, 18, 98, 126, 136, 206, 207, 342, 361
 Moreno Narro Laura 21
 Moreno Ramirez Sara 329
 Moreno Raul 118, 354
 Moreno Rodríguez Haidy 78
 Moreno Velázquez Miriam 123
 Moreno-Castaño Ana 34
 Moreno-Vega Melania 345
 Morente Constantín Estefanía 273, 276, 277, 346, 374
 Morente Estefanía 28, 309
 Moreto Quintana Ana 185
 Morgades de la Fe Mireia 59, 123
 Morgades Delate Mireia 38
 Morgades Mireia 2, 98, 126, 136, 156, 342
 Morillo Daniel 319, 334
 Morillo Giles Daniel 215
 Moscardó Federico 4, 197
 Mosquera Diana 73, 285
 Mosquera Diana Paola 73
 Mosquera Orgeira Adrian 178
 Mosquera Orgeira Adrián 82, 363
 Mosquera Orgueira Adrian 364
 Mota Alexandra 329
 Mota Diana 211, 332
 Motlló Cristina 2, 98, 126, 136, 206, 207, 342, 361
 Mousinho Filipa 167
 Moya Arnao Maria 105, 315
 Moya Arnao María 2, 102, 104, 117, 122, 170, 190, 263, 279, 306, 332, 343, 344, 347, 348, 349, 350, 362
 Mozas Pablo 164, 195, 328
 Mozos Ana 219
 Mufti Ghulam J 121

- Muiña Begonia 15
Muniesa Cristina 230
Muníz Díaz Eduardo 281
Muñoz Ballester Julia 133, 140, 169, 286
Muñoz C 66
Muñoz Carne 211
Muñoz Carolina 146
Muñoz Cristina 48, 113
Muñoz Esparza Carmen 102, 104, 105, 306
Muñoz Gama Ana María 250
Muñoz García Carmen 285, 289
Muñoz Gómez Manuel 270
Muñoz Juan Antonio 65
Muñoz Luz 327
Muñoz Marín Luz 163, 249
Muñoz Novas Carolina 338, 339
Muñoz-Ballester Julia 210
Muñoz-Criado Santiago 191
Munshi Nikhil C 21
Muntañola Anna 9
Muntañola Prat Ana 32, 342
Muntión Sandra 46, 62, 78
Murillo Sanjuan Laura 108, 265, 323
Murria Estal Rosa 3
- Nájera M José 348, 358
Nascimento Telma 109, 249, 308
Navarro Alfons 211
Navarro Almanzar Begoña 104
Navarro Almenzar Begoña 102, 105, 190, 263, 306
Navarro Almudena 33
Navarro Álvarez Pilar 346
Navarro Belén 229, 355
Navarro Bernat 73, 285
Navarro Blanca 12, 240, 340
Navarro Casado Laura 248, 325
Navarro Castro Antonio Miguel 314
Navarro Cubells Blanca 193
Navarro David 125
Navarro García de la Galana Cristina 94, 311
Navarro Gemma 81
Navarro Gonzalo Isabel 193
Navarro José-Tomás 207, 321
Navarro Mantilla Belén 323
Navarro Maria Belen 218
Navarro Matilla Belén 202, 207, 352
Navarro Mireya 152
Navarro Ponz Alfons 231
Navarro Rosa 208
Navarro Tomás 98, 199
Navarro-Capistegui Joaquin 208
Navas Elorza Begoña 203, 357
Naya Errea Daniel 108, 323
Nebro Luque Mar 213, 361
Neef Alexander 69, 159
Neuber Brigitte 21
Nicolas Concepción 17
Nicolas Gael 266
Nicolás Martínez Calle 231
Niesvizky Ruben 27, 28
Nieto Cristina 46
Nieto Jorge M 51, 256, 258
Nieto José 125, 169
Nieto Jose Bartolomé 140
Nieto José Bartolomé 133, 169
- Nieto Maria Jesús 47
Nieto Vazquez Agustin 129
Nieto Vazquez Agustín 283
Nieto Wendy Grey 191
Nistal Gil Sara 203, 357
Noguerol Novella Pilar 280
Nogués Xavier 302
Nomdedeu Benet 65
Nomdedeu Fabrega Meritxell 145
Nomdedeu Guinot Josep F 338
Nomdedeu Josep 163, 195
Nomdedéu Josep 159
Nomdedèu Josep 324
Noriega Concepción Víctor 105, 128
Noriega Victor 226
Notario Cristina 227, 305
Notario Mc Donnell Cristina 304, 359
Notario McDonnell Cristina 356
Novelli Silvana 9, 11, 13, 18, 48, 120, 218, 219
Novelli Silvia 216, 217
Novo Andrés 2
Noya Pereira 181, 247
Noya Pereira María Soledad 181
Noya Pereira MS 293
Noya Soledad 80
Nualart Soldevila Roser 315
Nuñez Amanda 97, 310
Nuñez Céspedes Javier 125
Nuñez García Amanda 346
Nuñez Javier 261
Nuñez Renza Jesús 112
Núñez Vázquez Ramiro 107, 360
- Oancea Ionescu Raluca 148
Oarbeascoa Gillen 33
Obiols Alderius Joaquim 249
Obreja Mihaela 27
Ochoa Gullón Juliana 199
Ocio Enrique M 20, 25, 29, 32, 94
Odero Maria D 174
Oiartazal Ormategui Itziar 308
Oiartzabal Ormategi Itziar 145
Ojanguren Bergaz Jesus Maria 185
Ojeda Emilio 292, 355
Ojeda Gutiérrez Emilio 323
Olabarria Santurtun Iciar 184
Olariu Victor 235
Olavarria Eduardo 179
Olave Maite 6
Olave María Teresa 17
Olazabal Herrero Juan 307
Olazabal Juan 292
Olcoz Montserrat 275
Olga Pérez 318
Oliva Ana 227, 305
Oliva Hernández Ana 304, 356
Oliva Stefania 21
Olivares Salaverri Matxalen 185
Oliveira Ana 72, 257, 265
Oliveira Ana Carla 72
Oliveira Joana 316
Oliveira Ramos Ana Carla 221
Olivier Carmen 15, 68, 83, 149
Olivier Cornacchia Carmen 94, 311
Oña Compan Francis 103

- Oña Compan Francisca 290
 Oña Francisca 95
 Oñate Guadalupe 159
 Onecha Esther 3, 5, 67
 Orbe Jaramillo Irene Alejandra 273
 Orciuolo Enrico 24
 Ordás Ingrid 140
 Ordoñez José Luis 244
 Ordoñez José Luis 76
 Ordoñez Vahí Sofía 279, 281, 296, 354
 Ordóñez Vahí Sofía 325, 372
 Orduna Arnal María Teresa 351
 Orduna María Teresa 162
 Orero Castillo Mayte 96
 Orero M Teresa 98
 Orero María Teresa 100, 169
 Orero María Teresa 15
 Orfao Alberto 22, 85, 156, 191, 192, 239
 Oriol Albert 23, 92, 98, 136
 Oriol Rocafiguera Albert 27, 28, 103
 Ormazábal Vélez Irati 139
 Orna Elisa 321
 Ortega Blanco Margarita 163
 Ortega Margarita 12, 151, 196, 236
 Ortega Pérez Susana 269
 Ortega Rebeca 46, 62, 78
 Ortega Rivas Fernando 79
 Orti Guillermo 36, 48
 Ortí Guillermo 121
 Orti Pascual Guillermo 40
 Ortín Rosa 324
 Ortiz de Salazar Martínez Mabel 274
 Ortiz Pareja Macarena 134
 Ortiz Sebastian 98
 Ortiz Sebastián 100
 Ortíz Sebastián 169
 Ortiz Zuluaga Sebastian 96
 Ortiz-Maldonado Valentín 115, 213, 328
 Orts I 270
 Ortuño Francisco 12, 61, 169, 196
 Ortuño Francisco Jose 210
 Ortuño Francisco José 15, 69, 140, 196
 Osorio Juan Carlos 80
 Osorio Prendes Santiago 346
 Osorio Santiago 1, 78, 88, 143, 153, 180, 208
 Osorio Zuluaga Julieta 60, 61, 211
 Ostapenko Natálya 334
 Otero Rodríguez Paula 93
 Ottone Tiziana 318
 Oubiña Hermida Paula 112
- Paciello Mariliz 266
 Padilla Barrio Isabel 316, 320
 Páez Juan Antonio 29
 Page Herráez Isabel 124
 Page Herraiz Isabel 135, 373
 Pagliuca Antonio 121
 Paíno Teresa 20, 25, 94
 Pairet García Silvia 81
 Pairet García Silvia 231
 Pairet S 234
 Pairet Silvia 82
 Pais Tiago 93
 Paiva Artur 109, 194
 Paiva Bruno 21, 22, 23, 32
- Paiva, Bruno 22
 Pak Leng Cheong Anthony 150
 Palacios García Lara 312
 Palacios Torres Cynthia 203, 330
 Palafox Camps Cristian 281
 Palanca Suela Sarai 3
 Palau Noguera M Lurdes 281
 Palma Vallengano Antonio 225, 351, 366
 Palma Vallengano Jose Antonio 116, 333
 Palomera Bernal Luis 55, 90, 267, 295, 299
 Palomera Luis 11, 17, 22, 92, 102
 Palomo Esteban Teresa 103
 Palomo Laura 69, 179, 242
 Palomo Moraleda Maria del Pilar 132, 357
 Palomo Moraleda María Del Pilar 61, 127, 128
 Palricas Costa Ana 118
 Palumbo Antonio 25, 27, 28
 Pampin Sanchez Rubén 100
 Pàmols Pérez Samuel 249
 Panés Julián 140
 Panizo Angel 205
 Panizo Carlos 202, 226
 Panizo Santos Carlos 222
 Páramo Fernández José Antonio 372
 Pardal Emilia 9, 216, 217
 Paredes Henao Claudia Viviana 221
 Paredes Henao Viviana 230
 Paricio Miguel 348, 358
 Parra Caballero Pedro 227
 Pascual Adriana 309, 319
 Pascual Cascón M^a Jesús 134
 Pascual Cascón Maria Jesús 46, 135
 Pascual Cristina 48, 131, 142, 143, 331
 Pascual García Teresa 53, 259, 269, 353
 Pascual Izquierdo Cristina 43, 113
 Pascual María Jesús 42
 Pascual Martínez Adriana 295, 299
 Pascual Martínez Adriana 215
 Pascual Martínez Antonia 163
 Pascual Teresa 106
 Pastor Irene 340
 Patricia Fernández del Valle 57
 Patrignani De La Fuente Noelia 215, 295, 299
 Paula Gomes 348
 Paula Holgado del Águila 271
 Payer Angel 79, 80
 Paz Coll Antonio 375
 Paz Núñez Yizel 167, 176, 178
 Paz Núñez Yizel Elena 227
 Pecos Patrici 301
 Pecos Patricia 331
 Pedraza Alejandra 264, 355
 Pedraza Alexandra 53, 256, 278
 Pedraza Alexandra C 258
 Pedraza N Alejandra 259
 Pedraza N Alejandra 101, 110, 276
 Pedraza Navarrete AC 111
 Pedreño Maria 146
 Pedro Carme 65, 159, 242
 Pedro Carmen 145
 Pedro Olivé Carme 145
 Pedrola Laia 69
 Pedrola Vidal Laia 3, 157
 Pedrosa Corral Irene 284, 285, 373
 Pedrote Amador Begoña 115, 280

- Pego João Mariano 249
 Pelak Ondrej 239
 Pena Esther 205
 Peña Marta 199
 Penalva Moreno María José 58
 Peñalver Francisco Javier 17, 92
 Peñalver Parraga Francisco Javier 365
 Peñalver Párraga Francisco Javier 9
 Peñarrubia Ponce Ma Jesús 238
 Peñarrubia Ponce María Jesús 250
 Peñarrubia Ponce María Jesús 231, 307
 Penedo Coello Agustín 334
 Peoc'h Katell 266
 Perea Durán Granada 249
 Perea Granada 327
 Pereda Vicandi Ángel 308
 Pereira Alexandra 178, 183
 Pereira Arturo 78
 Pereira Janet 109, 257, 265
 Pereira Saavedra Arturo 145
 Perera Alvarez Maria 158
 Perera Álvarez Miguel Ángel 236
 Perera María 70, 127, 132, 345
 Perera María del Mar 267
 Perez Aciego Paloma 246
 Pérez Aciego Paloma 200
 Pérez Alejandro 97
 Pérez Andrés Martín 239
 Perez Ariadna 240
 Pérez Ariadna 73, 285
 Pérez Berta 115
 Pérez Cases Anna 253
 Perez Ceballos Elena 166
 Pérez Ceballos Elena 169, 286
 Perez Chacon Gema 246
 Pérez Chacón Gema 200
 Perez Corral Ana 142
 Pérez Corral Ana 113, 143
 Pérez Corral Ana María 113
 Perez Cortés Salvador 73
 Pérez de Camino Gaisse Begoña 108, 207, 251, 269, 323
 Perez De Oteyza Jaime 273
 Pérez de Oteyza Jaime 4, 17, 60, 197
 Pérez de Soto Concepción 161
 Pérez de Soto Inmaculada 318
 Pérez Domínguez Aranzazu 255
 Pérez Elena 11
 Perez Encinas Manuel 179
 Pérez Encinas Manuel 82, 84, 189
 Pérez Encinas Manuel Mateo 82, 363, 364
 Pérez Estefanía 35, 63
 Perez Esther 212
 Pérez Esther 121
 Pérez Garrido Rosario 107, 360
 Pérez González Jose Andrés 205, 284, 373
 Pérez Isabel 78, 147, 181
 Pérez Jiménez Magdalena 269
 Pérez José Andrés 28
 Perez Leal Francisco 209
 Pérez López Cristina 222
 Perez López Estefanía 47
 Pérez López Estefanía 44, 137
 Pérez López Olga 156, 161, 291, 343
 Pérez Lopez Raul 279
 Pérez López Raul 332
 Pérez López Raúl 117, 122, 170, 315, 343, 344, 347, 348, 349, 362
 Pérez López Roberto 137
 Perez Marfil Nieves 177
 Perez Maria Angeles 334
 Pérez Martínez Antonio 63
 Pérez Martínez Ariadna 119
 Pérez Moyano Rosario 288
 Perez Narvion Begoña 298
 Pérez Narvión Begoña 55, 267
 Perez Nuñez Josefina 336
 Perez Pedro 98
 Pérez Pedro 86, 100, 169
 Perez Persona Ernesto 185, 308
 Pérez Persona Ernesto 93, 102, 222
 Pérez Rodríguez Guillermo 329
 Perez Rodriguez Pedro 96
 Pérez Rus Gloria 58, 181
 Pérez Sáenz MA 221
 Perez Sáenz Maria Angeles 367
 Pérez Sáenz María Ángeles 365
 Pérez Sala María 351
 Pérez Sánchez Isabel 58
 Pérez Santaolalla E 129
 Pérez Simón Jose Antonio 38, 45, 343, 345
 Pérez Simón José Antonio 7, 64, 75, 107, 144, 155, 156, 197, 291, 360
 Perez Vaquero Miguel Angel 272
 Pérez Zenni Francisco Javier 276, 277
 Perez-Ceballos Elena 218
 Pérez-Ceballos Elena 15
 Pérez-Corral Ana 42, 48, 131
 Pérez-Corral Ana María 43, 48, 131
 Pérez-Encinas Manuel 80, 82, 178, 188
 Pérez-Galán Patricia 16
 Pérez-Garay Raquel 307
 Pérez-Hurtado José María 161
 Pérez-López Estefanía 126
 Pérez-López Estefanía 39, 119
 Pérez-López Olga 245
 Perez-Lopez Raul 102
 Perez-Lopez Raúl 190
 Perez-López Raúl 263, 306
 Pérez-López Raúl 104, 105
 Pérez-Martínez A 171
 Pérez-Martínez Antonio 44
 Pérez-Persona Ernesto 99
 Pérez-Sánchez María Isabel 208
 Pérez-Simón J Antonio 42
 Pérez-Simón Jose Antonio 37, 133, 139, 152, 245
 Pérez-Simón José Antonio 6, 29, 63, 75, 115, 161, 280, 318
 Pérez-Vázquez Germán 261
 Periago Peralta Adela María 314
 Peris Vidal Joan 254
 Perona Blazquez Álvaro 337
 Perona Blázquez Álvaro 311
 Peterson Carsten 235
 Petrini Mario 24
 Philippé Jan 239
 Pichardo Lisbeth 202, 348, 358
 Picleanu Anna 120
 Pico Rico Lorena 223, 325
 Picó Rico Lorena 203, 311, 330, 337
 Piernas Pontanilla Sonia 362
 Piernas Sonia 72, 263
 Piernas Sònia 327
 Pika Tomas 28

- Pilar Garrido Collado 153
 Pina Pascual Elena 254
 Piñán Francés María Ángeles 185
 Piñan María Ángeles 12
 Piñana Jose Luis 125
 Piñana José Luis 18, 36
 Pineda Alberto 199, 207
 Pinedo Albiz Blanca 117, 152, 331, 341, 344
 Pinedo Blanca 204
 Pinheiro Joana Rita 249
 Pinho Luciana 329
 Pinto Ana Luisa 211
 Pinto Ricardo 111
 Pinto Solano Gustavo Alberto 124
 Pinto Tânia 334
 Pinyol Magdalena 16
 Pipaón González Carlos 76, 194
 Piris Miguel Angel 174
 Piris Miguel Ángel 219
 Piris Villaespesa Miguel 319, 373
 Piris-Villaespesa Miguel 252, 292
 Piruat José Ignacio 29, 75
 Piruat Palomo Jose Ignacio 45
 Piruat Palomo José Ignacio 7, 75
 Pisa Gatell Sandra 163
 Pisón Carlos 202, 348, 358
 Plaza Carlos 334
 Plaza Diego 44
 Plaza Meneses C 221
 Plaza Meneses Carlos 367
 Plaza Meneses Carlos José 365
 Plensa Esther 136, 179
 Polo Zarzuela Marta 216
 Pomares Helena 146, 206
 Pomares Marin Helena 145
 Pons Ramón 97
 Pons Rosell Aina 231
 Pontón Pontón María Jesús 297
 Portal Inmaculada 207
 Portal Inmaculada 136
 Portero Francisca 355
 Portero Frias María Angeles 107
 Portero Frías María Ángeles 177
 Portero María Angeles 80
 Posada Alcon Laura 99, 150, 185
 Posada Alcón Laura 87
 Pospisilova Sarka 195
 Potter Victoria 121
 Pour Ludek 28
 Poveda José Luis 4
 Poza María 338
 Pradillo Fernández Virginia 58, 113, 269
 Pradillo Virginia 1, 48, 131, 142, 235
 Prasca Tapia Saskia Margarita 138
 Pratorona Canela Marta 163, 338
 Pratorona Marta 159, 163, 195, 324
 Prats Martín Concepción 156, 291, 318
 Prats-Martín Concepción 245
 Preciado Silvia 46, 62, 78
 Prieto Elena 199, 309, 319
 Prieto Martin Teresa 68
 Prieto Pareja E 221
 Prieto Pareja Elena 334, 367
 Prieto Pareja Elena Rosa 365
 Prieto Sánchez Elisa 335
 Prieto Teresa 23
 Prieto-Conde M Isabel 160, 172, 318
 Prieto-Conde M^a Isabel 29
 Proença Andreia 249
 Prósper Cardoso Felipe 21
 Prosper Felipe 22
 Prósper Felipe 63
 Prudencio Marta 142
 Puerta Jose Manuel 79
 Puerta José Manuel 97, 310
 Puerta Paloma 92
 Puerta Puerta Jose Manuel 177, 205
 Puig Noemi 22, 32
 Puig Noemí 20, 29, 239
 Puigarnau Vallhonrat Rosa 281
 Puiggros Anna 12, 191, 192, 196
 Puiggros Anna 208
 Pujante Sandra 13
 Pujol Balaguer Maria del Mar 331
 Puy Herve 266
 Qizilbash Nawab 301
 Queipo de Llano Maria Paz 159
 Queizán Hernández José Antonio 94, 311
 Queizan José A 13
 Queizán Jose Antonio 339
 Queizán José Antonio 77
 Queizán José-Antonio 13
 Quero Blanco Cristina 222
 Querol Giner Sergi 59
 Querol Sergi 44
 Quijada Álamo Miguel 19
 Quijada Miguel 13, 76, 77, 244, 339
 Quijada-Álamo Miguel 234
 Quiñones Jose 277
 Quintana Raczka Miguel 185, 308
 Quintana Río Elena 281
 Quinteiro Garcia Celsa 178
 Quinteiro García Celsa 82
 Quintela-Fandino Miguel Ángel 175
 Quiroz Cervantes Keina 273
 Quwaidar Dalia 19, 20
 Rabasa M Pilar 348, 358
 Rabasa Pilar 202
 Rabuñal Martinez M José 178
 Rabuñal Martínez María José 82, 363, 364
 Rafa Andreu 341
 Rafael Hernani 341
 Rai Kanti 195
 Raj Kavita 121
 Rajnics Péter 27
 Rámila Herrero Elena 362
 Ramírez García Susana 116, 225, 333, 351, 366
 Ramírez Huerto Natalia 238
 Rámirez M José 17
 Ramírez M^a José 189
 Ramirez Manuel 43
 Ramírez Manuel 142, 192
 Ramirez María José 79
 Ramirez Natalia 205
 Ramírez Orellana Manuel 163
 Ramirez Payer Angel 79
 Ramirez Páyer Ángel 370
 Ramírez Payer Angel 303

- Ramírez Payer Ángel 17
Ramírez Sanchez Maria Jose 186
Ramírez Sanchez María José 9
Ramírez-Sánchez María José 80
Ramis Francisca 189
Ramón Garcia-Sanz 22
Ramón Mitat Alina 117, 122, 170, 332, 344, 347, 348, 349, 350, 362
Ramos Antonio 355
Ramos F 66
Ramos Fernando 35, 67, 68, 76, 91, 149, 152, 172, 223, 234, 241, 242
Ramos María Angeles 234
Ramos Ortega Fernando 145, 146
Ramos Sevillano Isabel 47
Ramos Teresa L 46, 62, 78
Rangel Yamileth 291
Rapado Inmaculada 3, 5, 23, 67, 175
Rapado Martínez Inmaculada 63
Raposo Puglia Jose Angel 279, 354
Raposo Puglia Jose Ángel 281
Raposo Puglia José Ángel 288, 296, 325, 372
Raya José M^a 189
Raya Jose Maria 162, 182, 186, 284
Raya José María 70, 84, 294, 301, 345
Raya José-María 15
Raya Sánchez José María 187, 368
Raya-Sánchez JM 333
Rayado Inmaculada 83
Rebolleda López Nerea 200
Rebolleda Nerea 246
Recasens Flores Maria Del Valle 265, 323
Recasens Flores Valle 108
Recasens Valle 53, 263
Recio Isabel 68, 149
Recio López Mónica 269
Recio Romero Rafael 134
Redondo Alba 39, 47, 63, 78
Redondo Guijo A 66
Redondo Santiago 188
Redondo Sara 78, 88, 180
Redondo Velao Sara 1, 46, 58, 143, 147
Regadas Luísa 329
Regadera Anabel 84
Regadera González Anabel 157
Reguera Ortega Juan 185
Reguera Ortega Juan Luis 274, 336
Reguera Ortega Juan Luís 40
Reguero Callejas María Eugenia 319
Reinoso Segura Marta 115, 280
Reis Rui Manuel 24
Relvas Luis 257
Relvas Luís 265, 268
Remesal Ana 239
Remigia Maria José 240, 340
Renwick William 25
Requena Maria Jose 146
Requena Rodríguez Maria José 65
Requena Rodríguez María José 113
Reverter Calatayud Joan Carles 255
Revilla Nuria 61, 71, 140
Reuelta José Luis 180
Rey Zamora Dolores 319
Reyes Rodríguez Ramón 243
Reyes Rodríguez Violeta 307
Reyes Violeta 292
Rezusta Antonio 286
Ribas García Paz 102
Ribas Paz 86, 271
Ribed Sánchez Borja 60
Ribeiro Leticia 183, 194
Ribeiro Leticia 211, 332
Ribeiro M Leticia 109, 257, 265, 268
Ribeiro Maria Leticia 249
Ribeiro Maria Leticia 178, 308
Ribera Daniel 239
Ribera Jordi 15, 163
Ribera Josep M 159
Ribera Josep Maria 98, 126, 136, 164, 199
Ribera Josep-Maria 2, 156, 179, 321
Ribera Josep-María 15, 206, 207, 342, 361
Ribera Santasusana Jose Maria 165
Ribera Santasusana Josep Maria 2, 236
Ribera Santasusana Josep-Maria 327
Ribera Santasusana Josep-María 59, 123
Ricard Andrés Pilar 365
Ricardo Bernal 318
Ricart Elena 140
Richard Carlos 120, 140
Richard Espiga Carlos 125
Richard Espiga Richard 151
Richard López Luis Alberto 269, 337
Rico Ana 46, 62, 78
Rifón Jose 38
Rifón Roca José 372
Rimashevskaya Elena 28
Rimola Jordi 140
Ríos de Paz Mario 70, 304, 356
Ríos de Paz Mario A 70
Rios Herranz Eduardo 168
Ríos Herranz Eduardo 240
Rios Mario 227
Ríos Mario 305
Rios Pablo 227
Ríos Pablo 305
Ríos Rafael 22
Ríos Rull Pablo 304, 356
Ríos Silvina 133, 286
Rios Silvina Judith 166
Rios Tamayo Rafael 24, 88, 90, 92, 305, 306
Ríos Tamayo Rafael 346
Ríos-Tamayo Rafael 28, 97, 309
Riquelme Baqués Pilar 281
Rita Damas 348
Rita Duarte 348
Rivas Alfredo 115, 195, 328
Rivas Alfredo, Dlouhy Iván 115
Rivas Luque Marta 297
Rivas Muñoz Sergio 254
Rivas Pollmar Isabel 254
Rivas-Delgado Alfredo 8, 9, 10, 12, 16, 213
Rivera Ana Beatriz 97
Rivera Ginés Ana Beatriz 374
Rivera Iris 48
Rivera José 71
Rivera Jose María 38
Rives Solà Susana 157, 158, 163
Rivilla Marugán Laura 50
Robado Juez Naiara 93, 212
Robado N 129
Robado Naiara 121
Robaina Sánchez Esther Lidia 183

- Robledo Cristina 13, 15, 19, 66, 68, 76, 77, 83, 180, 234, 241, 242
Robledo Montero Cristina 76
Robles De Castro Diego 308
Robles Marina V 187
Robles Marinas Verónica 100
Robredo Beatriz 214
Robson Jeff 243
Roca Bergantiños Olga 297
Rocha Paula 359
Roche Paul 291
Rocio 96
Rocío Figueroa Mora 231
Rodriguez-Veiga Rebeca 4
Rodrigo Alvarez Esther 273
Rodrigues Anabela 118
Rodrigues Fernando 249
Rodriguez Alicia 245
Rodriguez Ana E 68
Rodríguez Ana E 180, 241
Rodríguez Antonia 18, 216, 217
Rodriguez Arias Carlos Alberto 231
Rodriguez Calvillo Mercedes 179, 238
Rodríguez Calvillo Mercedes 222
Rodríguez Carlos 127, 132, 267
Rodríguez Concepción 46, 62, 78
Rodriguez Eleta Francisco 308
Rodriguez Fernandez Alicia 107, 366
Rodriguez Fernández Alicia 289
Rodríguez Fernández Alicia 54, 285
Rodriguez Fernandez Antonio Millan 186
Rodríguez Fernández Francisco Manuel 6, 37, 133
Rodríguez García Esther 181
Rodríguez García Jose Antonio 371
Rodríguez González David 166
Rodriguez González Jordi 281
Rodríguez Guillermo 9, 216, 217, 229
Rodríguez Gutiérrez Juan Ignacio 312
Rodriguez Hernández Inés 56
Rodríguez Hernández Ines 72
Rodriguez Hidalgo Andrea 329
Rodríguez Iglesias Irene 76, 180
Rodríguez Inés 263
Rodríguez José 13
Rodriguez Jose Antonio 313
Rodríguez Juan Nicolás 19, 77, 116
Rodriguez M José 17
Rodríguez Macias Gabriela 197
Rodríguez Macías Gabriela 1, 18, 173, 236
Rodriguez Maria Jose 284
Rodríguez María-Joé 301
Rodriguez Martín Eulalia 319
Rodríguez Martorell Fco Javier 107, 360
Rodríguez Medina Carlos 6, 158
Rodriguez Nuñez Rosa Maria 129
Rodriguez Pérez Álvaro 329
Rodriguez Pinilla María Socorro 204
Rodríguez Pinilla María Socorro 365
Rodriguez Rodríguez Isabel 297
Rodríguez Rodríguez Juan Nicolas 225, 366
Rodríguez Rodríguez Juan Nicolás 333, 351
Rodríguez Rodríguez Mario 260, 346
Rodriguez Ruiz Matilde 129
Rodriguez Ruiz Teresa 88, 90, 92, 305, 306
Rodríguez Salazar María José 18, 368
Rodríguez Sonia 140
Rodríguez Veiga Rebeca 4, 157
Rodríguez Vicente Ana E 19
Rodriguez Vicente Ana Eugenia 338, 339
Rodríguez Vicente Ana Eugenia 76
Rodríguez-Caballero Arancha 191
Rodríguez-Calvillo Mercedes 205
Rodríguez-Garcia Jose Antonio 277
Rodríguez-García Jose Antonio 108
Rodriguez-García José-Antonio 302
Rodríguez-García José-Antonio 91
Rodríguez-García José-Antonio 90
Rodríguez-Hernández Ines 199, 321
Rodríguez-Lobato Luis Gerardo 16, 31, 140
Rodríguez-Macías Gabriela 6, 171, 174, 235
Rodríguez-Otero Paula 25
Rodríguez-Rivera María 196
Rodríguez-Salazar Maria J 13
Rodríguez-Salazar María José 162, 345
Rodríguez-Vicente Ana E 13, 39, 77
Rodriguez-Vigil Iturrate Carmen 108, 265, 323
Rofrigues Fernando 194
Roig Martínez Immaculada 362
Roig Monica 98
Roig Mónica 100, 169
Roig Pellicer Monica 96
Rojas Contreras Rafael 163
Rojas Elizabeta 23
Rojas Jose L 3
Rojas José Luis 197
Rojas Luis 4
Rojas Montserrat 126
Rojas Noboa Johanna 54, 88, 90, 92, 285, 366
Rojas Noboa Johanna Carolina 88, 90, 92, 305, 306
Roldán Etcheverry Juan José 235
Roldán Galván Elisa 40
Roldán Pérez Alicia 149
Roldán Santiago Ernesto 319
Roldán Vanessa 21, 52
Rollón Simón Noelia 329
Román Barbero Alejandro 329
Romera Martínez Irene 323
Romero Aguilar Antonio 284, 285, 373
Romero Antonio 309
Romero Dominguez Samuel 241, 245, 320
Romero Domínguez Samuel 97
Romero Furones Alfonso 191, 239
Romero Gallardo Remedios 325
Romero García Pablo 273, 276, 277, 374
Romero Macías Juan Ramón 203
Romero Orcajada Maria José 314
Romero Pilar 212
Romo Mario Andrés 80
Romón Alonso Iñigo 194
Romón Alonso Iñigo 76
Romón Iñigo 261
Roncero Josep María 17
Rondon Filomeno 277
Rondón Filomeno 90, 302, 313, 371
Ropero Gradilla Paloma 50, 51, 150, 258
Ropero Paloma 51, 256, 258
Ros Matheu Teresa 262
Rosa Ayala 22
Rosa María López López 57
Rosado Belén 309
Rosales Maria 111, 352

- Rose Christian 25
 Rosiñol Dachs Laura 103
 Rosiñol L 34
 Rosiñol Laura 23, 27, 28, 31, 34, 38, 86, 92
 Rosique Cortina Pedro 122, 170, 332, 362
 Rosón Beatriz 78
 Rossel Mas Ana 79
 Rosselló Palmer Elena 254
 Rothwell David 111
 Rovira Jordina 8, 10, 13, 16, 213
 Rovira M, Moreno A 34
 Rovira Montserrat 34, 38, 42, 115, 125, 140, 164
 Rovira Tarrats Montserrat 49
 Rozman María 328
 Ruano Ricardo 115
 Rubén Vázquez Fernández 271
 Rubio Cabello Susana 359
 Rubio E Rebeca 286
 Rubio M Araceli 335
 Rubio Martínez Araceli 176
 Rubio Martínez Araceli 154
 Rubio Sanchez Vicente 282
 Rubio Sánchez Vicente 73, 354, 372
 Rubio Tejero Antonio 104, 306, 362
 Rubio Tejero Antonio Ignacio 122, 170, 332
 Rué Monné Montserrat 249
 Ruiz Camps Isabel 40
 Ruiz Cobo María Antonia 116, 333
 Ruíz Cobo Maria Antonia 225
 Ruíz Cobo María Antonia 366
 Ruiz Cobos María Antonia 351
 Ruiz de Gaona Estefanía 348, 358
 Ruiz Fabio 79
 Ruiz Gómez Fabio Augusto 124, 135
 Ruiz Joaquin 160
 Ruiz Llobet Anna 157, 158, 163
 Ruíz M^aÁngeles 86
 Ruiz Mercado Marta 37, 107, 360
 Ruiz Rocío 163
 Ruiz Sainz Elena 17, 269
 Ruiz Sainz Maria Elena 337
 Ruiz Yanira 4
 Ruiz-De Gracia Silvia 214, 232
 Ruiz-Heredia Yanira 23
 Ruiz-Martínez Marc 211
 Ruiz-Xivillé Neus 2, 12, 199, 207, 236
 Ruiz-Zorrilla Ana 136
 Ruiz-Zorrilla Ana 305
- Saavedra Gerosa Silvana 79
 Saavedra Gerosa Silvana 197
 Saavedra Silvana 324
 Sabugo Rubio Jesús 257
 Sáez Maribel 355
 Sáez Perdomo María de las Nieves 243
 Saez Salinas Alicia 267
 Sáez Salinas Alicia 82, 183, 246
 Saez Serrano María Isabel 276
 Sáez Serrano Maria Isabel 278
 Sáez Serrano Mariálsabel 269
 Sagües Miguel 179
 Sainz García Adriana 308
 Sáinz Juan 28, 97, 309
 Sainz Pérez Juan 24
 Sala Sanjaume M^a Àngels 56
- Salamanca Cuenca Araceli 279, 280, 281, 282, 314, 354, 372
 Salamero García Olga 40
 Salamero Olga 159
 Salar Antonio 9, 11, 13, 18, 191, 192, 216, 217, 223, 369
 Salar Silvestre Antonio 9, 226, 231
 Salas Coronas Joaquín 288
 Salas Gay Maria Queralt 221
 Salas María-Queralt 361
 Saldaña Moreno Raquel 73, 296
 Saleta Canosa Jesús Luis 363
 Salgado Rocío 236, 319
 Salicio Y 129
 Salido Eduardo 182, 263
 Salido Fiérez Eduardo 117, 122, 170, 279, 332, 362
 Salido Fierrez Eduardo 102, 315
 Salido Fierrez Eduardo 104, 105, 343, 344, 347, 348, 349
 Salido Fierrez Eduardo José 190, 262, 263, 306, 323
 Salido Marta 12, 208
 Salido Toimil 125, 128, 247
 Salido Toimil Fatima 125
 Salido Toimil Fátima 128
 Salinas Argente Ramon 315
 Salinas Argente Ramón 281
 Salinas Ramon 331
 Salvador-Osuna Carlos 172
 Salvatierra Gabriela 309
 Sampol Antonia 38, 99, 214, 232
 Sampol Antònia 159
 Sampol Mayol Antonia 182, 189, 237, 262
 Samur Mehmet K 21
 San José Belén 301
 San Miguel Izquierdo Jesús 21, 93
 San Miguel Jesus 23, 92
 San Miguel Jesús 22, 23
 San Miguel Jesús F 38
 San Roman Sonsoles 44
 San-Miguel Jesús F 27, 29, 32
 San-Segundo Laura 20, 25, 94
 Sanabra Cristina 136, 305
 Sánchez Abarca Ignacio 75
 Sánchez Ana 164, 192, 198, 209, 305
 Sánchez Argüello Diana 100, 370
 Sanchez Barba Mercedes 145
 Sánchez Barba Mercedes 66
 Sánchez Bazán Irene 135
 Sánchez Blanco José Javier 15
 Sánchez Calvo Juan Manuel 73
 Sánchez Carrera Dámaso 76
 Sánchez Crespo Alicia 288
 Sánchez Crespo Mariano 238
 Sánchez de Castro María 297
 Sánchez de Toledo Codina José 72
 Sanchez Escamilla Miriam 123, 125
 Sánchez Fernández María Soledad 269
 Sánchez Fontarigo Noelia 113
 Sánchez Fuentes Ana 61
 Sanchez Garcia Joaquin 92, 291
 Sánchez García Joaquin 53, 164
 Sánchez García Joaquín 163
 Sanchez Gloria 63
 Sánchez Godoy Pedro 113
 Sánchez Gonzalez Blanca 9
 Sánchez González Blanca 231
 Sánchez Guijo Fermín 47
 Sánchez Hidalgo Marina 45

- Sánchez J Luis 86
Sánchez Javier 318
Sanchez Jose M 3, 5, 13
Sanchez Loba Lorena 259
Sanchez Lorena 264, 355
Sánchez M^a Piva 275
Sánchez Magdalena 169
Sánchez Matías Sara 100, 370
Sanchez Menam Marta 300
Sánchez Navarro Lourdes 254
Sanchez Noboa Lorena 101, 110, 276
Sanchez Noboa Lorena G 256, 278
Sánchez Noboa Lorena G 258
Sánchez Pérez R 244
Sánchez Pina Jose 260
Sánchez Pina José María 110, 317, 346
Sanchez Pitiot Ana 172
Sanchez Quintana Ana 227
Sánchez Quintana Ana 304, 356
Sánchez Salinas Andres 104
Sánchez Salinas Andrés 117, 122, 170, 332, 362
Sanchez Sanchez Maria Jose 310
Sánchez Sánchez Maria José 297
Sánchez Sánchez María José 327, 352
Sánchez Tauler Rocío 222
Sánchez Vadillo Irene 40, 274, 336
Sánchez-Abarca Luis I 171, 174
Sánchez-Abarca Luis Ignacio 32, 46, 62, 78
Sanchez-Anton Piva 205
Sanchez-Del-Real Javier 68, 241
Sánchez-del-Real Javier 149, 234, 242
Sanchez-Escamilla Miriam 261
Sánchez-Escamilla Miriam 120
Sanchez-Fernandez Mayka 266
Sánchez-García Joaquín 209
Sánchez-García Joaquín 294
Sanchez-Gonzalez Blanca 218
Sánchez-Gonzalez Blanca 191
Sánchez-González Blanca 192, 223, 226, 369
Sánchez-Guijo Fermín 46, 62, 63, 78, 79, 80
Sánchez-Majano José Luis 58
Sánchez-Martín Anabel 174
Sanchez-Martín Javier 319
Sánchez-Martin, Manuel 244
Sanchez-Muñoz Laura 190
Sánchez-Muñoz Laura 85
Sánchez-Raga José María 182, 189
Sánchez-Rodríguez Dolores 28, 97, 309
Sánchez-Salinas Andres 105
Sánchez-Tello R 66
Sanchez-Vega Beatriz 22
Sánchez-Vega Beatriz 23
Sancho Cerro Ana 254
Sancho Cia Juan Manuel 9
Sancho Cia Juan-Manuel 123
Sancho Juan Manuel 9, 13, 17, 126, 216, 217
Sancho Juan-Manuel 136, 206, 207, 342, 361
Sancho Ponce Esther 281
Sancho Tello Reyes 146
Sanjurjo Maria 181
Sanoja-Flores Luzalba 22
Sanromán Isabel 204
Santamaría López Ana 283
Santamaría Ruiz de Azúa Íñigo 172
Santana Lopez Gonzalo 6, 158
Santana Santana Guillermo 82, 183, 243
Santana-Santana Guillermo 318
Santatusagna Sandra 211
Santero García Mirian 352
Santiago Balsera Marta 61
Santiago Barrio 22
Santiago Díaz Carlos 337
Santos Ana Belén 17
Santos Ana Helena 229
Santos Díaz Patricia 112
Santos Fernando 292
Santos Luisa 352
Santos Marisabell 133, 286
Santos Mónica 211
Santos Rodríguez Marisabell 140, 169
Santos Sandra 68
Santos Silva Alice 229
Sanz Alejandro 80
Sanz Alonso Miguel A 3, 157
Sanz Alonso Miguel Ángel 60, 61, 211
Sanz Ángeles 2
Sanz Caballer Jaime 157, 211
Sanz G 66
Sanz Guillermo 67, 69, 130
Sanz Jaime 4, 130
Sanz Miguel A 69, 159, 162
Sanz Miguel Angel 6
Sanz Miguel Ángel 4, 130, 197
Sanz Rupérez Alejandro 124
Sanz Santillana Guillermo 145, 146
Sara Ferrero Díaz 271
Sara Villar Fernández 231
Sarasa Valdés María 100, 370
Sarasquete M Eugenia 160, 172
Sarasquete M^a Eugenia 29
Sargas Simarro Claudia 3, 157
Sarmiento de la Iglesia M^a Mar 312
Sarrà Escarre Josep 114, 327
Sarra Josep 179
Sarrate Edurne 98, 126, 136, 199, 207, 342, 361
Sarrate Garcia Edurne 327
Sartori Francesca 182, 189, 232, 237, 262, 322
Sastre Ana 39, 44
Sastre Moral Jose Luis 116
Saumell Tutusaus Silvia 342
Saumell Tutusaus Sílvia 32
Saus Carreres Ana 60, 61, 211
Sayas María Jose 6
Sayas María José 271
Schaub Robert 64
Schwarer Anthony 28
Seabra Patrícia 257, 265, 268, 329
Sebastián Elena 43, 142
Sebastián Pérez Elena 269
Seckinger Anja 21
Segado Alejandra 240
Segado Poveda Alejandra 119
Segovia Cubero Javier 30
Segura D Adrián 286, 335
Segura Diaz Adrián 369
Segura Díaz Adrián 154, 176
Sempere Amparo 130, 162
Sempere Talens Amparo 157
Senapedis William 21
Sendra Luis 4

- Senent Leonor 15, 69, 159
 Senent Peris Leonor 157
 Senin A 234
 Senín Alicia 82, 95, 189, 298
 Senín Megan Alicia 81
 Serna María José 140, 169
 Serna Muñoz María José 61, 133, 286
 Serna Pareja Angel 167
 Serra Caetano Ana 239
 Serra Fe 267
 Serra Toral Fe 322
 Serrahima Mackay Anna 59
 Serrano Alcalá Alicia 193
 Serrano Alfons 2
 Serrano Andra 202
 Serrano Cristina 204, 319
 Serrano David 1, 33, 42, 46, 48, 88, 113, 125, 131, 138, 142, 173, 174
 Serrano Josefina 159, 197
 Serrano Lopez Josefina 92, 163, 164, 168, 209, 290
 Serrano López Josefina 53
 Serrano Lopez Juana 92, 290
 Serrano López Juana 53
 Serrano Maestro Alfons 273
 Serrano Martínez Ana 325, 337
 Serrano Martínez Ana 203, 248, 311, 330
 Serrano Picazo Luis 118, 241, 245, 320, 355
 Serrano Picazo Luís 97, 247
 Serrano Simoneau David 43
 Servitje Octavio 230
 Setoain Xavier 115
 Sevilla Julian 43
 Sevilla Julián 142
 Sevillano Ruiz-Mateos Concepción 375
 Sevivas Teresa 265
 Siegel David S 27
 Sierra Aisa Cristina 185
 Sierra Gil Jordi 197, 338
 Sierra Gil Jorge 35, 64
 Sierra Jordi 36, 48, 219
 Sierra Jorge 18, 120, 159, 195, 324
 Sierra Magdalena 77
 Sigüenza Raul 209
 Silva Ana Isabel 109
 Silva Cândido 333
 Silva Carreras F Gabriela 167, 176, 178
 Silva Carreras Gabriela 179
 Silva Cristina 111
 Silva Gomes João 308
 Simiele Adriana 65
 Simões Ana Teresa 178, 249
 Simón Ana 77
 Sirvent Auzmendi Maialen 93
 Sirvent Maialen 212
 Sisinni Laura 44
 Sitges Marta 199
 Skiredj Yasmina 116, 225, 333, 351, 366
 Soares Maria José 316
 Sola Ignacio 103
 Sola Maria 61
 Sola María 133, 169, 286
 Solán Blanco Laura 1, 58, 138, 143
 Solan Laura 142
 Solán Laura 88
 Solanes Neus 163
 Solano Carlos 36, 73, 240, 285, 294, 340
 Solano Jesús 95
 Solano Ramos Fernando 223
 Solano Tovar Jackeline 61, 132, 166, 172, 257, 303, 357
 Solano Vercet Carlos 119, 125, 193
 Sole Francesc 69
 Solé Francesc 164
 Solé Ristol Francesc 2, 236
 Solé Rodríguez María 345
 Soler Alfons 99
 Soler Campos Alfons 362
 Soler Campos Juan Alfons 102
 Soler Juan-Alfonso 218
 Solsona Gadea Maria 157, 158
 Solvas González Carmen 281
 Solves Alcaina Pilar 60, 61
 Somolinos de Marcos Nieves 103
 Somolinos Marcos Nieves 290
 Somolinos Nieves 95, 99, 152
 Soria Beatriz 284, 301
 Soria Elena 205
 Soria Laura 44
 Soria Saldise Elena 238
 Soria Santa Bárbara Beatriz 359
 Soria-Santabárbara Beatriz 162, 182
 Sorigue Marc 206, 207
 Sorigué Marc 199
 Soto Carlos 309, 319, 334
 Soto César 79
 Soto de Ozaeta Carlos 204
 Soto-Retes Lorena 18
 Sousa e Santos Paula 167
 Sousa Teresa 111
 Souto Rodriguez 247
 Špič 27
 Stamatopoulos Kostas 196
 Starczynowski Daniel T 291
 Steegmann Juan Luis 79, 80
 Steegmann Juan-Luis 78
 Steegmann Olmedillas Juan Luis 176, 178, 179
 Stewart A Keith 27
 Stoica Cornelia 301
 Straub Jan 28
 Strein Klaus 21
 Sturniolo Michael 25
 Suarez Alexia 158
 Suárez Alexia 127, 132
 Suárez Cabrera Alexia 99, 246
 Suárez González Julia 153, 173, 174, 236
 Suarez Julia 147, 235
 Suárez-González Julia 138
 Suárez-Lledó M 34
 Suárez-Lledó María 49
 Suárez-Lledó María 34, 115
 Suárez-Piñera Marina 95
 Subirà Caselles Maricel 315
 Subirá Dolores 204
 Subira Perez Dolores 117, 152, 331, 341, 344
 Such Esperanza 67, 69, 145, 159, 162
 Such Taboada Esperanza 3, 157
 Suito Alcántara Milagros 64, 144, 152
 Suito Alcántara Milagros Aurora 64
 Sureda Anna 18, 179, 206, 230
 Sureda Balari Anna 221, 327
 Suvorov Aleksandr 27, 28
 Szalat Raphael L 21

- Tabares Carrasco Salvador 163, 164
 Talavera Elisabet 236
 Talam Forcadell Carme 114
 Talavera Yagüez María 319
 Tallón Ruiz Inmaculada 54
 Tamarit Esther 97
 Tamayo Pilar 115
 Tapia Gustavo 207, 361
 Tarín Fabián 162
 Tassies Penella Dolors 255
 Tébar Boti E 270
 Teixidó Amorós Montserrat 249
 Teixidó Amorós Montserrat 252
 Tejedor Ganduxé Xavier 56
 Tellaeché Achalandabaso Garbiñe 184
 Tellería Orriols Juan José 238
 Tellez Gabriel Marta 64
 Tempescul Adrian 25
 Teno Esteban Casimira 103
 Tenorio Núñez María Concepción 250, 269
 Tenreiro Rita 332
 Teodosio Cristina 84, 191
 Teran Benzaquen Claudia 295
 Terán Benzaquen Claudia 204
 Teran Claudia 334
 Teresa Cedena 22
 Terol Castera María José 9
 Terol Casterá María José 193
 Terol María Jose 199
 Terol María Jose 36
 Terol María José 9, 12, 216, 217
 Terrance Juan Ignacio 337
 Teruel Ana Isabel 92
 Teruel Anabel 15, 86
 Teruel Casasús Anabel 193
 Teruel- Montoya Raúl 210
 Teruel-Montoya Raúl 52, 69
 Tinoco Gago Isabel 75
 Tofé Santiago 214
 Toledo Ruiz María Carmen 329
 Tolosa Alejandra 271
 Toral Ibarra Denisse S 256
 Toral Ibarra Denisse Sharon 258, 278
 Toral Ibarra Dennisse Sharon 148, 216
 Torío Ruiz Alberto 134
 Tormo Díaz Mar 145, 168
 Tormo M 66
 Tormo Mar 2, 6, 15, 73, 152, 156, 159, 163, 165, 197, 240, 242, 285, 340
 Torra Puig Montserrat 249
 Torredadell Burriel Montserrat 157, 158, 162
 Torrent Anna 207
 Torrent Catarineu Anna 327
 Torrent Montserrat 44
 Torres Cañizales Juan 239
 Torres Carrete Juan Pío 105, 363
 Torres Carrete Pío 128
 Torres Elena 95, 192, 223, 298, 369
 Torres Erica 81
 Torres Iglesias Gabriel 363
 Torres Jimenez Wiliana 148
 Torres Jimenez Williana 216
 Torres Jimenez Williana M 256, 258, 278
 Torres Jiménez Williana Melissa 250
 Torres Juan 38, 44
 Torres Juan Marta 38, 59, 182, 189
 Torres Melisa 70
 Torres Miñana Laura 82
 Torres Williana M 264, 355
 Tovar Gómiz Natalia 103
 Tovar Natalia 31, 86
 Trabazo del Castillo Maria 157, 158, 163
 Trelles Martínez R 111
 Trelles Martinez Roberto 101, 110, 256, 258, 259, 276, 278
 Trelles Roberto 264, 355
 Trigo Fernanda 316
 Triguero Ana 98, 126, 136, 199, 207, 342, 361
 Triguero Moreno Ana 327
 Triviño Emma 2
 Troconiz Iñaki 197
 Tudela Rosa 315
 Tunquist Brian J 25
 Ulibarrena Redondo Carlos 82, 178, 363, 364
 Umesh Varma S 333
 Uranga Aguirregomezcorra Alasne 212
 Urbano Ispizua Alvaro 72
 Urbano Ispizua Álvaro 262
 Urbano-Ispizua A 34
 Urbano-Ispizua Álvaro 35, 49
 Uresandi N 129
 Uresandi Nerea 121
 Uria Oficialdegui M Luz 72
 Uriarte Elguezabal Jasone 184, 312
 Urquía Anunciación 263
 Urquía Plazaola Anunciación 323
 Urquía Plazaola Pilar Anunciación 262
 Urreta Iratxe 212
 Urretavizcaya Mikel 121
 Usón Cristina 270
 Ustariz Moneo María Isabel 223
 Vahi Maria 146
 Vahí Sánchez de Medina María 240
 Vaitsekhovich Victoria 176, 178
 Valcarce Inés 53
 Valcárcel A 66
 Valcárcel David 36, 151
 Valcárcel David 48, 66, 152, 242
 Valcárcel Ferreiras David 35, 40, 145
 Valencia Luján Eduardo Joffrey 303
 Valencia Sandra 79
 Valentin Jaime 44
 Valentin Melero Paula 364
 Valentín Quiroga J 171
 Valeri Lozano Antonio 26
 Valero Politi Jose 254
 Valiente Alberto 12, 196, 234
 Valk Peter J 235
 Vall-Llovera Calmet Ferran 32, 342
 Vall-Llovera Ferran 165
 Vallansot Rolando 80, 114, 179
 Vallcorba Isabel 2, 236
 Valle Rosado Iván 75
 Vallejo C 129
 Vallejo Carlos 11, 121
 Vallejo Fernando 52
 Valles Ana 292
 Vallés Carboneras Ana 252, 319, 373
 Van der Burg Mirjam 239

- Van Dongen Jacques JM 22, 239
 Van Looche Wouter 241
 Vanegas Uribe Raul 213
 Vara Pampliega Miriam 87, 99, 150, 185, 307
 Varea Diaz Sara 273
 Varea Díaz Sara 60, 269
 Varela Gomez M^a Rosario 125
 Varela Gómez Rosario 105, 363
 Varela Perez Mercedes 310
 Varela Pérez Mercedes 297, 327, 352
 Vargas de los Monteros M^a Teresa 156
 Vargas Juan Antonio 246
 Vargas M Teresa 291
 Vargas M^a Teresa 196
 Vargas Manuel 13, 77
 Vargas Maria Teresa 245, 318
 Vargas María Teresa 220
 Vargas Núñez Juan Antonio 200
 Vázquez Alejandro 204
 Vazquez Fernandez Ruben 310
 Vázquez Fernández Rubén 327, 352
 Vazquez López Lourdes 36
 Vazquez Lourdes 125
 Vázquez Lourdes 44, 47, 63, 119, 126, 137, 294
 Vazquez Paganini Juan Andrés 149
 Vazquez Ramo Alejandro 117, 152, 331, 341
 Vazquez Vazquez Maria Goreti 125
 Vázquez Vázquez María Goretti 128
 Vázquez-Pastor Jiménez Isabel 116, 225, 333, 351, 366
 Vega Achaval Gala 334
 Vega Garcia Nerea 158
 Vega García Nerea 157, 162
 Veiga Alvaro 63
 Veiga Álvaro 35, 47, 126, 239
 Vela Cuenca M 171
 Vela Dolors 179
 Vela Mari Carmen 208
 Vela Ortiz M Carmen 231
 Velasco Adhemar 355
 Velasco Alberto 309, 319
 Velasco Almudena 46, 62
 Velasco Antonio 78, 79, 80, 160, 162, 239
 Velasco Arribas María Rosario 163
 Velasco Bayón Diego 53
 Velasco Cueto Adhemar 110, 259
 Velasco Cueto PA 111
 Velasco Cueto Pablo A 256, 278
 Velasco Francisco 71
 Velasco P Adhemar 264
 Velasco Pablo 258
 Velasco Rodriguez Diego 373
 Velasco-Rodriguez Diego 292
 Velasco-Rodríguez Diego 250, 252
 Velazco Cueto Adhemar 101, 276
 Velázquez Kennedy Kyra 89, 224, 232
 Velez Patricia 179
 Velosa Fabíola 354
 Vera Goñi Juan Antonio 285
 Veramendi Susie 278
 Veramendi Zavala Susie Johanna 250
 Verdesoto Cozzarelli Silvia 64, 133, 139, 144
 Verdesoto Cozzarelli Silvia del Rocío 133, 139, 152, 245
 Verdesoto Cozzarelli Silvia del Rocío 64
 Verdugo Cabeza de Vaca M^a Victoria 279, 281, 354
 Verdugo Cabeza De Vaca Maria Victoria 280, 282, 314
 Verdugo Cabeza de Vaca María Victoria 288, 325
 Vesga Carasa Miguel Angel 272
 Viana João 334
 Vicente Ana 69
 Vicente Ana Isabel 146
 Vicente Ayuso Carmen 101, 110, 259, 276
 Vicente Ayuso María del Carmen 111, 256, 278
 Vicente Ayuso María Del Carmen 258
 Vicente Carmen 264, 355
 Vicente Eva Puy 195
 Vicente Garcia Vicente 166, 210
 Vicente Gutiérrez Luis 248
 Vicente Pascual Eva Puy 197
 Vicente Rueda Antonio 360
 Vicente Vicente 15, 21, 30, 52, 61, 71, 133, 140, 169, 286, 294
 Viciano Delibano Elena 97, 118, 241, 245, 248, 320
 Vicinao Delibano Elena 355
 Vico Herrera Irene 164, 192, 198
 Vicuña Andrés Isabel 269
 Vicuña Isabel 299
 Vidal Laso Rosa 295
 Vidal Manceñido María Jesús 19
 Vidal-Manceñido María-Jesús 13
 Vidales Mancha Isabel 46, 134
 Vidan Estevez Julia 277
 Vidriales Belén 197, 239
 Vidriales María Belén 22, 32
 Viedma Gallego Juan 246, 317
 Viedma Juan 127, 132, 267
 Viegas Erica 167
 Viejo Llorente Aurora 274
 Vigil Carmen 370
 Viguria M^a Cruz 205, 293
 Vila del Paso Hugo 300
 Vila-Trías Elisabet 82
 Vilalta Setó Noelia 253
 Vilanova David 99
 Vilarriño Lopez Dolores 116
 Vilches Moreno Alba 273
 Vilches Moreno AS 187
 Villa Antonia 39
 Villaescusa de la Rosa María Teresa 222
 Villaescusa de la Rosa T 221
 Villaescusa de la Rosa Teresa 204, 334, 365, 367
 Villafuerte Gutierrez Paola 259
 Villafuerte Gutiérrez Paola 53
 Villafuerte Paola 106, 353
 Villalba M Marta 335
 Villalba Montaner Marta 154
 Villalba Valenzuela Ana 61
 Villalón Blanco Lucia 365
 Villamor Neus 8, 10, 164
 Villar Fernández Sara 372
 Villarejo Galende Alberto 337
 Villaron Eva 63
 Villarrubia Blanca 86
 Villarrubia Espinosa Jesús 252, 319, 373
 Villarrubia Jesus 292
 Villegas Ana 51, 256, 258, 263, 264
 Villegas Carolina 15, 98, 100, 169
 Villegas Da Ros Carolina 96
 Villegas Martinez Ana 323
 Villegas Martínez Ana María 50, 51, 262
 Villoria Jesús 197
 Violeta González-Coello 301

- Virgili Correas Lluís 327
 Virgili Lluís 199, 207, 361
 Virgili Lluís 342
 Viteri Agustín Nagore 312
 Vitória Helena 359
 Vitoria Isidro 292
 Vives Polo Susana 2, 123, 327
 Vives Susana 98, 126, 136, 156, 197, 207, 342, 361
 Vlkova Marcela 239
 Vogel Ulla 24
 Voso Maria Teresa 318
 Vu Minh Diem 21
- Wang Michael 27
 Weinhold Niels 24
 Weisel Katja 28
 Wellendorf Ashely 290
- Xabier Aguirre 22
 Xandri Marisol 199
 Xavier Luciana 329
 Xicoy B 66
 Xicoy Blanca 65, 79, 126, 136, 179, 207, 242, 342
 Xicoy Cirici Blanca 123, 145
 Xochelli Alikí 196
 Xu Yan 21
- Yacoubi Saad 371
 Yagüe Jordi 31
 Yáñez Lucrecia 11
 Yáñez Lucrecia 120, 139
 Yáñez San Segundo Lucrecia 123, 125, 151
 Yáñez San Segundo Lucrecia 76, 194
 Yanira Ruiz-Heredia 22
 Yébenes Ramírez Manuel 164, 192, 198
- Yeguas Ana 95
 Yeguas Bermejo Ana 103
 Yera Cobo Maria 375
 Yousel Breval IZ 333
 Yus Cebrian Flor 265, 323
 Yus Cebrián María Flor 108
 Yuste Jose Enrique 52
 Yuste Maria 334
 Yuste Platero M 221
 Yuste Platero Maria 367
- Zabalza Amaya 42
 Zabalza San Martín Amaya 238
 Zafra Torres Denis 260
 Zagorac Ivana 175
 Zagorska Aleksandra 301
 Zalba Saioa 275
 Zamagni Elena 25
 Zambrana García José Luis 360
 Zamora Lurdes 69, 149, 163, 179, 199, 242, 321
 Zanabili Al-Sibai Joud 61, 127, 128, 166, 257, 373
 Zanabilli Al-Sibai Joud 172
 Zapata Bautista Rocio 225, 351, 366
 Zapata Bautista Rocío 116, 333
 Zato Hernández Esther 231
 Zhang Cuiping 290
 Zheng B 221
 Zheng Binbin 365
 Zheng BinBin 367
 Zubicaray J 129
 Zubicaray Josune 121
 Zubicaray Salegui Iosune 212
 Zudaire M^a Teresa 293
 Zudaire Maite 205