

ISSN 0390-6078
Volume 106
OCTOBER
2021 - S2

haematologica

Journal of The Ferrata Storti Foundation



PAMPLONA
14-16 Octubre
2021

LXIII
CONGRESO
NACIONAL
SEHH

XXXVII
CONGRESO
NACIONAL
SETH



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia

www.haematologica.org

LXIII CONGRESO NACIONAL DE LA SEHH
XXXVII CONGRESO NACIONAL DE LA SETH

Pamplona, 14-16 de octubre, 2021

COMITÉ ORGANIZADOR

PRESIDENTES

Felipe Prósper Cardoso
Ramón Lecumberri Villamediana

VOCALES

Ana Alfonso Piérola
Enrique Andreu Oltra
M.^a Luisa Antelo Caamaño
M.^a José Calasanz Abinzano
Itziar Ezpeleta Iraizoz
Rocío Figueroa Mora
José A. García-Erce
Carlos Grande García
Andrea Manubens Guarch
María Marcos Jubilar
M.^a Carmen Mateos Rodríguez
Josune Orbe Lopategui
Bruno Paiva
M.^a José Paloma Mora
Carlos Panizo Santos
José Antonio Páramo Fernández
Esther Pena Carbó
Ana Margarita Redondo Izal
José Rifón Roca
Paula Rodríguez Otero
Jesús San Miguel Izquierdo
Sara Villar Fernández

ABSTRACT BOOK

LXIII CONGRESO NACIONAL DE LA SEHH
XXXVII CONGRESO NACIONAL DE LA SETH

Pamplona, 14-16 de octubre, 2021

COMITÉ CIENTÍFICO DE LA SEHH

PRESIDENTE

Francesc Bosch Albareda

COMITÉ

Pau Abrisqueta Costa

M.^a José Calasanz Abinzano

Adolfo de la Fuente Burguera

María Díez Campelo

Jordi Esteve Reyner (coordinador del programa educacional)

M.^a Dolores Fernández Herrera

Francisca Ferrer Marín

José Valentín García Gutiérrez

Víctor Jiménez Yuste

M.^a Teresa Molero Labarta

Marta Morado Arias

Enrique M. Ocio San Miguel

José Luis Piñana Sánchez

David Valcárcel Ferrerías

Izaskun Zeberio Exetxipia

COMITÉ CIENTÍFICO DE LA SETH

PRESIDENTE

Víctor Jiménez Yuste

COMITÉ

M.^a Teresa Álvarez Román

José María Bastida Bermejo

Ramón Lecumberri Villamediana

M.^a Luisa Lozano Almela

José Mateo Arranz

José Antonio Páramo Fernández (coordinador del programa educacional)

ABSTRACT BOOK

LXIII CONGRESO NACIONAL DE LA SEHH
XXXVII CONGRESO NACIONAL DE LA SETH

Pamplona, 14-16 de octubre, 2021

**DIRECTIVA DE LA SEHH Y
PATRONATO DE LA FEHH**

PRESIDENTE

Ramón García Sanz

VICEPRESIDENTE PRIMERO

Armando López Guillermo

VICEPRESIDENTE SEGUNDO

Víctor Jiménez Yuste

SECRETARIO GENERAL

José Tomás Navarro Ferrando

SECRETARIO ADJUNTO

Joaquín Sánchez García

TESORERA

Cristina Pascual Izquierdo

CONTADOR

Raúl Córdoba Mascuñano

VOCALES

Sara Alonso Álvarez

M.ª Luz Amigo Lozano

Cristina Arbona Castaño

Gemma Azaceta Reinales

Ramón Lecumberri Villamediana

Elvira Mora Casterá

Marta Morado Arias

EXPRESIDENTES DE LA SEHH

Jorge Sierra Gil

José M.ª Moraleda Jiménez

Carmen Burgaleta Alonso de Ozalla

Evarist Feliu Frasnado

Luis Hernández Nieto

Vicente Vicente García

Eduardo Rocha Hernando

Juan M. Rodríguez Fernández

José M.ª Fernández Rañada

Manuel Giralt Raichs

Miquel Rutllant Banyeres

Antonio López Borrasca

Agustín Ríos González

Ricardo Castillo Cofiño

Julio Outeriño Hernanz

Juan Maldonado Eloy-García

Ciril Rozman Borstnar

Antonio Raichs Solé

José Sánchez Fayos

Gonzalo Díaz de Iraola

Jerónimo Forteza Bover

Pedro Farreras Valentí

Agustín Aznar Gerner

LXIII CONGRESO NACIONAL DE LA SEHH
XXXVII CONGRESO NACIONAL DE LA SETH

Pamplona, 14-16 de octubre, 2021

**DIRECTIVA DE LA SETH Y
PATRONATO DE LA FETH**

PRESIDENTE

Joan Carles Reverter Calatayud

VICEPRESIDENTA

Pilar Medina Badenes

VICEPRESIDENTA

Pilar Llamas Sillero

SECRETARIO

Jorge Cuesta Tovar

TESORERA

M.ª Eva Mingot Castellano

VOCALES

M.ª Teresa Álvarez Román

Santiago Bonanad Boix

José Manuel Calvo Villas

Olga Gavín Sebastián

Constantino Martínez Gómez

Ramiro Núñez Vázquez

EXPRESIDENTES DE LA SETH

José Antonio Páramo Fernández

Vicente Vicente García

Pascual Marco Vera

Justo Aznar Lucea

Franciso Javier Batlle Fonrodona

Antonio López Borrasca

Fernando Martínez Brotons

Carlos Villaverde Grote

Miquel Rutllant Bañeres

LXIII CONGRESO NACIONAL DE LA SEHH

XXXVII CONGRESO NACIONAL DE LA SETH

Pamplona, 14-16 de octubre, 2021

SESIÓN PLENARIA

..... 1

COMUNICACIONES SIMPOSIOS

..... 7

PRESENTACIÓN ORAL

session 1.	CO-001-CO-024	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos	23
session 2.	CO-025-CO-040	Linfomas	44
session 3.	CO-041-CO-048	Terapia Celular	57
session 4.	CO-049-CO-072	Gammapatías Monoclonales	64
session 5.	CO-073-CO-096	Leucemias	80
session 6.	CO-097-CO-104	Síndromes Mielodisplásicos	99
session 7.	CO-105-CO-112	Medicina Transfusional Y Miscelánea	103
session 8.	CO-113-CO-120	Eritropatología	109
session 9.	CO-121-CO-128	Biología Hematológica: Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular	114
session 10.	CO-129-CO-136	Síndromes Mieloproliferativos Crónicos	120
session 11.	CO-137-CO-139	Covid-19	126
session 12.	CO-140-CO-144	Síndromes Linfoproliferativos Crónicos	129

PÓSTER

session 1.	PO-001-PO-031	Gammapatías Monoclonales	133
session 2.	PO-032-PO-035	Gestión y Organización	152
session 3.	PO-036-PO-059	Banco de Sangre y Práctica Transfusional	154
session 4.	PO-060-PO-079	Biología Hematológica, Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular	169
session 5.	PO-080-PO-100	Eritropatología	183
session 6.	PO-101	Insuficiencia Medular	196
session 7.	PO-102-PO-112	Laboratorio Básico y Automatización en Hematología	197
session 8.	PO-113-PO-143	Leucemias	204
session 9.	PO-144-PO-159bis	Síndromes Linfoproliferativos Crónicos	227
session 10.	PO-160-PO-177	Síndromes Mielodisplásicos	240
session 11.	PO-178-PO-187	Síndromes Mieloproliferativos Crónicos	253
session 12.	PO-188-PO-193	Terapia Celular	260
session 13.	PO-194-PO-214	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos	265
session 14.	PO-215-PO-226	Trastornos Hematológicos de Origen Inmune	281
session 15.	PO-227-PO-259	Linfomas	288
session 16.	PO-260-PO-273	Miscelánea	312
session 17.	PO-274-PO-290	Covid-19	321

LXII Congreso Nacional de la SEHH
XXXVI Congreso Nacional de la SETH
Pamplona, 14-16 de octubre, 2021

PUBLICACIÓN

session 1.	PB-001-PB-018	Gammapatías Monoclonales	334
session 2.	PB-019-PB-020	Gestión y Organización	345
session 3.	PB-021-PB-026	Banco de Sangre y Práctica Transfusional	346
session 4.	PB-027-PB-033	Biología Hematológica, Cultivos, Citometría,	350
		Citogenética, Biología Molecular	
session 5.	PB-034	Eritropatología	354
session 6.	PB-035-PB-042	Leucemias	354
session 7.	PB-043-PB-053	Síndromes Linfoproliferativos Crónicos	359
session 8.	PB-054-PB-056	Terapia Celular	366
session 9.	PB-057-PB-060	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos	369
session 10.	PB-061-PB-074	Linfomas	372
session 11.	PB-075-PB-085	Miscelánea	381
session 12.	PB-086-PB-091	Covid-19	389

ÍNDICE

.....i

LXIII CONGRESO NACIONAL DE LA SEHH

XXXVII CONGRESO NACIONAL DE LA SETH

Pamplona, 14-16 de octubre, 2021

SESIÓN PLENARIA

SP-01

LA CUANTIFICACIÓN DE CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES ES EL FACTOR PRONÓSTICO MÁS RELEVANTE AL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE CANDIDATOS A TRASPLANTE

Garcés Juan-José¹, Cedena María-Teresa², Puig Noemi³, Burgos Leire¹, Flores-Montero Juan³, Oriol Albert⁴, Blanchard María-Jesús⁵, Rios Rafael⁶, Martín Jesús⁷, Martínez-Martínez Rafael⁸, Bargay Joan⁹, De La Rubia Javier¹⁰, Hernández Miguel-Teodoro¹, Orfao Alberto³, Mateos María-Victoria³, Martínez-López Joaquín², Lahuerta Juan-José², Rosiñol Laura¹², Blade Joan¹², San-Miguel Jesús F¹, Paiva Bruno¹

¹Clinica Universidad de Navarra - CIMA; ²Hospital Universitario 12 de Octubre; ³Hospital Universitario de Salamanca; ⁴Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet; ⁵Hospital Ramón y Cajal; ⁶Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación Biosanitaria; ⁷Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla; ⁸Hospital Universitario San Carlos; ⁹Hospital Universitario Son Llatzer, Institut d'investigació Illes Balears (IdISBa); ¹⁰Hospital Universitario y Politécnico La Fe; ¹¹Hospital Universitario de Canarias; ¹²Hospital Clínic, IDIBAPS

Introducción: Hay gran expectación en el empleo de biopsias líquidas para estratificar pacientes con cáncer. Estas técnicas serían de gran utilidad en mieloma múltiple (MM) puesto que, a pesar de su infiltración medular típicamente parcheada y/o posible enfermedad extramedular, la cuantificación tumoral se sigue realizando en médula ósea (MO). Sin embargo, no hay estudios basados en métodos de nueva generación o con un número elevado de pacientes homogéneamente tratados, analizando el valor pronóstico de la biopsia líquida.

Objetivo: Determinar el valor clínico de la cuantificación de células tumorales circulantes (CTCs) en sangre periférica (SP) y definir puntos de corte para estratificar pacientes con MM de nuevo diagnóstico.

Métodos: El estudio incluye 374 pacientes candidatos a trasplante reclutados en el ensayo clínico GEM2012MENOS65. El tratamiento ha consistido en inducción con VRD seguido de un trasplante autólogo y consolidación con VRD; posteriormente los pacientes continuaron con mantenimiento (GEM2014MAIN). Se usó citometría de flujo de nueva generación (EuroFlow) para cuantificar las CTCs en SP (al diagnóstico) y la EMR en MO (a lo largo de todo el tratamiento). Los puntos de corte se definieron en base a la supervivencia libre de progresión (SLP). La mediana de seguimiento es de cinco años.

Resultados: Se detectaron CTCs en el 92% (344/374) de los pacientes. La correlación entre el porcentaje de CTCs en SP y la carga tumoral en MO fue no lineal (≥ 0.41 , $P < .001$). Estos datos sugerirían que el porcentaje de CTCs en SP podría ser indicativo de la carga tumoral total más allá de la cuantificada en un único aspirado medular. Así mismo, en un análisis multivariable, la enumeración de CTCs superó la cuantificación de la carga tumoral en MO por morfología o citometría, que carecían de valor pronóstico. Los pacientes se estratificaron en tres grupos según el porcentaje de CTCs (0%, $>0\%$ a $<0.24\%$, y $\geq 0.24\%$) mostrando medianas de SLP (no alcanzada vs 78 y 44 meses) y tasas de supervivencia global (SG) a 5 años (100%, 81% y 67%) significativamente distintas ($P \geq .001$). Además, el porcentaje de CTCs fue el biomarcador diagnóstico con mayor valor pronóstico independiente en una regresión multivariable que incluía el ISS, el LDH y la citogenética (HR $\geq 3,5$).

A continuación, investigamos cuál era el grado de profundidad de re-

spuesta al tratamiento capaz de remitir el mal pronóstico asociado a las CTCs. Los pacientes con presencia de CTCs (especialmente $\geq 0.24\%$) mostraron una SLP significativamente inferior ($P = .004$) frente a los casos sin CTCs, incluso tras haber alcanzado RC. Por el contrario, alcanzar EMR negativa prácticamente eliminaba el valor pronóstico adverso de las CTCs ($P = .12$). Independientemente de la profundidad de respuesta, aquellos pacientes sin CTCs al diagnóstico presentaron un pronóstico excepcional, señalando la utilidad de este biomarcador para identificar pacientes con fenotipo MGUS-like.

Conclusiones: La enumeración de CTCs superó la cuantificación de la carga tumoral en MO, siendo el factor pronóstico más relevante al diagnóstico. Alcanzar EMR negativa, en contraposición a la RC, podría considerarse como el objetivo del tratamiento en pacientes con altos niveles de CTCs. Aquellos casos sin CTCs al diagnóstico y EMR negativa tras consolidación, mostraron tasas de supervivencia muy prolongadas (94% SLP y 100% SG a 5 años) tras mantenimiento de duración limitada.

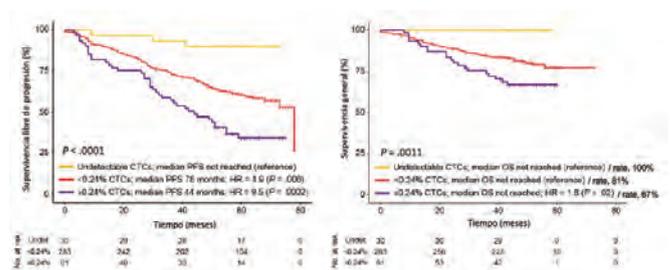


Figura 1.

SP-02

ALTO RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS PLAQUETARIOS CONGÉNITOS MEDIANTE SECUENCIACIÓN DE ÚLTIMA GENERACIÓN. ESTUDIO PROSPECTIVO MULTICÉNTRICO ESPAÑOL

Bastida JM¹, Lozano ML², Marín-Quílez A³, Rodríguez-Alén A⁴, Butta N⁵, Fernández-Mosteirín N⁶, Sevivas T⁷, Palma-Barqueros V², Marco-Rico A⁸, Revilla N⁹, Huertas-Aragón J¹⁰, Marcellini S¹¹, Velasco P¹², Nieto MM¹³, Sierra-Aisa C¹⁴, Alonso MN¹⁵, López-Fernández MF¹⁶, Benito R³, González-Porrás JR¹, Rivera J²

¹Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA) - IBSAL - USAL; ²Hospital Morales Meseguer (CRH) - IMIB; ³Instituto de Investigación Biomedica de Salamanca (IBSAL) - CIC; ⁴Complejo Asistencial de Toledo; ⁵Hospital Universitario de La Paz - IDIPAZ; ⁶Hospital Universitario Miguel Serevet, Zaragoza; ⁷Complejo Hospitalario Coimbra; ⁸Hospital General de Alicante; ⁹Hospital Universitario Ramón y Cajal; ¹⁰Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón; ¹¹Hospital General de Segovia; ¹²Hospital Universitario Vall d'Hebron; ¹³Complejo Hospitalario de Jaén; ¹⁴Hospital Universitario de Cruces; ¹⁵Hospital Universitario de Badajoz; ¹⁶Complejo Hospitalario Universitario Asistencial A Coruña

Introducción: Los trastornos plaquetarios congénitos (TPC) son un grupo heterogéneo de enfermedades raras. Se clasifican en trombocitopenias hereditarias (TH) y trombocitopatías hereditarias (TFPH). En

España, existe un Proyecto coordinado cuyo objetivo es la identificación precisa de los TPC empleando técnicas como la secuenciación masiva de alto rendimiento (HTS). En este estudio hemos evaluado el rendimiento diagnóstico de los TPC aplicando las estrategias de HTS de panel de genes y exoma completo (WES).

Métodos: Se incluyeron 256 *propositus* con TPC (TH=194; TFPH=62) con una mediana de edad de 30 años (0-74), 58% mujeres, escala de sangrado (ISTH-BAT) de 3 (0-35) y cifra de plaquetas de $90 \times 10^9/L$ ($2-671 \times 10^9/L$). Los TPC se clasificaron según su fenotipo en específico (n=69) (alta sospecha de gen candidato) o incierto (n=187) (ausencia de sospecha del gen candidato) (Figura 1). En todos los pacientes se analizó el perfil molecular mediante secuenciación con un panel HTS de 85 genes candidatos (plataformas Illumina e Ion Torrent). Si el resultado del panel HTS fue negativo y el fenotipo era específico y/o sindrómico se analizaron las *copy number variations* (CNVs). En el resto de casos se secuenció y analizó el WES (10 familias). Las variantes se clasificaron según criterios ACMG/AMP en patogénicas (PV), probablemente patogénicas (LPV) o significado incierto (VUS). El estudio fue aprobado por el comité ético (CAUSA – IBSAL, Salamanca; HU Reina Sofía, Murcia)

Resultados: El diagnóstico molecular se alcanzó en 167 pacientes (65%) con un rendimiento global en los TPC con fenotipo específico de 91% (63/69) y en los TPC con fenotipo incierto de 56% (104/187) (Figura 1). Identificamos la variante genética en todas las TH con fenotipo específico (36) y en el 82% (27/33) de los TFPH de fenotipo específico (Figura 1). Los diagnósticos más frecuentes fueron: Trombastenia de Glanzmann (TG), enfermedad relacionada (RD) con MYH9 (MYH9-RD), síndrome de Bernard Soulier (SBS) o TPC con predisposición a leucemia aguda (FPD/AML) (Figura 1). En el grupo de TH con fenotipo incierto, el rendimiento diagnóstico fue de 60% (95/158) mientras que en los TFPH inciertos el diagnóstico se alcanzó en un tercio de los pacientes (9/29) (Figura 1). En estos grupos se confirmaron los diagnósticos más frecuentes de trombocitopenia relacionada (RT) con *TUBB1*, SBS monoalélico, o *ITGA2B/ITGB3*-RT, entre otros (Figura 1). El estudio de las CNVs sirvió para definir 6 casos: síndrome de DiGeorge (2), trombocitopenia con ausencia de radio (1), FPD/AML (2), y FLNA-RD (1). Además, mediante WES hemos confirmado el diagnóstico de 2 enfermedades relacionadas con *GALE* y una trombocitopenia relacionada con *TPM4*. Se identificaron 177 variantes (71 no descritas previamente) en 45 genes distintos. Fueron clasificadas como PV (33%), LPV (44%) y VUS (23%).

Conclusiones. Nuestro estudio demuestra que la detección de variantes germinales y CNVs mediante HTS de paneles y WES ofrece un alto rendimiento diagnóstico de los TPC, siendo especialmente útil en las TH, tanto con fenotipos específicos como inciertos, aunque no es tan precisa en TFPH inciertos. Además, permite establecer diagnósticos de TPC ultra-raros facilitando la identificación de los primeros casos en España de enfermedades relacionadas con *GALE*, *TPM4*, *DIAPH1*, *SRC*, *GATA1*, o sitosterolemia, entre otras. ISCI III (P117/01966, P120/0926); FMM (AP172142019), SETH-FETH Premio López Borrasca 2019.

SP-03

LAS MUTACIONES EN ZMYM3 DESREGULAN LA APOPTOSIS EN CÉLULAS DE LLC Y CONFIEREN MAYOR SENSIBILIDAD A INHIBIDORES DE BCL2 Y BCL-XL

Rodríguez Sánchez Alberto¹, Quijada Álamo Miguel¹, Pérez Carretero Claudia¹, Corchete Sánchez Luis Antonio¹, Hernández Sánchez María¹, Rodríguez Vicente Ana E¹, Santos Mínguez Sandra¹, Miguel García Cristina¹, Lumberas González Eva¹, Pujante Fernández Sandra¹, Díaz Martín Ana B¹, Simón Muñoz Ana M¹, García De Coca Alfonso², Aguilar Franco Carlos³, Galende Del Canto Josefina⁴, González Gascón Y Marín Isabel⁵, Hernández Rivas José Ángel⁵, Ordoñez García José Luis, Benito Sánchez Rocío, Hernández Rivas Jesús María

¹Universidad de Salamanca, IBSAL, IBMCC, CSIC, Centro de Investigación del Cáncer, Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.; ²Servicio de Hematología, Hospital Clínico, Valladolid, España.; ³Servicio de Hematología, Hospital Santa Bárbara, Soria, España.; ⁴Servicio de Hematología, Hospital del Bierzo, Ponferrada, León, España.; ⁵Servicio de Hematología, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

Introducción: Los estudios de secuenciación del exoma han permitido identificar más de 50 genes como posibles *driver* de la leucemia linfática crónica (LLC), muchos de los cuales aparecen mutados con bajas incidencias. Uno de estos genes es *ZMYM3*, que aparece mutado en el 2-3% de los pacientes de LLC. Por este motivo, las implicaciones clínicas y biológicas de las mutaciones en este gen en la LLC son muy poco conocidas.

Objetivos: Determinar el impacto clínico y analizar el efecto de las mutaciones en *ZMYM3* en la patogénesis y en la respuesta al tratamiento en la LLC.

Métodos: se analizó mediante secuenciación un panel de 54 genes personalizado en 317 pacientes de LLC, de los que se recogieron las principales variables clínicas y biológicas. Para los estudios *in vitro* se generaron líneas celulares de LLC (HG3) mediante CRISPR-Cas9 con mutaciones truncadoras en *ZMYM3* (*ZMYM3*^{MUT}) que reproducen las observadas en pacientes. Se realizó un análisis transcriptómico global mediante RNAseq de estas células en comparación con células sin mutación (*ZMYM3*^{WT}) y se estudió el efecto de las mutaciones en *ZMYM3* en apoptosis, ciclo celular, proliferación y respuesta a fármacos.

Resultados: se identificaron 14 pacientes con *ZMYM3*^{MUT} (4,4%), de los cuales el 80% presentaron mutaciones de pérdida de función proteica y tenían una mayor media de mutaciones en genes *driver* (3,71 vs 1,91; P<0,001), indicativo de una mayor inestabilidad genética. El 85,7% de ellos presentó mutaciones concurrentes en *NOTCH1* (P<0,0001) y en otros genes de esta vía como *MED12*, *FBXW7* y *SPEN* (P<0,05). Los enfermos con *ZMYM3*^{MUT} tenían tendencia a tener un intervalo hasta primer tratamiento más corto (34 vs 53 meses; P=0,1) y menor supervivencia global (90 vs 150 meses; P=0,09). Además, el 43,8% (7/16) de las mutaciones en *ZMYM3* eran de carácter clonal, y su presencia se asoció con un menor tiempo hasta primer tratamiento (12 vs 53 meses; P=0,02)

Los análisis transcriptómicos revelaron la infraexpresión de genes implicados en procesos biológicos como el ciclo celular y la apoptosis (FDR<0,0001) en los clones *ZMYM3*^{MUT}. De manera consistente con estos resultados, se apreció una disminución del porcentaje de células *ZMYM3*^{MUT} en fase G2/M tanto en condiciones basales como tras irradiación (P<0,05), indicativo del aumento de la inestabilidad genética observada en pacientes debido a fallos en la reparación de daño en el ADN. En paralelo, se observó una disminución de la tasa de apoptosis global (P<0,01) en las células *ZMYM3*^{MUT}, debida principalmente a la sobreexpresión de las proteínas anti-apoptóticas BCL2, MCL1 y BCL-XL y a la infraexpresión de procaspasas iniciadoras (caspasa-8) y ejecutoras (caspasa-7, caspasa-3). Esta desregulación de la apoptosis se tradujo en una mayor tasa de crecimiento de los clones *ZMYM3*^{MUT} (P<0,05). De manera interesante, el incremento de los niveles de BCL2 y BCL-XL en las células *ZMYM3*^{MUT} se correlacionó con un aumento en la sensibilidad a sus respectivos inhibidores venetoclax y A-1331852 (P<0,05).

Conclusiones: 1. En los enfermos con LLC, las mutaciones del gen *ZMYM3* se asocian con inestabilidad genética, mutaciones en la vía *NOTCH1* y un pronóstico desfavorable. 2. *ZMYM3* regula el ciclo celular y su pérdida de función favorece la evasión de la apoptosis. 3. Los pacientes *ZMYM3*^{MUT} podrían beneficiarse del tratamiento con inhibidores de proteínas anti-apoptóticas.

Financiación: PI18/01500; PIC2-2020-25; FS/33-2020
Conflicto de intereses: No.

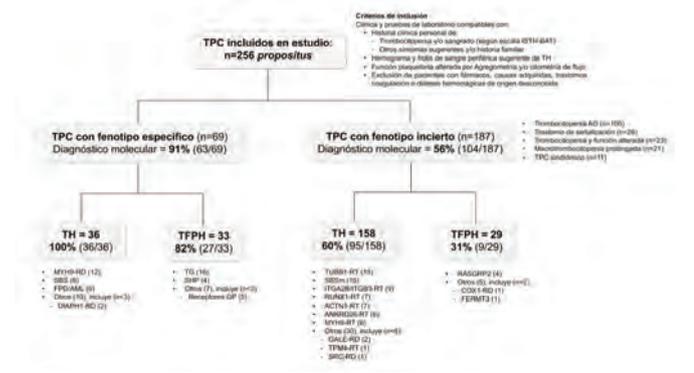


Figura 1. Rendimiento diagnóstico de los TPC según fenotipo (específico vs incierto) y presencia de trombocitopenia hereditaria (TH) o trombocitopatía hereditaria (TFPH).

SP-04

DETECCIÓN HEMATIMÉTRICA DE LA TRIPLICACIÓN DE GENES ALFA-GLOBINA. LA IMPORTANCIA DE SU DIAGNÓSTICO

Ropero Gradilla Paloma¹, Peral Rodrigo Myriam¹, Sánchez Martínez Luis¹, González Fernández Fernando Ataulfo¹, Villegas Martínez Ana¹, Martínez Nieto Jorge¹, Benavente Cuesta Celina¹

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

Introducción: La triplicación de genes alfa-globina ($\alpha\alpha\alpha$) causada por la recombinación homóloga entre los genes alfa-globina duplicados, rara vez cursa con síntomas clínicos detectables ya que los parámetros hematimétricos parecen normales. Hay dos tipos de triplicación de genes α -globina la $\alpha\alpha\alpha$ ^{anti3.7} y la $\alpha\alpha\alpha$ ^{anti4.2}. La $\alpha\alpha\alpha$ ^{anti4.2} se observa comúnmente en los asiáticos, mientras que la $\alpha\alpha\alpha$ ^{anti3.7} es más frecuente en las poblaciones africanas, del Medio Oriente y del Mediterráneo. El número de genes α juega un papel muy importante en el fenotipo de la talasemia. La coheredabilidad de una triplicación de genes alfa ($\alpha\alpha\alpha$ ^{anti3.7}) es considerado un factor importante en la severidad de la β -talasemia, exacerbando la expresión fenotípica de la misma, al causar más desequilibrio entre las cadenas de globina, llegando a comportarse como una β -talasemia intermedia que en algunos casos precisan transfusiones periódicas. De modo que la detección de portadores de $\alpha\alpha\alpha$ ^{anti3.7} sería de gran ayuda para evitar casos graves de talasemia.

Objetivo: Caracterización hematimétrica de la triplicación de genes alfa heterocigota ($\alpha\alpha\alpha$ ^{anti3.7}).

Material y métodos: Estudio retrospectivo de casos/control. Cincuenta controles sanos y 48 casos portadores de triplicación de genes alfa ($\alpha\alpha\alpha$ ^{anti3.7}) en estado heterocigoto.

Los parámetros hematológicos y el recuento de reticulocitos se determinaron en un analizador Coulter LH750. Los niveles de Hb A2 y Hb F se midieron mediante HPLC de intercambio iónico (VARIANTTMM), se descartaron aquellos que presentaron Hb A2 elevada compatible con β -talasemia o Hb F aumentada. Sólo fueron seleccionados aquellos sujetos que no presentaron hemoglobinas anómalas mediante electroforesis capilar zonal y HPLC de intercambio iónico.

La caracterización molecular se llevó a cabo mediante PCR multiplex con el kit comercial Alpha-Globin StripAssay y se confirmó mediante MLPA.

Resultados: Table 1.

Tabla 1.

	$\alpha\alpha\alpha$ ^{anti3.7} / $\alpha\alpha$	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	p-valor
RBC ($\times 10^{12}/L$)	4,87 \pm 0,82	4,8 \pm 0,4	0,56
Hb (g/dL)	13,22 \pm 2,33	14,2 \pm 1,2	5,4 $\times 10^{-3}$
Hematocrito (%)	40,43 \pm 7,04	41,9 \pm 3,6	0,17
VCM (fl)	82,61 \pm 7,67	88,3 \pm 4,4	5,21 $\times 10^{-6}$
HCM (pg)	27,04 \pm 3,23	29,5 \pm 1,5	4,23 $\times 10^{-6}$
CHCM (g/L)	32,64 \pm 1,74	33,6 \pm 1,2	6,9 $\times 10^{-4}$
RDW (%)	16,81 \pm 5,69	12,5 \pm 0,8	3,57 $\times 10^{-6}$
Retis (%)	2,02 \pm 2,44	1,1 \pm 0,2	0,01
HbA ₂ (%)	2,81 \pm 0,35	2,2 \pm 0,5	6,53 $\times 10^{-16}$
HbF (%)	0,75 \pm 2,07	1 \pm 0,5	0,39

Conclusiones: Este estudio pone de manifiesto que la triplicación de genes α -globina presenta niveles de Hb; VCM; HCM y CHCM disminuidos respecto a los controles y el ADE aumentado, haciendo sospechar de la triplicación de genes α -globina, aunque existe un solapamiento de estos parámetros en el límite bajo de la normalidad con los controles. De forma similar, los niveles de Hb A2 están más elevados, siendo éste el parámetro de mayor significancia estadística. Por tanto ante valores hematimétricos en el límite bajo de la normalidad, con un ADE aumentado y Hb A2 entorno a un 3% se debe sospechar de la existencia de una triplicación de genes α -globina. Sobre todo en los casos donde se solicite un consejo genético porque la pareja presente una β -talasemia heterocigota y la transmisión de ambas alteraciones agravaría el cuadro clínico.

SP-05

ESTUDIO DE LOS MECANISMOS DE TROMBOGÉNESIS EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA BAJO TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSIN KINASAS

Águla S¹, Cuenca-Zamora E¹, Lis MJ², Noya-Pereira MS³, Gutiérrez-García V⁴, García-Hernández MC⁵, Pérez-López R⁶, Fernández MJ⁷, Palomera LR⁸, Ortí G⁹, Rosell A¹⁰, Vallansot R¹¹, Angona-Figueras A¹², Xicoy B¹³, Conesa V¹⁴, Puerta JM¹⁵, Pérez-Encinas M¹⁶, Cortés M¹⁷, Hernández-Boluda JC¹⁸, Carreño G¹⁹, Mora E²⁰, Giraldo P²¹, Vicente V¹, Steegman JL²², Ferrer-Marin F¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, IMIB (Murcia); ²H.G.U. Valencia (Valencia); ³H. Teresa Herrera (A Coruña); ⁴H. Ramón y Cajal (Madrid); ⁵H.G. Alicante (Alicante); ⁶H.U. Virgen de la Arrixaca (Murcia); ⁷H. Dr. Peset (Valencia); ⁸H. Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza); ⁹H. Vall d'Hebron (Barcelona); ¹⁰H. Virgen de la Victoria (Málaga); ¹¹H. Joan XXIII (Tarragona); ¹²H. Dr. J. Trueta - Institut Català d'Oncologia (Girona); ¹³H. German Trias y Pujol. Institut Català d'Oncologia (Barcelona); ¹⁴H. General Universitario de Elche (Alicante); ¹⁵H. U. Virgen de las Nieves (Granada); ¹⁶H. Santiago de Compostela (A Coruña); ¹⁷H. General de Granollers (Barcelona); ¹⁸H. Clínico de Valencia (Valencia); ¹⁹H. 12 de Octubre (Madrid); ²⁰H. Universitari i Politècnic La Fe (Valencia); ²¹Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (Zaragoza). CIBERER; ²²H. La Princesa (Madrid)

Introducción: En comparación con Imatinib, los ITK-2^o/3^oG consiguen respuestas más rápidas y profundas, aumentando la probabilidad de remisión libre de tratamiento (RLT) y rescatando a pacientes en fallo. Sin embargo, debido a sus efectos "off target", el riesgo de enfermedad vascular oclusiva está incrementado. Mientras que nilotinib se asocia con una aceleración de la aterogénesis, los mecanismos de trombogénesis asociados al ponatinib no están claros. En el modelo murino se ha demostrado una microangiopatía mediada por activación endotelial y aumento del factor von Willebrand (VWF) (Latifi, Blood_2019). Los estudios en pacientes Ph positivos son sin embargo muy escasos. Profundizar en estos mecanismos es importante dada la eficacia de estos fármacos en pacientes refractarios a otros ITK.

Tabla 1. Características clínico-biológicas y moleculares de los pacientes con LMC en cada grupo evaluado.

	Discontinuos	Ponatinib	Nilotinib	Imatinib
n del estudio	20	21	20	20
Edad (mediana y rango)	52 (33-84)	52 (27-78)	41 (17-72)	65 (43-81)
Sexo (varón), n (%)	10 (50%)	18 (85,7%)	11 (55%)	10 (50%)
Hemoglobina g/L (media)	14,7	14,4	14,2	12,6
Leucocitos $\times 10^9/L$ (media)	6,6	6,5	6,9	8,2
Neutrófilos $\times 10^9/L$ (media)	4,2	3,8	4,0	5,1
Plaquetas $\times 10^9/L$ (media)	201,6	156,3	222,6	216,9
GOT (U/L)(media)	23,0	27,3	27,1	26,2
GPT (U/L)(media)	26,2	32,1	44,3	22,3
F Alcalina (U/L)(media)	132,9	130,4	116,9	121,5
Bt T (mg/dl)(media)	0,7	0,8	1,2	0,5
Fase de la enfermedad	Crónica	Crónica	Crónica	Crónica
Respuesta al tratamiento en el momento de obtención de la muestra	n=20 rRMM	n=14 rRMM n=7 RCGC	n=16 rRMM n=4 RCGC	n=17 rRMM n=3 RCGC
Tiempo de tratamiento (meses)	-	8,5	38,0	34,0
Grupo sanguíneo (O), n (%)	8 (40%)	12 (57,1%)	5 (25%)	10 (50%)
PFA-100 col/ADP (segundos)(mediana \pm RIQ)	108 (82,7-163,7)	126,5 (115,0-162,5)	102 (93,7-129,7)	99 (19,0-114,0)
PFA-100 col/Epi (segundos)(mediana \pm RIQ)	164 (124,0-182,0)	270,5*** (223,7-300,0)	211,5 (162,0-300,0)	186 (142,0-266,0)

***significativo comparado con el grupo de discontinuados p<0,001, y con el grupo de imatinib p<0,05

Material y métodos: Se extrajo sangre periférica anticoagulada en citrato y/o EDTA de pacientes con LMC-Fase Crónica seguidos en hospitales de la red del GELMC tratados con imatinib (300-400mg/día), nilotinib (400mg/24h-300/12h), ponatinib (30-45mg/día), en RLT y controles sanos (n \geq 20/grupo) (Tabla 1). Evaluamos: i) niveles de VWF antigénico (VWF:Ag), su unión a colágeno (VWF:CB) y ratio VWF:CB/VWF:Ag; ii) actividad de ADAMTS13 mediante FRETs; iii) niveles de histona 3 citrulinada (citH3) como marcador de NETs (Trampas Extracelulares de Neutrófilos); iv) reactividad plaquetaria (activación de IIb β 3 y expresión de P-selectin) en respuesta a agonistas mediante citometría de flujo; v) actividad de la vía GPVI/p-Syk mediante immunoblotting; y vi) adhesión plaquetaria mediante PFA-100.

Resultados: Encontramos que los niveles de VWF:Ag y VWF:CB fueron moderadamente más elevados en pacientes tratados con ponatinib (200.2IU/dL y 205.4IU/dL) e imatinib (182.3IU/dL y 195.6IU/dL) que con nilotinib (128.9IU/dL y 155.0IU/dL) o discontinuados

(139.7IU/dL y 182.2IU/dL). En comparación a éstos últimos, la ratio VWF:CB/VWF:Ag (correlacionada con los niveles de multímeros de alto peso molecular) se encontraba incrementada significativamente en el grupo de ponatinib (1.09 vs 0.6, $p < 0.05$) (Figura 1A). Curiosamente, el análisis de la actividad de ADAMTS13, principal regulador del VWF, no mostró diferencias sustanciales entre los grupos. Respecto a la reactividad plaquetaria, en comparación al grupo control, mientras las plaquetas de los pacientes tratados con imatinib no mostraron cambios en su respuesta a los agonistas, las de los tratados con nilotinib mostraban un patrón de hiperreactividad. Por el contrario, las plaquetas de pacientes tratados con ponatinib, mostraron una hiporeactividad global que fue más marcada con los agonistas del receptor PAR1 (45%) y de GpVI (55%) y presentaron una menor fosforilación de Syk. En concordancia, observamos un alargamiento de los tiempos de oclusión a colágeno/epinefrina en el PFA-100 ($>300s$) en el grupo de ponatinib ($p < 0.001$). Finalmente, los niveles de citH3 en plasma, en comparación al grupo de discontinuados (0.64 OD), fueron significativamente mayores solo en el grupo de ponatinib, (1.03 vs 0.64 OD, $p < 0.05$), pero no en el grupo de nilotinib (0.81 OD, $p = 0.56$) o de imatinib (0.58 OD, $p = 0.82$) (Figura 1B).

Conclusión: Nuestros resultados sugieren que tanto los mayores niveles de NETs como el aumento de la ratio VWF:CB/VWF:Ag, independiente de la actividad de ADAMTS13, podrían tener un papel relevante en la patogenia de la trombosis asociada al ponatinib, postulándose como biomarcadores de trombosis. Sorprendentemente, las plaquetas bajo el tratamiento con ponatinib, al contrario que con nilotinib, fueron hiporeactivas, no justificándose a priori el uso de antiagregantes en estos enfermos. Nuestros hallazgos aportan valiosa información en la identificación de nuevas dianas en la tromboprolifaxis de pacientes bajo tratamiento con ITK.

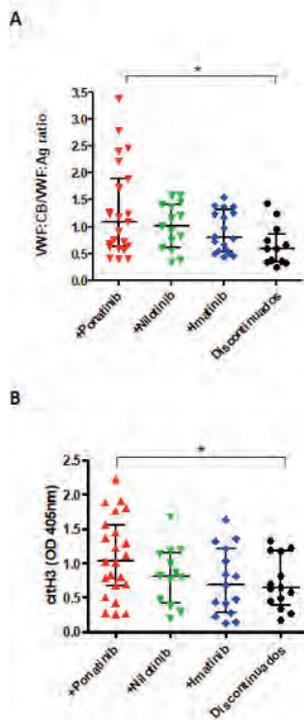


Figura 1. A. Ratio VWF:CB/VWF:Ag [cociente entre los niveles de la unión a colágeno del factor von Willebrand (VWF:CB) y sus niveles antigénicos (VWF:Ag)] en plasma de pacientes con LMC bajo tratamiento con ponatinib, nilotinib, imatinib, y discontinuados. B. Niveles plasmáticos de citH3-DNA en los mismos grupos arriba mencionados. Los complejos histona 3 citrulinada y DNA (citH3-DNA, marcador específico de NET) fueron evaluados mediante ELISA usando anti-citH3 (Abcam) y anti-DNA conjugado con peroxidasa (Cell Death Detection kit, Roche). Las comparaciones se realizaron con Mann-Whitney test y valores de $*p < 0,05$ se consideraron significativos.

SP-06

VALOR PRONOSTICO DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA DETECTABLE (EMD) POR CITOMETRÍA DE 2ª GENERACIÓN PRE-TRASPLANTE ALOGÉNICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

Caballero Velázquez Teresa¹, Pérez López Olga², Yeguas Bermejo Ana³, Rodríguez Arbolí Eduardo, Colado Varela Enrique⁴, Sempere Talens Amparo⁵, Vidriales Vicente María Belen³, Quirós Caso Covadonga⁴, Reinoso Segura Marta¹, Prats Martín Concepción¹, Caballero Barrigón María Dolores⁵, Montesinos Fernández Pau, Pérez Simón José Antonio

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío; ²Hospital Universitario Virgen Macarena; ³Hospital Clínico Universitario de Salamanca; ⁴Hospital Universitario Central de Asturias; ⁵Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia

Introducción: El tratamiento de consolidación con trasplante alogénico es la mejor opción terapéutica para muchos pacientes con leucemia aguda mieloblástica en función de su riesgo según ELN2017 y sus comorbilidades. Sin embargo, la recaída de la LMA continúa siendo la principal causa de mortalidad postrasplante. La presencia de EMD previa al trasplante alogénico podría ser determinante a la hora de establecer estrategias que modifiquen el pronóstico de estos pacientes.

Métodos: Análisis retrospectivo multicéntrico de la EMD pre-trasplante alogénico en 4 centros mediante citometría de flujo de 2ª generación. La EMD se llevó a cabo con paneles de 8 colores basados en protocolos Euroflow. Las muestra fueron adquiridas en citómetros digitales de 8 colores (FACSCanto II) calibrados y compensados según protocolos de Euroflow.

Tabla 1.

	GLOBAL (n = 318)	EMD NEGATIVA (n = 207)	EMD POSITIVA (n = 78)	P valor
Edad (Rango)	51 (2-71)	51 (2-71)	54.5 (18-69)	0.02
Sexo receptor n(%)				0.69
Varón	159 (50%)	102(49.5%)	40(52.6%)	
ELN2017 n(%)				0.596
favorable	61 (19.2%)	41 (19.9%)	17 (22.4%)	
intermedio	152 (47.8%)	107 (51.9%)	33 (43.4%)	
adverso	91 (28.6%)	53 (25.7%)	24 (31.6%)	
ELN2011 n(%)				0.318
favorable	49 (15.4%)	31 (15%)	15 (19.7%)	
intermedio I	60 (18.9%)	48 (23.3%)	8 (10.5%)	
intermedio II	118 (37.1%)	79 (38.4%)	30 (39.5%)	
adverso	77 (24.2%)	43 (20.9%)	23 (27.6%)	
Estado enfermedad al trasplante n(%)				0.271
1º CR	272 (75.5%)	176 (85.4%)	59 (77.6%)	
2º CR	29 (9.1%)	17 (8.3%)	11 (14.5%)	
Otros RC	28 (8.8%)	13 (6.3%)	6 (7.9%)	
Active disease	15 (4.7%)	0	0	
Aplasia	6 (1.9%)	0	0	
Donante n(%)				0.082
Familiar idéntico	153 (48.1%)	103 (50%)	31 (40.7%)	
Donante no relacionado	124 (39%)	81 (39.3%)	29 (38.1%)	
Haplodérmico	40 (12.6%)	22 (10.7%)	15 (19.7%)	
Accondicionamiento n(%)				0.753
Mieloablatoivo	187 (58.8%)	118 (57.3%)	48 (63.2)	
No mioablatoivo	131 (41.2%)	87 (42.2%)	28 (36.8%)	
Terapia de acondicionamiento n(%)				0.747
BUCY	58 (18.2%)	44 (21.3%)	10 (13.2%)	
BUCy + Thiothepa	3 (0.9%)	1 (0.4%)	0 (0%)	
FLUBU	174 (54.7%)	112 (54.4%)	43 (56.5%)	
FLUBU + Cy	9 (2.8%)	5 (2.4%)	3 (3.9%)	
FLUBU+THIOTHEPA	47 (14.8%)	33 (16%)	9 (11.8%)	
FLUBU+THIOTHEPA+ATG	4 (1.3%)	2 (0.9%)	0 (0%)	
FLUBU+ATG	2 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (1.3%)	
Cy ICT +/- ATG	6 (1.9%)	2 (0.9%)	2 (2.6%)	
FLUMEL +/- Thiothepa	7 (2.2%)	2 (0.9%)	4 (5.2%)	
BUX2	4 (1.3%)	3 (1.4%)	1 (1.3%)	
Otros	4 (1.3%)	1 (0.4%)	3 (3.9%)	
Sexo del donante n(%)				0.986
Male	202 (63.5%)	133 (64.6%)	49 (64.5%)	
Sexo donante/receptor n(%)				0.825
Femate/male	57 (17.9%)	38 (18.4%)	12 (15.8%)	
Profilaxis de EICR n(%)				
Tacrolimus+MTX	89 (28%)	65 (31.6%)	16 (21%)	
Tacrolimus+Sirolimus	84 (26.4%)	63 (30.6%)	15 (19.7%)	
Tacrolimus+Sirolimus+MMF	2 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (1.3%)	
CSA+MTX	45 (14.2%)	21 (10.2%)	11 (14.4%)	
Tacrolimus/CSA+MTX+ATG	28 (8.8%)	14 (6.7%)	13 (17.1%)	
Tacrolimus/CSA+MMF	25 (7.9%)	18 (8.7%)	7 (9.2%)	
Tacrolimus/CSA+MMF+Cy	25 (7.9%)	13 (6.3%)	10 (13.3%)	
Sirolimus+MMF+Cy	14 (4.4%)	8 (3.9%)	2 (2.6%)	
CSA+Pred	3 (0.9%)	2 (0.9%)	0 (0%)	
Injerto días mediana (rango)				0.889
Neutrofilos (316/318)	16 (8-385)	16 (9-181)	16 (8-385)	
plaquetas (310/318)	13 (3-1096)	12 (3-1096)	15 (5-171)	0.317
EICR aguda n(%)				0.149
Grado 1	199 (62.3%)	137 (66.5%)	41 (53.9%)	
Grado 2	59 (18.6%)	45 (21.8%)	10 (13.2%)	
Grado 3	108 (34%)	74 (35.9%)	28 (36.8%)	
Grado 4	16 (5%)	12 (5.8%)	0 (0%)	
	14 (4.4%)	8 (3.9%)	3 (3.9%)	
EICR crónica n(%)				0.269
Leve	131 (41.2%)	92 (44.7%)	26 (34.2%)	
Moderado/grave	65 (20.4%)	47 (22.8%)	12 (15.8%)	
	63 (19.8%)	41 (19.9%)	14 (18.4%)	

Resultados: 295 de 318 pacientes fueron evaluados. En la Tabla 1 se reflejan las características de los pacientes. 285 (96.7%) estaban en remisión completa (RC), 207 tenían EMD negativa, en 21 era menor del 0.1% y en 57 $\geq 0.1\%$. A 2 años la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) fueron del 69% (IC95 63,18-74,18) y 58,4% (IC95% 52,4-63,9) respectivamente. En los pacientes en RC, la SG y SLE fueron significativamente inferiores en aquellos con EMD $\geq 0.1\%$ (76,7% y 67,6% en EMD-, 68,5% y 49,7% EMD $<0.1\%$ y 50% y 36,6% en EMD $\geq 0.1\%$, $p < 0,001$) (Figura 1). Así mismo, la EMD $\geq 0.1\%$ también identificó diferentes subgrupos pronósticos entre pacientes con ELN2017 de alto riesgo (SG y SLE de 63,6% y 52,3% en EMD- vs 35,7% y 18,2% en EMD+, $p = 0,0085$ y $p = 0,0094$, respectivamente); para el riesgo intermedio: EMD- 77% y 67,6% vs EMD+ 67% y 50,5%, $p = 0,23$ y $p = 0,056$) y para favorable: EMD- 84% y 77,7% vs 48% y 39,2%, $p = 0,0051$ y $p = 0,0341$).

Entre los pacientes con EMD negativa pretrasplante, la SG y SLE a 2 años fueron del 82% y 71,4% versus 65% y 57,6% entre los que recibieron acondicionamiento mieloablativo vs intensidad reducida, respectivamente, mientras que entre los que tenían EMD+ pretrasplante la SG y SLE fue del 56% y 44.4% en mieloablativo vs 43% y 25.5% en intensidad reducida ($p < 0,001$) (Figura 2). En análisis multivariante tiempo dependiente, el acondicionamiento (HR 2,23 $p = 0,024$ 95% IC 1,078-2,92), el grupo de riesgo adverso según ELN17 (HR 2,13 $p = 0,033$ IC95 1,54-3,93) y la EMD pretrasplante (HR 3,8 $p < 0,001$ IC95 1,55-3,93) influyeron significativamente en la supervivencia.

Conclusiones: La presencia pretrasplante de enfermedad mínima detectable mediante citometría de flujo de segunda generación identifica a un grupo de paciente con peor pronóstico y podría ser clave a la hora de seleccionar la estrategia terapéutica más adecuada, incluyendo el tipo de regimen de acondicionamiento.

Estudio financiado por Instituto Carlos III proyecto de investigación de salud PI17/021.

Figura 1. Supervivencia Global

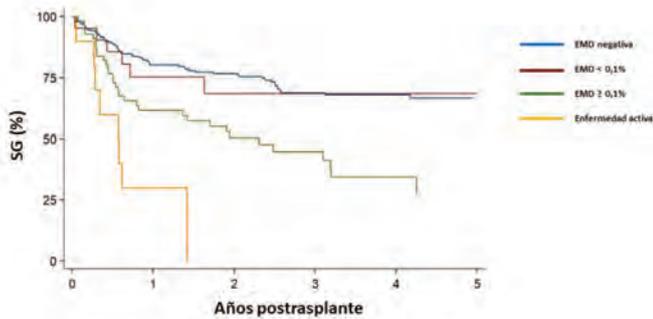


Figura 1.

Figura 2. Supervivencia Global según régimen de acondicionamiento

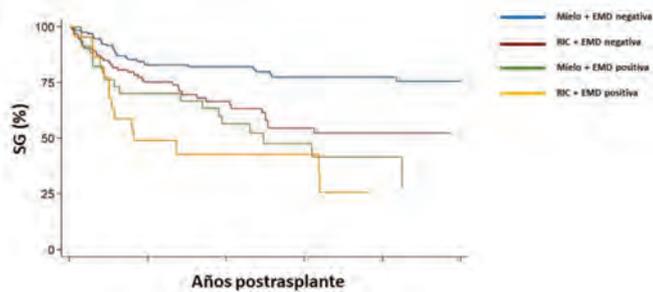


Figura 2.

LXIII CONGRESO NACIONAL DE LA SEHH

XXXVII CONGRESO NACIONAL DE LA SETH

Pamplona, 14-16 de octubre, 2021

COMUNICACIONES SIMPOSIOS

CS-01

DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y BIOLÓGICA DE SOSPECHAS DE TROMBOCITOPENIA TROMBÓTICA INMUNE INDUCIDA POR VACUNA COVID-19. UN RETO DIAGNÓSTICO

Sola Aparicio Elena¹, Martínez-Alfonzo Inés², Serrano López Juana², Vidal Laso Rosa², Vegas Sánchez María Carmen², Salvatierra Calderón Gabriela¹, Meijón Ortigueira Mar³, Jiménez Castro David³, Yuste Platero María⁴, Bueno Ruiz María de los Ángeles², Lázaro García Alberto², Martín Herrero Sara², Velasco Rodríguez Diego², Díaz Aizpun Carola², Rueda Camino José Antonio¹, Sendín Martín Vanesa¹, Joya Seijo Dolores¹, Miranda Castillo Carolina¹, Llamas Sillero Pilar⁵

¹Hospital Universitario Rey Juan Carlos; ²Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; ³Hospital Universitario Ramón y Cajal; ⁴Hospital General de Vilalba; ⁵Hospital Quirónsalud Públicos

Introducción: Desde la aprobación de las distintas vacunas contra la Covid-19, se ha descrito un síndrome inmunomediado caracterizado por trombopenia, D dímero elevado y trombosis de localización inusual (senos venosos cerebrales, esplácnicas) que ocurre entre 5 y 30 días Se describió inicialmente tras la administración de la vacuna de AstraZeneca. En estos casos se han identificado anticuerpos frente al factor 4 plaquetario (PF4), al igual que ocurre en la trombopenia inducida por heparinay con dificultad de detección de estos anticuerpos por los métodos habituales.

Métodos: Realizamos un estudio que incluyó 11 pacientes con sospecha de VITT remitidos de 4 hospitales de la Comunidad de Madrid. La mediana de edad fue de 64 años (rango 31-81), siendo la mayoría hombres (81,8%). El 81,8% recibieron la vacuna de AstraZeneca con una mediana de días desde la vacunación a la trombosis de 14 (rango 2-30) y dos pacientes recibieron vacuna Pfizer. Se realizó mediante técnica de ELISA la determinación de niveles de PF4 por Asserachrom PF4 (Stago) y detección de anticuerpos anti-PF4 por Asserachrom-IgG (Stago) y AEKULISA HIT-II (Grifols). Se cuantificó la expresión de P-selectina en las plaquetas por citometría de flujo (CMF) y se realizó estudio funcional plaquetario con la técnica de agregación plaquetaria inducida por Heparina (HIPA) con el uso del TA V8 Agregómetro SD-Medical de Stago. Para el estudio estadístico se utilizó el programa SPSS vs 25.0 Windows (SPSS, Chicago, IL, Estados Unidos).

Resultados: Las características clínicas y analíticas se describen en la Tabla 1. El evento trombótico más frecuente fue la TVP (63%), seguida del TEP (27,3%). Una paciente debutó con hemorragia intracranial (HIC). La mayoría de los pacientes presentaron trombopenia al diagnóstico (mediana 145.000/mm³, rango 33.000-249.000). El Dímero Destaba elevado en todos los casos (mediana 3237 ng/L, rango 647-55541). La mediana de los niveles de PF4 y de la expresión de P-selectina (Figura 1) fue de 43,65 UI/mL (21,55-58,70) y 5,5% (1,9-24,6), respectivamente. Solo en dos pacientes se detectó positividad de ac. anti-PF4 (28,6%) por ambas técnicas de ELISA, uno de ellos con HIPA positivo (agregación >20%) y el otro sin alteración en la función plaquetaria. Llama la atención, que otros dos pacientes también presentaron HIPA positivo, sin detectarse ac. anti-PF4 por las otras técnicas de ELISA utilizadas. Finalmente, el caso con HIC presento negatividad para ac. anti-PF4, e HIPA, mostrando una P-Selectina y niveles de PF4 muy elevados (Figura 1, paciente 1). También se realizó detección de ac. anti-PF4 por inmunoensayo resultando negativos los pacientes positivos con téc-

nica de ELISA. Todos los pacientes recibieron tratamiento con fondaparinux con posterior cambio a acenocumarol o rivaroxaban.

Conclusiones: Las técnicas de ELISA mostraron una mayor sensibilidad para la detección de ac. Anti PF4 asociados a TTIV, sin embargo, no se encontró relación con la detección de P-selectina o con los niveles de PF4. De manera interesante, un paciente con cuadro clínico biológico muy sugestivo de TTIV, presentó negatividad para ac. anti PF4 siendo positivo para HIPA. Es necesario seguir profundizando en la fisiopatología de la TTIV de los episodios trombóticos asociados a las diferentes vacunas.

Tabla 1. Características clínicas y analíticas de los pacientes con sospecha de VITT.

	PACIENTES CON SOSPECHA DE VITT (N = 11)
Edad(años) – mediana (rango)	64 (31-81)
Sexo – n (%)	
• Hombre	9 (81,8)
• Mujer	2 (18,2)
Factores de riesgo para trombosis – n (%)	
• HTA	6 (60)
• DL	5 (50)
• DM	1 (10)
• Tabaco	1 (10)
• Obesidad	2 (20)
• Cirugía reciente	0 (0)
• Fracturas	2 (20)
• Infección	1 (10)
• Inmovilización	1 (10)
• Cáncer activo	1 (10)
• Historia previa ETEV	1 (10)
Tiempo desde la vacuna (días)- mediana (rango)	14 (2-30)
Tipo de vacuna	
• AstraZeneca	9 (81,8)
• Pfizer	2 (18,2)
Cifra de plaquetas (mm3) – mediana (rango)	145.000 (33.000-249.000)
Tipo de trombosis -n (%)	
• TVP	4 (36,4)
• TVP + TEP	3 (27,3)
• Portal	2 (19,2)
• Portal + senos venosos cerebrales	1 (9,1)
• Otros	1 (9,1)
Hemorragia intracranial	1 (9,1)
Pruebas de laboratorio básicas – mediana (rango)	
• TP (segundos)	13,1 (10,9-17,5)
• TTPA (segundos)	29,4 (26,8-45,7)
• Fibrinógeno (mg/dL)	462 (160-825)
• D dímero (ng/L)	3237 (647-55541)
• F XIII (%)	74 (6,8-109)
Detección de PF 4	
• Niveles PF4 UI/mL – mediana (rango)	43,65 (21,55-58,70)
• AESKU GRIFOLS (HIT II PF4) -n (%)	2 (28,6)
• Stago antiPF4 IgG-n (%)	2 (28,6)
P selectina (%) – mediana (RIC)	5,5 (1,9-24,6)
HIPA -n (%)	3 (27,3)
Status	
• Éxito-n (%)	0 (0)

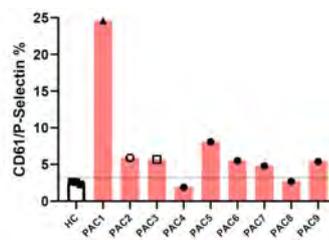


Figura 1. Expresión de P-selectina.

CS-02

LA SOBREEXPRESIÓN DE *HNRNP*K ESTÁ RELACIONADA CON UNA PEOR PROGNOSIS Y QUIMIORESISTENCIA EN LMA DEBIDO AL DESARROLLO DE SUPER-NUCLEOLOS

Aguilar Garrido Pedro¹, Velasco Estévez María¹, Hernández Sánchez María¹, Malaney Prerna², JL Aitken Marisa², Zhang Xiaorui², Duan Ruizhi², Hu Peter², Komblau Steve², Navarro Aguadero Miguel Ángel¹, Megías Vázquez Diego³, Pérez Martínez Manuel³, Gómez Alonso Jesús³, Mata Martínez Gadea³, Martínez López Joaquín¹, Post Sean M², Galardo Miguel¹

¹Unidad de Investigación Clínica de Tumores Hematológicos H420-CNIO; ²MD Anderson, Leukemia; ³Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

Introducción: hnRNP K es una heterorribonucleoproteína implicada en el control de la transcripción y traducción, además de participar en el transporte y maduración de pre-mRNAs entre el núcleo y el citoplasma. En estudios previos, hemos observado que la sobreexpresión de *HNRNP*K está relacionada con un peor pronóstico en pacientes de leucemia mieloide aguda (LMA), hecho relacionado con una mayor resistencia a la respuesta al estrés nucleolar (NSR), un nuevo mecanismo oncogénico. Así, nuestro objetivo es descifrar el mecanismo molecular por el que hnRNP K se correlaciona con peores pronósticos en LMA.

Hipotesis: La sobreexpresión de hnRNP K se relaciona con una mayor proliferación y desarrollo tumoral y quimioresistencia debido a la generación de resistencia a NSR.

Métodos: Se estudió la expresión proteica de hnRNP K en médula ósea de pacientes de LMA con alta y baja expresión de hnRNP K (n=415). Adicionalmente, se analizó el número de copias de *HNRNP*K mediante FISH (n=205), y la expresión proteica de hnRNP K mediante RPPA en las mismas muestras. Para validar los resultados obtenidos en pacientes, se utilizaron modelos transgénicos murinos de sobreexpresión de hnRNP K (hnRNP K¹⁵/Ella-Cre y hnRNP K¹⁵/UBC-Cre). El estudio molecular (RT-qPCR, WB y microscopía confocal) de hnRNP K, c-Myc, nucleolina y NPM1 se realizó en fibroblastos embrionarios de ratón (MEFs) derivados de nuestros modelos animales. Por último, analizamos la síntesis proteica mediante OPP y la viabilidad con trypan y ensayos dosis-respuesta con compuestos genotóxicos con WST-1.

Agreement, Miguel Servet CP19/00140 y PI18/00295.

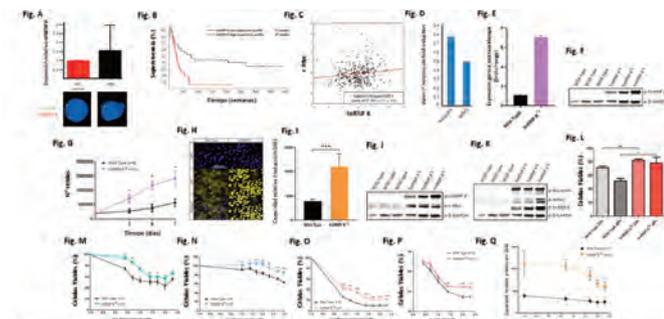


Fig. A. Expresión génica de *hnRNP*K en células de médula ósea de pacientes con LMA y su expresión proteica de *hnRNP*K. Fig. B. Combinación de FISH y RPPA mediante análisis de *hnRNP*K. Fig. C. Combinación de FISH y RPPA mediante análisis de *hnRNP*K. Fig. D. Expresión génica de *hnRNP*K y control por *β-actin*. Fig. E. Western blot de la sobreexpresión de *hnRNP*K en MEFs *hnRNP*K¹⁵ y control. Fig. F. Imunofluorescencia de *hnRNP*K y control. Fig. G. Imunofluorescencia de *c-Myc* y control. Fig. H. Imunofluorescencia de *hnRNP*K y control. Fig. I. Western blot de la sobreexpresión de *hnRNP*K y control. Fig. J. Western blot de la sobreexpresión de *c-Myc* y control. Fig. K. Western blot de la sobreexpresión de *NPM1* y control. Fig. L. Western blot de la sobreexpresión de *hnRNP*K y control. Fig. M. Western blot de la sobreexpresión de *hnRNP*K y control. Fig. N. Western blot de la sobreexpresión de *hnRNP*K y control. Fig. O. Western blot de la sobreexpresión de *hnRNP*K y control. Fig. P. Western blot de la sobreexpresión de *hnRNP*K y control. Fig. Q. Western blot de la sobreexpresión de *hnRNP*K y control.

Figura 1.

Resultados: Muestras de pacientes de LMA presentaron una amplificación en el número de copias de *HNRNP*K y una sobreexpresión del gen, que se relacionan con un peor pronóstico en LMA. Además, la sobreexpresión de *HNRNP*K incrementa c-MYC y sensores NSR, como nucleolina y NPM1 (Figuras A, B, C, D). En MEFs, se observó un aumento génico y proteico de hnRNP K, aumentos relacionados con una mayor capacidad de proliferación celular (Figuras E, F, G). Esta sobreexpresión conlleva un aumento en los niveles de c-Myc y de los sensores NSR, contribuyendo este efecto a una mayor síntesis global de proteínas (Figuras H, I, J y K). Estas células manifestaron resistencia al daño por irradiación y al daño genotóxico de compuestos como la vincristina, citarabina o daunorubicina (Figuras L, M, N, O). Por último, este fenotipo de sobreexpresión se relaciona con resistencia a NSR cuando se tratan MEFs con actinomicina D. Esto podría estar relacio-

nado con el aumento en los niveles de los sensores de NSR (Figuras P, Q).

Conclusiones: El gen *HNRNP*K está amplificado y sobreexpresado en pacientes de LMA que presentan una menor supervivencia, comparado con aquellos que no. Además, hnRNP K regula a c-Myc, una de las moléculas que participa en la síntesis global de proteínas.

La sobreexpresión de hnRNP K conlleva un aumento en la expresión de nucleolina y NPM1, pudiendo originar una hiperactivación del nucleolo, situación relacionada con “estrés nucleolar”. Esta sobreexpresión de hnRNP K se relaciona con resistencia a NSR. Por último, la aparición de supernucleolos se relaciona con resistencia a NSR, generando quimioresistencia a diferentes tratamientos de la LMA. Así, el desarrollo de un inhibidor específico de hnRNP K permitiría el tratamiento de pacientes de LMA que no responden a tratamientos comunes debido a la sobreexpresión de hnRNP K.

Este trabajo ha sido apoyado por CRIS Contra el Cáncer-CNIO

CS-03

IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS DE PREDISPOSICIÓN AL DESARROLLO DE INHIBIDOR CONTRA EL FACTOR VIII EN UNA COHORTE DE 47 PACIENTES CON HEMOFILIA A ADQUIRIDA

Martin-Fernandez L¹, Garcia-Martínez I¹, Ferrero A², Marzo C², Rubio M³, Solanich X³, Mitjavila F³, Gonzalez-Porras JR⁴, Bastida JM⁴, Astigaraga I⁵, Carrasco M⁶, Mateo J⁶, Bernardo A⁷, Ramírez L¹, Comes N¹, Corrales I¹, Pardos-Gea J⁸, Vidal F⁹

¹Laboratori de Coagulopaties Congènites, Banc de Sang i Teixits (BST). Barcelona, España. *Medicina Transfusional, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona, España.*; ²Servicio de Hematología, Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida, España.; ³Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, España.; ⁴Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca, España.; ⁵Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Cruces. Baracaldo, España.; ⁶Unitat d'Hemostàsia i Trombosi, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB Sant Pau. Barcelona, España.; ⁷Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, España.; ⁸Unitat de Malalties Autoimmunes Sistèmiques, Departament de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH). Barcelona, España.; ⁹Laboratori de Coagulopaties Congènites, Banc de Sang i Teixits (BST). Barcelona, España. *Medicina Transfusional, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto Carlos III (ISCIII). Madrid, España*

Introducción: La hemofilia A adquirida (AHA) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la generación espontánea de inhibidores contra el Factor VIII (FVIII) endógeno. Su aparición se asocia frecuentemente a la presencia de enfermedades autoinmunes y malignidades, aunque aproximadamente el 50% de los casos son idiopáticos. Esta enfermedad compleja presenta una base genética poco conocida. La predisposición a padecer AHA se ha asociado en estudios previos con variantes genéticas en *F8*, *CTLA4* y en HLA. Asimismo, otras variantes genéticas se han relacionado con la presencia de inhibidores contra el FVIII exógeno administrado en la terapia de reemplazo en hemofilia A (HA). El objetivo de este estudio es evaluar si alguna de las asociaciones previamente descritas, relacionadas con el desarrollo de inhibidores contra el FVIII tanto endógeno como exógeno, también se observa en una amplia cohorte de pacientes con AHA.

Métodos: El exoma completo de 47 pacientes españoles diagnosticados de AHA fue analizado mediante el protocolo *Illumina DNA Prep with Enrichment* y secuenciación masiva (NGS) en el sistema NextSeq 500 (Illumina). El análisis bioinformático fue realizado con las aplicaciones *BWA Enrichment* y *VariantStudio* (Illumina). Se analizaron cuatro variantes exónicas ubicadas en *CTLA4*, *FCGR2A*, *LCT* y *UBXN4*, previamente asociadas a AHA o al desarrollo de inhibidor en HA (Tabla 1). Las frecuencias de éstas en los pacientes fueron comparadas con las de la población española (IBS) y europea (EUR) (PMID: 26432245) mediante la prueba exacta de Fisher. Las frecuencias de las variantes significativas fueron comparadas entre pacientes con y sin fenotipos autoinmunes desencadenantes. Por último, fueron realizados estudios de locus de rasgos cuantitativos (QTLs) con la titulación de inhibidor, mediante modelos de regresión lineal. El umbral para la significación estadística se fijó en p=0,05.

Resultados: Las frecuencias alélicas de las variantes rs3754689 en *LCT* y rs1050115 en *UBXN4* difieren entre los pacientes con AHA y las cohortes poblacionales. Además, la distribución de las frecuencias genotípicas también muestra diferencias en la población europea (Tabla 2). La frecuencia del alelo alternativo de rs1050115 es menor en los pacientes con AHA con un fenotipo autoinmune como causa de la enfermedad (n=23) en relación al resto de pacientes (n=21) (Tabla 3). Cabe destacar que ambas variantes se encuentran en desequilibrio de ligamiento en AHA ($r^2=0,875$) y en IBS ($r^2=0,918$) y que la variante rs3754689 está reportada como QTL de expresión (eQTL) en *UBXN4* (base de datos de expresión GTEx). Los análisis de regresión considerando los niveles de inhibidor en la cohorte de AHA no han resultado significativos.

Conclusiones: El análisis genético de pacientes con AHA ha permitido identificar dos variantes genéticas en *LCT* y *UBXN4* relacionadas con la predisposición a padecer esta enfermedad. Estas variantes potencialmente de riesgo se han relacionado anteriormente con el desarrollo de inhibidor en HA, por lo que ambas enfermedades podrían compartir ciertos mecanismos etiológicos. En concreto, *UBXN4* codifica para una proteína involucrada en la vía de degradación asociada al retículo endoplasmático, proceso que se ha relacionado con otras enfermedades autoinmunes. La inclusión prospectiva de pacientes permitirá ampliar estos estudios y profundizar en los resultados obtenidos, mejorando el conocimiento de la base genética de la AHA.

Financiación: ISCIII (PI18/01492 y CIBERCV), cofinanciado por ERDF "A way to make Europe", Proyecto Shire (now a part of Takeda) IIR-ESP-002171, Fundació Privada Catalana de l'Hemofília.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Tabla 1. Variantes genéticas exónicas descritas previamente en asociación con el desarrollo de inhibidores en AHA o HA.

Variante genética	Gen	Posición cromosómica*	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido	Referencia
rs231775	<i>CTLA4</i>	chr2:204732714	c.49A>G	p.Thr17Ala	Pavlova et al.
rs1801274	<i>FCGR2A</i>	chr1:161479745	c.500A>G	p.His167Arg	Eckhardt et al.
rs3754689	<i>LCT</i>	chr2:136590746	c.655G>A	p.Val219Ile	Gorski et al.
rs1050115	<i>UBXN4</i>	chr2:136511817	c.303A>G	p.Glu101=	Cairo et al.

*Posición cromosómica según GRCh37/hg19 (<http://genome.ucsc.edu/>).

Tabla 2. Resultados de los análisis de asociación de las variantes genéticas estudiadas.

Variante genética	Frecuencia en AHA (n)	Frecuencia en IBS (n)	Odds Ratio (CI)	p	Frecuencia en EUR (n)	Odds Ratio (CI)	p
rs231775							
A	59	153	0,673		645	0,844	
G	35	61	(0,391-1,165)	0,142	361	(0,598-1,508)	0,823
AA	18	54			201		
AG	23	45		0,281	243		0,953
GG	6	8			59		
rs1801274							
A	40	101	0,829		492	0,774	
G	54	113	(0,492-1,39)	0,459	514	(0,491-1,211)	0,281
AA	7	23			129		
AG	26	55		0,654	234		0,245
GG	14	29			140		
rs3754689							
G	63	168	0,558		783	0,579	
A	31	46	(0,314-0,995)	4,48x10 ⁻⁰² *	223	(0,361-0,946)	2,11x10 ⁻⁰² *
GA	19	65			310		
AA	25	38		5,28x10 ⁻⁰² *	163		1,20x10 ⁻⁰² *
AA	3	4			30		
rs1050115							
A	60	169	0,534		791	0,544	
G	30	45	(0,298-0,961)	2,87x10 ⁻⁰² *	215	(0,336-0,897)	1,19x10 ⁻⁰² *
AA	19	67			314		
AG	22	35		5,23x10 ⁻⁰² *	163		2,21x10 ⁻⁰² *
GG	4	5			26		

n: número de alelos o genotipos en la población; IBS: población ibérica en España del Proyecto 1000 Genomas; CI: intervalo de confianza; p: valor de p; EUR: población europea del Proyecto 1000 Genomas. * Asociaciones significativas (p<0,05).

Tabla 3. Resultados de los análisis de asociación de las variantes genéticas entre pacientes de AHA según el fenotipo desentrañante.

Variante genética	Frecuencia en AHA con fenotipo autoinmune (n)	Frecuencia en AHA sin fenotipo autoinmune (n)	Odds Ratio (CI)	p
rs3754689				
G	35	24	0,423	
A	11	18	(0,151-1,142)	7,18x10 ⁻⁰²
GG	12	6		
GA	11	12		7,18x10 ⁻⁰²
AA	0	3		
rs1050115				
A	36	24	0,375	
G	10	18	(0,13-1,028)	4,10x10 ⁻⁰² *
AA	13	7		
AG	10	10		5,31x10 ⁻⁰²
GG	0	4		

n: número de alelos o genotipos en la población; CI: intervalo de confianza; p: valor de p. * Asociaciones significativas (p<0,05).

CS-04

ARQUITECTURA GENÓMICA Y TRANSCRIPTÓMICA DE LA FUSIÓN IGH-ZFP36L1 EN NEOPLASIA DE LÍNEA B CON DEL(14)(Q24Q32)

López Cristina¹, Nagel Inga², Salaverria Itziar, González Santiago³, Clot Guillem, Vater Inga, Costa Dolors⁴, Edelmann Jennifer⁵, Clifford Ruth⁶, Strefford Jonathan⁷, Martin-Subero Jose Ignacio, Calasanz Maria Jose, Solé Francesc⁸, Kneba Michael⁹, Dyer Martin¹⁰, Baumann Tycho¹¹, Campo Elias¹², Torrents David, Siebert Reiner¹³, Beà Silvia³

¹Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS), CIBER de Càncer, Barcelona, Spain and Institute of Human Genetics, Ulm University and Ulm University Medical Center, Ulm, Germany; ²Institute of Human Genetics, Christian-Albrechts-University Kiel & University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany and Institute of Experimental and Clinical Pharmacology, Christian-Albrechts-University Kiel & University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany; ³Programa Conjunto de Biología Computacional, Barcelona Supercomputing Center (BSC), Institut de Recerca Biomèdica (IRB), Spanish National Bioinformatics Institute, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁴Hematopathology Unit, Hospital Clínic, Barcelona, Spain; ⁵Department of Internal Medicine, Ulm University and Ulm University Medical Center, Ulm, Germany; ⁶Nuffield Division of Clinical Laboratory Sciences, University Oxford, Oxford, UK; ⁷Cancer Genomics, School of Cancer Sciences, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK; ⁸Department of Genetics, University of Navarra, Pamplona, Spain; ⁹MDS Research Group, Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain; ¹⁰Second Department of Medicine, University Hospital of Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany; ¹¹The Ernest and Helen Scott Haematological Research Institute, Leicester Cancer Research Centre, University of Leicester, Leicester, LE1 9HN, UK; ¹²Department of Haematology, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain; ¹³Haematopathology Unit, Department of Pathology, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

Introducción: La del(14)(q24q32) es una alteración genética recurrente en neoplasias B, particularmente en la leucemia linfocítica crónica (LLC). Sin embargo, el mecanismo de origen, o las consecuencias funcionales de esta pérdida son poco conocidas. En este estudio, hemos analizado un total de 70 neoplasias B con del(14)(q24q32) integrando datos genómicos y transcriptómicos.

Métodos: La pérdida del 14q fue evaluada mediante secuenciación completa del genoma (WGS), análisis de microarrays genómicos, cariotipo y hibridación in situ fluorescente (FISH) en tres cohortes de pacientes (cohorte 1 n=636 LLC del ICGC-CLL, y cohortes 2 y 3 que incluyen una selección de 18 LLC y 98 neoplasias B con del(14q), respectivamente). En la cohorte 3 se realizó PCR de larga longitud (LD-PCR) y RT-PCR para clonar los puntos de rotura y detectar transcritos de fusión, respectivamente. El estado mutacional de IGHV y de *NOTCH1* se evaluaron mediante secuenciación Sanger. El perfil de expresión de los casos de la cohorte 1 se estudió por RNAseq y la expresión diferencial se evaluó mediante el método *voom-limma*. Los análisis de tiempo al tratamiento fueron estimados mediante regresión de Cox y representados gráficamente mediante el método de Kaplan-Meier.

Resultados: Mediante el análisis de microarrays genómicos y WGS en la cohorte 1, identificamos la del(14)(q24q32) en 7/636 LLC (1.1%). Combinando microarrays y FISH, detectamos la del(14)(q24q32) en 63 casos adicionales (18 de la cohorte 2 y 45 de la cohorte 3). En total encontramos la del(14)(q24q32) que genera la fusión IGH-ZFP36L1 en 70 casos con neoplasias B, principalmente LLC (n=58, 83%). En 36 pacientes determinamos con precisión los puntos de rotura: el punto de rotura centromérico se localiza en el gen *ZFP36L1*, mientras que el telomérico se localiza en diferentes segmentos de las IGH. Integrando los resultados del cariotipo, FISH y microarrays, la fusión IGH-ZFP36L1 fue detectada como alteración única en el 23% de los pacientes (13/57). Las ganancias del cromosoma 12, pérdidas del(13q) y mutaciones de *NOTCH1* fueron detectadas en 41% (24/58), 12% (13/58), y 31% (14/45), respectivamente. Además, los casos con fusión IGH-ZFP36L1 se caracterizaron por tener IGHV no mutadas (80%, 36/45). Mediante RNAseq y RT-PCR identificamos un transcrito quimérico entre IGH y ZFP36L1, que predice una proteína ZFP36L1 truncada. Adicionalmente, observamos expresión aumentada de ZFP36L1 en todos los casos con fusión IGH-ZFP36L1 (n=4) comparado LLC sin fusión IGH-ZFP36L1 (n=291) (mediana de expresión 8.3 vs 7.6, P=0.03). Otra consecuencia de la del(14)(q24q32) fue una expresión reducida del 96% (172/180) de

los genes que se localizan dentro del fragmento perdido. Desde el punto de vista clínico, los pacientes con IGH-ZFP36L1 mostraron una necesidad de tratamiento más temprana que pacientes que no presentaban la fusión.

Conclusiones: Nuestro estudio muestra que la del(14)(q24q32) con puntos de rotura entre ZFP36L1 y IGH es una alteración recurrente que afecta mayoritariamente a pacientes con LLC y que genera un transcrito de fusión entre IGH y ZFP36L1. La consecuencia biológica de esta pérdida podría ser una desregulación debido a una proteína ZFP36L1 no funcional, o haploinsuficiencia de los genes perdidos, o la combinación de ambas. Además, nuestro estudio de supervivencia sugiere que los pacientes con LLC y fusión IGH-ZFP36L1 representan un subgrupo de pacientes, no reconocido hasta ahora, que muestran una necesidad de tratamiento rápida.

Financiación: Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR): 2018-BP-00055 (CL), Instituto de Salud Carlos III: P117/01061 (SB), Marató de TV3 (TV3-Cancer/ 201904-30 to SB), ICGC MMML-Seq (01KU1002) y ICGC DE-Mining (01KU1505) (RS), SFB1074 from Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) as Start-up grant and within project B10. (RS y CL).

Conflictos de interés: Todos los autores declaran no conflicto de intereses.

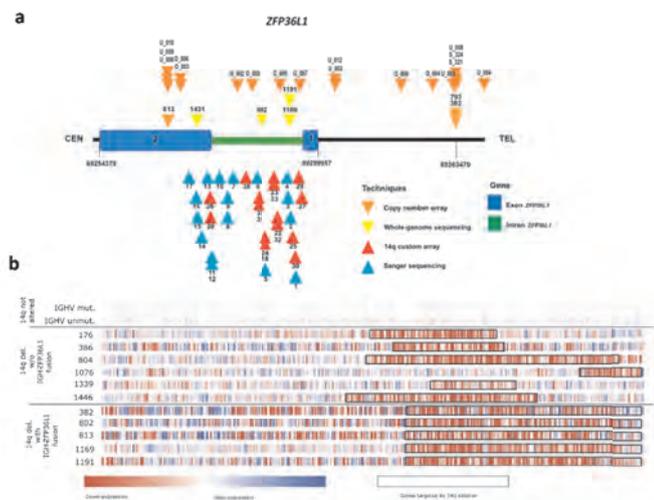


Figura 1. Caracterización de la fusión IGH-ZFP36L1 y perfil de expresión del cromosoma 14. a. Representación de los puntos de corte en el gen ZFP36L1 de los casos con del(14)(q24q32) de las tres cohortes estudiadas. b. Mapa de expresión de los genes localizados en el cromosoma 14 en los pacientes con LLC clasificados en base al estado genómica de la región cromosómica 14q.

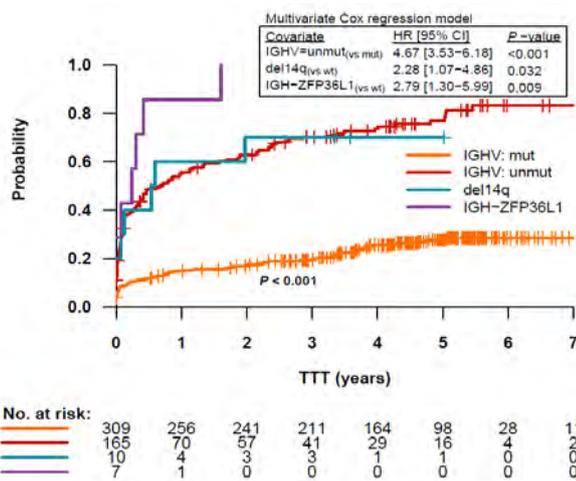


Figura 2. Análisis del tiempo al tratamiento en los pacientes con LLC y fusión IGH-ZFP36L1 de la cohorte 1. Gráfica de Kaplan-Meier de los casos mutados y no mutados IGHV, los casos con fusión IGH-ZFP36L1 y los casos con del(14q) pero sin fusión IGH-ZFP36L1. El resultado del modelo de regresión de Cox se muestra en la figura.

CS-05

LA FIRMA TRANSCRIPCIONAL DEL MIELOMA MÚLTIPLE DOBLE HIT DE TP53 IDENTIFICA PACIENTES DE MUY ALTO RIESGO AUNQUE NO PRESENTEN ALTERACIONES EN EL GEN TP53

De Ramón Sánchez Cristina¹, Moraleja Alonso Lucía², Isidoro Hernández Isabel¹, Gutiérrez Moreta Vanesa¹, Mateos Manteca M Victoria³, Corchete Sánchez Luis A¹, Gutiérrez Gutiérrez Norma C³

¹Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC); ²Facultad de Ciencias, Universidad de Salamanca; ³Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC), CIBERONC

Introducción: La delección de la región cromosómica 17p (del(17p)), que contiene el locus del gen TP53, es una de las alteraciones citogenéticas que se asocia con una evolución más desfavorable de los pacientes con mieloma múltiple (MM). Sin embargo, está presente tan solo en el 10% de los casos en el momento del diagnóstico. De la misma manera, la mutación del gen TP53, que también conlleva un pronóstico adverso, es todavía más infrecuente. El término de MM doble hit (DH) hace referencia a la inactivación bialélica de TP53 debido a la presencia simultánea de del(17p) y mutación de TP53. Si bien esta circunstancia se observa en menos del 5% de los pacientes con MM, su impacto negativo en la supervivencia de los pacientes es el más acusado. Sin embargo, en la práctica clínica se observan pacientes que, a pesar de no tener ninguna alteración en el gen TP53, tienen un pronóstico infausto. Por ello, nos planteamos definir la firma transcripcional de los pacientes con la inactivación bialélica de TP53, con el fin de investigar si esa firma es capaz de identificar pacientes de muy mal pronóstico que carezcan de alteraciones en TP53.

Material y Métodos: Se analizaron 653 muestras de células plasmáticas de pacientes con MM procedentes de la serie CoMMpass. De ellos, se seleccionaron aquellos con del(17p) y mutación de TP53 determinados por seqFISH y whole genome sequencing, respectivamente. A partir de los datos de RNAseq, se identificó el perfil de expresión de la inactivación bialélica de TP53 mediante DESeq2 tras descartar los genes asociados a otras alteraciones concomitantes. Utilizando esta firma transcripcional de 330 genes se estableció un score mediante el empleo del coeficiente de correlación de Spearman y el índice de importancia relativa gini de estas variables considerando un algoritmo clasificador por random forest.

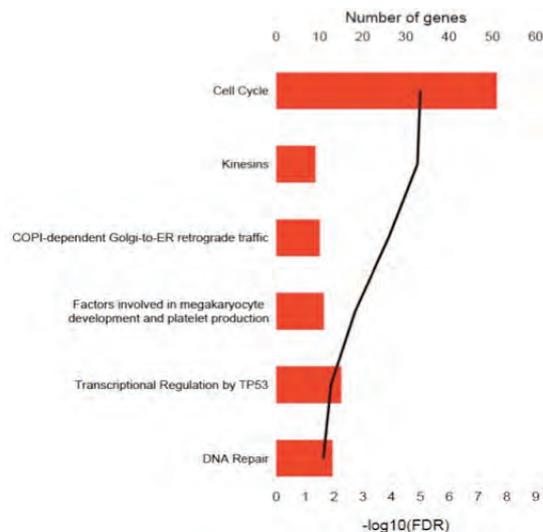


Figura 1. Análisis de sobre-representación de vías biológicas Reactome utilizando la firma de inactivación bialélica de TP53.

Resultados: La inactivación bialélica de TP53, debida a la presencia de del(17p) + mutación de TP53, se detectó en 17/653 pacientes (2,6%), y se asoció con una firma transcripcional propia consistente en 330 genes diferencialmente expresados, de los cuales la mayoría estaban implicados en el control del ciclo celular, procesos de reparación del ADN, regulación transcripcional de TP53 y proliferación celular mediada por kinesinas (Figura 1). En concreto, se encontraron ocho kinesinas sobreexpresadas, de las cuales KIF23 es una diana conocida de

p53 implicada en la citocinesis, cuya represión por parte de p53 impide el crecimiento celular descontrolado. Otra de las kinesinas, *KIF11*, es una diana terapéutica de los inhibidores de *spindle kinases* cuya efectividad ha sido probada en MM en ensayos clínicos en fases iniciales. A continuación, se calculó un *score* de expresión a partir de la firma transcripcional de la inactivación bialélica de *TP53*, que permitió identificar un subgrupo de 14 pacientes con una supervivencia muy corta, similar a la de los pacientes con MM DH (Figura 2). La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) no superaron los 19 y 29 meses, respectivamente ($p < 0.01$) (Figura 3).

Conclusiones: La inactivación bialélica de *TP53* tiene una firma transcripcional propia asociada, que incluye la sobreexpresión de ocho kinesinas, entre otros genes. Dicha firma permite identificar pacientes con MM (DH like) que tienen un pronóstico tan desfavorable como los MM DH.

Financiación: ISCIII (PI16/01074, PI19/00674), y AECC (PROYE20047GUTI, CLJUN18010DERA).

Conflictos de interés: No conflictos de intereses relacionados directamente con el abstract.

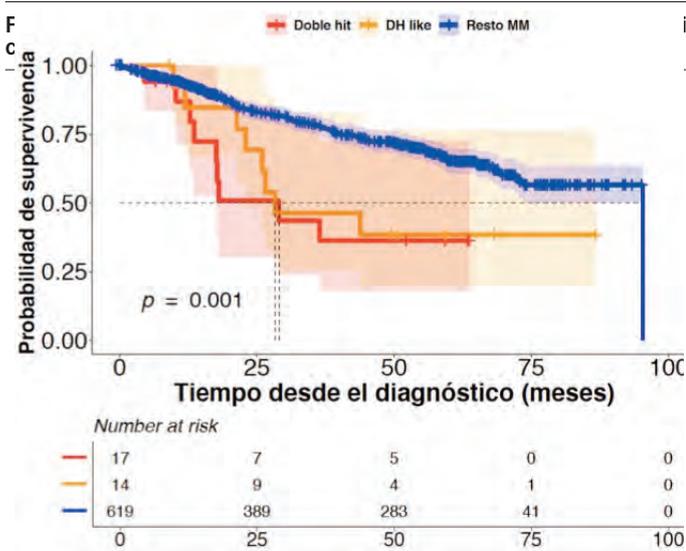
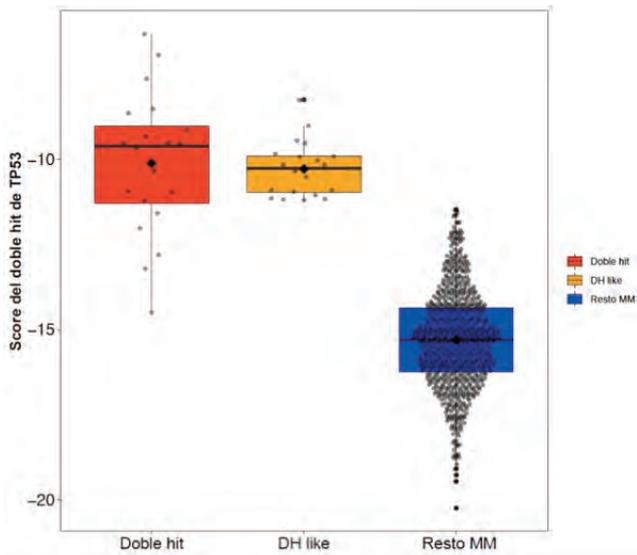


Figura 3. Análisis de supervivencia global considerando los grupos de *TP53* DH.

CS-06

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-HBC EN DONANTES DE RIESGO. PODEMOS AMPLIAR SU DETERMINACIÓN A TODAS LAS DONACIONES?

Antón Maldonado Cristina¹, Pagán Ortiz Jorge², Candela García María José², Lozano Almela María Luisa², Ferrer Marín Francisca², Vicente García Vicente²

¹Hospital Morales Meseguer; ²Centro Regional de Hemodonación de Murcia

Introducción: En España la prevalencia de anticuerpos frente al antígeno del core del virus de la hepatitis B (anti-HBc) ha disminuido al 5.5%. No obstante, se aprecia un incremento con la edad, sobre todo a partir de los 50 años (Figura 2). Desde la introducción del análisis de ADN mediante técnicas de detección de ácidos nucleicos (NAT), el riesgo residual de infección del VHB por transfusión en España se ha reducido casi a la mitad. Sin embargo, persiste como el más elevado entre los virus transmisibles por transfusión. El objetivo de este trabajo es analizar la prevalencia de anti-HBc en los donantes con NAT reactivo y Ag-HBs negativo y en un grupo de donantes seleccionados por entrevista médica.

Métodos: Análisis retrospectivo de 207.432 donaciones de sangre (2017-2021), seleccionando aquellas donaciones con Ag-HBs negativo y NAT reactivo, tanto repetidamente reactivo (NAT-RR) como inicialmente reactivo (NAT-IR). Se realizó un análisis descriptivo de esta población y se determinó la presencia de anti-HBc. Por otro lado, en un grupo de donantes que refirieron historia de hepatitis o factores de riesgo de padecerla, se evaluó la prevalencia de anti-HBc, y se compararon los resultados con los publicados a nivel nacional (Figura 1).

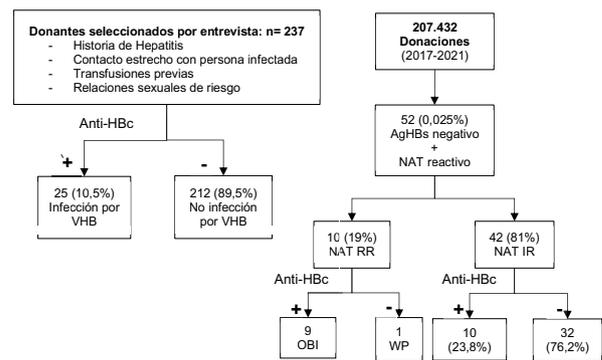


Figura 1. Diseño del estudio y diagrama de flujo. AgHBs: antígeno de superficie de la hepatitis B; Anti-HBc: anticuerpo frente antígeno core e la hepatitis B; NAT: técnica de ácidos nucleicos; RR: repetidamente reactivo; IR: inicialmente reactivo; OBI: infección oculta por virus de la hepatitis B; WP: infección en periodo ventana del virus de la hepatitis B.

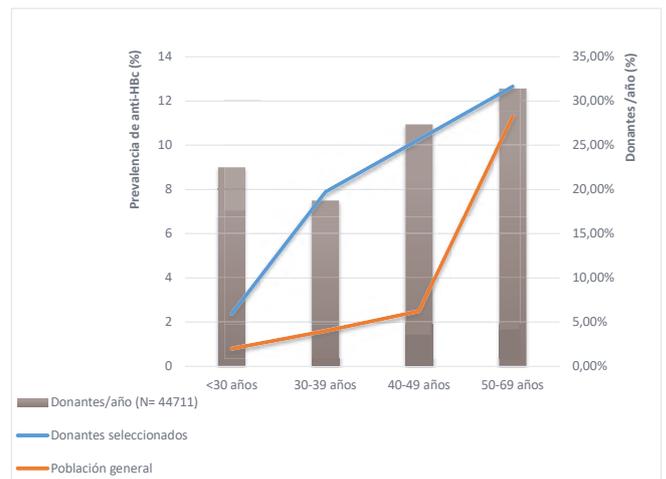


Figura 2. Comparación de la prevalencia de anti-HBc por grupos de edad entre nuestra población de donantes seleccionados por entrevista y la población general y distribución por edad de los donantes de nuestro centro.

Resultados: Se detectaron 52 donaciones con Ag-HBs negativo y NAT reactivo, 10 (19%) fueron NAT-RR y 42 (81%) NAT-IR. De los NAT-RR, el 90% fueron anti-HBc positivos y clasificados como infección oculta (OBI), solo 1 caso se encontraba en periodo ventana. De los NAT-IR, el 24% presentaron positividad para anti-HBc. El 90% de los donantes NAT reactivos eran donantes habituales con una media de 21 donaciones. De los 237 donantes seleccionados por entrevista, 180 (76%) eran donantes nuevos, 156 (66%) refirieron antecedentes de hepatitis y 81 (33%) factores de riesgo de padecerla. La prevalencia media de anti-HBc fue del 10.5%, pero aumentaba hasta casi un 30% en los donantes con antecedentes de hepatitis. En la Figura 2 se muestra la prevalencia de anti-HBc por grupos de edad en nuestra población de donantes seleccionados por entrevista, comparándolo con los datos en la población general; también se muestra la distribución por edad de los donantes de nuestro centro.

Las características de los donantes de ambos grupos se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de los donantes analizados.

Características	AgHBs negativo NAT reactivo, Anti-HBc positivo	Entrevista médica
Edad (años), mediana (IQR)	53 (31,62)	42 (16,62)
Femenino, N (%)	11 (58%)	132 (55.7%)
Donante Habitual, N (%)	17 (89.5%)	58 (24.5%)
Donaciones previas, media (DS)	21 (+/-16)	9.6 (+/-10)
Nativo, N (%)	19 (100%)	188 (79.3%)

Conclusiones: Uno de cada 4 donantes estudiados por NAT-IR, presentan anticuerpos anti-HBc, que supone una incidencia 4 veces mayor que en la población general, lo que sugiere que podrían ser donantes con OBI con carga viral en el límite de detección. La entrevista médica sigue siendo clave en la detección de posibles donantes infectados por el VHB, ya que la presencia de anti-HBc en donantes de riesgo fue el doble que los publicados en la población general y hasta 6 veces mayor en los que refirieron antecedentes de hepatitis. Con estos datos, podemos inferir que la implantación del cribado con anti-HBc nos permitiría detectar antes a los donantes con OBI o NAT-IR. Sin embargo, dado que más del 30% de nuestra población de donantes es mayor de 50 años, sería necesario evaluar el riesgo/beneficio de la pérdida de donantes con anti-HBc. Se podría plantear cuantificar el título de anticuerpos anti-HBs.

CS-07

ESTUDIO DE VARIANTES GENÉTICAS RARAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA Y SU ASOCIACIÓN CON LA FUNCIÓN PLAQUETARIA GLOBAL: PROYECTO RETROVE

Martin-Fernandez L¹, Garcia-Martínez I¹, Llobet D², Mojal S², Carrasco M², Vilalta N², Ramírez L¹, Comes N¹, Martínez-Sánchez J³, Soria JM⁴, Diaz-Ricart M, Vidal F⁵, Souto JC²

¹Laboratori de Coagulopatíes Congènites, Banc de Sang i Teixits (BST). Barcelona, España. ²Medicina Transfusional, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona, España.; ³Unidad de Trombosis y Hemostasia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, España.; ⁴Hematopatología, Anatomía Patológica, CDB, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona. Barcelona, España. ⁵Barcelona Endothelium Team. Barcelona, España. Instituto de Investigación contra la leucemia Josep Carreras, Campus Hospital Clinic/Universitat de Barcelona. Barcelona, España.; ⁶Unitat de Genòmica de Malalties Complexes, Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB Sant Pau. Barcelona, España.; ⁷Laboratori de Coagulopatíes Congènites, Banc de Sang i Teixits (BST). Barcelona, España. ⁸Medicina Transfusional, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB). Barcelona, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto Carlos III (ISCIII). Madrid, España

Introducción: La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una patología común y compleja. La heredabilidad de esta enfermedad se ha descrito en un 60%, aunque el componente genético sigue siendo

en gran parte desconocido. El uso de fenotipos intermediarios ha permitido identificar anteriormente factores de riesgo genéticos relacionados con la ETV. Recientemente, en el proyecto RETROVE (Riesgo de Enfermedad Tromboembólica Venosa), la función plaquetaria global (test PFA-100) se ha relacionado con el riesgo de padecer ETV y, potencialmente, con un aumento de la adhesividad plaquetaria. El objetivo del presente estudio ha sido abordar la base genética subyacente a los valores del test PFA-100 y su relación con la ETV.

Métodos: Del proyecto RETROVE (n=800), fueron seleccionados 54 pacientes con ETV y valores cortos de PFA-100, con los cartuchos Colágeno-ADP y Colágeno-Epinefrina, y 57 controles emparejados por edad y sexo. El estudio del exoma completo fue llevado a cabo mediante el protocolo *Illumina DNA Prep with Enrichment* y secuenciación masiva (NGS), en el sistema NextSeq 500 (Illumina). El análisis bioinformático fue realizado con los programas *BWA Enrichment* y *VariantStudio* (Illumina). Las variantes genéticas fueron filtradas por parámetros de calidad y su ubicación en genes candidatos relacionados con las plaquetas (n=939). La asociación de variantes raras (Frecuencia del Alelo Minoritario, MAF < 1%), agrupadas por gen, con los valores de PFA-100 y con la ETV fue estudiada mediante el análisis *SNP-set (Sequence Kernel Association Test)* (SKAT). El umbral para la significación estadística fue fijado en p=0,05 y el método Bonferroni fue aplicado para corregir por múltiples comparaciones.

Resultados: Se han identificado 578 genes candidatos con un mínimo de 1 variante rara y un máximo de 32. Los análisis de asociación con los valores de PFA-100 revelaron 5 genes (*GRAP2*, *SMAD4*, *ARID5B*, *ACTN4* y *CLEC1B*) asociados significativamente tras la corrección de Bonferroni (p_{Bonferroni}=4,33x10⁻⁵) (Tabla 1). Todos ellos están involucrados en procesos biológicos de interés, como son la transducción de señal, la degranulación plaquetaria y la activación plaquetaria. Sin embargo, la asociación de estos 5 genes con la ETV no resultó significativa. Por otra parte, 66 genes adicionales mostraron una asociación nominal con los valores de PFA-100 (p<0,05). De estos, 7 genes estaban asociados también de manera nominal con la ETV (Tabla 2).

Tabla 1. Asociaciones estadísticamente significativas tras la corrección por Bonferroni entre genes con agrupaciones de variantes raras y los valores del test PFA-100.

Gen	Variantes raras (n)	Posición cromosómica*	Inductor	p	GO
GRAP2	2	chr22:40,297,086-40,367,384	EPI	2,57x10 ⁻⁰⁶	GO:0007165 Signal transduction
SMAD4	5	chr18:48,556,583-48,611,411	EPI	1,16x10 ⁻⁰⁵	GO:0007165 Signal transduction
ARID5B	6	chr10:63,661,013-63,856,707	EPI	1,31x10 ⁻⁰⁵	GO:0007165 Signal transduction
ACTN4	12	chr19:39,138,267-39,121,171	EPI	2,24x10 ⁻⁰⁵	GO:0002576 Platelet degranulation
CLEC1B	2	chr12:10,145,662-10,151,899	EPI	2,32x10 ⁻⁰⁵	GO:0030168 Platelet activation

n: número de variantes raras agrupadas; EPI: epinefrina; p: valor de p; GO: clasificación en Gene Ontology valorable en el contexto de este estudio; chr: cromosoma. * Posición cromosómica según GRCh37/hg19 (<http://genome.ucsc.edu>).

Tabla 2. Genes con agrupaciones de variantes raras que muestran una asociación estadísticamente significativa con los valores del test PFA-100 y la ETV.

Gen	Variantes raras (n)	Posición cromosómica*	Inductor	PFA-100	ETV	GO
NHLRC2	8	chr10:115,634,391-115,672,265	ADP	0,031	0,019	GO:0002576 Platelet degranulation
MYLK	13	chr9:123,331,143-123,601,149	EPI	0,023	0,019	GO:0004687 Myosin light chain kinase activity
PITRN1	9	chr11:48,002,110-48,192,304	EPI	0,006	0,022	GO:0007165 Signal transduction
PDGFRC	4	chr8:157,682,763-157,892,546	ADP	0,007	0,03	GO:0007165 Signal transduction
MLPH	5	chr2:238,395,878-238,463,961	EPI	0,018	0,038	GO:0051648 Vesicle localization
ERDC1L2	5	chr19:43,715,879-43,717,460	ADP	0,040	0,048	GO:0006887 Exocytosis
IMD1C	14	chr10:64,936,988-65,225,722	ADP	0,049	0,048	GO:0140110 Transcription regulator activity

n: número de variantes raras agrupadas; ADP: adenovina difosfato; EPI: epinefrina; p: valor de p; GO: clasificación en Gene Ontology valorable en el contexto de este estudio; chr: cromosoma. * Posición cromosómica según GRCh37/hg19 (<http://genome.ucsc.edu>).

Conclusiones: El estudio del exoma completo de los pacientes y controles del proyecto RETROVE ha permitido identificar genes candidatos potencialmente relacionados con la variación de los niveles de PFA-100. El estudio de estos genes en toda la cohorte (n=800) permitirá profundizar en los resultados obtenidos y aportará mayor poder estadístico para valorar su implicación con la ETV. Además, la obtención de información genética del exoma completo permite ampliar y modificar el panel de genes candidatos de estudio, aportando una ventaja técnica para el estudio de enfermedades complejas y la evaluación de nuevas hipótesis. Asimismo, la realización de análisis de asociación adicionales de variantes comunes y la aplicación de estrategias analíticas

avanzadas, basadas en algoritmos de aprendizaje automatizado, ayudarán a esclarecer la base genética subyacente implicada en la variación de los valores del test PFA-100 y su relación con la ETV.

Financiación: ISCIII (PI18/00434 y CIBERCV), cofinanciado por ERDF, "A way to make Europe".

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

CS-08

HERRAMIENTA DE ML PARA EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR SARS-COV2 PARTIR DE PARÁMETROS HEMATIMÉTRICOS (CUANTITATIVOS Y MORFOMÉTRICOS)

Pérez Segura Gloria¹, Gómez Rojas Sandra¹, Calvo Boyero Fernando¹, Carreño Gómez-Tarragona Gonzalo¹, Buendía Ureña Buenaventura¹, González Medina José¹, Martínez López Joaquín¹

¹HU 12 de octubre

Introducción: Las herramientas de Machine Learning (ML) constituyen un método de análisis de datos que nos permite construir modelos analíticos y así tomar decisiones con mínima intervención humana. La respuesta hiperinflamatoria inducida por el SARS-CoV-2 es la principal causa de su morbimortalidad y los monocitos desempeñan el papel principal en la tormenta de citocinas al cambiar su conformación, función y fenotipo. Hay estudios que señalan que los neutrófilos también pueden tener un papel clave en la fisiopatología de la enfermedad. Los cambios celulares o moleculares son casi siempre detectables directa o indirectamente mediante modificaciones en los parámetros sanguíneos, ya son traducciones numéricas de dichos cambios. Nuestro estudio, mediante aplicación de ML sobre estos parámetros, propone generar algoritmos de clasificación de pacientes que puedan predecir precozmente el diagnóstico de la COVID19. Una buena interpretación de los parámetros del hemograma, dada su rápida obtención, es esencial para orientar los diagnósticos y decisiones clínicas de manera temprana.

Tabla 1. Resultados de la matriz de confusión de las fases de entrenamiento y validación.

Fase de entrenamiento		
	Diagnóstico	
Predicción	COVID19	NO COVID
COVID19	2578	297
NO COVID19	390	2671
Fase de validación		
	Diagnóstico	
Predicción	COVID19	NO COVID
COVID19	1134	254
NO COVID19	137	2168

Tabla 2. Parámetros de las dos fases.

Parámetros	Fase 1	Fase 2
Sensibilidad	86.86%	89.22%
Especificidad	89.99%	89.51%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	89.67%	81.70%
Valor Predictivo Negativo (VPN)	87.26%	94.06%

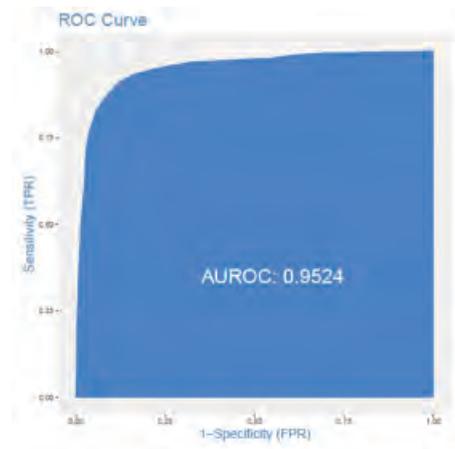


Figura 1. Curva ROC.

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico entre Enero/2020 y Marzo/2021. Los pacientes incluidos (n=12321) tenían síntomas respiratorios y se les realizó RT-PCR de SARS-CoV2 (siendo 4239 RT-PCR positivas y 8082 negativas). La RT-PCR se realizó con el analizador Gene-xpert®. Se estudiaron los datos del primer hemograma realizado en Urgencias, contenidos en tubos de EDTA 2k, los cuales fueron analizados en las dos horas siguientes a su obtención en un analizador Beckman-Coulter®DXH-900. Este equipo proporciona un total de 48 parámetros basados en la impedancia, conductividad y dispersión de luz de las subpoblaciones de leucocitos. Para crear el modelo de ML se utilizaron: glóbulos blancos, neutrófilos, linfocitos y monocitos absolutos, ancho de distribución monocitaria, datos morfológicos celulares y la edad. Se empleó el software R-Studio y el paquete Caret (Classification and Regression Training) para el desarrollo del algoritmo. Los pacientes se dividieron en dos subgrupos iguales aleatorizados: el grupo de entrenamiento y el grupo de validación de resultados. Estos grupos se equilibraron mediante estrategia de down-sampling, quedando finalmente 5936 pacientes en el grupo de entrenamiento y 4964 pacientes en el de validación. El mejor algoritmo conseguido se obtuvo mediante la herramienta Support Vector Machine.

Resultados: Datos de la fase de entrenamiento (fase 1): 5936 pacientes analizados (2968 COVID19 positivos y 2968 negativos), la precisión para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV2 fue del 88.4% (IC 95%: 87.5-89.2). La sensibilidad y la especificidad de la prueba fueron 86.8% y 89.9% respectivamente (Tabla 1). El análisis de resultados obtenidos del entrenamiento (fase 2) se realizó mediante una matriz de confusión donde el modelo creado predice en el subgrupo de validación. Se aplicó a 1271 pacientes COVID19 positivos y 3693 pacientes negativos, obteniéndose una curva ROC con un área bajo la curva de 95.2% (Figura 1). La precisión diagnóstica fue del 89.4% (IC 95%: 88.3-90.3), y la sensibilidad y especificidad de 89.2% y 89.5% respectivamente. (Tabla 2).

Conclusiones: El hemograma constituye una prueba muy sencilla, rápida y barata que aporta mucha información. Empleando herramientas de ML se pueden crear algoritmos de predicción diagnóstica y clasificación de pacientes a partir de parámetros del hemograma, en el mismo tiempo. Nuestro modelo permite diagnosticar de forma rápida y eficaz la infección por SARS-CoV2 (precisión 89%), así como descartarla con un 94% de probabilidad. Esto podría ser un gran avance en la orientación diagnóstica y toma de decisiones clínicas orientadas de forma precoz.

CS-09

NUEVAS APROXIMACIONES DE TERAPIA GÉNICA CON VECTORES-LENTIVIRALES EN DOS TRASTORNOS PLAQUETARIOS CONGÉNITOS: DEFICIENCIA DE CALDAG-GEFI Y TROMBASTENIA DE GLANZMANN

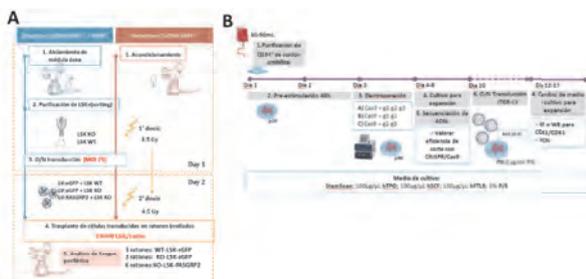
Palma Barqueros Verónica¹, Almarza Novoa Elena², Cristina Mesa Núñez Cristina², Damián Burgoa Carlos², Torres Ruiz Raúl², Vicente García Vicente¹, Bueren Roncero Juan Antonio², Lozano Almela María Luisa¹, Rivera Pozo José¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, Murcia; ²División de Terapias Innovadoras en el S. Hematopoyético, CIEMAT/CIBERER. Unidad Mixta de Terapias Avanzadas CIEMAT/IIS Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Introducción: La deficiencia de CalDAG-GEFI (CDGI) (variantes en *RASGRP2*) y la Trombastenia de Glanzmann [TG] (variantes en *ITG2AB/ITGB3*) son trastornos plaquetarios congénitos [TPC] que comparten un defecto funcional de $\text{I}\beta\beta3$. Los pacientes afectados presentan frecuentemente complicaciones hemorrágicas severas, con pocas, y muchas veces ineficaces, opciones terapéuticas. El uso de terapia génica en esos TPC está escasamente explorado.

Objetivo: Evaluación preclínica de vectores lentivirales auto-inactivantes [LV] para el rescate genético de la deficiencia de CDGI y de la TG.

Metodología: Diseñamos vectores lentivirales (LV) conteniendo un promotor para expresar *RASGRP2*, *ITGB3* o *eGFP* en linaje megacariocítico. i) El vector *RASGRP2* se evaluó en un modelo murino. Ratones hembras $\text{CDGI}^{-/-}$ irradiadas se trasplantaron con células progenitoras LSK^{+} de médula ósea de ratones macho: a) LSK^{+} de ratón wild-type (WT) transducidas con *eGFP-LV*; b) LSK^{+} de ratón $\text{CDGI}^{-/-}$ transducidas con *eGFP-LV*; c) LSK^{+} de ratón $\text{CDGI}^{-/-}$ transducidas con *RASGRP2-LV* (Figura 1A). Después del trasplante, evaluamos en sangre el número de copias de vector integrado/célula [VCN], el injerto por qPCR, y la expresión de *RASGRP2* y función plaquetaria por citometría de flujo. En una fracción de las LSK^{+} transducidas con *RASGRP2-LV* valoramos la toxicidad en unidades formadoras de colonias (CFCs) y VCN y, por PCR, la expresión de *RASGRP2* tras su diferenciación a megacariocitos (Mk). ii) La eficacia del vector *ITGB3* se evaluó *in vitro* en un modelo de células CD34^{+} -TG-like (células CD34^{+} *ITGB3*^{-/-}), generadas mediante CRISPR-Cas9 a partir de CD34^{+} de sangre de cordón umbilical. Las células se transdujeron con *ITGB3-LV*, se diferenciaron a Mk y se midió la expresión de $\text{I}\beta\beta3$ por citometría de flujo y western-blot (Figura 1B).



TOTAL: 547 Palabras; 3210 caracteres;

Área Temática: Plaquetas/biología vascular;

Tipo de Presentación: Oral

Figura 1. Protocolo del ensayo de (A) Terapia génica *ex vivo* con *RASGRP-LV* y (B) generación mediante CRISPR-Cas9 de un modelo de células CD34^{+} tipo Trombastenia de Glanzmann, y su corrección mediante terapia génica con el lentivirus *ITGB3-LV*.

Resultados: i) Los ensayos *in vitro* de unidades formadoras de colonias mostraron que la transducción con *eGFP-LV* y *RASGRP-LV* era eficiente (VCN: 4-5) y no generaba toxicidad. Sin embargo, detectamos trazas de *RASGRP2* ARNm en los Mks diferenciados de LSK^{+} $\text{CDGI}^{-/-}$ transducidas con *RASGRP2-LV*. *In vivo*, observamos un elevado injerto de los progenitores de ratones donantes (WT y $\text{CDGI}^{-/-}$) y una distribución de linajes hematopoyéticos normal. Sin embargo, el VCN de *RASGRP2-LV in vivo* estaba muy disminuido respecto del valor obser-

vado *in vitro* (VCN~0.5) indicando la pérdida de las células transducidas con *RASGRP2-LV*. Además, los ratones trasplantados con *LSK-CDGI*^{-/-}+*RASGRP2-LV*, mostraron muy baja recuperación de expresión de CDGI y función plaquetaria, respecto a ratones trasplantados con *LSK*⁺-WT. ii) Mas del 90% de las CD34^{+} sanas electroporadas con ribonucleoproteínas o *RNA guides* (3 combinaciones) dirigidas al exon 3 de *ITGB3*, presentaron la delección esperada en *ITGB3*. Menos del 1% de estas CD34^{+} diferenciadas a Mk expresaban *CD61 (ITGB3)* y *CD41 (ITGA2B)*. La transducción de estas CD34^{+} -TG-like con *ITGB3-LV* recuperó la expresión del complejo CD41/CD61 en el 50% de los Mk diferenciados.

Conclusión: Este estudio preclínico demuestra que nuestro *ITGB3-LV*, permite la corrección génica y funcional eficiente de megacariocitos-TG like generados usando CRISPR-Cas9. Ello anticipa su potencial aplicabilidad clínica como terapia génica en pacientes con TG. Por contra, *RASGRP2-LV*, pese a una traducción eficiente *in vitro*, mostró muy baja eficacia en ratones $\text{CDGI}^{-/-}$. Nuestros datos son prometedores de cara al uso clínico potencial de estos LV en pacientes con TPC severos. No obstante, son necesarios más estudios preclínicos para mejorar la eficiencia y seguridad de estos vectores en clínica.

SETH-FETH Premio López Borrasca 2018; Ayudas GT-Patología Hemorrágica-SETH;ISCIII-Feder PI17/01311,PI17/01966, PI 20-0926; FMM AP17214201;F.Séneca 19873/GERM/15

CS-10

ANÁLISIS DE MUTACIONES EN EZH2 EN BIOPSIA EN TEJIDO Y BIOPSIA LÍQUIDA Y SU PAPEL COMO BIOMARCADOR PREDICTIVO PARA LA QUIMIOTERAPIA EN LINFOMA FOLICULAR

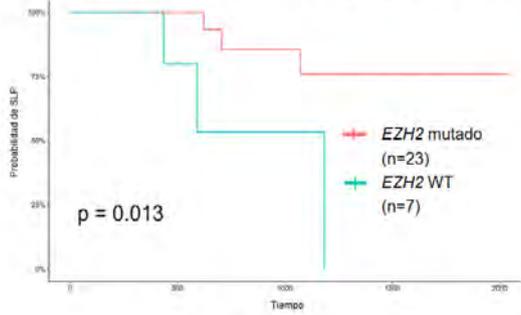
Sanz-Villanueva L¹, Díaz Crespo FJ², Martín Rojas R³, Carbonell D¹, Chicano M¹, Suárez-González J¹, Muñoz P¹, Menárguez J⁵, Kwon M¹, Díez Martín JL⁶, Buño I⁷, Martínez-Laperche C¹, Bastos-Orero M¹

¹Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España. Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.; ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.; ³Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.; ⁴Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España. Unidad de Genómica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.; ⁵Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.; ⁶Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España. Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, España.; ⁷Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España. Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. Unidad de Genómica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. Departamento de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, España

Introducción: Las mutaciones de cambio de sentido en *EZH2* disminuyen la expresión de genes que participan en la regulación del ciclo celular y la diferenciación de células plasmáticas, contribuyendo a la transformación oncogénica. *EZH2* se encuentra mutado en el 20% de los linfomas foliculares (LF). Los objetivos de este trabajo fueron analizar retrospectivamente la frecuencia de mutaciones en *EZH2* al diagnóstico y en la recaída en muestras de tejido y ADN libre en plasma (ADNlp) en pacientes con LF y evaluar su respuesta al tratamiento, en función del estado mutacional de *EZH2*.

Métodos: Se seleccionaron 179 pacientes consecutivos diagnosticados de LF entre 2002-2019, de los cuales 37 fueron excluidos por ADN insuficiente o de mala calidad. De los 149 pacientes analizados, 49 tenían muestra de ADNlp al diagnóstico. Para la extracción de ADN de tejido y ADNlp se utilizaron los kits *Maxwell(R) 16 FFPE Plus LEV DNA* (Promega) y *QIAamp® Circulating Nucleic Acid* (Qiagen) respectivamente. Para la detección de mutaciones en el exón 16 (Y646) y 18 (A682 y A692) en ADN de tejido se realizó secuenciación sanger. Se realizó PCR a tiempo real para la detección de las mutaciones en ADNlp. Se recogieron las variables clínicas y el tratamiento recibido. Para el análisis estadístico se utilizó *IBM SPSS Statistics 26*.

a Supervivencia libre de progresión (SLP) después de R-Bendamustina



b Supervivencia libre de progresión (SLP) después de R-CHOP

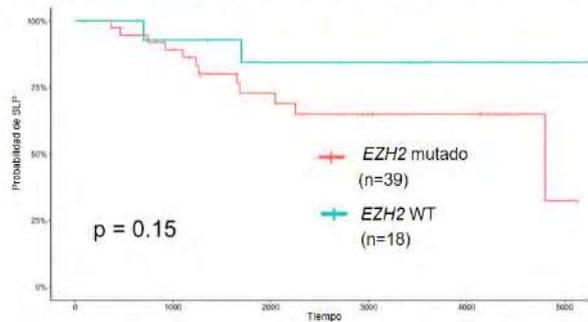


Figura 1. Curvas de Supervivencia Kaplan-Meier en pacientes con grado 1, 2, y 3A. **a.** SLP en días en pacientes tratados con R-Bendamustina; **b.** SLP en días en pacientes tratados con R-CHOP. SLP Supervivencia libre de progresión.

Tabla 1. Características clínicas y tratamiento de pacientes con grado 1, 2, y 3A.

	N	Cohorte global (n=129)	EZH2 ^{mut} en biopsia de tejido (n=35)	EZH2 WT en biopsia de tejido (n=94)	p-valor
Datos al diagnóstico, n (%)					
Edad media (años) (rango)	129	62 (15-90)	64 (41-90)	62 (15-89)	0,435
Sexo					
Mujeres	129	72 (56)	22 (31)	50 (69)	0,426
Hombres		57 (44)	13 (23)	44 (77)	
Grado histológico					
1, 2	129	95 (74)	27 (28)	68 (72)	0,581
3A		34 (26)	8 (24)	26 (76)	
Estadio					
I-II	123	38 (31)	7 (18)	31 (82)	0,196
III-IV		90 (73)	27 (30)	63 (70)	
FLIPI					
Bajo-Intermedio	118	85 (72)	22 (26)	63 (74)	0,267
Alto		33 (28)	12 (36)	21 (64)	
Tratamiento de primera línea, n (%)					
Conducta expectante	18	18 (14)	6 (33)	12 (67)	0,573
Tratados	111	111 (86)	29 (26)	82 (74)	
R-Bendamustina	30	30 (23)	7 (23)	23 (77)	
R-CHOP	57	57 (44)	18 (32)	39 (68)	
R-CVP, Rituximab, Radioterapia	24	24 (19)	4 (17)	20 (83)	

Tabla 2. Características clínicas y tratamiento de pacientes con grado 3B.

	N	Cohorte global (n=13)	EZH2 ^{mut} en biopsia de tejido (n=6)	EZH2 WT en biopsia de tejido (n=7)	p-valor
Datos al diagnóstico, n (%)					
Edad media (años) (rango)	13	65 (30-85)	65 (42-84)	65 (30-85)	0,775
Sexo					
Mujeres	13	4 (31)	3 (75)	1 (8)	0,266
Hombres		9 (69)	3 (33)	6 (46)	
Estadio					
I-II	13	3 (23)	1 (33)	2 (67)	1
III-IV		10 (77)	5 (50)	5 (50)	
FLIPI					
Bajo-Intermedio	9	5 (56)	1 (20)	4 (80)	0,048
Alto		4 (44)	4 (100)	0 (0)	
Tratamiento de primera línea, n (%)					
R-CHOP	13	13 (100)	6 (46)	7 (54)	

Resultados: Se analizaron 142 muestras de ADN de tejido al diagnóstico, de las cuales 41 (29%) tenían mutado *EZH2*. Un 46% de los LF 3B y un 27% de los LF de bajo grado estaban mutados. Las mutaciones Y646N/S/C se detectaron en 7/49 (16%) ADNlp, detectadas también en tejido, 6 con LF estadio III-IV. Se compararon las características clínicas y biológicas según el estado mutacional de *EZH2* en tejido y el grado histológico. No se encontraron diferencias significativas en los pacientes con bajo grado (Tabla 1). Los pacientes con grado 3B y *EZH2* mutado tenían un FLIPI significativamente superior (80% vs 0%; p=0.048) (Tabla 2). Se analizó la supervivencia global de la cohorte total y en función de la terapia recibida y el estado mutacional de *EZH2* y no se observaron diferencias significativas. En cuanto a la supervivencia libre de progresión (SLP), fue significativamente inferior en los pacientes LF de bajo grado con *EZH2* mutado que recibieron R-bendamustina (p=0.013) (Figura 1a), a diferencia de los tratados con R-CHOP (p=0.15) (Figura 1b).

Conclusiones: La frecuencia de mutaciones en *EZH2* es similar a la descrita previamente, y superior en el LF 3B. Los pacientes con LF de bajo grado con *EZH2* mutado que recibieron R-Bendamustina se asociaron a una SLP menor. El estado mutacional de estos pacientes en el momento del diagnóstico podría ser útil para la selección de la terapia. Las mutaciones de *EZH2* son detectables en ADNlp, especialmente en estadios avanzados.

Conflictos de interés: Los autores no tienen nada que declarar.

CS-11

LAS MUTACIONES DNMT3A/TET2/ASXL1 DETERMINAN EL RIESGO TROMBÓTICO EN POLICITEMIA VERA

Stuckey Ruth¹, Segura Díaz Adrián¹, Florido Ortega Yanira¹, Sobas Marta², Álvarez Larrán Alberto³, Ferrer-Marín Francisca⁴, Pérez Encinas Manuel⁵, Carreño Gonzalo⁶, Fox María Laura⁷, Tazón Vega Barbara⁷, Cuevas Beatriz⁸, López Rodríguez Juan Francisco¹, Fariás-Sánchez Nuria¹, Bilbao-Sieyro Cristina¹, Gómez-Casares María Teresa¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas; ²Wroclaw Medical University, Poland; ³Hospital Clínic, Barcelona; ⁴Hospital Morales Messeguer, IMIB, UCAM, Murcia; ⁵Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela; ⁶Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ⁷Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; ⁸Hospital Universitario de Burgos, Burgos

Introducción: La hemorragia y la trombosis son complicaciones frecuentes y contribuyen de forma significativa a la morbilidad y la mortalidad de pacientes con las neoplasias mieloproliferativas (NMP) policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis (MF). En un estudio previo de casos-control de PV diagnosticadas en nuestro hospital hallamos una asociación entre mutaciones en genes asociados a CHIP (*DNMT3A*, *TET2*, y *ASXL1*; DTA) y el desarrollo de eventos vasculares. Los objetivos del presente trabajo son determinar la influencia de estos genes en nuestra serie consecutiva de NMP y validar nuestros resultados previos ampliando la serie casos-control con pacientes de hospitales de diferentes comunidades autónomas y otros países.

Métodos: Se recopilaron datos retrospectivos de 299 pacientes diagnosticados de NMP (136 PV, 110 TE, 33 MFP, 20 MFS), con un segui-

miento ≥ 3 años, en los que se analizó un panel mielode mediante secuenciación masiva (NGS). Solo se consideraron variantes descritas como patogénica/probablemente patogénica con un VAF $\geq 1\%$ y un MAF $<1\%$. Para el análisis estadístico se empleó R versión 1.4.0.

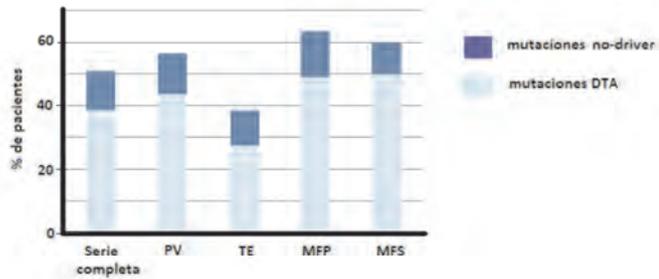


Figura 1. Frecuencia de pacientes con mutaciones no-driver y mutaciones en los genes *DNMT3A*, *ASXL1*, *TET2* (DTA) por patología.

Tabla 1. Características de los pacientes de la serie completa.

Variable [n (%)]	NMP (n=299)	PV (n=136)	TE (n=110)	MFP (n=33)	MFS (n=20)
Sexo					
Hombre	135 (45,2)	70 (51,5)	37 (33,6)	20 (60,6)	8 (40,0)
Mujer	164 (64,8)	66 (48,5)	73 (66,4)	13 (39,4)	12 (60,0)
Edad					
Media	57,5	61,1	53,4	61,5	49,9
Mediana	58,8	61,9	52,3	63,6	46,1
Evento vascular					
No	146 (50,7)	58 (43,9)	51 (47,2)	25 (83,3)	12 (66,7)
Sí	142 (49,3)	74 (56,1)	57 (52,8)	5 (16,7)	6 (33,3)
Mutación driver					
<i>JAK2</i>	215 (71,9)	129 (94,9)	54 (49,1)	19 (57,6)	13 (65,0)
<i>CALR</i>	34 (11,4)	0	24 (21,8)	5 (15,2)	5 (25,0)
<i>MPL</i>	15 (5,0)	0	9 (8,2)	4 (12,1)	2 (10,0)
co-mutado	4 (1,3)	0	3 (2,8)	1 (3,0)	0
<i>TN</i>	31 (10,4)	7 (5,1)	20 (18,2)	4 (12,1)	0
VAF mutación driver					
Media	38,2	44,1	26,7	40,2	52,2
Mediana	34,6	38,2	23,6	38,0	46,5
Nº mutación adicional					
0	146 (48,8)	59 (43,4)	68 (61,8)	11 (33,3)	8 (40,0)
1	83 (27,8)	46 (33,8)	22 (20,0)	10 (30,3)	5 (25,0)
2	35 (11,7)	17 (12,5)	10 (9,1)	5 (15,2)	3 (15,0)
3	22 (7,4)	10 (7,4)	7 (6,4)	3 (9,1)	2 (10,0)
4	9 (3,0)	3 (2,2)	3 (2,7)	2 (6,1)	1 (5,0)
5	3 (1,0)	1 (0,7)	0	1 (3,0)	1 (5,0)
6	1 (0,3)	0	0	1 (3,0)	0
Mutación DTA					
No	184 (61,5)	77 (56,6)	80 (72,7)	17 (51,2)	10 (50,0)
Sí	115 (38,5)	59 (43,3)	30 (27,3)	16 (48,5)	10 (50,0)
Mutación TET2					
No	232 (77,6)	98 (72,1)	93 (84,6)	25 (75,8)	16 (80,0)
Sí	67 (22,4)	38 (27,9)	17 (15,5)	8 (24,2)	4 (20,0)

Resultados: En la serie completa se volvió a confirmar una asociación positiva entre mutaciones DTA (n=115; 38,5%) y edad (media 57,5 años; p<0.001) (Tabla 1, Figura 1). En los pacientes PV de la serie consecutiva de nuestro hospital (n=79), se observó una asociación entre evento trombotico con mutación no-driver (OR 7,7 [2,7-21,8]; p=0,001²) y entre evento y mutación DTA (OR 4,5 [1,8-11,8]; p=0,001; ²) (Tabla 2). En el análisis de casos-control de PV (47 eventos/47 sin evento, matcheados por sexo y edad y sin diferencia significativa en el VAF de *JAK2* entre ambos grupos p=0,5) se corroboró que tanto la presencia de ≥ 1 mutación de los genes no-driver como la presencia de mutación DTA se asociaron con el desarrollo de evento trombotico (p=0,013, OR 3,12; p=0,036, OR 2,68 respectivamente). Estas asociaciones se mantuvieron en un análisis de casos-control de pacientes con PV <65 años (n=18, p=0,023; p=0,023, respectivamente). En los pacientes con TE, MFP y MFS no se observó asociación entre ≥ 1 mutación no-driver o mutación DTA y evento trombotico ni en las series consecutivas ni en los análisis de casos-control.

Tabla 2. Análisis chi-cuadrado de la serie consecutiva de 79 pacientes con PV.

		Evento		Total	p-valor
		0	1		
Mutación no-driver	0	29 (65,9%)	7 (20,0%)	36 (45,6%)	
	1	15 (34,1%)	28 (80,0%)	43 (54,4%)	
	Total	44 (100%)	35 (100%)	79 (100%)	p<0,001
Mutación DTA	0	31 (70,5%)	12 (34,3%)	43 (54,4%)	
	1	13 (29,5%)	23 (65,7%)	36 (45,6%)	
	Total	44 (100%)	35 (100%)	79 (100%)	p=0,001
Mutación TET2	0	35 (79,5%)	21 (60,0%)	56 (70,9%)	
	1	9 (20,5%)	14 (40,0%)	23 (29,1%)	
	Total	44 (100%)	35 (100%)	79 (100%)	p=0,057

Conclusiones: En pacientes con PV, se observó una asociación positiva entre presencia de mutación no-driver y mutación DTA con evento trombotico, tanto en la serie consecutiva como en el estudio de casos-control e independiente de la edad en línea con nuestros resultados previos. De confirmarse en series más amplias quizá debería ser un factor a tener en cuenta tanto en la escala de riesgo como en el tratamiento de los pacientes con PV.

Financiación: Fundación DISA.

Conflictos de interés: Los autores no tienen ningún conflicto de interés.

CS-12

SEGUIMIENTO MOLECULAR DE CAR-T ANTI-CD19 EN PACIENTES CON LINFOMA B MEDIANTE PCR DIGITAL

Carbonell Diego¹, De la Iglesia Ismael¹, Monsalvo Silvia¹, Chicano María¹, Muñoz Paula¹, Bailén Rebeca¹, Oarbeascoa Gillen¹, Bastos Mariana¹, Dorado Nieves¹, Pérez-Corral Ana¹, Anguita Javier¹, Kwon Mi¹, Díez-Martín José Luis¹, Martínez-Laperche Carolina¹, Buño Ismael¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Introducción: El análisis de la persistencia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) es generalmente realizado mediante citometría de flujo (CMF). Sin embargo, la sensibilidad de esta técnica puede verse limitada por determinados factores, como son la escasez de células o la conservación de la muestra. Por ello, técnicas moleculares como la PCR cuantitativa (qPCR) suponen una alternativa, por lo que están empezando a implementarse en la detección de CAR-T. No obstante, la sensibilidad de la qPCR podría no ser suficiente, por lo que la aplicación de la PCR digital (dPCR) podría ser de gran utilidad. El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad de la dPCR como técnica para el seguimiento de CAR-T en pacientes con linfomas B.

Métodos: Se analizaron, mediante CMF, qPCR y dPCR, 86 muestras de sangre periférica (SP) de 29 pacientes tratados con terapia CAR-T (ocho con Kymriah® y 21 con Yescarta®) obtenidas los días 7, 14, 30 y 90 después de la infusión. También se analizaron diez biopsias de nueve pacientes recaídos. La detección de CAR-T por CMF se llevó a cabo en un citómetro DxFLEx (Beckman Coulter) usando una proteína CD19 marcada con FITC (Acro biosystems). Para la purificación de ADN de SP se utilizó el kit Maxwell RSC Whole Blood DNA (Promega) y el kit QIAmp DNA Mini Kit (Qiagen) para las biopsias. La detección de CAR-T mediante qPCR y dPCR se llevó a cabo usando las plataformas LightCycler480 (Roche) y QIAcuity one (QIAGEN), respectivamente. Para ambas PCR se utilizaron oligonucleótidos y sondas para amplificar el fragmento antígeno-especifico del CAR-T (*FMC63*) y un gen control. La comparación CMF-qPCR y CMF-dPCR se realizó mediante el test de correlación de Pearson a través del programa RStudio.

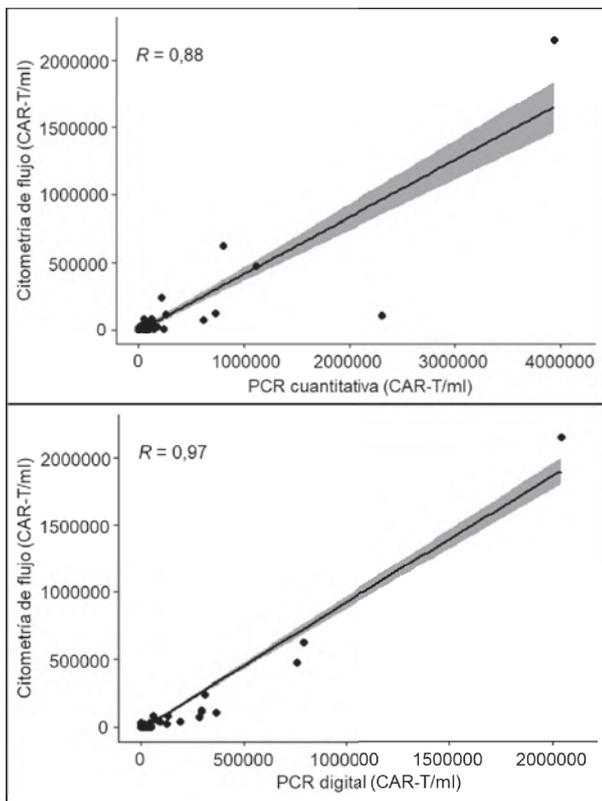


Figura 1. Correlación entre detección de CAR-T mediante ambas técnicas de PCR y citometría de flujo.

Tabla 1. Número de muestras con detección positiva y negativa de CAR-T mediante PCR cuantitativa (qPCR), PCR digital (dPCR) y citometría de flujo (CMF).

		qPCR		dPCR		dPCR	
		+	-	+	-	+	-
CMF	+	40	22	70	1	43	0
	-	2	22	11	4	38	5

Tabla 2. Niveles de CAR-T detectados mediante PCR cuantitativa (qPCR), PCR digital (dPCR) y citometría de flujo (CMF).

Días post-CAR-T	CAR-T/ml (mediana [mínimo - máximo])		
	qPCR	dPCR	CMF
7	29748 (0 - 803690)	12572 (0 - 794257)	4190 (0 - 627390)
14	34936 (0 - 3932613)	14074 (0 - 2042864)	9560 (0 - 2147000)
30	5943 (0 - 1120050)	3156 (0 - 760194)	1970 (0 - 476342)
90	0 (0 - 614011)	4096 (301 - 285896)	2265 (0 - 75949)

Resultados: Los resultados revelaron una gran correlación entre el análisis mediante CMF y dPCR, superando a la qPCR (Figura 1). Se detectó una mayor proporción de CAR-T los días 7 y 14 tras la infusión, coincidiendo con la fase de expansión en los pacientes (Tabla 1). En la mayoría de los casos, tanto la qPCR como la dPCR detectaron una mayor cantidad de CAR-T, debido a que el número de copias del vector integradas en las células es generalmente superior a dos. Además, la dPCR fue capaz de detectar CAR-T en 38 casos en los que no pudo hacerlo la qPCR y en 11 en los que no lo hizo la CMF, mostrando su alta sensibilidad (Tabla 2). En cuanto a las biopsias, se detectó CAR-T en seis de ellas mediante qPCR y dPCR.

Conclusiones: La dPCR es capaz de detectar CAR-T con mayor sen-

sibilidad que la qPCR y CMF, demostrando su utilidad en la monitorización de esta terapia. Tanto qPCR como dPCR son útiles para la detección de CAR-T en tejido.

CS-13

CALIDAD DE LA ANTICOAGULACIÓN CON ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K Y EVENTOS ADVERSOS: RESULTADOS A 2 AÑOS EN UNA COHORTE PROSPECTIVA DE PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

García Tomás Lucía¹, Rivera Caravaca José Miguel², Martínez Montesino Lorena¹, Gil Perez Pablo², Carrión Martínez Aurora², Vicente Vicente¹, Marín Francisco², Roldán Vanessa¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, IMIB-Arrixaca, Universidad de Murcia, Murcia, España; ²Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CIBERCV, Murcia, España

Introducción: La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca más frecuente en la población general, y está asociada a un incremento en el riesgo de ictus y mortalidad. Los antagonistas de la vitamina K (AVK), continúan siendo los anticoagulantes orales más comúnmente empleados en nuestro contexto, pero su eficacia y seguridad depende del tiempo en rango terapéutico (TRT) dentro del INR 2,0-3,0. En este estudio hemos investigado la asociación entre calidad de la anticoagulación y los eventos adversos en pacientes con FA que iniciaban terapia con AVK.

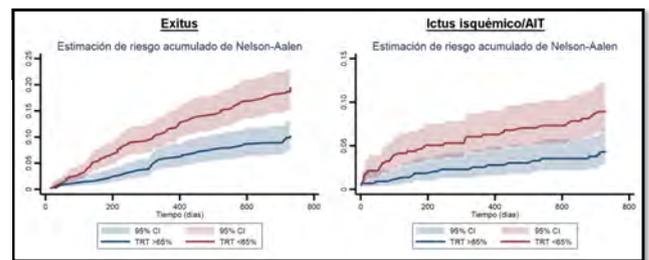


Figura 1. Estimación de riesgo acumulado de exitus e ictus isquémico/AIT en función del tiempo en rango terapéutico.

Métodos: Este es un estudio de cohortes prospectivo que incluyó pacientes con FA que iniciaban tratamiento con AVK por primera vez entre julio de 2016 y junio de 2018. La calidad de la anticoagulación se estimó mediante el cálculo del TRT con el método de Rosendaal al año de seguimiento. Se definió como apropiado un TRT $\geq 65\%$. Durante 2 años de seguimiento, se registraron los episodios de hemorragia mayor/hemorragia no mayor clínicamente relevante (HNMCR) según criterios 2005 y 2015 de la ISTH, respectivamente; ictus isquémico/ataque isquémico transitorio (AIT); y muerte por cualquier causa.

Resultados: Se incluyeron 1050 pacientes (edad media $75,7 \pm 9,9$ años, 51,4% mujeres), con un CHA_2DS_2-VASc y $HAS-BLED$ medianos de 4 (RIC 3-5) y 2 (RIC 2-3), respectivamente. El TRT mediano al año de seguimiento fue del 64,3% (RIC 50,3-77,9) y 474 (51,6%) pacientes tenían un TRT $< 65\%$. Durante un seguimiento mediano de 2 años, se registraron 67 (6,4%) episodios de ictus/AIT, 206 (19,6%) episodios de hemorragia mayor/HNMCR y 173 (16,5%) muertes. La incidencia de ictus isquémico/AIT (2,02 vs 4,00 por 100 pacientes-año; $p=0,015$) y muerte (5,04 vs 9,35 por 100 pacientes-año; $p<0,001$) fue significativamente superior en los pacientes con TRT $< 65\%$ en comparación con los pacientes con TRT $\geq 65\%$, pero no la incidencia de hemorragia mayor/HNMCR (8,52 vs 9,98 por 100 pacientes-año; $p=0,304$). Los análisis de regresión de Cox ajustados por CHA_2DS_2-VASc y $HAS-BLED$ demostraron que el riesgo de ictus/AIT fue un 87% superior (HR 1,87; IC 95% 1,06-3,28; $p=0,030$) y el riesgo de muerte fue un 72% superior (HR 1,72; IC 95% 1,20-2,47; $p=0,003$) en los pacientes con TRT $< 65\%$ (Figura 1). El análisis de Kaplan-Meier también demostró que los pacientes con TRT $< 65\%$ tuvieron menor supervivencia libre de eventos (log-rank $p=0,008$ para ictus isquémico/AIT y log-rank $p<0,001$ para

muerte).

Conclusiones: En esta cohorte prospectiva ‘vida real’ de pacientes con FA que iniciaban terapia con AVK, un TRT <65% se asoció con un mayor riesgo de ictus isquémico/AIT y mortalidad. Una calidad de la anticoagulación óptima en usuarios de AVK es crucial para garantizar mejores resultados clínicos y disminuir los eventos adversos.

Financiación: Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad de España, a través del Instituto de Salud Carlos III (PI17/01375 cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional).

CEGADO PARA GARANTIZAR LA ANONIMIZACIÓN DURANTE LA REVISIÓN POR PARES: ha recibido una beca de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (beca para estancias cortas de formación internacional 2020), y la Beca First Contact Initiative 2020 del Consejo de Ciencias Cardiovasculares Básicas de la Sociedad Europea de Cardiología.

CS-14

ANÁLISIS DE LA FRACCIÓN DE MONOCITOS NO CLÁSICOS SLAN+ PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA Y LAS MONOCITOSIS DE OTRO ORIGEN

De Jaureguizar Tesas Alejandro¹, Sorigué Tomás Marc¹, Raya Corbacho Minerva¹, Vergara Casamar Sara¹, Granada Font Isabel¹, Orna Montero Elisa¹, Mesa Tudel Alba¹, Grau Cat Javier¹, Jurado Tapiador Rebeca¹, Canelo Vilaseca Marta¹, Huguet Mas Maria¹, De La Fuente Montes Cristina¹, Quintela Vilchez David¹, Jiménez Lorenzo Maria José¹, Ribera Santasusana Josep Maria¹, Zamora Plana Lourdes¹, Navarro Ferrando José Tomás¹, Xicoy Cirici Blanca¹

¹Institut Català d’Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona)-Institut Josep Carreras

Introducción: El diagnóstico de la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) se basa en la presencia de monocitosis persistente en sangre periférica $\geq 1 \times 10^9/L$ representando $\geq 10\%$ de monocitos de la cifra total de leucocitos. Mediante citometría de flujo, la presencia de $\geq 94\%$ de monocitos clásicos (cMo, CD14⁺⁺/CD16⁻) y la disminución de la fracción no clásica (ncMo, CD14^{low}/CD16⁺) sugiere este diagnóstico. Sin embargo, la concurrencia de fenómenos inflamatorios puede interferir en el resultado de los estudios de citofluorometría a consecuencia de un aumento de la población de monocitos intermedios (iMo, CD14⁺⁺/CD16⁺) y en consecuencia, una disminución de la población cMo. En este contexto, la disminución de la fracción de ncMo persiste. En 2020, Tarfi *et al* describieron que en la LMMC, incluso en situaciones pro-inflamatorias, la población de ncMo con expresión de Slan estaba persistentemente disminuida (<1.7%). El objetivo de nuestro estudio fue validar la determinación de los ncMo Slan⁺ como herramienta útil en el diagnóstico diferencial de las monocitosis secundarias y no secundarias a LMMC.

Métodos: Estudio comparativo de pacientes con LMMC diagnosticados entre 2008-2020 en una unidad de citometría de flujo frente a pacientes con SMD/NMP (excepto LMMC) y a un grupo control sin hemopatía. Se incluyeron las principales variables clínicas y biológicas y se analizó la expresión de Slan en la membrana de los monocitos en sangre periférica. Se empleó una curva ROC para determinar el rendimiento diagnóstico y el punto de corte óptimo de expresión de Slan para separar LMMC de las otras entidades. Para las comparaciones entre grupos se empleó el test de Mann-Whitney.

Resultados: Se incluyeron 27 pacientes con LMMC, 19 pacientes con SMD/NMP y 37 pacientes con monocitosis reactivas cuyas características se describen en la Tabla 1. La curva ROC usando el punto de corte de ncMo Slan⁺ en 0.230% del total de monocitos (AUC 0.865 con IC 95% 0.768-0.961, Figura 1) permitía hacer el diagnóstico de LMMC con una sensibilidad del 88.2% y una especificidad del 79.1%. El porcentaje de ncMo Slan⁺ en la LMMC fue inferior al de los pacientes con SMD/NMP y monocitosis reactivas (p=0.0104 y <0.0001, respectivamente, Figura 2). De la población estudiada, en tres casos de pacientes con LMMC y enfermedad autoinmune concomitante, el porcentaje de cMo era <94% (90%, 91% y 77%) pero con persistencia de ncMo Slan⁺ disminuidos en dos de ellos (0.89%, 0.23% y 0.13%, respectivamente).

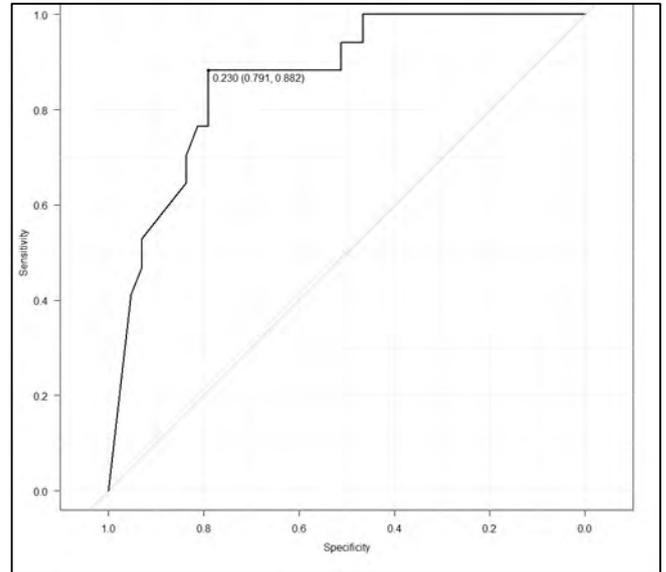


Figura 1. Curva ROC.

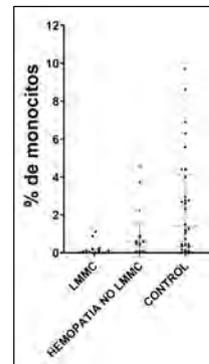


Figura 2. Porcentaje de ncMo Slan+ en cada grupo de estudio.

Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas y pronósticas de la población de estudio.

	LMMC (n=27)	SMD/NMP (n=19)	No Hemopatía (n=37)
Edad (años)			
Mediana [extremos]	69 [42, 88]	71 [60, 89]	67 [32, 86]
Sexo			
Mujeres	7 (26%)	9 (47%)	16 (43%)
Hombres	20 (74%)	10 (53%)	21 (57%)
Categoría WHO			
LMMC-0	6 (22%)		
LMMC-1	14 (52%)		
LMMC2	4 (15%)		
No clasificable	3 (11%)		
CPSS Score			
Bajo	10/24 (42%)		
Intermedio-1	10/24 (42%)		
Intermedio-2	3/24 (12%)		
Alto	1/24 (4%)		
CPSS-mol Score			
Bajo	2/13 (15%)		
Intermedio-1	2/13 (15%)		
Intermedio-2	5/13 (39%)		
Alto	4/13 (31%)		

Conclusiones: En este estudio, la determinación de la fracción de ncMo Slan⁺ ofreció un buen rendimiento diagnóstico para la distinción entre LMMC y monocitosis no secundarias a LMMC. Sin embargo, el punto de corte óptimo obtenido en el presente estudio es inferior al previamente publicado.

CS-15

EL EFECTO PLEIOTRICO DEL MIR-146A CAUSA HIPERREACTIVIDAD PLAQUETARIA Y TROMBOSIS MEDIANTE REPROGRAMACION METABOLICA

Águila Sonia¹, García-Cañaveras Juan Carlos², Arroyo Ana B¹, García-Barberá Nuria¹, De los Reyes-García Ascensión M¹, Reguilón-Gallego Laura¹, Zapata-Martínez Laura¹, Lorente-Ruiz Immaculada¹, Vicente Vicente¹, Rivera José¹, Gratacap Marie-Pierre³, Lahoz Agustín², González-Conejero Rocío¹, Martínez Constantino¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, IMIB (Murcia); ²Unidad de Biomarcadores y Medicina de Precisión (UBYMP). Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (Valencia); ³INSERM, U1048 et Université Toulouse III, Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires (I2MC), Toulouse, Francia

Introducción: miR-146a es crítico para frenar la inflamación por lo que la reducción de sus niveles debida a miR-SNP ha sido asociada a enfermedades tromboinflamatorias. Las plaquetas tienen un papel crucial en las enfermedades tromboticas y su activación requiere procesos muy demandantes energéticamente presentando un metabolismo de gran plasticidad a través de la fosforilación oxidativa, la glicólisis y la β-oxidación de ácidos grasos. En este contexto, el papel del miR-146a en la función plaquetaria o en el control metabólico no ha sido estudiado.

Objetivo: Evaluar la influencia de la deficiencia del miR-146a en el metabolismo y función plaquetaria.

Métodos: La activación de plaquetas procedentes de la sangre de ratones wild-type (WT) y miR-146a^{-/-} fue estudiada mediante citometría de flujo, agregación y ensayos de microfluídico. También se analizó el spreading plaquetario. El metabolismo plaquetario fue caracterizado empleando el Seahorse Analyzer y técnicas de metabolómica no dirigidas. El impacto patológico de la deficiencia de miR-146a fue testado en el modelo de ratón deficiente mediante sangrado de cola y tromboembolismo pulmonar.

Resultados: Las plaquetas miR146a^{-/-} presentaron hiperreactividad con distintos agonistas, excepto con ADP+U46619. Además, mostraron una mayor producción de ROS y exposición de fosfatidilserina, tras la estimulación con trombina (Thr). El consumo de oxígeno (OCR) fue más elevado en plaquetas deficientes tratadas o no con distintos agonistas (CRP, PAR4, Thr) dando lugar a una mayor capacidad respiratoria máxima y una capacidad respiratoria de reserva más elevada. Estudios de metabolómica profunda mostraron que las plaquetas miR146a^{-/-} presentaron mayor contenido en carnitinas, y una disminución en el contenido de ácidos grasos indicando un aumento en la β-oxidación de ácidos grasos. Estos resultados fueron validados utilizando palmitato y etomoxir (inhibidor de la carnitina palmitoiltransferasa (CPT1a) y por tanto, de la oxidación de ácidos grasos) donde se observó un aumento muy marcado en el OCR en presencia de palmitato si comparamos plaquetas deficientes y WT. Estas diferencias se redujeron con el uso de etomoxir. La deficiencia del miR-146a a su vez provocó un aumento en TOM20 observado mediante western blot mostrando un mayor contenido de mitocondria en estas plaquetas. En los ensayos *ex vivo*, observamos como las plaquetas miR146a^{-/-} formaron agregados más rápidamente y de mayor tamaño en superficie cubierta con colágeno (1100s⁻¹ y 4000s⁻¹) que las plaquetas de ratones WT. Además los ensayos *in vivo* apoyaron la mayor hiperreactividad de las plaquetas deficientes, ya que estos ratones miR146^{-/-} presentaron un tiempo acortado en el sangrado de cola; y una oclusión pulmonar más severa junto a una mayor mortalidad en el modelo de tromboembolismo pulmonar.

Conclusiones: Las plaquetas miR146^{-/-} son hiperreactivas probablemente debido a un metabolismo derivado a la β-oxidación de ácidos grasos, un mayor contenido mitocondrial y una mayor producción de ROS. Todos estos factores desencadenaron un fenotipo protrombótico en el modelo de ratón. Estos hallazgos abren la puerta al estudio de los niveles de este miRNA y su relación con una clínica protrombótica en los pacientes con diferentes enfermedades.

CS-16

PERFILES DE CO-OCURRENCIA DE VARIANTES GERMINALES Y ADQUIRIDAS EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS EN ADULTOS JÓVENES SIN DISFUNCIÓN ORGÁNICA PREVIA

Chen-Liang Tzu Hua¹, Carrillo Tornel Salvador¹, Hurtado Ana María¹, López-Andrade Bernardo², Ángeles Medina³, Montoro María Julia⁴, García-Martín Paloma⁵, Tuset Esperanza⁶, Del Orbe Rafael⁷, Hermosín Lourdes⁸, Bernal Teresa⁹, Ramos Fernando¹⁰, Tormo Mar¹¹, Aman Monserrat¹², Xicoy Blanca¹³, Díez-Campelo María¹⁴, Solé Francesc¹⁵, Hernández Francisca¹⁶, Sanz Guillermo¹⁷, Jerez Andrés¹⁸

¹Hospital Universitario Morales Meseguer; ²Hospital Universitario Son Espases, Palma Mallorca; ³Hospital Costa del Sol, Marbella; ⁴Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; ⁵Hospital Clínico San Cecilio, Granada; ⁶Hospital Josep Trueta, Girona; ⁷Hospital Universitario Cruces, Barakaldo; ⁸Hospital de Jerez, Cádiz; ⁹Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; ¹⁰Hospital Universitario de León; ¹¹Hospital Clínico Universitario, Instituto de Investigación INCLIVA, Valencia; ¹²Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran i Reynals, IDIBELL, Hospitalet. Barcelona; ¹³Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; ¹⁴Hospital Clínico Universitario de Salamanca; ¹⁵Josep Carreras Leukaemia- Research Institute, Badalona; ¹⁶Hospital Virgen de las Nieves, Granada; ¹⁷Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; ¹⁸Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos *de novo* se presentan habitualmente en edades avanzadas con una mediana de edad de 75 años, en el contexto de una adquisición progresiva de mutaciones somáticas a lo largo de la vida del paciente. Sin embargo, en niños y adolescentes, los SMD se suelen asociar a la presencia de variantes germinales predisponentes. En este trabajo, intentamos determinar patrones de asociación entre ambos tipos de variantes en una cohorte de SMD diagnosticadas entre los 16 y 60 años sin disfunción orgánica previa.

Métodos: Reclutamiento prospectivo desde 2014 de 181 pacientes de 25 centros del GESMD con diagnóstico *de novo* de SMD entre 16-60 años, sin disfunción orgánica previa. Exoma completo secuenciado mediante HiSeq4000-NovaSeq6000-Illumina en muestras pareadas tumor-germinal. Profundidad media 100x, 150 millones de lecturas por muestra y calidad Q30>95%. Análisis de las variantes mediante *pipeline* propio: eliminando intrónicas, sinónimas y aquellas con frecuencia en la población>1%. Las variantes germinales se categorizaron según criterios ACMG.

Resultados: La mediana de edad al diagnóstico fue de 49 (16-60) años con un ligero predominio del género femenino (54,7%). La distribución de diagnóstico según OMS 2016 fue de 13,9% de SMD-displasia unilínea, 10,8% SMD-sideroblastos en anillo, 31,3% SMD-displasia multilínea, 25,8% SMD-exceso de blastos, 5,4% SMD-delección aislada 5q, 2,4% SMD-inclasificable, 7,8% Leucemia mielomonocítica crónica. Encontramos variantes patogénicas, posiblemente patogénica o de significado incierto en el 80,2% de los pacientes. Los pacientes portadores de este tipo de variantes germinales en genes de la vía de *mismatch-repair*(*MMR*^{GERM}) del ADN(N=23) adquirieron, al menos, una mutación somática en 17 casos, de los que 9 (53%) afectaban a genes que estaba incluidos en el grupo de genes modificadores de la cromatina (*ModCrom*^{SOM}: *TET2*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *EZH2*, *BCOR*, *IDH1*, *IDH2*). A destacar, de los 43 pacientes portadores de variantes germinales en las vías de reparación de ADN distintas a la *mismatch* (*DDBN*^{GERM}, acrónimo de reparación de doble cadena, escisión de bases, escisión de nucleótido y vía directa), 24 presentaban una mutación adquirida y en 11 (46%) de estos 24 casos la mutación somática involucraba al gen *TP53* (*TP53*^{SOM}) Los casos que cumplían el perfil de *MMR*^{GERM} + *ModCrom*^{SOM} adquirido presentaban mayor frecuencia de anemia (<10,5 g/dl) al diagnóstico de SMD (p=0,017). Estos pacientes eran de una edad superior (51 vs 46 años). Los casos que cumplían el perfil *DDBN*^{GERM} + *TP53*^{SOM} presentaban, de manera significativa citopenias más profundas que el resto de la cohorte (hemoglobina≤9.5 g/dL, 73% vs 21%, p=0,003; neutrófilos <1x10⁹/L, 63% vs 31%, p=0,029; plaquetas <65x10⁹/L, 63% vs 31%, p=0,026). No encontramos diferencias en cuanto a la edad al diagnóstico, pero sí en cuanto a una peor supervivencia de este grupo (8 meses vs no alcanzada, p<0,001)

Conclusión: En este estudio multicéntrico prospectivo, describimos patrones específicos de coexistencia entre variantes germinales y adquiridas en SMD a edades tempranas, destacando la asociación de las vías *mismatch* y otras vías de reparación de ADN con la adquisición de

lesiones en genes relacionados con la epigenética y con TP53, respectivamente.

Funding: PI16/01302, PI1900374ISCI, Beca SEHH 2019/2020 y 2021/2022.

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

CS-17

IDENTIFICACIÓN DE 45 MUTACIONES NUEVAS MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA EN PACIENTES CON ANEMIAS CONGENITAS

Martínez nieto Jorge¹, Rochas López Sara¹, González Fernández Fernando Ataulfo, Villegas Martínez, Benavente Cuesta Celina, Ropero Gradilla Paloma¹, Grupo de Eritropatología GEE

¹Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos; ²SEHH

Introducción: Las anemias congénitas (ACs) engloban varias entidades causadas por distintos mecanismos fisiopatológicos. El solapamiento clínico de las distintas ACs dificulta su diagnóstico diferencial, por lo que en muchas ocasiones hay que recurrir al estudio genético para llegar a un diagnóstico certero. Estas anemias pueden estar causadas por mutaciones en multitud de genes, por lo que actualmente el análisis genético en estas entidades se suele realizar por secuenciación masiva.

Objetivos: Presentamos los resultados obtenidos al analizar por secuenciación masiva a 165 pacientes con sospecha de padecer distintos tipos de anemias congénitas. Se trata del estudio de este tipo más amplio a nivel mundial realizado hasta la fecha.

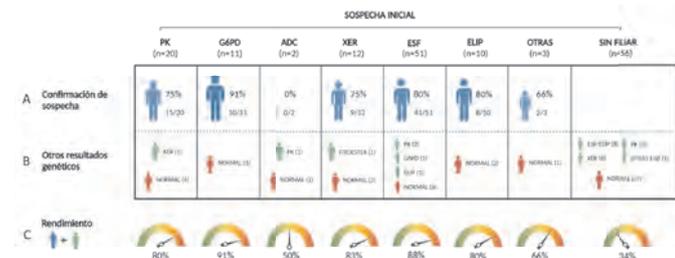


Figura 1. Rendimiento diagnóstico del panel de secuenciación masiva según la sospecha inicial. Se muestra el porcentaje y número de casos en los que se ha confirmado dicha sospecha (A). Además, podemos ver el número de casos en los que no se ha llegado a un diagnóstico genético, y aquellos casos donde se ha modificado la sospecha inicial hacia otro diagnóstico (B). En la figura no se muestran los casos con doble patología. El rendimiento (C) proviene de la suma de las confirmaciones de la sospecha inicial y de los cambios en el diagnóstico. PK: Déficit de piruvato quinasa; G6PD: Déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa; ADC: Anemia diseritropoyética congénita; XER: Xerocitosis; ESF: Esferocitosis; ELIP: Eliptocitosis.

Métodos: Se han estudiado 165 pacientes con AC procedentes de 47 centros diferentes. Para ello se desarrolló un panel (Ampliseq, Illumina) para la secuenciación de 58 genes asociados a ACs. Las enfermedades a estudiar comprenden membranopatías, enzimopatías, anemias diseritropoyéticas y sideroblásticas. Las hemoglobinopatías se estudian en nuestro centro por otros métodos. Las variantes encontradas se han clasificado según las guías del American College of Medical Genetics. Aquí mostramos las variantes clasificadas como patogénicas (P) o como probablemente patogénicas (PP). También mostramos algunas variantes de significado incierto (SI) que podrían explicar el cuadro del paciente. Se han considerado como mutaciones nuevas aquellas que no están descritas en la literatura científica.

Resultados: Del total de pacientes, 109 tenían una alta sospecha diagnóstica inicial por parte del solicitante del estudio. En el 84.4% de estos casos se ha llegado a un diagnóstico genético concreto. Por otro lado, en los 56 casos restantes existía una sospecha de anemia congénita sin filiar. El estudio genético ha permitido resolver el diagnóstico en el 34% de estos casos. Los resultados y el rendimiento del panel están desglosados por el tipo de sospecha inicial en la Figura 1. En aproximadamente 1 de cada 5 pacientes (18,8%) se ha modificado la sospecha inicial tras

el estudio genético (en 19 de los casos sin filiar y en 12 que partían con sospecha inicial clara). Cabe destacar que un 3% de todos los casos mostraron dos patologías distintas a nivel genético. Las 45 mutaciones nuevas se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Mutaciones no descritas previamente (en negrita) y fenotipo de los pacientes.

#	Fenotipo	Mutación #1	Mutación #2	Mutación #3
1	Esferocitosis	ANK1 Asp366Asn (SI)		
2	Esferocitosis	ANK1 Asp848GlyfsTer6 (P)		
3	Esferocitosis	ANK1 c.2681+2T>C (P)		
4	Esferocitosis	ANK1 c.659_660dupGC (P)		
5	Esferocitosis	ANK1 Leu1297CysfsTer6 (P)		
6	Esferocitosis	ANK1 Pro1005HisfsStop13 (P)		
7	Esferocitosis	ANK1 Tyr1509HisfsTer7 (P)		
8	Esferocitosis	ANK1 Val1032Glu (SI)		
9	Esferocitosis	ANK1 Val1371Ile (SI)		
10	Eliptocitosis	EPB41 Arg715Ter (P)		
11	Eliptocitosis	EPB41 Asp425Gly (SI)		
12	Eliptocitosis	EPB41 Glu248Ter (P)		
13	Eliptocitosis	EPB41 Val286ter (P)	EPB42 Ala567Thr (PP)	SLC4A1 Glu40Lys (P)
14	Esferocitosis	EPB42 Gly66Glu (PP)	EPB42 Gly66Glu (PP)	
15	Déficit de PK	PKLR 1618+2T>C (P)	PKLR Arg486Trp (P)	
16	Déficit de PK	PKLR Ala423Pro (PP)	PKLR Arg486Trp (P)	
17	Déficit de PK	PKLR Ala85Thr (PP)	PKLR Arg337Gln (P)	
18	Déficit de PK	PKLR Asp339Tyr (PP)	PKLR Arg488Gln (P)	
19	Esferocitosis	PKLR ASP390Gln (PP)	PKLR I3+10 (PP)	SPTB Lys680Ter (PP)
20	Eliptocitosis	PKLR c.1270-11G>A (PP)	PKLR Gly557Ala (P)	EPB41 Asp778Tyr (PP)
21	Déficit de PK	PKLR Gly165Arg (PP)	PKLR Arg486Trp (P)	
22	Esferocitosis	PKLR Gly411Cys (PP)	PKLR Arg559Pro (P)	
23	Déficit de PK	PKLR I3+10 (PP)	PKLR ASP390Gly (PP)	
24	Déficit de PK	PKLR Ile378MetfsTer4 (P)	PKLR Arg359Cys (P)	
25	Déficit de PK	PKLR Val349Ile (PP)	PKLR Arg569Gln (P)	ABCG8 Gln406Ter (PP)
26	Esferocitosis	SLC4A1 c.877-2A>G (P)		
27	Esferocitosis	SLC4A1 Ser517ProfsTer24 (P)		
28	Esferocitosis	SLC4A1 Thr287HisfsTer84 (P)		
29	Esferocitosis	SLC4A1 Tyr553Ter (P)		
30	Esferocitosis	SPTA1 5935_5936delIAG (P)		
31	Esferocitosis	SPTA1 Gln2394Ter (P)		
32	Esferocitosis	SPTA1 Glu284GlyfsTer7 (P)		
33	Esferocitosis	SPTA1 His132IlefsTer2 (P)		
34	Esferocitosis	SPTA1 Trp371Ter (P)		
35	Esferocitosis	SPTB Arg1843Gln (SI)	PIEZO1 Gly782Ser (PP)	
36	Eliptocitosis	SPTB Arg52Trp (PP)		
37	Esferocitosis	SPTB Arg889Ser (PP)	ABCG8 Trp536Ter (P)	
38	Esferocitosis	SPTB Gln1250ProfsTer3 (P)		
39	Esferocitosis	SPTB Gln535Ter (P)		
40	Esferocitosis	SPTB Glu596Ter (P)		
41	Esferocitosis	SPTB Trp23Ter (P)		

Conclusión: La clasificación de las variantes genéticas en este tipo de estudios es compleja. La descripción de las 45 mutaciones nuevas ayudará a la comunidad científica a interpretar los resultados genéticos en futuros pacientes con ACs. El cambio en el diagnóstico inicial o los hallazgos de casos con dobles patologías pueden tener repercusiones terapéuticas en los pacientes. Especialmente en aquellos casos en los que se diagnostica un déficit de piruvato quinasa (por la existencia de fármacos activadores de la enzima) o una xerocitosis (donde la esplenectomía está contraindicada).

Este trabajo está parcialmente financiado por el Instituto de Salud Carlos III (FIS PI17/00604) y la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (Beca de Investigación FEHH, convocatoria 2020). Los autores declaran que no han existido conflictos de interés a la hora de elaborar este trabajo.

CS-18

RESPUESTAS A ASCIMINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Y TRATAMIENTO PREVIO CON PONATINIB

Luna Alejandro¹, Alonso-Domínguez Juan M², Estrada Natalia³, Boque Concepcion⁴, Xicoy Blanca³, Giraldo Pilar⁵, Angona Anna⁶, Álvarez-Larran Alberto⁷, Sánchez-Guijo Fermín⁸, Ramírez María José⁹, Mora Elvira¹⁰, Vélez Patricia¹¹, Rossell Ana¹², Colorado Araujo Mercedes¹³, Cuevas Beatriz¹⁴, Cortes Montserrat¹⁵, Perez Encinas Manuel¹⁶, Casado Montero Luis Felipe¹⁷, Moreno Vega Melania¹⁸, Gomez Valle¹⁹, Lakhwani Sunil²⁰, Pérez Lamas Lucía¹, Steegmann Olmedillas Juan Luis¹⁹, Hernández Boluda Juan Carlos²¹, García-Gutiérrez Valentin¹

¹Hospital Ramón y Cajal; ²Hospital Fundación Jiménez Díaz; ³Instituto Catala d'Oncologia Badalona; ⁴Instituto Catala d'Oncologia L'Hospitalet de Llobregat; ⁵Hospital Quiron Zaragoza; ⁶Institut Catala d'Oncologia Girona; ⁷Hospital Clinic de Barcelona; ⁸Hospital Universitario de Salamanca; ⁹Hospital de Jerez de la Frontera; ¹⁰Hospital Universitario y Politécnico La Fe; ¹¹Hospital Mutua de Terrassa; ¹²Hospital Virgen de la Victoria, Málaga; ¹³Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; ¹⁴Hospital Universitario de Burgos; ¹⁵Hospital General de Granollers; ¹⁶Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela; ¹⁷Hospital Virgen de la Salud, Toledo; ¹⁸Hospital Doctor José Molina Orosa de Lanzarote; ¹⁹Hospital Universitario La Princesa; ²⁰Hospital Universitario de Canarias; ²¹Hospital Clínico de Valencia

Introducción: E fracaso a inhibidores de tirosina quinasa de segunda generación (ITK2G) es un reto en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC). Asciminib, aún no disponible en el mercado, demostró en ensayos clínicos un buen perfil de eficacia y seguridad del fármaco tras fracaso a ITK2G. Sin embargo, ningún estudio ha abordado específicamente las tasas de respuesta a asciminib en pacientes tratados previamente con ponatinib (TPP).

Objetivos: Presentar datos sobre respuestas a asciminib en pacientes TPP y no TPP en la práctica clínica.

Métodos: Se han reunido datos retrospectivos de 31 pacientes tratados con asciminib tras fracaso a ITK2G. Once pacientes fueron TPP (35%) durante una mediana de tiempo de 18 meses. Se incluyeron un total de 29 pacientes en el análisis de eficacia (2 pacientes fueron excluidos debido a corto seguimiento). Definimos fracaso terapéutico bien como resistencia (aumento de BCR-ABL1¹⁵ a pesar de dosificación óptima de ITK) o como intolerancia (toxicidad inaceptable que condujo a la suspensión del ITK). Novartis permitió el uso de asciminib en el marco de un programa de uso compasivo. Los datos se recogieron desde octubre de 2018 a junio de 2020 en 25 hospitales mediante el Grupo Español de Leucemia Mieloide Crónica (GELMC).

Resultados: Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 1. La mediana de tiempo con asciminib para toda la cohorte fue de 8 meses (9 en el grupo sin TPP y 7 en el grupo TPP). La mediana de tiempo con ITKs previos fue de 77 meses: 105 en pacientes no TPP y 56 en pacientes TPP. La mediana de líneas de ITK previas a asciminib fue de 4 en ambos grupos. El cambio a asciminib se debió a resistencia en 3/20 (15%) del grupo no TPP frente a 5/11 (45%) del grupo TPP; y debido a intolerancia en 17/20 (85%) y 6/11 (55%) para pacientes no TPP y TPP, respectivamente. La dosis media de ponatinib fue de 45 mg en resistentes y de 15 mg en intolerantes. Las tasas de respuesta se muestran en la Tabla 2. La probabilidad de mantener o mejorar respuestas fue del 100%, 56% y 22% para respuesta citogenética completa (RCC), respuesta molecular mayor (RMM) y RM4.5 en el grupo sin TPP versus 27%, 18% y 0% en el grupo TPP, respectivamente. La mejoría de respuesta basal fue del 78%, 47% y 22% para RCC, RMM y RM4.5 en el grupo sin TPP frente al 33%, 10% y 0% observado en TPP.

En términos de tolerabilidad a asciminib, 10/17 (59%) del subgrupo de previa intolerancia y no TPP mostraron efectos secundarios; mientras que del subgrupo de previa intolerancia y TPP, 3/6 pacientes (50%) presentaron efectos secundarios: erupción de grado 1, pancreatitis de grado 3 y trombocitopenia de grado 4. A final del seguimiento, 27 pacientes (87%) mantenían asciminib, 2 sufrieron progresión a fase blástica y 2 mostraron pérdida de eficacia; en particular, estos cuatro pacientes eran TPP, mientras que todos los no TPP continuaron con asciminib.

Tabla 1. Mutaciones no descritas previamente (en negrita) y fenotipo de los pacientes.

	No TPP (n=20)	TPP (n=11)
Edad al análisis, años	65	69
Edad al diagnóstico, años	55	52
Sexo femenino, % (n)	60 (12)	73 (8)
Tiempo con ITK previo, meses [rango]	66 [7-234]	59 [20-157]
Fase de enfermedad, %		
FC	100	91
FA	0	9
CB	0	0
Riesgo Sokal, %		
Bajo	30	30
Intermedio	35	30
Alto	35	40
ITK al diagnóstico % (n)		
Imatinib	75 (15)	73 (8)
Dasatinib	5 (1)	18 (2)
Nilotinib	20 (4)	0 (0)
Bosutinib	0 (0)	9 (1)
Ponatinib	0 (0)	0 (0)
Resistente a líneas previas, % (n)	15 (3)	45 (5)
Intolerancia a líneas previas, % (n)	85 (17)	55 (6)
≥3 líneas de ITK, % (n)	90 (18)	91 (10)
BCR-ABL1 mutado, % (n)	35 (7)	45 (5)
T3151, % (n)	0 (0)	9 (1)

Tabla 2. Respuestas a asciminib en pacientes sin tratamiento con ponatinib previo (No TPP) y tratados con ponatinib previo (TPP). TPP: tratamiento previo con ponatinib. RHC: respuesta hematológica completa, RCC: respuesta citogenética completa, RMM: respuesta molecular mayor, RM4.5: enfermedad detectable con bcr-abl1¹⁵ < 0.0032%. *Dos pacientes fueron excluidos del análisis de eficacia por corto seguimiento. ^aPacientes con RHC, RCC, RMM o RM4.5 basal fueron evaluados tras asciminib y considerados respondedores si mantenían dichas respuestas. ^bPacientes sin respuesta RCC, RMM, o RM4.5 basal.

	Resistentes (n=8)		Intolerantes (n=21*)		Total (n=29*)	
	No TPP (n=3)	TPP (n=5)	No TPP (n=15*)	TPP (n=6)	No TPP (n=18*)	TPP (n=11)
RHC ^a	3/3 (100%)	5/5 (100%)	15/15 (100%)	6/6 (100%)	18/18 (100%)	11/11 (100%)
RCC ^a	2/3 (66%)	1/5 (20%)	14/15 (93%)	2/6 (33%)	18/18 (100%)	3/11 (27%)
RMM ^a	0/3 (0%)	1/5 (20%)	10/15 (67%)	1/6 (17%)	10/18 (56%)	2/11 (18%)
RM4.5 ^a	0/3 (0%)	0/5 (0%)	4/15 (27%)	0/6 (0%)	4/18 (22%)	0/11 (0%)
Pacientes sin respuesta previa						
RCC ^b	2/3 (66%)	1/5 (20%)	5/6 (85%)	2/4 (50%)	7/9 (78%)	3/9 (33%)
RMM ^b	0/3 (0%)	0/5 (0%)	7/12 (58%)	1/5 (20%)	7/15 (47%)	1/10 (10%)
RM4.5 ^b	0/3 (0%)	0/5 (0%)	4/15 (27%)	0/6 (0%)	4/18 (22%)	0/11 (0%)

Conclusión: Asciminib constituye una opción de tratamiento para los pacientes que fracasan a ITK2G. Sin embargo, nuestros datos sugieren que las tasas de respuesta después del fracaso a ponatinib son bajas, y estos pacientes siguen siendo un grupo de alto riesgo en el que se necesitan alternativas terapéuticas.

Sin conflictos de interés por parte del autor.

CS-19

INHIBICIÓN DE CDK4/6 EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y MUTACIONES EN NOTCH1: BASES PRECLÍNICAS PARA UNA POTENCIAL TERAPIA DIRIGIDA

Carrillo-Tornel Salvador¹, Hurtado López Ana María¹, Chen-Liang Tzu Hua¹, Puiggros Anna², Gómez Andrea², Cuenca-Zamora Ernesto José¹, García-Malo María Dolores¹, Ortuño Francisco José¹, Vicente Vicente¹, Espinet Blanca², Jerez Andrés¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. CRH-IMIB. Universidad de Murcia; ²Laboratori de Citogenètica Molecular, Servei de Patologia. Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona

Introducción. Las respuestas a estrategias terapéuticas en la leucemia linfática crónica (LLC) varían según el subtipo biológico. Los pacientes con mutaciones en *NOTCH1* (*NOTCH1*^{MUT}) muestran respuestas insatisfactorias a la quimioinmunoterapia. *NOTCH1* es el gen mutado con mayor frecuencia en la LLC al diagnóstico, su frecuencia aumenta con la progresión y se ha relacionado con una mayor tasa de transformación a linfoma de alto grado. El objetivo de este trabajo consistió en una caracterización integral del ciclo celular en estos pacientes, lo que nos impulsó a explorar *in vitro* el uso de moléculas dirigidas frente a las características únicas encontradas.

Métodos. Secuenciación de nueva generación en 378 casos al diagnóstico de LLC. En 95 pacientes, 27 *NOTCH1*^{MUT}, determinamos la expresión por RT-qPCR de la fracción CD19+ de 11 genes del ciclo celular. Cultivamos células primarias de LLC, con y sin mutaciones adquiridas para *NOTCH1*, con IL-4 y CD40L para someterlas posteriormente a ensayos de ciclo celular, viabilidad y silenciamiento. Ensayos que fueron incorporados al experimento farmacológico empleando un inhibidor de CDK4/6 (Palbociclib).

Resultados. Reclutamos 378 casos diagnosticados de LLC, con una media de 67 años y predominio masculino (63%). *NOTCH1* se encontró mutado en el 9.8% de los casos, siendo la variante canónica P2514fs*4 (delCT) la más frecuente, en el 78% de los pacientes. Encontramos, de manera significativa, una mayor concentración linfocitaria y una mayor asociación con la trisomía 12 en aquellos pacientes con *NOTCH1*^{MUT}. El ensayo de expresión génica del ciclo celular en la LLC reveló una sobreexpresión de los efectores de la fase G₀-G₁ temprana (*CDK4*, *CDK6*, *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*) y una represión del inhibidor *p27* en estado basal. El ensayo competitivo de estimulación celular *in vitro* mostró un patrón de expresión diferencial respecto al estado basal, aumentando la expresión de los efectores de la fase G₁ tardía (*CDK2*, *CCNE1*, *CCNE2*). Los ensayos de silenciamiento con siRNA *NOTCH1* eliminaron las diferencias de expresión de estos genes en los casos *NOTCH1*^{MUT}. El análisis por citometría de flujo de las fases del ciclo celular en 5 pacientes con mutaciones clonales para *NOTCH1* y 3 casos *wild type*, mostró en los casos mutados una mayor proporción de células, en fases distintas a la G₀-G₁, de manera estadísticamente significativa (p<0.0357) (Figura 1).

FIGURA 1. Distribución de las células tumorales en las distintas fases del ciclo celular, determinado por citometría de flujo. Comparación de 5 casos con mutaciones clonales para *NOTCH1* frente a 3 casos *wild type*. Las gráficas a), b), c) y d), ilustran las diferencias en el porcentaje de células G₀-G₁, S, G₂-M y porcentaje de células en fase distinta a G₀-G₁, respectivamente. La gráfica e), representa la distribución de las fases en cada uno de los casos del estudio.

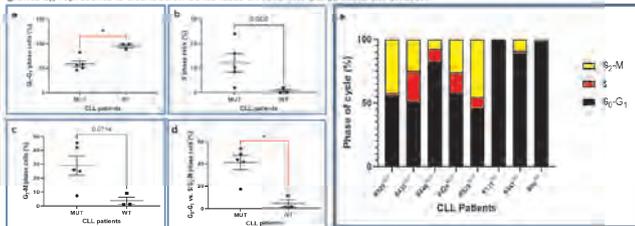


Figura 1.

FIGURA 2. Análisis del ciclo celular en 2 pacientes de LLC (panel superior mutado para *NOTCH1*; panel inferior paciente *wild type* para *NOTCH1*) tras administrar un inhibidor de CDK4/6 (Palbociclib) a dosis de 38 y 76 μM. En cada gráfica de citometría de flujo las distintas fases del ciclo celular quedan representadas de la siguiente manera: cuadro rojo, fase G₀-G₁; cuadro verde, G₂-M; y cuadro azul, los eventos en fase S

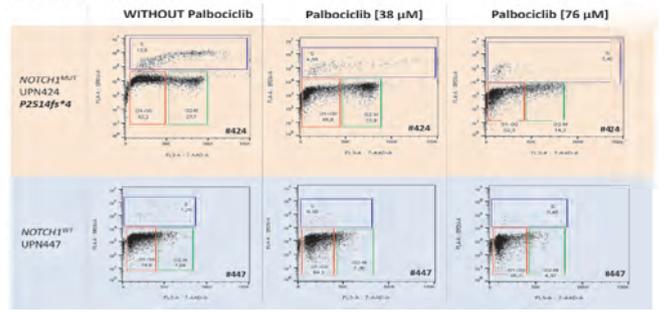


Figura 2.

FIGURA 3. Histogramas representado la evolución del porcentaje de células LLC en distintas fases del ciclo celular (izquierda) y resultados del ensayo de viabilidad (derecha) tras tratamiento con Palbociclib a dosis de 38 y 76 μM. El panel superior incluye 2 casos de LLC con la mutación canónica adquirida en *NOTCH1*. En el panel inferior un caso ilustrativo de LLC *wild type* para *NOTCH1*.

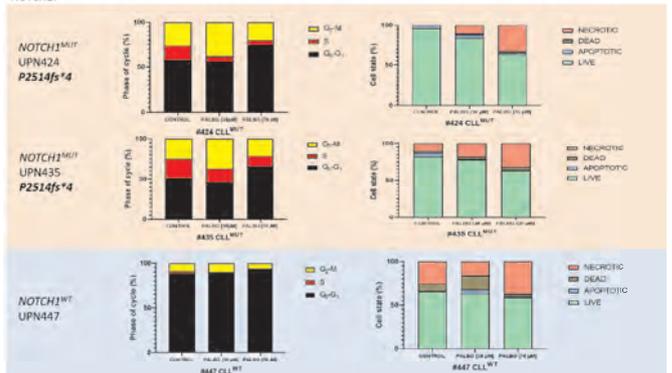


Figura 3.

Conclusiones. Las características del ciclo celular propias de los pacientes con LLC y mutaciones en *NOTCH1* se muestran, *in vitro*, como potenciales dianas terapéuticas, donde la inhibición de CDK4/6 se tradujo en una mayor eficacia. Estos resultados proporcionan una base racional preclínica para explorar estrategias con el objetivo de incrementar las respuestas terapéuticas en los pacientes con LLC y mutaciones de *NOTCH1*.

Financiación: GLD17/00232 (GILEAD Sciences Inc.), PI13/02099 ISCIII.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

LXIII CONGRESO NACIONAL DE LA SEHH

XXXVII CONGRESO NACIONAL DE LA SETH

Pamplona, 14-16 de octubre, 2021

PRESENTACIÓN ORAL

Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

CO-001

IDENTIFICACIÓN DE MODELOS DE RIESGO QUE INCLUYEN NUEVOS POLIMORFISMOS EN GENES DEL SISTEMA INMUNE Y SU RELACIÓN CON COMPLICACIONES POST-TRASPLANTE EN PACIENTES SOMETIDOS A UN TRASPLANTE HLA-IDENTICO

Muñiz P¹, Martínez-García M², Kwon M³, Bailén R², Dorado N¹, Carbonell D², Suárez-González J¹, Sanz-Villanueva L², Andrés-Zayas C¹, Triviño JC², Oarbeascoa G¹, Anguita J², Díez-Martín JL², Olmos P⁴, Martínez-Laperche C¹, Buño I²

¹Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), Madrid, España; ²Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, España; ³Universidad Carlos III, Madrid, España; ⁴Unidad de Genómica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), Madrid, España

Introducción: El trasplante alogénico (alo-TPH) ofrece una posible curación para pacientes con neoplasias hematológicas gracias al efecto de injerto contra leucemia. Sin embargo, aproximadamente un 40% de los pacientes desarrollan complicaciones post-trasplante como la enfermedad de injerto contra receptor (EICR). En consecuencia, la EICR y las complicaciones infecciosas asociadas contribuyen a la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT). Las citocinas y sus receptores participan en la regulación de los procesos inflamatorios durante la EICR. Por tanto, detectar polimorfismos que afecten a la expresión o actividad de estos genes pueden usarse como predictores del desarrollo de estas complicaciones. El objetivo de este trabajo es la elaboración de modelos de riesgo de complicaciones post-TPH incluyendo polimorfismos de citocinas y variables clínicas.

Métodos: Se seleccionaron retrospectivamente 90 pacientes que recibieron un alo-TPH de hermano HLA-identico con MTX-CsA (2000-2015). Se utilizaron muestras pre-trasplante de sangre periférica de receptor (R) y donante (D). El genotipado se realizó mediante un panel de enriquecimiento por captura usando la plataforma HiSeq (Illumina, USA) que incluía 73 genes de interleucinas y 59 genes de quimiocinas. El análisis bioinformático se realizó con el software GeneSystems (Sistemas Genómicos). Se analizaron las zonas codificantes, *splicing*, UTR, 5'upstream y 3'downstream (+/-200pb). Para la selección de polimorfismos se aplicaron los siguientes filtros: variantes no sinónimas con lecturas $\geq 30X$ en la isoforma principal del gen, con una frecuencia alélica $\geq 0,4$, y representadas al menos un 5% de nuestra cohorte. Para la selección de variantes se utilizaron modelos de Regresión Logística Bayesiana (BLR). Se identificaron las variables más relevantes para la predicción de cada una de las complicaciones post-trasplante. Tras la selección de variables se aplicó un clasificador basado en Procesos Gausianos (GP) para clasificar a los pacientes a partir de la estimación de la probabilidad de alto riesgo.

Resultados: La incidencia a los 100 días post-trasplante de EICR agudo (EICRa) II-IV y III-IV fue de 48,9% y un 18,1%, respectivamente. A los 2 años la incidencia de EICR crónico (EICRc) fue de 43,3%, de EICRc moderado-severo un 26,6%, y la MRT un 21%. A partir de los

filtros previamente descritos en el grupo de interleucinas se detectaron 481 polimorfismos (350 coincidentes, 68 específicos del R y 63 del D). En el grupo de quimiocinas se detectaron 339 polimorfismos (267 coincidentes, 29 específicos del R y 43 del D). Acorde al AUC y número de variables se seleccionaron modelos de riesgo para cada complicación post-TPH (Tabla 1). Por último, en función de la sensibilidad y especificidad se seleccionaron distintos puntos de corte para la estratificación de los pacientes (Figura 1). A partir de los modelos diseñados se observa que en EICRa II-IV y III-IV a los 150 días post-TPH de los pacientes clasificados de alto riesgo el 80% desarrolla EICRa. A los 2 años el 78% y 80% de los pacientes de alto riesgo desarrollaron EICRc y EICRc mod-sev, respectivamente. A su vez la SG a los 5 años fue del 17% en pacientes de alto riesgo.

Tabla 1. Polimorfismos incluidos en los modelos de cada complicación post-trasplante. AUC: Area under curve; D:Donante; Es: Especificidad; R:Receptor; Sb:Sensibilidad; MRT: mortalidad tóxica; SG: supervivencia global.

	Sb (%)	Es (%)	AUC	Gen	R/D	SNP
EICRa_II-IV	74,77	73,53	0,84	Edad	R y D	
				CCL25	R	rs11671930
				IL26	R	rs2068016
				CXCL13	R	rs1052563
				IL2RA	D	rs12722602
EICRa_III-IV	65,29	91,09	0,88	CXCR4	D	rs2680880
				IL12RB1	R	rs3746190
				IL17A	R	rs3819024
				IL17RA	R	rs547906480
				IL21R	D	rs961914
EICRc	83,28	58,99	0,81	CCL25	R	rs1129763
				CXCR2	R	rs1126580
				CXCL16	D	rs76152703
				IL2RA	D	rs12722602
				IL17D	D	rs9579928
EICRc_mod-sev	87,88	84,34	0,93	IL2RA	R	rs12722485
				IL7R	R	rs200562193
				XCR1	D	rs201114927
				IL3R	R	rs17883366
				IL7R	R	rs200562193
MRT	54,79	88,93	0,82	IL7R	R	rs756271586
				IL17RC	R	rs4686383
				CXCR6	D	rs3774639
				IL10RA	R	rs33918539
				IL25	D	rs7145551
Recaída	79,06	90,61	0,92	IL12RB1	R	rs11575934
				IL7	D	rs6997891
				IL11	D	rs2298885
				IL20RB	R	rs835634
				IL20RB	R	rs835632
SG	57,39	86,81	0,79	IL12RB1	D	rs404733
				CXCL11	R	rs9994667
				IL15RA	D	rs2387089
				CXCL2	R	rs781386061
				IL21R	R	rs8060368
SG	57,39	86,81	0,79	CCL15	D	rs3830677
				CCL21	R	rs11574915
				IL21R	R	rs961914
				CXCL11	R	rs9994667
				IL21R	R	rs2189521
SG	57,39	86,81	0,79	CXCR4	D	rs2680880
				CCL15	R	rs3830677
				CCL15	R	rs41508645
				CCR10	R	rs3760384
				CXCL11	R	rs9994667
SG	57,39	86,81	0,79	CCL21	R	rs11574915
				CCL16	D	rs145311855
				CCL16	D	rs146038760
				IL12RB1	D	rs3746190
				CCL25	D	rs2032887
SG	57,39	86,81	0,79	CCL16	D	rs33995560
				CCL16	D	rs33995560

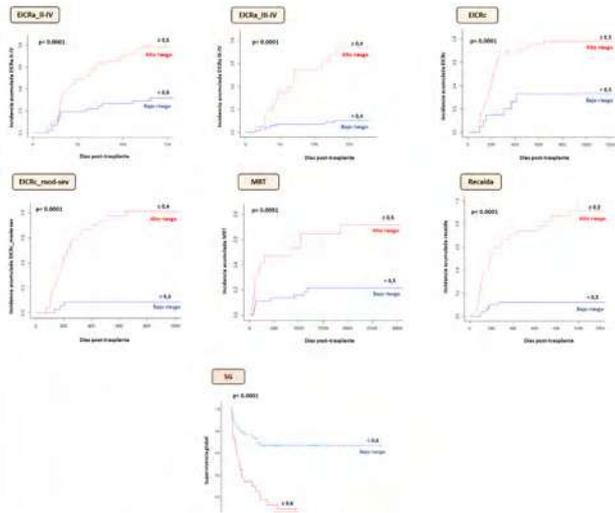


Figura 1. Estratificación de la cohorte según el riesgo de EICRa, EICRc, MRT, recaída y SG. Se muestra la estratificación de riesgo de las complicaciones post-trasplante de los pacientes en función de los modelos predictivos aplicados.

Conclusiones: Estos modelos predictivos permiten la clasificación de pacientes con bajo y alto riesgo de desarrollar distintas complicaciones post-trasplante, permitiendo el manejo personalizado mediante diferentes estrategias como el manejo de la inmunosupresión. Para confirmar estos resultados estamos llevando a cabo la validación de estos modelos en otra cohorte de pacientes sometidos a un trasplante HLA-idéntico.

Conflicto de intereses: Los autores no tienen nada que declarar.

CO-002

UN FENÓTIPO PROINFLAMATORIO Y PROTROMBÓTICO A NIVEL ENDOTELIAL PRECEDE AL DESARROLLO DEL SÍNDROME DEL IMPLANTE TRAS EL HCT AUTÓLOGO

Moreno-Castaño AB¹, Palomo M², Torramadé-Moix S³, Martínez-Sánchez J², Molina P¹, Pino M¹, Gómez P¹, Bonastre L¹, Martín L¹, García E¹, Solano T⁴, Escolar G¹, Carreras E², Rovira M⁴, Rodríguez-lobato LG⁴, Gutiérrez-García G⁴, Fernández-Avilés F⁴, Diaz-Ricart M¹

¹Laboratorio de Hemostasia y Eritropatología, Hematopatología, Departamento de Anatomía Patológica, Centre Diagnòstic Biomèdic (CDB), Hospital Clínic, Barcelona; ²Josep Carreras Leukaemia Research Institute, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona; ³Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona; ⁴Servicio de Hematología, Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, Institut Clínic de Malalties Hemato-Oncològiques (ICMHO), Hospital Clínic, Barcelona

Introducción: El Síndrome del implante (*Engraftment syndrome* en inglés ES) es una complicación frecuente tras el autotrasplante de células hematopoyéticas (auto-HCT). A pesar de que las nuevas estrategias de profilaxis basadas en corticoterapia han disminuido su incidencia, aún existen casos con alta morbilidad. El sustrato fisiopatológico del ES está aún por dilucidar, aunque las evidencias generadas en otras complicaciones del HCT sugieren que podría estar relacionado con lesión endotelial.

Métodos: En nuestro estudio investigamos si el daño endotelial podría contribuir al desarrollo del ES. Células endoteliales (CE) en cultivo fueron expuestas al suero de pacientes que desarrollaron ES (ES; n = 14) o que no lo desarrollaron (non-ES; n = 20). Las muestras utilizadas (suero y plasma) fueron recogidas en diferentes momentos durante el trasplante: antes del auto-HCT (SPRE), a los 5 y 10 días post trasplante (S5 y S10), en el momento del debut (*onset*) del ES (SON) o al alta (SDIS) si no presentaban esta complicación. Evaluamos cambios en biomarcadores plasmáticos relacionados con la activación del endotelio. La reactividad de las CE y de la matriz extracelular (MEC) generada frente a la adhesión de leucocitos y plaquetas, respectivamente, fue evaluada mediante sistemas reológicos. También fueron evaluados los niveles circulantes de factor de von Willebrand (VWF).

Resultados: Los resultados *in vitro* mostraron un aumento de la expresión

de ICAM-1 sobre las CE expuestas a muestras de ES frente a muestras non-ES, máxima en S5 (Figura 1), coincidente con la adhesión de leucocitos incrementada. Paradójicamente, el VWF liberado a la ECM fue mayor en respuesta a las muestras non-ES, en paralelo con los niveles de adhesión plaquetaria. Sin embargo, el VWF circulante fue significativamente superior en los pacientes ES respecto a los non-ES en todos los puntos analizados, diferencia especialmente significativa en S10 (% VWF:Ag de 338.9±20.3 vs 261.2±30.8, respectivamente; p=0.05; y % VWF:GPIbM de 346.6±26.6 vs 261.2±30.6, respectivamente; p=0.048) (Figura 2). Es interesante destacar una pérdida significativa de VE-Cadherina en las CE expuestas a muestras ES vs las expuestas a muestras non-ES en S5 (% área cubierta de 21±1.4 vs 14.4±0.6 (Mean±SEM), respectivamente; p=0.000) (Figura 3). Además, la activación de las proteínas de señalización p38MAPK y Erk1/2 en respuesta a muestras ES fue intensa y sostenida, por encima de la observada en CE expuestas a muestras non-ES.

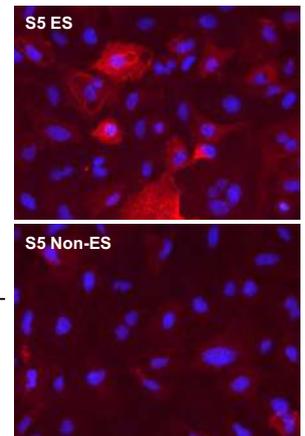
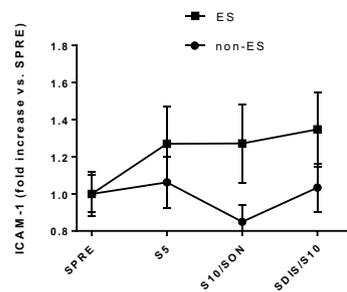


Figura 1. Expresión de ICAM-1 determinada por microscopía de fluorescencia con micrografías (40x) y expresada como incremento de fluorescencia (*fold increase*) respecto al valor de la muestra SPRE. Las micrografías son representativas de uno de los experimentos realizados con pool de plasma (n=4) de pacientes pertenecientes a cada grupo. Dado que la mediana de días para el debut del ES fue 8, los resultados de la muestra SON (en el grupo ES) se representan en el tercer punto de esta cinética, por orden cronológico.

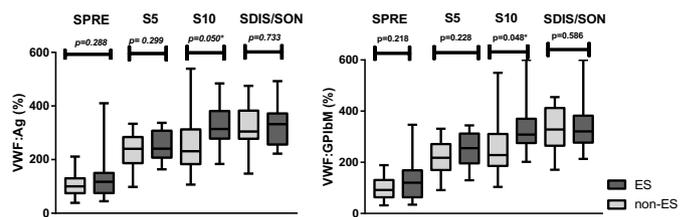


Figura 2. VWF:Ag (antígeno de factor de von Willebrand) y VWF:GPIbM (actividad de factor de von Willebrand) a lo largo del auto-HCT en ambos grupos. Los niveles de VWF:Ag y VWF:GPIbM de los diferentes puntos analizados se compararon entre los grupos, ES y non-ES, con un análisis estadístico basado en una t-student para muestras independientes. *p<0.05.

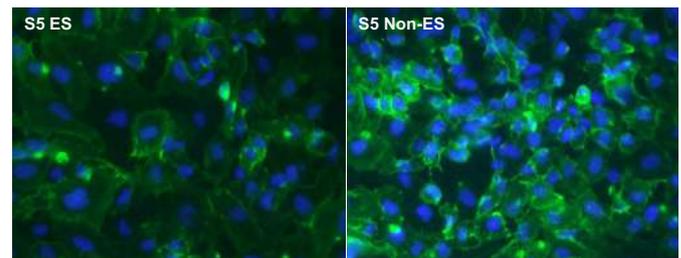


Figura 3. Expresión de VE-cadherina en células endoteliales en cultivo expuestas a suero de la muestra S5 de pacientes ES y de pacientes non-ES. Las imágenes son representativas de uno de los experimentos de n=3 por grupo.

Conclusiones: Nuestros resultados indican que la activación endotelial precede al desarrollo de ES y podría ser uno de sus sustratos fisiopatológicos. La elevación de los biomarcadores de disfunción endotelial en los pacientes ES fue evidente incluso bajo la profilaxis específica basada en corticoides que se aplica en nuestro centro. Este estudio contó con el apoyo de la Fundació Clínic, Barcelona (HCB/2020/0401), Jazz Pharmaceuticals (IST-16-10355), Instituto de Salud Carlos III (FIS PI19/00888), Fundació Marató de TV3 (202026_10), Fundación Alemana José Carreras para la Leucemia (03R/2019) y Generalitat de Catalunya (2017-SGR675-CERCA), Emili Letang-Josep Font 2020/2021.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente estudio.

CO-003

CAPACIDAD PRONÓSTICA DE LOS ÍNDICES DE RIESGO CLÁSICOS E IMPACTO DEL TIPO DE DONANTE EN LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO CON DOSIS ALTAS DE CICLOFOSFAMIDA POST-TRASPLANTE

Mora Pujades Jorge¹, Esquirol Sanfeliu Albert¹, Novelli Canales Silvana¹, Redondo Velao Sara¹, Caballero González Ana Carolina¹, Garrido Díaz Ana¹, López Pardo Jordi¹, Moreno Atanasio Carol¹, Oñate Hospital Guadalupe¹, Saavedra Gerosa Silvana¹, Granell Gorrochategui Miquel¹, Briones Meijide Javier¹, Sierra Gil Jorge¹, García-Cadenas Irene¹, Martino Bofarull Rodrigo¹

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción: La reducción en la incidencia de Enfermedad Injerto contra Receptor (EICR) grave asociada al uso de dosis altas de ciclofosfamida (Cypost) en el trasplante de donante haploidéntico ha impulsado su uso como profilaxis en los trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) a partir de otros tipos de donantes. Hasta la fecha no disponemos de datos sólidos sobre el impacto del tipo de donante ni sobre la utilidad de los índices de riesgo clásicos con esta nueva plataforma de profilaxis. El objetivo de este estudio es analizar estos aspectos en una cohorte de pacientes tratados de forma consecutiva en una sola institución.

Pacientes y Métodos: Análisis retrospectivo de una cohorte de casos consecutivos de TPH alogénicos realizados entre 2013-2020, en los que la profilaxis de la EICR fue con Cypost junto a un segundo inmunodepresor. Se incluyeron diferentes diagnósticos, fases de la enfermedad, tipos de donantes y esquemas de acondicionamiento.

Resultados: Las características de los 132 pacientes se resumen en la Tabla 1. Con una mediana de seguimiento para los pacientes vivos de 704 días (83-2676), la incidencia de EICR aguda (EICRa) grado 2-4 a día +120 y de EICR crónica (EICRc) moderada-severa a 1 año en la serie global fue de 24% (IC95%: 16-32) y del 6% (IC95%: 1-11) respectivamente, sin diferencias significativas en función del tipo de donante, pero con una tendencia a mayor EICRa en el grupo trasplantado de un donante no emparentado con alguna diferencia HLA (DNEmm) (38%, IC 95% 18-58, HR 5.6, p=0.1). La mortalidad relacionada con el TPH (MRT) a 1 año fue globalmente del 15% (IC95%: 8-21) y del 31% (IC 95%: 15- 57) en los TPH de DNEmm (HR 7.4, p=0.05), Figura 1.

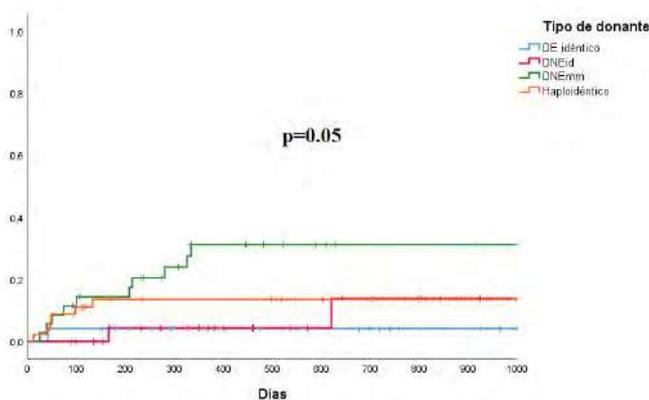


Figura 1. Mortalidad relacionada con el trasplante a 1 año en función del tipo de donante.

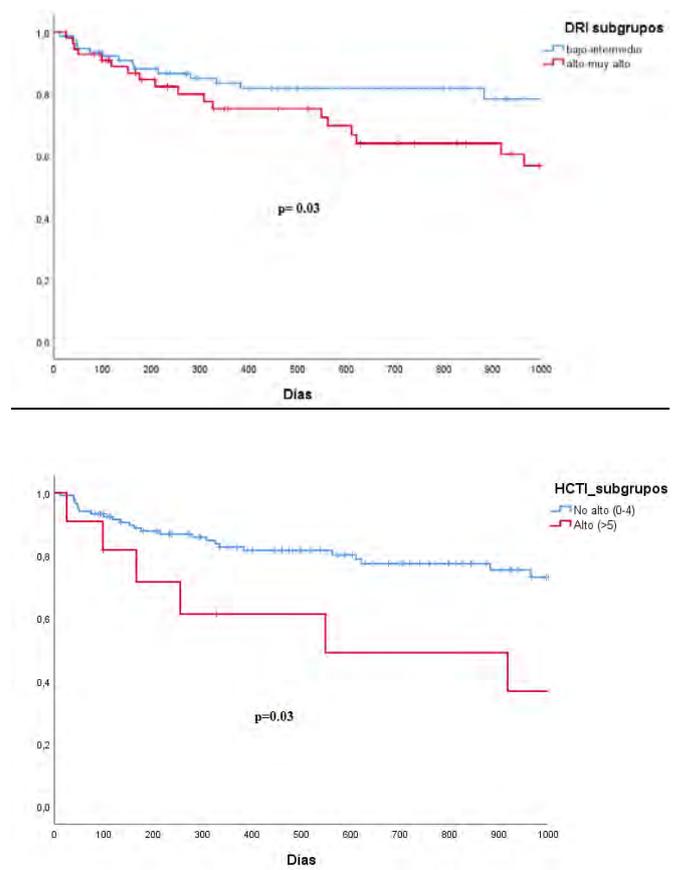


Figura 2. Impacto del DRI y el HCT-Cl en la supervivencia global

Tabla 1.

Edad (años)	50 (17-72)
Sexo (hombre)	68 (52)
Enfermedad	
LMA	44 (33)
LLA	13 (10)
MM	3 (2)
LNH	19 (14)
LH	13 (10)
SMD	18 (14)
LMC-NMP	12 (9)
Otros	10 (8)
TPH previo	18 (14)
Situación al TPH	
RC	78 (59)
RP	32 (24)
EE/Progresión	22 (17)
Tipo de donante	
DE	24 (18)
DNE idéntico	27 (20)
DNEmm	35 (27)
Haploidéntico	46 (35)
Acondicionamiento: MAC	N (52)
Profilaxis	
Cypost-Tacrolimus	123 (93)
Cypost-Sirolimus	9 (7)
Fuente PH: SP	129 (98)
HCT-CI > 4	9 (7)
EBMT risk score > 4	79 (61)
DRI alto/muy alto	55 (42)
CD34+ infundidas > 5 x 10E6/kg	5,2 (1,2-9,2)

LMA (leucemia mieloide aguda); LLA (leucemia linfocítica aguda); MM (mieloma múltiple); LNH (linfoma no Hodgkin); LH (linfoma de Hodgkin); SMD (síndrome mielodisplásico); LMC-NMP (leucemia mieloide crónica-neoplasias mieloproliferativas); TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; DE: donante emparentado; DNEid: Donante no emparentado idéntico; DNEmm: Donante no emparentado mismatch; MA: mieloablato; Cypost: ciclofosfamida; SP: sangre periférica

La recaída al año fue del 18% (IC 95%: 10-24) con una supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP) del 81% (IC 95%: 73-88) y del 73% (IC 95%: 66-80) respectivamente, sin observarse diferencias según el tipo de donante. Respecto a los índices pronósticos clásicos, un Disease Risk Index (DRI) alto-muy alto y un Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI) > 4 se asociaron a peor SG (Figura 2), sin diferencias significativas en función del European Blood Marrow Transplantation (EBMT) score.

Conclusiones: Los buenos resultados con el uso de Cypost se mantienen a lo largo del tiempo e independientemente del tipo de donante utilizado. El uso de DNEmm y un HCT-CI > 4 se asociaron a mayor MRT, mientras que el DRI se muestra útil para predecir peor supervivencia asociada a recaída.

CO-004

PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD TÓXICA Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA RECEPTOR AGUDA MEDIANTE EL USO DE BIOMARCADORES EN PLASMA

Muñoz P¹, Bailén R², Carbonell D¹, Chicano M², Sanz-Villanueva L¹, Oarbeascoa G², Gómez-Centurión I¹, Anguita J², Kwon M¹, Díez-Martín JL², Martínez-Laperche C¹, Buño P²

¹Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), Madrid, España; ²Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, España

Introducción: La enfermedad de injerto contra receptor (EICR) es la principal causa de mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT) después de un trasplante alogénico. Los pacientes con EICR aguda (EICRa) grados II-IV tienen indicación de tratamiento sistémico con dosis definidas de esteroides, pudiendo estar infra o sobretreatados. El grupo de Levine *et al.**, ha desarrollado un algoritmo que incluye 3 biomarcadores (TNFR1, ST2 y REG3α) definiendo tres grupos de riesgo, siendo predictores de respuesta a tratamiento y MRT. La determinación de estos biomarcadores se realiza con tecnología tipo ELISA, la cual es laboriosa y poco aplicable a la rutina clínica. El objetivo de este estudio es la aplicación de una tecnología ELISA automatizada para la detección de estos biomarcadores en el momento del diagnóstico del EICRa para definir la probabilidad de respuesta a tratamiento y MRT.

Tabla 1. Características clínicas de los 35 pacientes diagnosticados de EICRa después de un alo-TPH. DNE: Donante no emparentado; Cy-post: ciclofosfamida post-trasplante; ATG: globulina antitimocítica; MTx-Csa: metotrexato y ciclosporina.

Características	Cohorte (n=35)
Diagnóstico	
Leucemia mieloide aguda	9 (25,7%)
Síndrome mielodisplásico	7 (20%)
Linfoma Hodgkin	5 (14,3%)
Linfoma no Hodgkin	5 (14,3%)
Leucemia linfocítica aguda	4 (11,4%)
Otros	5 (14,3%)
Donante	
Familiar	31 (88,6%)
DNE	4 (11,4%)
Identidad HLA	
Idéntico	7 (20%)
Haploidéntico	28 (80%)
Profilaxis EICR	
Cy-post	29 (82,9%)
ATG	3 (8,6%)
Mtx-Csa	3 (8,6%)
EICR inicio síntomas (mediana, días)	31 (rango 14-91)

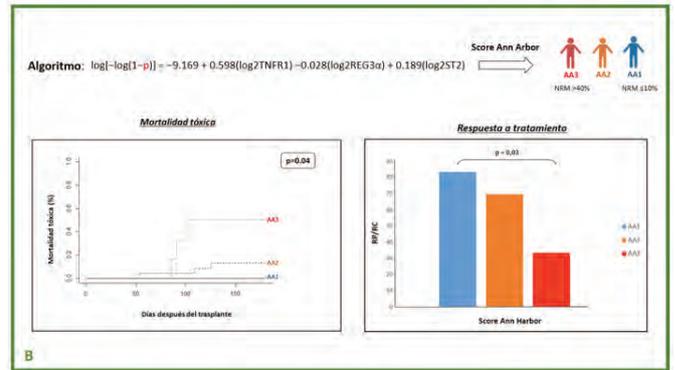
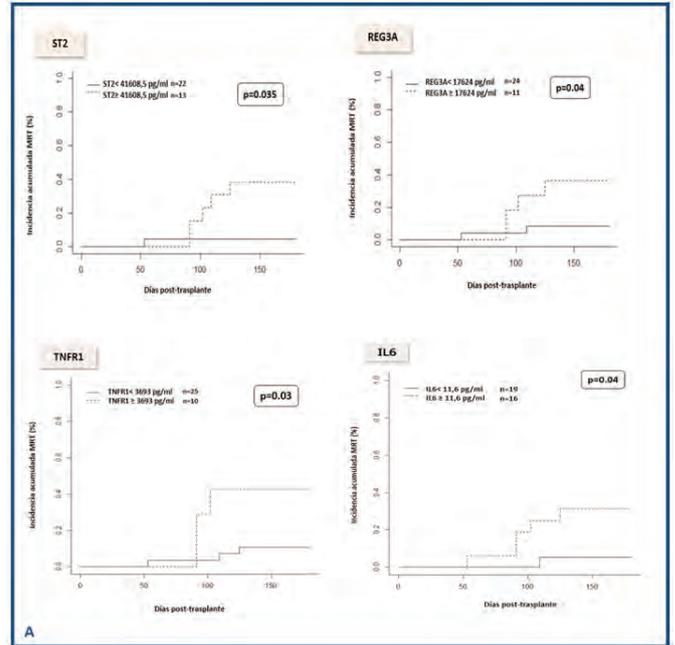


Figura 1. A) Incidencia acumulada de MRT acorde a los niveles de ST2, REG3α, TNFR1 e IL6 según curvas ROC. B) Incidencia acumulada de MRT y respuesta al tratamiento aplicando el algoritmo de los 3 biomarcadores (AA3: Ann Arbor 3 (rojo); AA2: Ann Arbor 2 (naranja); AA1: Ann Arbor 1 (azul)).

Métodos: Se seleccionaron retrospectivamente 35 pacientes de los que se disponía de muestra de plasma sin tratamiento al diagnóstico del EICR y que recibieron un alo-TPH (2009-2019), 21 pacientes EICRa III-IV con indicación de tratamiento sistémico y 14 pacientes EICRa grado I o sin EICRa. Se utilizaron muestras de plasma en el momento de diagnóstico antes del tratamiento y en los casos con EICRa leve o sin EICR en el +180 post-TPH. Se diseñó una placa que incluía el estudio simultáneo de 4 biomarcadores (ST2, REG3α, IL6 y TNFR1). El inmunoensayo se llevó a cabo en un analizador de inmunología tipo de ELISA totalmente automático (Ella, R&D systems) con un tiempo de respuesta de 90 minutos. Se utilizó la prueba de Mann-Whitney para comparar variables independientes. La determinación del mejor punto de corte para los 4 biomarcadores se realizó a partir de curvas ROC. Para la estratificación de los pacientes en función de la MRT se utilizó el algoritmo publicado por Levine *et al.*

Resultados: Las características clínicas de los pacientes se muestran en la Tabla 1. Se realizó la correlación entre los niveles de cada uno de los biomarcadores y la EICRa y MRT (no se muestran los datos). Se encontró asociación entre niveles elevados de ST2 e IL6 al debut de la EICRa con el desarrollo de EICRa III-IV (p= 0,024). La incidencia acumulada de MRT en función de los puntos de corte para los diferentes biomarcadores se muestra en la Figura 1A. La clasificación de los pacientes en alto o bajo riesgo de MRT y la respuesta al tratamiento acorde al algoritmo empleado (score Ann Arbor) se muestra en la Figura

1B. A los 100 días post-TPH, la incidencia acumulada de MRT fue del 50% en los pacientes clasificados de alto riesgo (AA3) versus 0% y 3% en los AA1 y AA2, respectivamente. Sólo un 30% de estos pacientes de alto riesgo respondió al tratamiento de EICRa (RC/RP), en comparación con el 69% y 83% de los respondedores del grupo AA2 y AA1, respectivamente.

Conclusiones: Este estudio confirma la correlación de estos biomarcadores medidos en plasma en el momento de la EICRa con la predicción de MRT y respuesta al tratamiento. Así, este estudio valida el algoritmo publicado por *Levine et al.*, con una nueva tecnología automatizada que permite una mayor aplicabilidad a la práctica clínica. En el futuro, esta estrategia puede guiar el tratamiento al debut de los pacientes con EICRa.

Conflicto de intereses: Los autores no tienen nada que declarar.

Bibliografía

“A prognostic score for acute graft-versus-host disease based on biomarkers: a multicentre study.” *The Lancet. Haematology* (2015).

CO-005

EMPEZANDO LA AFERESIS DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYETICAS (CPH) EN EL DIA +4 DE LA MOVILIZACIÓN. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES

Gomez Fernandez Paula¹, Montolio Chiva Sara¹, Montaña Perez Albert¹, Ballester Carmen¹, Bibiloni Martinez Maria Cristina¹, Varela Ferro Tamara¹, Relinque Vilalta Jesus¹, Borrero Luisa¹, Duque Esmeralda¹, Nadal Patricia¹, Suañez Aranzazu¹, Cirre Eva Maria¹, Romaguera Eva¹, Gonzalez Ramon¹, De La Iglesia Maria Teresa¹, Sampol Antonia¹

¹Hospital Universitari Son Espases

Introducción: El trasplante autólogo consiste en la administración de una quimioterapia (acondicionamiento), seguido de la infusión posterior de CPH. Nuestro umbral mínimo para la realización del trasplante es disponer de un mínimo de 2,5 células CD34+ x10⁶/Kg. Para poder realizar una aféresis de CPH se administra factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) a dosis de entre 5-10 mcg/Kg/12h. El criterio para poder empezar la aféresis, son un mínimo de 10 CD34+/microlitro en el día +5. Normalmente, el día +4 de la movilización se hace un recuento basal de CD34+ para poder actuar de forma anticipada en aquellos pacientes malos movilizados, asociando plerixafor al G-CSF. Existen una serie de factores relacionados con una mala movilización: edad >65, trombopenia o neutropenia, infiltración medular de linfomas, linfoma del manto, >2 líneas de quimioterapia, radioterapia extensa, fracaso de movilización previo o tratamiento con algunos fármacos (fludarabina, lenalidomida). Hay un subgrupo de pacientes muy buenos movilizados que ya antes del 5º día de movilización presentan cifras elevadas de CD34+ en sangre periférica. En nuestro centro, decidimos empezar la aféresis de CPH a aquellos pacientes que en el día +4 tuviesen más de 40 CD34+ basales para reducir el número de días de movilización.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo descriptivo del Hospital Universitari de Son Espases. Se incluyeron 36 pacientes durante el período 2015-2020 con cifras superiores a 40 células CD34+ en el día +4 de la movilización. Se analizaron variables clínico-biológicas, factores de mala movilización, dosis de G-CSF administrada, cifras de CD34 basales en el día +4, volemias procesadas, CD34 totales obtenidas en la primera aféresis y número de aféresis necesarias.

Resultados: Analizamos 36 pacientes, de los cuales 21 eran varones (58%) y cuya media de edad fue 51,55 años [Rango 17-74], siendo 3 de ellos mayores de 65 (8%). Diagnósticos: 15 (42%) Mieloma Múltiple; 8 (22%) Linfomas No Hodgkin (7 de estirpe B y 1 T); 6 (17%) Amiloidosis; 4 (11%) Linfoma de Hodgkin; 1 (2,7%) Plasmocitoma solitario; 1 (2,7%) Sd. de POEMS y 1 (2,7%) tumor testicular. 17 (47%) pacientes no presentaban factores de mala movilización; 14 (39%) presentaban uno; 5 (14%) presentaban dos; y ninguno más de 2. La mediana de dosis de G-CSF/Kg fue 8,84 mcg [5-11,39]. La mediana de CD34+ en el cuarto día de movilización fue de 80 [rango 41-431]. La mediana de volemias procesadas en la primera aféresis fue de 2,2. La mediana de CD34+/Kg obtenidas en la primera aféresis realizada en el cuarto día de movilización fue de 3,07 [0,79-22,09]. La mediana de CD34+ totales obtenidas con las aféresis de CPH fue de 5,59 CD34+ X10⁶/Kg. 20 pacientes de los 36 totales (56%) consiguieron > 2,5 CD4/Kg para la realización del

trasplante en la primera aféresis. A 16 (44%) pacientes se les realizó una sola aféresis; 18 (50%) necesitaron 2 y dos (6%) precisaron 3 aféresis.

Conclusiones: - La aféresis en el día +4 en los pacientes buenos movilizados puede ser una alternativa eficaz para reducir los tiempos de la movilización y reducir la cantidad de G-CSF administrada a los pacientes. - Este subgrupo de pacientes buenos movilizados concuerda con los factores de mala movilización ya que el 86% tenían ≤1.

CO-006

ANÁLISIS DIFERENCIAL IN VITRO DEL PERFIL PROTEÓMICO ENDOTELIAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL RECEPTOR (EICR) SENSIBLES Y RESISTENTES AL TRATAMIENTO CON CORTICOSTEROIDES

Martinez-Sanchez Julia¹, Palomo Marta¹, Pedraza Alexandra², Moreno-Castaño Ana Belen³, Torramade-Moix Sergi³, Pino Marc³, Molina Patricia³, Bonastre Laura³, Suarez-Lledo Maria², Rovira Montserrat², Martinez Carmen², Cid Joan⁴, Escoler Gines³, Carreras Enric¹, Diaz-Ricart Maribel³

¹Instituto de Investigación contra la leucemia Josep Carreras, Campus Hospital Clínic/Universitat de Barcelona, Barcelona; ²Departamento de Hematología, Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona; ³Departamento de Hematopatología, Anatomía Patológica, CDB, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona; ⁴Departamento de Hemoterapia y Hemostasia, Unidad de Aféresis y Terapia Celular, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona

Introducción: La enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) es una complicación con alta morbi y mortalidad que ocurre después del trasplante allogenico de progenitores hematopoyéticos. La lesión endotelial juega un papel crucial como sustrato fisiopatológico de la EICR. El tratamiento de primera línea para la EICR son los corticosteroides. No obstante, existen pacientes que desarrollan resistencia a estos fármacos, requiriendo una segunda línea de tratamiento. El objetivo del presente estudio fue el de realizar un análisis comparativo del perfil proteómico endotelial en respuesta al suero de pacientes con EICR sensibles y resistentes al tratamiento con corticosteroides.

Métodos: Muestras de sangre de pacientes con EICR, sensibles (n=8) y resistentes (n=4) al tratamiento con corticosteroides, fueron recogidas al diagnóstico de la EICR. Cultivos de célula endotelial (HMEC-1) fueron expuestos durante 48h al suero de los pacientes. Para estudiar cambios en el perfil proteómico, las células fueron lisadas y las muestras resultantes analizadas mediante nanocromatografía líquida (nanoLC) acoplada a un espectrómetro de masas (LTQ-Orbitrap Velos Pro, ThermoFisher Scientific). La identificación y cuantificación de proteínas fue realizada mediante técnicas de marcación isobárica (Proteome Discoverer v.1.4.0.288, ThermoFisher Scientific). Finalmente, las comparaciones entre resultados de las muestras del grupo sensible vs las del grupo resistente fueron realizadas mediante el programa Mass Profiler Professional v.14.5 (Agilent Technologies). Los criterios para el estudio comparativo incluyeron p<0,05 y un incremento mayor o menor a 1,15 veces. Los resultados de las comparaciones fueron evaluados estadísticamente por análisis de multivariantes (Principal Component Analysis, PCA).

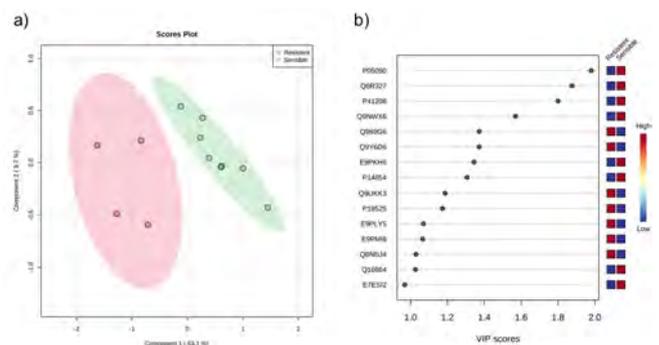


Figura 1. (a) Análisis de componentes principales (PCA) de los resultados obtenidos al comparar muestras de células endoteliales expuestas a sueros de pacientes sensibles (verde) y resistentes (rojo) a los corticosteroides. (b) Las 15 proteínas (código Uniprot) que contribuyen de manera más significativa en la separación de las dos poblaciones. El heatmap (a la derecha del panel b) muestra la intensidad de la variable de cada grupo respectivo, indicando un alto (rojo) o bajo (azul) nivel de proteína.

Resultados: De las proteínas detectadas, fueron identificadas 44 que permitieron separar claramente los dos grupos, de manera estadísticamente significativa según la representación PCA (Figura 1). Las 15 proteínas con una mayor diferencia entre grupos ($p < 0,05$) pueden observarse en la Figura 1 y Tabla 1. Es de interés destacar que algunas de ellas están asociadas a vías de estrés oxidativo.

Conclusiones: Existen diferencias claras en la expresión de proteínas en células endoteliales tras ser expuestas al suero de pacientes sensibles y resistentes a los corticosteroides, antes de iniciar el tratamiento. Los resultados obtenidos constituyen un primer paso para investigar la contribución del endotelio en la respuesta al tratamiento en aquellos pacientes que desarrollan la EICR. Los mecanismos implicados deben ser explorados en base a las proteínas identificadas en el presente estudio.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de interés con relación al presente estudio.

Financiación: Fundació Clínic, Barcelona (HCB/2020/0401), Jazz Pharmaceuticals (IST-16-10355), Instituto de Salud Carlos III (FIS PI19/00888), Fundació Marató de TV3 (202026_10, German Josà Carerras Leukaemia Foundation (03R/ 2019), Generalitat de Catalunya (2017-SGR675, CERCA), Fundació Catalana de Trasplantament (Beca FCT 2021), Emili Letang - Josep Font 2020 y 2021.

Tabla 1. Proteínas más importantes en la contribución de la separación de los grupos sensible y resistente a los corticosteroides.

Swiss-Prot ID	Protein Name	p	Regulation	FC
P05090	Apolipoprotein D	0,0383	down	1,437
Q6R327	Rapamycin-insensitive companion of mTOR	0,0372	down	1,417
P41208	Centrin-2	0,0438	down	1,350
Q9NWX6	Probable tRNA(His) guanylyltransferase	0,0445	down	1,344
Q969G6	Riboflavin kinase	0,0188	up	1,289
Q9Y6D6	Brefeldin A-inhibited guanine nucleotide-exchange protein 1	0,0112	up	1,244
E9PKH6	NADH dehydrogenase [ubiquinone] iron-sulfur protein 8	0,0218	down	1,280
P14854	Cytochrome c oxidase subunit 6B1	0,0427	down	1,255
Q9UKK3	Protein mono-ADP-ribosyltransferase PARP4	0,0047	up	1,219
P19525	Interferon-induced, double-stranded RNA-activated protein kinase	0,0008	up	1,174
E9PLY5	Microtubule-actin cross-linking factor 1, isoforms 1/2/3/5 (Fragment)	0,0309	up	1,203
E9PMI6	Methylosome subunit pICln	0,0287	up	1,127
Q8NBJ4	Golgi membrane protein 1	0,0444	up	1,214
Q16864	V-type proton ATPase subunit F	0,0087	down	1,214
E7ESI2	Cyclin-dependent kinase 2	0,0191	down	1,194

CO-007

RESPUESTA TRAS PRIMER Y SEGUNDO CICLO DE QUIMIOTERAPIA INTENSIVA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA E INFLUENCIA DEL TRASPLANTE

Núñez-Torrón Stock Claudia¹, Jiménez Chillón Carlos¹, Marquet Palomanes Juan¹, Martín Moro Fernando¹, Pérez Lamas Lucía¹, Astibia Mahillo Beatriz¹, Rubio Lopes-García Lucía¹, China Rodríguez Anabelle¹, García Gutiérrez Valentín¹, Velázquez Kennedy Kyra¹, Jiménez Martín Ana¹, Moreno Jiménez Gemma¹, López Jiménez Javier¹, Herrera Puente Pilar¹

¹Hospital Ramón y Cajal

Introducción: En los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) la respuesta al tratamiento quimioterápico es uno de los factores más influyentes en la supervivencia. No alcanzar Remisión Citológica (RC), e incluso alcanzar RC pero con Enfermedad Mínima Residual (EMR) por otras técnicas más sensibles como la Citometría de Flujo (CMF) nos delimita un grupo de alto riesgo en el que está indicado el trasplante (TPH) para prevenir la recaída.

Objetivos: Analizar la Supervivencia Global (SG) y la Supervivencia

Libre de Evento (SLE) en función de la respuesta al primer y segundo ciclo de quimioterapia intensiva y la influencia del TPH.

Métodos: análisis retrospectivo de 197 pacientes con LMA diagnosticados entre 2008 y 2020 que recibieron quimioterapia intensiva y/o fueron trasplantados en nuestro centro y disponíamos de la información del tratamiento inicial. Analizamos la respuesta tras el primer y segundo ciclo de quimioterapia intensiva dividiendo la cohorte en función de la respuesta tras cada uno: Grupo 1) pacientes en RC con EMR- (<0.1% por CMF), Grupo 2) pacientes en RC con EMR+ (≥0.1% por CMF), Grupo 3) pacientes que no alcanzan RC (≥5% de blastos por citología).

Resultados: En la Figura 1 está representado el diagrama de flujo del tratamiento y respuesta al primer y segundo ciclo. En la Tabla 1 se reflejan las características basales de la población. La mediana de seguimiento de la cohorte fue de 16 meses (0-145).

Tabla 1. Características basales de la población.

Variable	RC EMR- tras 1er ciclo n=54	RC EMR+ tras 1er ciclo n=58	≥5% blastos tras 1er ciclo n=60	P-value
Sexo varón, n (%)	32 (59.3%)	45 (66.2%)	24 (40%)	0.01
Edad al diagnóstico mediana (rango)	57 (17-77)	57 (17-76)	56 (19-78)	0.5
Clasificación de la OMS, n (%)				
Anomalías genéticas recurrentes	19 (35.2%)	18 (36.5%)	8 (13.3%)	
Cambios asociados a mielodisplasia	16 (29.6%)	23 (33.8%)	27 (45%)	0.3
Secundaria a terapia	4 (7.4%)	7 (10.3%)	6 (10%)	
NOS	15 (27.8%)	17 (29.5%)	15 (25%)	
NMPC Ph- en fase blástica	0 (0%)	3 (4.4%)	3 (5%)	
Clasificación de la European LeukemiaNet, n(%)				
Riesgo Favorable	14 (25.9%)	12 (17.6%)	3 (5%)	
Riesgo Intermedio	30 (55.6%)	44 (64.7%)	35 (58.3%)	0.007
Riesgo Adverso	10 (18.5%)	12 (17.6%)	22 (36.7%)	
% de blastos en MO al diagnóstico, mediana (rango)	62 (15-100)	49.5 (20-100)	60 (20-100)	0.8
Displasia significativa al diagnóstico, n (%)	17 (33.3%)	22 (37.3%)	27 (50.9%)	0.2
Leucocitos al diagnóstico, mediana (rango)	5525 (410-254000)	7750 (900-379000)	10855 (950-351000)	0.4
Cifra de plaquetas al diagnóstico, mediana (rango)	65000 (700-268000)	52300 (9000-460000)	74050 (18000-869000)	0.2
Hemoglobina al diagnóstico, mediana (rango)	9.6 (4.4-6)	9.3 (5.1-15.5)	9.4 (4.6-14.8)	0.7
Recibe TPH, n (%)	36 (66.7%)	50 (73.5%)	30 (50%)	0.02

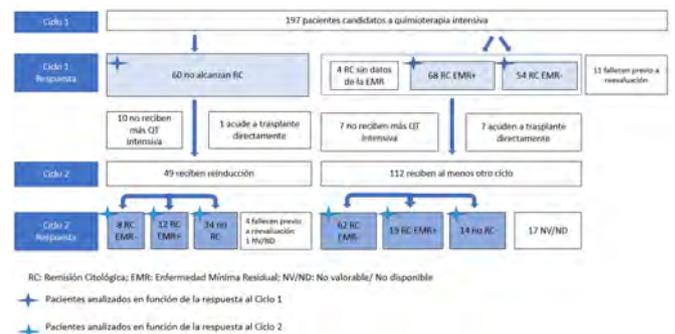


Figura 1. Flujo de los pacientes que reciben 1 o 2 ciclos de quimioterapia intensiva a la respuesta a los mismos.

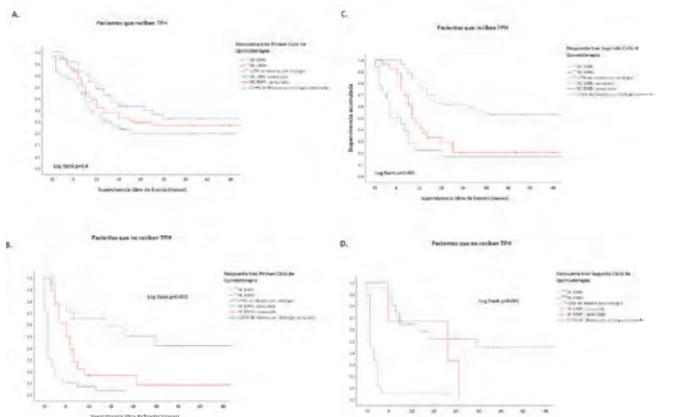


Figura 2. A) SLE en función de la respuesta al Ciclo 1 en el grupo de pacientes que recibe TPH, B) SLE en función de la respuesta al Ciclo 1 en el grupo de pacientes que no recibe TPH, C) SLE en función de la respuesta al Ciclo 2 en el grupo de pacientes que recibe TPH, D) SLE en función de la respuesta al Ciclo 2 en el grupo de pacientes que no recibe TPH.

La SLE a los 3 años (3a-SLE) fue del 28.5% y la SG (3a-SG) del 36.5%. Primero analizamos la supervivencia en función de la respuesta al primer ciclo: la 3a-SLE fue del 42% en el Grupo 1 vs 29% Grupo 2 vs 15% Grupo 3 (Grupo 1 vs 2 p=0.09, Grupo 1 vs Grupo 3 p<0.001). La 3a-SG fue del 52% vs 36% vs 25% (Grupo 1 vs 2 p=0.02, Grupo 1 vs Grupo 3 p<0.001). Posteriormente analizamos la supervivencia según la respuesta tras el segundo ciclo: la 3a-SLE fue del 50% en el Grupo 1 vs 18% Grupo 2 vs 8% Grupo 3 (Grupo 1 vs 2 p<0.001, Grupo 1 vs Grupo 3 p<0.001). La 3a-SG fue del 60% vs 30% vs 20% (Grupo 1 vs 2 p=0.002, Grupo 1 vs Grupo 3 p<0.001). Finalmente estratificamos a los pacientes según si han recibido TPH o no: los pacientes que consolidaron con TPH tuvieron una supervivencia similar independientemente de la respuesta tras el primer ciclo (p=0.3 para la SLE y la SG). En cambio los pacientes que consolidaron con TPH con EMR- tras el segundo ciclo tuvieron una supervivencia significativamente mejor que el grupo con EMR+ o ≥5% de blastos tras el segundo ciclo (SLE p<0.001, SG p=0.007). En los pacientes que no consolidaron con TPH, la SLE y la SG fue significativamente mejor en los pacientes con EMR- respecto a los otros dos grupos tanto tras el primer como el segundo ciclo (Figura 2).

Resultados: los pacientes que no alcanzan RC y aquellos con EMR+ tras el primer ciclo representan dos grupos de alto riesgo, aunque el trasplante es capaz de revertir el mal pronóstico de estos pacientes. Las diferencias en términos de supervivencia son más marcadas en función de la respuesta al segundo ciclo y el TPH ya no es capaz de vencer el mal pronóstico de no alcanzar EMR-.

Conflicto de intereses: Ninguno de los autores presenta conflicto de interés.

CO-008

IMPLICACIONES DEL RUXOLITINIB, INHIBIDOR DE JAK1/JAK2, SOBRE EL EFECTO INJERTO CONTRA LEUCEMIA EN LAS CÉLULAS NK

Mestre-Durán Carmen¹, Martín-Cortázar Carla¹, Navarro-Zapata Alfonso¹, Bueno David², Clares-Villa Laura¹, Pernas Alicia³, Al-akioui Karima¹, Sisinni Luisa², García-Solis Blanca⁴, Galán Victor⁵, Matamala Nerea³, Escudero Adela³, Ferreras Cristina¹, Pérez-Martínez Antonio⁶

¹Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España; ²Departamento Hematología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ³Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ⁴Laboratorio de Enfermedades Inmunogenéticas Humanas, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España; ⁵Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ⁶Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Departamento Hematología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Introducción: El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es la opción terapéutica más empleada en leucemias de alto riesgo tras el fallo de la quimioterapia. La presencia de células NK aloreactivas, en el contexto del TPH, se correlaciona con una menor tasa de recaída, además de favorecer el injerto, disminuir la enfermedad injerto contra receptor (EICR) y disminuir las infecciones virales, así como su efecto de injerto contra leucemia (EiCL). Uno de los efectos adversos del TPH es el EICR. Entre los fármacos que minimizan el EICH se encuentra el ruxolitinib, un inhibidor de la vía de señalización JAK1/JAK2. El objetivo de este trabajo es evaluar el papel del ruxolitinib sobre el efecto EiCL mediado por las células NK.

Métodos: Se obtuvieron las células NK purificadas a partir de sangre periférica de donantes sanos. Las células NK fueron incubadas durante 16h con LPS y CpG (ligandos de los receptores tipo Toll TLR4 y TLR9, respectivamente) en presencia o ausencia de dosis crecientes de ruxolitinib (0.1, 1 y 10 µM). Se analizó su expresión génica y producción de citoquinas pro-inflamatorias IL-1β, TNFα, IFNγ e IL-6 mediante RT-qPCR y ELISA, respectivamente. También se evaluó la capacidad funcional de estas células NK mediante el ensayo de citotoxicidad *DELFLIA Cell Cytotoxicity Assay* y el ensayo de degranulación CD107a, ambos frente a la línea celular K562. Para el estudio de la capacidad proliferativa, se obtuvieron NK activadas y expandidas (NKAES) mediante el cultivo de células mononucleares de sangre periférica con las líneas celulares K562mbIL-15 y K562mbIL-21 e IL-2 en presencia o ausencia de ruxolitinib. Los ensayos de degranulación y proliferación se moni-

torizaron mediante citometría de flujo.

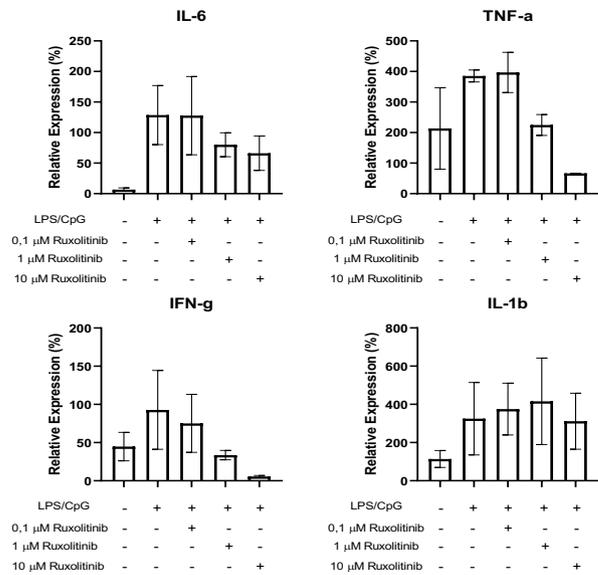


Figura 1. Expresión de citoquinas pro-inflamatorias de células NK en presencia o ausencia de Ruxolitinib. Estudio a nivel de ARN mensajero de las citoquinas IL-1β, TNFα, IFNγ e IL-6 mediante la técnica RT-qPCR. La expresión de citoquinas pro-inflamatorias es dependiente de la concentración de Ruxolitinib.

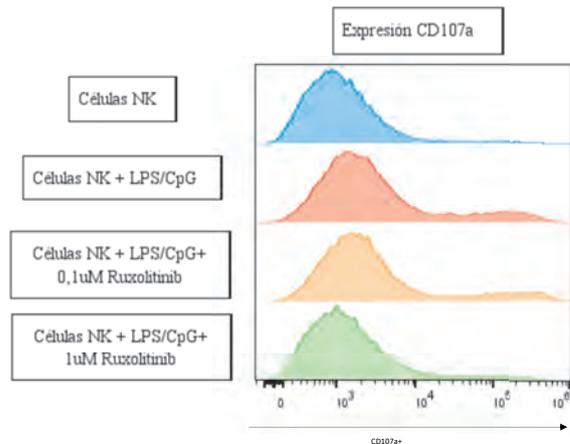


Figura 2. Expresión de CD107a en células NK activadas con ligandos de TLR en presencia o ausencia de Ruxolitinib. La capacidad de degranulación de las células NK fue reducida de manera dosis dependiente de Ruxolitinib sin una disminución completa de la expresión de CD107a. La monitorización de la expresión de CD107a se llevó a cabo mediante citometría de flujo.

Resultados: Las células NK estimuladas y tratadas con dosis crecientes de ruxolitinib presentan una expresión de ARNm de TNFα, IFNγ e IL-6 disminuida de manera dosis-dependiente (Figura 1). En cuanto a la liberación de citoquinas proinflamatorias, las células NK activadas producen menores niveles de IL-6 e IL-1β en presencia de 0.1 y 1 µM de ruxolitinib. La capacidad citotóxica de las células NK estimuladas se vio reducida en presencia de 0.1 y 1 µM ruxolitinib, disminuyendo hasta un 16% a ratios 10:1 de células NK frente a K562. La capacidad de degranulación estudiada en células NK activadas se reduce un 20% bajo la dosis 1 µM de ruxolitinib (Figura 2). Ruxolitinib disminuye la capacidad citotóxica y de degranulación de las células NK sin abolirla por completo, permaneciendo mayor o igual que la de las células en situación basal. El tratamiento con 1 y 10 µM de ruxolitinib impide la proliferación de células NKAES, mientras que a dosis bajas de ruxolitinib las células NKAES proliferan hasta el día 14 (50% de pureza) (Figura 3).

Resultados: El inhibidor de JAK1/JAK2, ruxolitinib, disminuye las propiedades funcionales y proliferativas de las células NK, sin causar una inhibición completa de las mismas. En consecuencia, otras vías in-

dependientes de JAK/STAT pueden estar implicadas en el mantenimiento del GvL de las células NK en el contexto del TPH.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

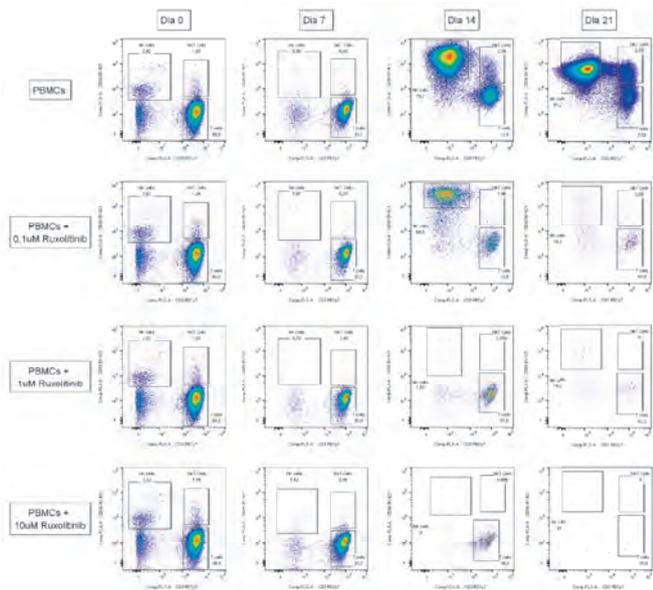


Figura 3. Proliferación de células NKAES a partir de PBMCs de donantes sanos en presencia o ausencia de Ruxolitinib. Mostramos un ejemplo del seguimiento de la proliferación de células NKAES mediante el co-cultivo de PBMCs con la línea celular modificada K562mbIL15 junto con IL-2 en presencia o ausencia de Ruxolitinib. Tras un co-cultivo de 21 días el tratamiento con dosis altas de Ruxolitinib impide la proliferación de células NKAES.

CO-009

FACTORES DETERMINANTES DE LA CALIDAD DE VIDA EN LARGOS SUPERVIVIENTES DE UN TRASPLANTE ALOGÉNICO

Domínguez-García Juan José¹, Sánchez Escamilla Miriam¹, Yáñez San Segundo Lucrecia¹, Martín Sánchez Guillermo¹, Cortés Vázquez Miguel Ángel¹, Fernández García Sergio¹, Calvo Sánchez José Álvaro¹, Vega Suárez Leddy Patricia¹, Ocio San Miguel Enrique María¹, Bermúdez Rodríguez Aranzazu¹

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Introducción: Las complicaciones derivadas del trasplante alogénico (aloTPH) pueden afectar a la calidad de vida (CdV) de los pacientes trasplantados. El objetivo del trabajo fue evaluar la CdV de los largos supervivientes de un aloTPH (>5 años tras el trasplante) estudiando los factores que podrían influir en ella.

Material y métodos: Estudio observacional de 67 pacientes adultos que recibieron un único aloTPH entre enero 2011 y diciembre 2015. Los pacientes contestaron mediante entrevista telefónica dos cuestionarios de CdV validados en el trasplante: el EQ-5D-5L (De 0 a 100 puntos) y el FACT-BMT (De 0 a 148 puntos) con subcores para aspectos físicos, sociales, emocionales y funcionales, así como preguntas sobre el consumo de fármacos, situación laboral y comorbilidades.

Resultados: Los datos demográficos y características de los aloTPH se resumen en la Tabla 1. La mediana de tiempo del aloTPH a la entrevista es de 7 años (RIC: 6-9 años). La media de puntuación de la muestra en el FACT-BMT y EQ-5D-5L se sitúa en el percentil 78 (115/148 puntos) y 73 (73/100 puntos) respectivamente, existiendo una buena correlación entre ambos scores. El 85% de los pacientes está tomando algún fármaco: los más frecuentes hipolipemiantes (46%) y antihipertensivos (28%). El 79% presenta alguna comorbilidad post aloTPH, destacando en un 57% de los pacientes la existencia de algún factor de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia y diabetes principalmente), en un 41% complicaciones musculoesqueléticas (mialgias y artrosis fundamentalmente) y en un 12% complicaciones hormonales (hipotiroidismo mayoritariamente). De los 52 pacientes en edad laboral activa (<65 años), el 46% está trabajando en el momento de la entrevista.

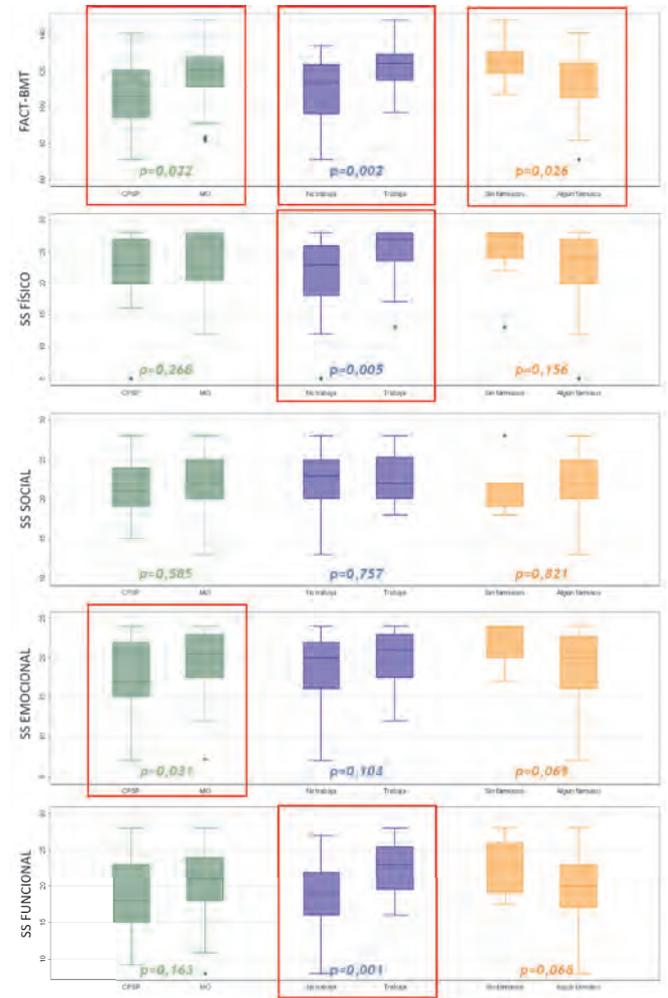
Tabla 1. Demográficos de la cohorte de pacientes trasplantados largos supervivientes que se sometieron a los cuestionarios de calidad de vida. aloTPH: Trasplante alogénico; LMA: Leucemia aguda mielóide; SMD: Síndrome mielodisplásico; LLA: Leucemia aguda linfóide; LH: Linfoma de Hodgkin; LNH: Linfoma no Hodgkin; MM: Mieloma múltiple; HPN: Hemoglobinuria paroxística nocturna; LLCs: Leucemia linfocítica crónica; Dne: Donante no emparentado; EICR: Enfermedad injerto contra receptor. *Se definieron acondicionamiento mieloablatoivo como Bu4Flu, BuCy, Fluda+Treo, acondicionamiento no mieloablatoivo como Bu3Flu y acondicionamiento de intensidad reducida como FluMe170, Bu2Flu y esquema Baltimore.

VARIABLES	MUESTRA (n= 67)
Edad al aloTPH, mediana (RIC)	48 (36-56)
Sexo Masculino, n (%)	38 (56,7)
Grupos de enfermedades	
LMA-SMD, n (%)	33 (49,3)
LLA, n (%)	6 (9,00)
LH/LNH, n (%)	15 (22,4)
MM, n (%)	3 (4,5)
SMPC, n (%)	5 (7,5)
Aplasia/HPN, n (%)	4 (6,0)
Eritropatología, n (%)	1 (1,5)
LLCs, n (%)	0 (0,0)
Tipo de compatibilidad	
Familiar HLA idéntico, n (%)	22 (32,84)
Familiar HLA no idéntico, n (%)	8 (11,94)
Dne HLA idéntico, n (%)	22 (32,84)
Dne HLA no idéntico, n (%)	15 (22,39)
Fuente de médula ósea, n (%)	52 (77,6)
Intensidad acondicionamiento*	
Acond. mieloablatoivo, n (%)	44 (65,67)
Acond. no mieloablatoivo, n (%)	3 (4,48)
Acond. intensidad reducida, n (%)	20 (29,85)
EICR aguda, n (%)	36 (53,7)
EICR crónica, n (%)	55 (82,1)
EICR actual, n (%)	28 (41,8)
Trabajo, n (%)	27 (47,4)
Fármacos, n (%)	57 (85,1)
Número de fármacos, mediana (RIC)	3,04 (2,63)
Ingresos en el último año, n (%)	7 (10,6)
Seguimiento otras especialidades, media (SD)	1,63 (1,37)
Visitas al médico en el último año, media (SD)	5,17 (7,35)

Tabla 2. Análisis univariante de los distintos factores analizados y su influencia en el score total del EQ 5D-5L y los distintos ambientes de CdV analizados. Se representan en color verde las relaciones no significativas y en color rojo aquellas celdas cuyo sub-score de CdV aumenta y disminuye respectivamente de forma estadísticamente significativa para la variable seleccionada en la fila (p-valor<0,05). Las variables cualitativas se analizaron con la t de Student y las variables cuantitativas se correlacionaron con el coeficiente de correlación de Pearson. BMT: Subscore relacionado con el trasplante; aloTPH: Trasplante alogénico; SD: Desviación Estándar; dif: diferencia; sig: significación estadística; coef: coeficiente de correlación; TASPE: Trasplante autólogo; DNE: Donante no emparentado; HLAi: HLA-Idéntico; EICR: Enfermedad injerto contra receptor.

	FACT-BMT Score	SUBSCORES DEL FACT-BMT según ambientes					EQ 5D-5L
		Físico (máx. 28)	Social (máx. 28)	Emocional (máx. 24)	Funcional (máx. 28)	BMT (máx. 48)	
TOTAL (n=162), media (SD)	115,22 (15,92)	23,08 (5,33)	22,23 (3,42)	19,33 (4,10)	20,22 (4,48)	30,35 (4,99)	72,55 (16,75)
Sexo Masculino, dif (sig)	-0,86 (0,828)	0,35 (0,791)	0,91 (0,283)	-0,81 (0,425)	-1,15 (0,302)	-0,16 (0,895)	2,19 (0,600)
Edad al alo, coef (sig)	-0,03 (0,789)	0,09 (0,457)	-0,22 (0,076)	0,23 (0,064)	-0,10 (0,408)	-0,15 (0,225)	0,04 (0,741)
TASPE previo, dif (sig)	6,58 (0,213)	0,30 (0,867)	0,67 (0,556)	0,58 (0,670)	2,19 (0,140)	2,84 (0,085)	-5,23 (0,348)
Enfermedad activa, dif (sig)	2,41 (0,638)	-0,61 (0,722)	0,03 (0,981)	0,90 (0,497)	1,56 (0,277)	0,54 (0,738)	2,98 (0,580)
DNE, dif (sig)	-4,02 (0,307)	-0,91 (0,490)	-0,06 (0,946)	-1,68 (0,095)	0,30 (0,787)	-1,67 (0,175)	-5,04 (0,224)
Edad donante, coef (sig)	0,10 (0,438)	0,13 (0,300)	0,03 (0,790)	0,15 (0,247)	0,04 (0,773)	-0,00 (0,981)	-0,03 (0,832)
Sexo Masculino donante, dif (sig)	5,62 (0,185)	1,23 (0,387)	0,75 (0,405)	0,61 (0,576)	0,61 (0,602)	2,40 (0,066)	8,92 (0,045)
HLAi, dif (sig)	1,12 (0,786)	-0,40 (0,772)	-0,41 (0,641)	0,56 (0,601)	0,21 (0,858)	1,17 (0,365)	9,18 (0,032)
Fuente MO, dif (sig)	10,59 (0,022)	1,74 (0,268)	0,55 (0,585)	2,57 (0,031)	1,84 (0,163)	3,88 (0,007)	4,75 (0,337)
EICR agudo, dif (sig)	-4,22 (0,282)	-1,22 (0,353)	-0,43 (0,615)	-1,00 (0,321)	0,09 (0,934)	-1,66 (0,176)	-0,23 (0,955)
EICR crónico, dif (sig)	-0,99 (0,847)	-2,30 (0,177)	0,79 (0,474)	-0,31 (0,816)	1,48 (0,303)	-0,65 (0,686)	-3,29 (0,542)
EICR actual, dif (sig)	-6,69 (0,090)	-4,38 (0,001)	0,20 (0,814)	-1,54 (0,131)	-0,67 (0,551)	-0,30 (0,808)	-12,48 (0,007)
Actividad laboral, dif (sig)	12,47 (0,002)	3,76 (0,005)	0,27 (0,757)	1,70 (0,103)	3,66 (0,001)	3,08 (0,014)	11,80 (0,005)
Fármacos, dif (sig)	-12,08 (0,026)	-2,60 (0,156)	0,27 (0,821)	-2,55 (0,069)	-2,80 (0,068)	-4,39 (0,009)	-15,22 (0,007)

mente el utilizar SP como fuente de progenitores mantiene su influencia en la CdV a largo plazo.



SS: Subscore. Los rectángulos en rojo representan aquellas diferencias estadísticamente significativas (p-valor < 0,05).

Figura 1. Análisis univariante entre el score FACT-BMT y las distintas variables con diferencias estadísticamente significativas.

El FACT-BMT es mayor en los aloTPH de médula ósea (MO) frente a los de sangre periférica (SP) (118 vs 107 puntos; p=0,022). Se evidencia asociación entre CdV y estado laboral y entre CdV e ingesta de fármacos, con mayor score aquellos que trabajan (123 vs 111 puntos; p=0,002) y que no toman fármacos (113 vs 125 puntos; p=0,026) (Figura 1). No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de CdV considerando: sexo y edad del paciente y del donante, trasplante autólogo previo, estado de la enfermedad al trasplante o desarrollo previo a la entrevista de EICR agudo o crónico. Algunos factores repercuten en los subscores del FACT-BMT de forma particular (Tabla 2). Los pacientes con complicaciones pulmonares actuales (principalmente bronquiolitis obliterante e infecciones de repetición) presentan peor CdV (102 vs 117 puntos; p=0,010). Las comorbilidades cardiovasculares, hormonales y neoplásicas no impactan en el score total del FBMT. En el análisis multivariante, los factores que se asocian con una peor CdV son el tener un EICR activo en el momento de la entrevista (p=0,007), sobre todo moderado/grave (p=0,032) y la inactividad laboral (p=0,005). Estratificando por el tipo donante (familiar vs no emparentado), EICR actual o pasado, situación laboral e ingesta de fármacos, la SP tiende a aumentar (RR=1,5; IC95% 0,9-2,4; p=0,08) el riesgo de tener una mala CdV (< percentil 75 en el FBMT) con respecto a la MO.

Conclusiones: La CdV del adulto con un aloTPH largo superviviente está incipiente al percentil 75. La ingesta de fármacos, el presentar EICR, y la incapacidad laboral en el momento de la entrevista se asocian con una peor CdV. Entre los factores asociados al procedimiento, única-

CO-010

RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA DE RIESGO CITOGÉNICO INTERMEDIO EN PRIMERA REMISIÓN COMPLETA: BUEN CONTROL DE LA ENFERMEDAD CON BAJA TOXICIDAD

Cerezo-Martin Juan Manuel¹, Fernández-Luis Sara¹, Martín Sánchez Guillermo¹, Sánchez-Escamilla Miriam¹, Ocio Enrique María¹, Batlle Ana¹, Insunza Gaminde Andrés¹, Yañez San Segundo Lucrecia¹, Amunarriz Cristina², Colorado Araujo Mercedes¹, Bermudez Rodriguez Arancha¹

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; ²Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria

Introducción: El beneficio, en términos de supervivencia global, del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH), como tratamiento post remisión en pacientes con Leucemia mieloblástica aguda (LMA) de riesgo citogenético intermedio no está bien definido, debido en parte a la mortalidad asociada al procedimiento. El objetivo de nuestro estudio es describir los resultados de este procedimiento e identificar factores que se relacionan con una mayor supervivencia.

Material y Métodos: Realizamos un estudio retrospectivo en 57 pa-

cientes con LMA de riesgo intermedio definida por los criterios de la "European LeukemiaNet (2017), en primera remisión completa (RC) que reciben un primer ALoTPH en nuestro centro entre 2007 y 2020. Analizamos la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, mediante Kaplan-Meier. Realizamos un análisis multivariante en función de la edad, el HCT-CI score, el tipo de acondicionamiento empleado, el tipo de donante, la fuente de progenitores y la enfermedad mínima residual (EMR) mediante citometría.

Tabla 1. Características de los pacientes en el momento de ALoTPH.

	Total (n=57)
Mediana de edad al ALoTPH (rango)	54 (39-65)
Sexo	
Mujer	28 (49,1%)
Varón	29 (50,9%)
Tipo	
De novo	43 (75,4%)
Secundaria	14 (24,6%)
Clasificación WHO 2016	
t(9;11); MLLT3-KMT2A	4 (7%)
Cambios relacionados con la displasia	11 (19,3%)
Relacionadas con el tratamiento	3 (5,3%)
NPM1 mutado	15 (26,3%)
NOS	24 (42,1%)
Donante de progenitores	
Emparentado HLA idéntico	6 (10,5%)
Emparentado Haplo idéntico	11 (19,3%)
No emparentado HLA idéntico	33 (57,9%)
No emparentado HLA dispar	7 (12,3%)
Fuente de progenitores	
Sangre periférica	17 (29,8%)
Médula ósea	40 (70,2%)
HCT-CI score	
<3	32 (56,1%)
>=3	19 (33,3%)
No disponible	6 (10,5%)
Acondicionamiento	
Mieloablatoivo	44 (77,2%)
No mieloablatoivo	13 (22,8%)
Uso de ATG	12 (21,1%)
EMR	
> 0,01	15 (26,3%)
< 0,01	31 (54,4%)
Indeterminada	11 (19,3%)
Profilaxis de EICH	
CyPOST, TK y MMF	11 (19,3%)
CsA y MMF/MTX	36 (63,1%)
FK y MMF/MTX	5 (8,8%)
Cy post	5 (8,8%)

Tabla 2. Resultados posteriores a TAPH.

	Total (n=57)
IA EICH agudo	
No	29 (50,9%)
I/II	24 (42,1%)
III/IV	4 (7%)
IA EICH crónico	
No	19 (33,3%)
Leve	16 (28,1%)
Moderado	13 (22,8%)
Grave	6 (10,5%)
No posible	3 (5,3%)
Recaída	
No	45 (78,9%)
Si	12 (21,1%)
Exitus	10 (17,5%)
Refractariedad/progresión	3
EICH	4
Infección	3

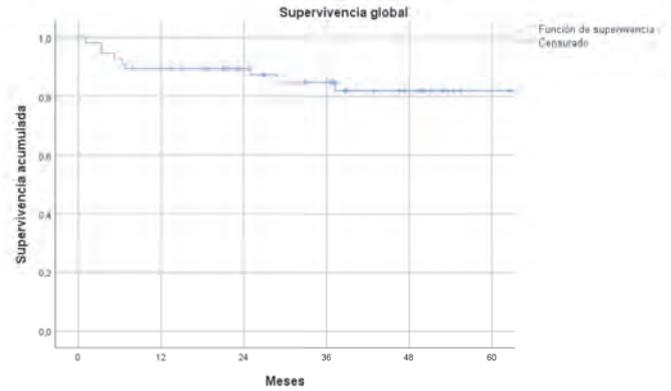


Figura 1. Supervivencia global.

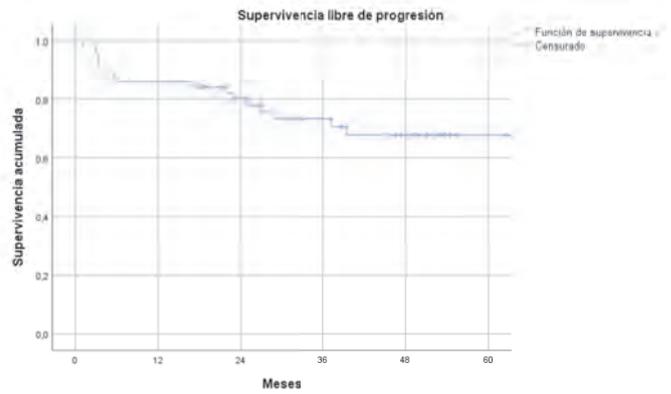


Figura 2. Resultados posteriores a TAPH.

Resultados: La mediana de edad al trasplante fue de 54 años (IQR: 39-64). Del total de pacientes 28 eran mujeres y 43 pacientes (75,4%) presentaban una LMA de novo. Según la clasificación WHO 2016, 24 (42,1%) tenían una LMA NOS y 15 (26,3%) NPM1 mutado (Tabla 1). En 31 (54%) pacientes la EMR pre trasplante fue negativa. Cuarenta trasplantes fueron de donantes no emparentados (7 de ellos con disparidad). En 40 (70,2%) trasplantes la fuente de progenitores fue de médula ósea. Los pacientes presentaron un HCT-CI score inferior a 3 puntos en el 56,1% de los casos y el acondicionamiento fue mieloablatoivo en el 77,2%. Con una mediana de seguimiento de 47 (IQR 26-78) meses, la supervivencia global (SG) estimada a 1, 3 y 5 años fue del 89,5% (IC95% 81,3-97,7), 89,5% (IC95% 81,3-97,7) y 84,9% (IC95% 75,9-93,9) respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años fue del 84,1% (IC95% 74,3-93,9), 80% (IC95% 69,2-90,8) y 73,3% (IC95% 67,6-92,4) respectivamente (Figuras 1 y 2). La incidencia acumulada de recaída al primer, segundo y tercer año del alo-TPH fue de 8,8% (IC95% 3-18), 14,8% (IC95% 7-26) y 17,2% (IC95% 8-29) respectivamente. La mortalidad relacionada con el trasplante fue al año, a los dos y a los tres años de 5,3% (IC95% 1-13), 5,3% (IC95% 1-13) y 7,6% (IC95% 2-17) respectivamente. La incidencia acumulada (IA) de enfermedad de injerto contra receptor (EICH) aguda grado II-IV al día +100 del alo-TPH fue de 35,1% (IC95% 23-47) y de grado III-IV del 7,0% (IC95% 2-16). (Tabla 2). La incidencia de EICH crónica moderada-grave al primer, segundo y tercer año fue de 29,8% (IC95% 18-42), 29,8% (IC95% 18-42) y 34,5% (IC95% 22-47) respectivamente. Teniendo en cuenta la supervivencia global, mostraron diferencias en el análisis univariante el acondicionamiento ablatoivo (mediana de 111 vs 44 meses) p 0,041, el HCT-CI <3 (mediana de 114 vs 88 meses) p 0,059 y la clasificación NOS (mediana de 124 vs 51 meses) p 0,064. El análisis multivariante mostró diferencias para HCT-CI <3 con respecto >=3 con un Hazard ratio 0,10 (IC95% 0,02-0,60) p 0,012 y no mostró diferencias para el resto de las variables analizadas.

Conclusiones: El aloTPH en LMA de riesgo citogenético intermedio, especialmente con acondicionamiento mieloablatoivo en pacientes con

HCT-CI de bajo, presenta una excelente supervivencia global y control de la enfermedad a largo plazo con una baja mortalidad relacionada con el procedimiento.

CO-011

INCIDENCIA, CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN DE SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO POSTRASPLANTE (SLPT). EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Fernández Camacho Inmaculada¹, García Torres Estefanía¹, Martín Calvo Carmen¹, Rojas Contreras Rafael¹, Pérez Seoane Carlos¹, Serrano López Josefina², Sánchez García Joaquín², Herrera Arroyo Concepción¹

¹Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; ²IMIBIC, Córdoba

Introducción: Los síndromes linfoproliferativos post-trasplante (SLPT) son proliferaciones linfoides y/o plasmocíticas que se desarrollan como consecuencia de un estado de inmunosupresión secundario a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) o de órgano sólido (TOS).

Objetivos: Analizar la incidencia, características y desenlace del SLPT. Estudiar diferencias en la presentación de SLPT en TOS y en TPH.

Métodos: Análisis retrospectivo de los pacientes diagnosticados de SLPT entre 1990-2020 en nuestro Centro. Los grupos histológicos fueron definidos según la clasificación WHO-2016.

Resultados: De los 3528 TOS y 959 Alo-TPH realizados en nuestro Centro entre 1990-2019, 53 pacientes (1.18%) desarrollaron SLPT (1.33% TOS y 0.62% TPH). Se registraron diferentes incidencias según el órgano trasplantado (Tabla 1), siendo la más alta en el trasplante de pulmón (2.99% de los trasplantes de pulmón y 30% de los casos de la serie). El 67% eran hombres y el 23% eran ≤ 14 años (Tabla 2).

Tabla 1. Trasplantes realizados e incidencia de SLPT registrados en nuestro Centro.

TIPO DE TRASPLANTE	TOTAL DE TRASPLANTES REALIZADOS EN NUESTRO CENTRO (1990-2019)	TOTAL SLPT EN NUESTRO CENTRO POR TIPO ÓRGANO TRASPLANTADO (1990-2019)	INCIDENCIA SLPT (%) POR TIPO DE ÓRGANO TRASPLANTADO	PROPORCIÓN DE CASOS (%) EN LA SERIE
TOTAL	4487	53	1,18	
Cardíaco	599	5	0,83	9,4
Renal	1320	14	1,06	26,4
Pulmonar	535	16	2,99	30,2
Hepático	1074	10	0,93	18,9
Alo-TPH	959	6	0,62	11,3
Órganos combinados ¹	ND ²	2	ND ²	3,8

¹Órganos combinados: Trasplante riñón-corazón (1), hígado-riñón (1).

²ND: Dato no disponible.

La mediana de tiempo entre el trasplante y la aparición del SLPT fue de 34 meses (3-177). En el caso del TPH, el 100% de los casos de SLPT se desarrolló dentro del primer año post-trasplante, con una mediana de 4 meses (2,7-8,6), p <0,001, frente al 10.6% en el caso de TOS. El subtipo histológico más frecuente fue el monomórfico (68%), del cual un 65% eran LBDCG. Los SLPT no relacionados con VEB pertenecen exclusivamente al grupo de TOS (30% EBER-) y tuvieron un inicio más tardío con respecto a los SLPT VEB+ (89 meses post-trasplante vs 43 meses, p=0.001). La presentación tardía se asoció a la variedad monomórfica con más frecuencia (82% aparición tardía vs 18% formas precoces, p=0.05). Las estrategias de tratamiento han sido las siguientes: reducción de la inmunosupresión (IS): 10,4%; rituximab (R) en monoterapia: 22,3%; R+quimioterapia: 62,5% y cirugía sola o en combinación con otras terapias: 4,2%. El uso de R se asoció a mejor supervivencia: 71% (uso R) vs 29% (no R), p=0.08. El rechazo del injerto solo ocurrió en el TOS (25%), fundamentalmente en los receptores de trasplante cardíaco y pulmonar. Con una mediana de seguimiento de 121 meses, la probabilidad actuarial de supervivencia a los 10 años es

del 17,8 ± 13,1%. La mediana de supervivencia es de 73 meses en TOS vs 25 meses en TPH, p=0,012. Las variables que se asociaron a una menor SG aunque sin alcanzar la significación estadística fueron: el subtipo monomórfico (probabilidad de SG 14 años: 31.6% mono vs 54% polimórfico) y aparición antes del primer año del trasplante (probabilidad de SG 5 años: 48% vs 75.7%).

Tabla 2. Características basales y relacionadas con el tratamiento de los pacientes incluidos.

TOTAL	SERIE N=53	TOS N=47	TPH N=6	P VALOR	
Sexo (V/M) (%)	66,6/33,3	70,2/29,8	50/50	P=0,28 ¹	
Edad mediana al Tx (rango)	33 (0-65)	33 (0-65)	34 (17-50)	P=0,88 ¹	
Edad mediana al SLP (rango)	38 (1-69)	38 (1-69)	35 (18-50)	P=0,70 ²	
Pediátrico (≤14 años) (%)	12 (23,1)	12 (25,5)	0	P=0,15 ¹	
Tiempo hasta SLP en meses mediana (rango)	33,7 (2,6-177)	40,1 (3,02-117)	4,15 (2,63-8,61)	P=0,011 ²	
Presentación (%)	Temprana (< 12 meses)	15 (28,3)	9 (19,6)	6 (100)	P<0,001 ¹
	Tardía (≥ 12 meses)	39 (71,7)	37 (80,4)	0	
Clasificación WHO 2016 (%)	No destructivo	4 (7,5)	3 (6,5)	1 (16,7)	P=0,89 ¹
	Polimórfico	10 (18,9)	9 (19,6)	1 (16,7)	
	Monomórfico	36 (67,9)	31 (67,4)	4 (66,7)	
Neoplasia cel T	LH clásico	2 (3,8)	2 (4,3)	0	
	Neoplasia cel T	1 (1,9)	1 (2,2)	0	
	LH clásico	2 (3,8)	2 (4,3)	0	
Serología VEB (IgG+ pre-Tx) (%)	Positiva	42 (84,4)	35 (79,5)	6 (100)	P=0,28 ¹
	Negativa	9 (17,6)	9 (20,5)	0	
EBER (biopsia) (%)	Positivo	38 (71,7)	32 (68,1)	6 (100)	P=0,22 ¹
	Negativo	10 (18,9)	10 (21,3)	0	
	Desconocido	5 (9,4)	5 (10,6)	0	
Síntomas B	Sí	23 (42,6)	20 (47,6)	2 (33,3)	
Extranodal (%)	Sí	38 (74,5)	34 (77,3)	3 (50)	P=0,24 ¹
	No	13 (25,5)	10 (22,7)	3 (50)	
Rechazo del injerto		12 (23,1)	12 (25,5)	0	P=0,16 ¹
LDH media (U/L) (rango)	456 (101-1620)	409 (101-1620)	536 (103-1315)	P=0,12 ²	
Tratamiento	Reducción IS	5 (10,4)	4 (9,5)	1 (16,7)	P=0,53 ¹
	Rituximab en monoterapia	11 (22,9)	10 (22,3)	1 (16,7)	
	QT+ Rituximab	30 (62,5)	26 (61,9)	4 (66,6)	
Cirugía + Otras	2 (4,2)	2 (4,3)	0		

¹Comparación de medias cualitativas, test Chi-cuadrado

²Comparación de medias cuantitativas, test T de Student

Conclusión: El SLPT es una complicación infrecuente del trasplante que está asociada a mal pronóstico especialmente las formas monomórficas y de aparición precoz tras el trasplante. En el SLPT secundario a TPH la aparición es más precoz que en el caso de TOS. Esto probablemente se relaciona con la diferente etiopatogenia y la intensidad y duración de la inmunosupresión, así como el uso de depleción T previo al TPH.

CO-012

PROFILAXIS CON CICLOFOSFAMIDA POST TRASPLANTE VS TACROLIMUS/RAPAMICINA EN TRASPLANTES DE INTENSIDAD REDUCIDA

Fox Laura¹, García Cadenas Irene², Meriem Kara³, Sánchez Bazán Irene⁴, Ferrà i Coll Christelle⁵, Bento de Miguel Leyre⁶, Bailen Almorox Rebeca⁷, Sánchez-Ruiz Carla¹, Roldán Elisa¹, Parody Rocío⁴, Esquirol Albert², Gallardo Morill Ana⁴, Orti Guillermo¹, Salamero Olga¹, Martino Rodrigo², Pérez González Ana¹, Barba Pere¹, Kwon Mi⁷, Sierra Jorge², Bosch Francesc¹, Valcarcel David¹

¹Hospital Universitario Vall d'Hebron; ²Hospital Sant Pau; ³Hospital Duran i Reynals; ⁴HRU Málaga; ⁵Hospital Germans Trias i Pujol; ⁶Hospital Universitari

La enfermedad injerto contra receptor (EICR) es uno de los principales problemas tras el trasplante de intensidad reducida (alo-TIR). La profilaxis con tacrolimus/rapamicina (TR) demostró superioridad a ciclosporina/micofenolato mofetil en un trabajo del GETH. En la actualidad se ha extendido el empleo de esquemas basados en ciclofosfamida post-trasplante (CyPT). Este estudio analiza los resultados de CyPT vs TR, su objetivo es la comparación del GRFS (supervivencia libre de EICR aguda III-IV, crónica moderada/severa y recaída).

Métodos: Se incluyeron consecutivamente pacientes receptores de alo-TIR por linfoma (Hodgkin o no Hodgkin) o mieloma múltiple entre 1/2012 y el 12/2020, en 7 centros españoles. Los pacientes incluidos recibieron profilaxis para EICR basados en CyPT, o TR. Los trasplantes haploidénticos fueron excluidos. Se compararon características basales y resultados en función del esquema de profilaxis para EICR. El esquema CyPT se asoció con rapamicina o tacrolimus o ciclosporina, más micofenolato.

Tabla 1. Característica de los grupos analizados.

Total	TR (n, %) 56	CyPT (n, %) 64	
Edad (años, media)	47.7 (DS 11.9)	46.7 (DS 12.7)	0.66
Sexo (hombres/mujeres)	33 (58.9) / 23 (41.1)	39 (60.9) / 25 (39.1)	0.08
ECOG			0.47
0	32 (58.2)	43 (68.3)	
1	21 (38.2)	19 (30.2)	
2	2 (3.6)	1 (1.6)	
Karnofsky (categorías)			0.024
70	5 (9.1)	0	
80	15 (27.3)	10 (15.6)	
90	13 (23.6)	19 (29.7)	
100	22 (40)	35 (54.7)	
HCT- CI >3	19 (34.5)	25 (39.7)	0.56
Enfermedad de base			0.34
LNH	32 (57.1)	43 (67.2)	
LH	14 (25)	15 (23.4)	
MM	10 (17.9)	6 (9.4)	
Estado de remisión			0.005
RC	34 (60.7)	39 (60.9)	
RP	19 (33.9)	13 (20.3)	
EE	0	11 (17.2)	
Otros	3 (5.4)	1 (1.6)	
DRI Low/int	46 (82.1)	42 (65.6)	0.04
Alto/muy alto	10 (17.9)	22 (34.4)	
Tiempo del diagnóstico al TPH (meses, media)	62 (DS 46)	31 (DS 28)	0.001
TASP previo	43 (79.6)	25 (41)	0.001
DONANTE			0.005
MR	16 (28.6)	33 (51.6)	
MMR	1 (1.8)	7 (10.9)	
MNR	31 (55.4)	18 (28.1)	
MMNR	8 (14.2)	5 (4.2)	
Dato ausente		1	
ABO incompatibilidad Mayor	16 (28.6)	15 (23.8)	0.84
CMV Donante negativo /Receptor positivo	15 (26.8)	20 (31.3)	0.68
Donante mujer a Hombre	11 (19.6)	10 (15.6)	0.56
Fuente			0.001
SP	56 (100)	52 (81.3)	
MO	0	12 (18.8)	
TPH			0.001
2010- 2015	38 (67.9)	3 (4.7)	
2016 - 2020	18 (34.6)	61 (95.3)	
Acondicionamiento (intensidad reducida)			0.001
FB	5 (9.1)	0	
FLUMEL	28 (50.9)	13 (20.3)	
TBF/TMF	22 (40)	29 (45.3)	
FluCyTBI	0	13 (20.3)	
otros	0	9 (14.1)	
MEDIANA DE SEGUIMIENTO (vivos, meses)	63.3 (DS 27.7)	24.2 (DS 11.7)	0.001

TR: tacrolimus más rapamicina; CyPT: ciclofosfamida post-trasplante; LNH: linfoma no Hodgkin; LH: linfoma Hodgkin; MM: mieloma múltiple; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; EE: enfermedad estable; DRI: disease risk in MR: match relacionado; MMR: mismatch relacionado; MNR: Match no relacionado; MMNR: mismatch relacionado; SP: sangre periférica; MO: médula ósea; FB: fludarabina busulfan; FLUMEL: fludarabina/melfalán; TBF/TMF: tiotepa/busulfan o melfalán/ fludarabina; FluCyTBI: fludarabina, ciclofosfamida y TBI.

Resultados: Se incluyeron 120 pacientes: 56 en el grupo TR y 64 en el CyPT (Tabla 1). El esquema CyPT se asoció a tacrolimus (62%), rapamicina (19%) y ciclosporina (19%). El grupo de TR tuvo un Karnofsky menor que el grupo CyPT (p=0.02), aunque la distribución del ECOG y el HCT-CI entre los grupos fue similar. El tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad de base y el trasplante fue mayor en el grupo TR (p=0.001). La mayoría de los TPH del grupo CyPT fueron de donante emparentado (p=0.005). Un 18.8% recibió médula ósea, todos CyPT. Los acondicionamientos más frecuentes fueron Fludarabina/ melfalán en el grupo TR y fludarabina/tiotepa/melfalán ó busulfan en el CyPT. El tiempo mediano de seguimiento de los pacientes vivos fue mayor en el grupo TR (1944 vs

739 días). El tiempo de hospitalización fue similar en ambos grupos (TR 24.5 vs CyPT 29.7 días). La discontinuación por toxicidad (renal o neurológica) de la profilaxis para EICR fue de 35.7% en el grupo TR y 14.1% en CyPT, con un tiempo medio de discontinuación de 50 y 58 días respectivamente. Entre las complicaciones, destaca la mayor prevalencia de MAT y EVO en el grupo TR (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados con relación a objetivos primarios y secundarios.

	TR	CYPOST	p
OBJETIVO PRIMARIO			
GRSF (%) a +12 meses	32.1 (26.1-38.1)	52.8 (46.5-59.1)	0.02
OBJETIVOS SECUNDARIOS			
COMPLICACIONES (frecuencia)			
MAT (n, %)	13 (25)	4 (5.9)	0.003
EVO (n, %)	6 (11.5)	1 (1.5)	0.04
CMV (n, %)	23 (45)	33 (48)	0.85
Cistitis hemorrágica (n, %)	6 (11.5)	12 (17.6)	0.44
Cistitis por BK (n, %)	5 (11.4)	11 (25%)	0.16
EBV REACTIVACIÓN (que requiera tratamiento) (n, %)	4 (7.7)	8 (11.8)	0.55
IFI (n, %)	6 (11.5)	3 (4.4)	0.17
INJERTO (días, rango)			
CAN (>500/uL)	14.6 (6-44)	21.6 (13-114)	<0.001
Plaquetas (> 20.000/uL)	15.7 (3-186)	29.6 (11-174)	<0.001
INCIDENCIA ACUMULADA			
FALLO DE INJERTO (+12 meses)			
Primario	1.7 (1.7 - 1.8)	3.2 (3.1 - 3.2)	0.63
Secundario	0	3.5 (3.1 - 3.6)	0.18
INCIDENCIA ACUMULADA (EVENTOS COMPETITIVOS*)			
EICR AGUDO** (%)			
I-IV	40 (39.5 - 40.4)	34.3 (34 - 34.7)	0.17
II-IV	23.2 (22.8 - 23.5)	20.3 (20 - 20.5)	0.30
III-IV	12.5 (12.3 - 12.7)	12.5 (12.3 - 12.6)	0.43
EICR CRÓNICO (%)			
Total	57.8 (57.3 - 58.3)	18.5 (18.2 - 18.7)	<0.001
M/S	43.1 (42.5 - 43.6)	3.3 (3.2 - 3.3)	<0.001
Recaída/progresión (%) a 2 años	9 (8.8 - 9.1)	14.7 (14.5 - 14.9)	0.19
MRT (%) 2 años	30.6 (30.2 - 31)	35.2 (34.8 - 35.6)	0.72
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA (KM)			
SLE (%) 2 años	54.6 (47.9 - 61.3)	50.5 (44.1 - 56.9)	0.32
Supervivencia global (%) a 2 años	67.6 (61.6 - 73.6)	59.6 (53.6 - 65.9)	0.49

MAT: microangiopatía asociada al trasplante, EVO enfermedad veno-oclusiva; CAN cuenta absoluta de neutrófilos; EICR enfermedad de injerto contra receptor; M/S EICR crónico Moderado/severo; MRT mortalidad relacionada con la terapia; SLE: supervivencia libre de enfermedad; GRFS: supervivencia libre de EICR (aguda III-IV, crónica MS y de recaída a los +12meses del trasplante) *Eventos competitivos muerte EICR y recaída/progresión para MRT **

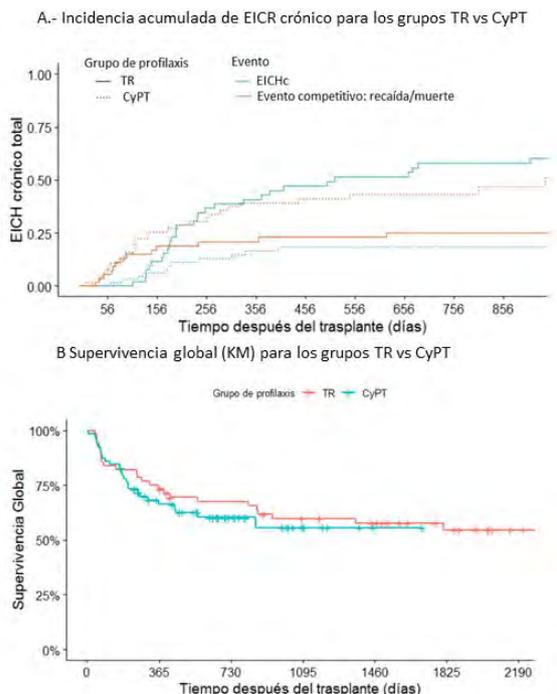


Figura 1.

No se evidenciaron diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de complicaciones infecciosas. (Tabla 2). En la Tabla 2 se resumen los principales resultados para cada grupo. El injerto de neutrófilos como de plaquetas fue significativamente más tardío en el grupo CyPT. Los pacientes que recibieron TR presentaron una mayor incidencia de EICR crónico (57.8% vs 18.5%, $p < 0.001$) (Figura 1A) y en formas de EICR crónicas moderadas/severas, sin diferencias en EICR aguda. La MRT, SLE y supervivencia global a los 2 años (Figura 1B) resultaron similares en ambos grupos. El GRFS a 12 meses fue significativamente menor en el grupo TR 32.1%.

Conclusión: La profilaxis para EICR con CyPT en el contexto del alo-TIR de donante HLA 10/10 o 9/10 para pacientes con linfoma o mieloma se asocia a una menor incidencia de EICR crónico global, moderado/severo y en GRFS. Los resultados actuales no permiten ver diferencias en supervivencia global, recaída o MRT, a los 2 años del trasplante.

CO-013

TRATAMIENTO COMBINADO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR CRÓNICA USANDO LINFOCITOS T REGULADORES DEL DONANTE Y RUXOLITINIB

Rodríguez Gil Alfonso¹, Escamilla Gómez Virginia², Nufer Melanie¹, Andújar Sánchez Félix¹, Lopes Ramos Teresa³, Bejarano García José Antonio¹, García Guerrero Estefanía¹, Calderón Cabrera Cristina², Caballero Velázquez Teresa², García Calderón Clara B², Hernández Díaz Paola¹, Reguera Ortega Juan Luis², Rodríguez Torres Nancy², Martínez Cimbrián Nuria², Rodríguez Barbosa José Ignacio⁴, Lacerda Joao⁵, Pérez Simón José Antonio²

¹Instituto de Biomedicina de Sevilla; ²Hospital Universitario Virgen del Rocío; ³Universidad de Stanford; ⁴Universidad de León; ⁵Instituto de Medicina Molecular, Lisboa

Introducción: El uso de linfocitos T reguladores del donante y, especialmente, el inhibidor de JAK quinasas Ruxolitinib se están evaluando como terapias para la enfermedad injerto contra receptor crónica. Analizamos el uso de ambos agentes en combinación en modelos *in vitro* y preclínicos y su posible sinergia.

Métodos: Estudios *in vitro*: Células mononucleadas de donantes se activaron con antiCD3 y antiCD28, en presencia de Ruxolitinib. A los 2, 5 y 8 días se estudió la expresión de CD4 CD8, CD25, FOXP3, HELIOS, PD1, CTLA4, CD39 y CD45RA por citometría. Para los ensayos de supresión, células mononucleadas teñidas con CFSE y activadas con antiCD3 y antiCD28, se cocultivaron en diferentes proporciones con T reguladores aislados mediante separación magnética. Estudio preclínico: Ratones BALB/c (H2^d) fueron trasplantados con 5x10⁶ células de médula y 2x10⁶ esplenocitos de ratones C57BL/6 (H2^b). A las 4 semanas, los ratones supervivientes fueron aleatorizados en 4 grupos, que recibieron: a) 30 mg/kg día Ruxolitinib. b) 3x10⁵ Tregs de C57BL/6-GFP. c) 30 mg/kg día Ruxolitinib + 3x10⁵ Tregs de C57BL/6-GFP. d) Vehículo.

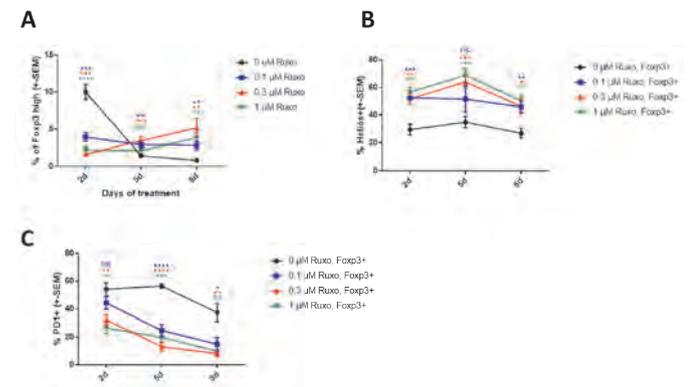


Figura 1.

Resultados: El Ruxolitinib favoreció el aumento de linfocitos T reguladores a lo largo del tiempo (Figura 1A). En un cultivo sin Ruxolitinib se detectan un gran número de células CD4+CD25+Foxp3^{high} al inicio del cultivo que disminuyen drásticamente a los 5 y 8 días. El Ruxolitinib hace aumentar la proporción de células CD4+CD25+Foxp3^{high} a lo largo

del cultivo. Estas células presentan una mayor expresión de Helios (Figura 1B), y una menor expresión de PD1 (Figura 1C) que en ausencia de Ruxolitinib, lo que indica que son nTregs de origen tímico. El Ruxolitinib no disminuye la capacidad de supresión de los Tregs (Figura 2): Se midió la proliferación de células mononucleadas activadas en cocultivos con Treg en presencia o ausencia de Ruxolitinib (Figura 2A). Los cocultivos con Ruxolitinib mostraron porcentajes de supresión superiores a los controles (Figura 2B). El tratamiento combinado supera a los simples (Figura 3): En nuestro modelo de EICR (Figura 3A), el tratamiento combinado mejoró los tratamientos simples en términos de supervivencia (Figura 3B), y EICRc (Figura 3C, D, E).

Conclusiones: La combinación de T reguladores y Ruxolitinib puede ser una terapia efectiva para el tratamiento de la EICR.

Financiación: Este proyecto ha sido parcialmente financiado por Novartis y por proyectos de la consejería de Salud y Familias y la consejería de Transformación Económica, Industria, Conocimiento y Universidades de la Junta de Andalucía (P18-RT-4047, PI-0052-2018). ARG recibe financiación de CIBERONC (CB16/12/00480)

Conflicto de Interés: Este proyecto ha sido parcialmente financiado por Novartis. Los autores declaran que no existe otro conflicto de interés.

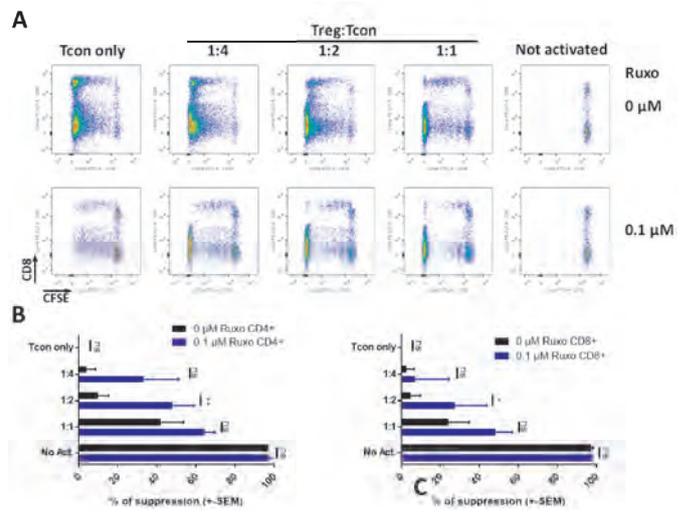


Figura 2.

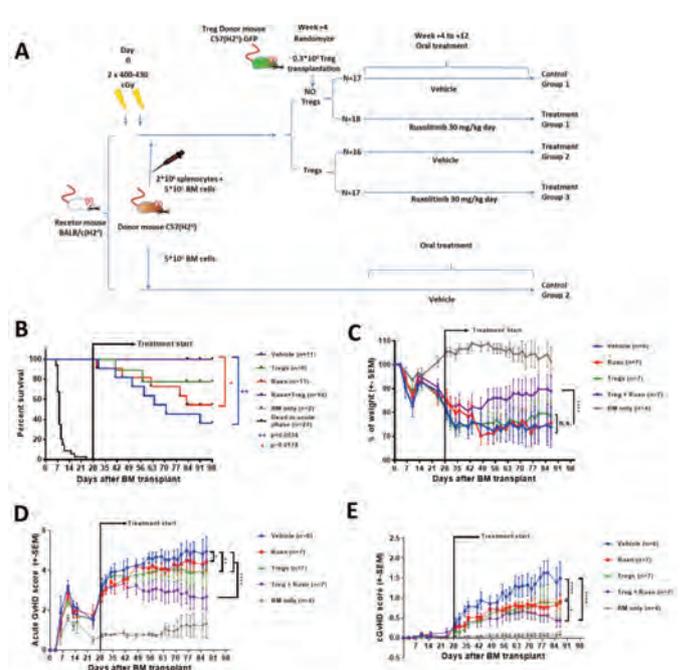


Figura 3.

CO-014

PACIENTES CON ANTICUERPOS ANTI-HLA ESPECÍFICOS FRENTE AL DONANTE (DSA) SOMETIDOS A PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN EBMT (EUROPEAN SOCIETY FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION)

Acosta Fleitas Cynthia¹, Navarrete Bullón Laura¹, Arenas Rodríguez Patricia¹, González Del Castillo Luz María¹, González Pinedo Leslie¹, Torres Ochoando Melissa¹, Fernández-Caldas González Paula¹, De La Nuez Melián Haridian¹, Borrero Borrego Asunción¹, López Rodríguez Juan Francisco¹, Cabezas De La Cruz Marcos¹, Morales Curbelo Alejandro¹, Rodríguez Medina Carlos¹, Cruz Cruz Naylen¹, López Hernández Ruth¹, Perera Álvarez María¹, Guerra Domínguez Luisa¹, Gómez Casares María Teresa¹

¹Hospital Universitario De Gran Canaria Doctor Negrín

Introducción: El empleo de donantes haploidénticos es cada vez mayor en ausencia de donantes HLA-idénticos o en situaciones urgentes. Los DSA pueden ser una barrera que comprometa el injerto celular y el éxito del trasplante. Presentamos nuestra experiencia en la aplicación de estrategias de desensibilización (EBMT) en pacientes portadores de DSA sometidos a TPH alogénico no idéntico.

Material y Métodos: Hemos realizado 88 TPH no idénticos (82 haploidénticos y 1 mismatch) en 83 pacientes entre 2015-2021 (48 varones y 35 mujeres). Detectamos 9 casos de pacientes mujeres (8 múltiparas, 1 unípara), portadoras de DSA, con fijación del complemento (C1q+) (9/9) y con MFI (intensidad media de fluorescencia) intermedia - alta (2500-8500) (6/9). Fueron sometidas a TPH haploidéntico (hijos: 5, hermano: 2, prima: 1) y 1 mismatch (de hermano) previo "protocolo de desensibilización". La media de edad era 52,7 años (32 - 64), afectas de Leucemia mieloblástica aguda (6), Leucemia linfoblástica B común (1), leucemia de células plasmáticas (1) y Leucemia linfoblástica aguda T (1), todas ellas en situación de remisión completa pre-TPH. El régimen de acondicionamiento consistió en: intensidad reducida (2/9) y mieloablativo (7/9), con ciclofosfamida post-TPH como profilaxis de enfermedad injerto contra huésped (9/9). Se realizó "protocolo de desensibilización" en todos los casos, basado en la realización de 3 sesiones de plasmaféresis (-13, -11, -9) (7/9), inmunoglobulinas iv (-8) (8/9), rituximab (-7) (9/9), administración de 10 pool de plaquetas incompatibles (-1) (8/9) (DSA clase I), y capa mononuclear radiada (25Gy) (-1)(4/9) obtenida mediante aféresis del donante (si persistencia de DSA clase I y/o presencia de DSA clase II). Se realizaron determinaciones seriadas de DSA y de su capacidad de fijación del complemento (C1q) en cada una de las fases del protocolo (método Luminex), así como en el post-TPH.

Resultados: 8 pacientes presentaron respuesta favorable a la desensibilización (88,8%): 3 casos (37,5%) con la desaparición total de los DSA y negativización del C1q, y 5 casos con un descenso significativo de los niveles DSA (MFI < 2.500), así como negativización del C1q. Una paciente desarrolló una respuesta desfavorable, con persistencia de DSA (clase I y clase II), siendo éxitus en el día +20 sin evidencia de injerto, por complicaciones infecciosas. Una segunda paciente con respuesta favorable a la desensibilización fallece el día +28 sin evidencia de injerto por complicación precoz post-TPH.

Conclusiones: La presencia de DSA en el receptor tiene gran importancia en la selección del donante en el TPH no idéntico, que obliga a la búsqueda de un donante alternativo carente del antígeno. En nuestra serie, en 9 pacientes (10,80%) -100% mujeres-, no se encontró donante compatible. La respuesta a los protocolos de desensibilización es una alternativa, que conlleva una mayor complejidad. Nuestra experiencia, limitada por el reducido nº de enfermos, es favorable en 8 de los 9 pacientes. Dos pacientes (22%) fallecen por complicaciones precoces del trasplante.

CO-015

RESULTADOS Y SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA ADOPTIVA POST-TRASPLANTE CON LINFOCITOS DE MEMORIA CD45RO+ A ALTAS DOSIS

Gasior Kabat Mercedes¹, Triplett Brandon², Bueno David¹, De Paz Raquel¹, Sisinni Luisa¹, Martínez Tobar Lucía¹, Marcos Antonio¹, Romero Ana Belén¹, Jimenez Yuste Victor¹, Pérez Martínez Antonio¹

¹Hospital Universitario La Paz; ²St. Jude Children's Research Hospital

Introducción: Las infusiones de linfocitos de donante (ILD) constituyen una estrategia habitual para revertir quimerismo mixto, acelerar

recuperación inmune y evitar recaída tras trasplante de progenitores hematopoyético (TPH). Sin embargo, las ILD convencionales no están exentas de riesgos, en ocasiones mortales al inducir enfermedad injerto contra receptor (EICR). La infusión de linfocitos manipulados mediante purgado de la población CD45RA+, subpoblación que origina en mayor medida EICR, preservando la población CD45RO+, que preserva la memoria frente a patógenos, con bajo riesgo de inducir EICR, constituye una estrategia a explorar. En nuestro estudio describimos nuestra experiencia con ILD manipuladas, purgadas en CD45RA+, en diferentes situaciones post-TPH.

Métodos: Se recogieron 241 ILD de LT CD45RO+ post-TPH realizadas en 48 pacientes del Hospital Universitario La Paz (Madrid) y en 13 pacientes del St Jude Children's Research Hospital (Memphis, EEUU). Las ILD se infundieron según estas indicaciones: quimerismo mixto (QM) (21.6%), infecciones oportunistas graves (12.5%), reactivación CMV (9.5%), recaída leucémica (10.4%), linfopenia persistente (10.4%), Síndrome linfoproliferativo post-TPH (SLPT) (1.2%) y fallo de injerto (0.4%). Un 34% de ILD se infundieron de manera profiláctica días +30, +60 y +90 post-TPH y pacientes con alto riesgo de recaída.

Resultados: Se analizaron 241 infusiones realizadas en 61 pacientes. La mediana de edad fue 9 años (1-20). Las características de pacientes, donantes y TPH se reflejan en Tabla 1.

Tabla 1.

Pacientes (n=61)	Hospital Universitario La Paz (Madrid, Spain) (n=48)	St Jude Children's Research Hospital (Memphis, US) (n=13)
Edad (mediana años (rango))	11 (1-20)	5 (1-17)
Enfermedad		
LLA	24	2
LMA	10	9
SMD	3	1
No maligna	10	1
otra	1	0
Status al TPH		
RC1	13	3
RC2	16	3
RC3	3	1
=RC4	1	0
EMR+	2	4
Progresión	0	0
NA	13	2
Donante		
Alogénico	21	1
Donante emparentado	8	1
Donante no emparentado	9	0
Donante no emparentado mismatch	4	0
Haploidéntico	27	12
Trasplante		
Manipulación ex vivo		
Purgado CD45RA+	31	12
Purgado TCRαβ+	11	0
Selección CD34+	0	1
No manipulado	6	0
Fuente celular		
Médula ósea	1	1
Sangre periférica	47	12

Los pacientes recibieron una mediana de 3 ILD (1-13) con una mediana de 1,35x10⁷/Kg (rango 4,8x10⁴/Kg-2x10⁸/Kg) de CD45RO+, 8,96x10⁶/Kg (4,8x10⁴/Kg-1,09x10⁸/Kg) de CD3+CD45RO+ y 3,81x10⁸/Kg (0-2,6x10⁵/Kg) de CD3+CD45RA+. Las ILD se infundieron tras una mediana de 111 (14-938) días postrasplante y las ILD profilácticas tras una mediana de 78 (14-938) días. Todas las infusiones fueron bien toleradas. Tras la ILD, se observó EICR *de novo* en 4,15% de los casos (n=10), en 6 (2,5%) casos fue EICR cutáneo grado I, en 3 (1,2%) grado 2 cutáneo y en 1 caso grado 4 (0,4%). Las ILD terapéuticas lograron mejoría clínica del cuadro infeccioso en 10% de los casos, disminuyendo, la carga viral de CMV (p=0.06), e impactando en la recuperación linfocitaria, (p=0.063). En 30,8% de ILD indicadas por QM se alcanzó quimerismo completo del donante. Las ILD no han revertido situaciones de fallo de injerto, SLPT y recaída, aunque son muy pocos casos para elaborar conclusiones. La supervivencia global (SG) a dos años y medio fue 60% (95% CI 52-68) y supervivencia libre de evento

(SLE) 40% (95% CI 51-65), impactando el tipo donante, HLA idéntico vs haploidéntico (HLA idéntico 90% (CI95% 83-96) vs donante haploidéntico 45% (CI95% 39-56) (p=0.005). Sin embargo, cuando la administración fue profiláctica la SG fue 90% (CI95% 81-99), y para pacientes que recibieron ILD no profiláctica la SG fue 45% (CI95% 39-56) (p=0.005) independientemente Del tipo de donante (Figura 1).

Conclusiones. Estos datos sugieren que la administración de ILD manipuladas es factible, segura, con muy bajo riesgo de EICR grave, acelerando la RI. Además, la administración profiláctica de ILD en TPH haploidéntico consigue optimizar la SG con resultados similares a los del TPH HLA idéntico.

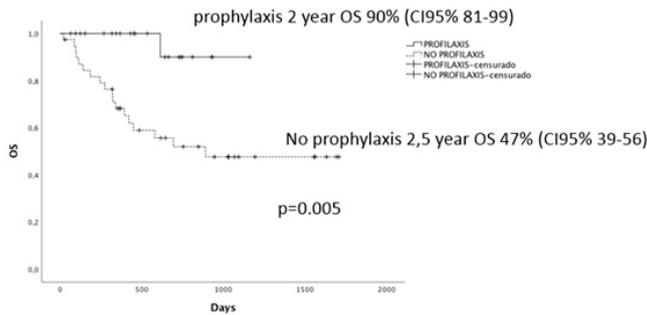


Figura 1. Supervivencia global a los 2,5 años en pacientes que recibieron ILD profiláctica y no profiláctica.

CO-016

RESULTADOS DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO HLA IDÉNTICO CON CICLOFOSFAMIDA POST-TRASPLANTE VERSUS TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: EXPERIENCIA DEL GRUPO ESPAÑOL DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO (GETH)

Bailén Almorox Rebeca¹, Pascual Cascón María Jesús², Guerreiro Manuel³, López Corral Lucía⁴, China Anabelle⁵, Bermúdez Arancha⁶, Sampol Antonia⁷, Heras Inmaculada⁸, García Torres Estefanía⁹, Torres Melissa¹⁰, Rifón Roca José¹¹, Herruzo Beatriz², Sanz Jaime³, Fonseca Marta¹², Herrera Pilar¹³, Colorado Mercedes¹⁴, Bento Leyre⁷, López Godino Oriona¹⁵, Martín Calvo Carmen⁹, Schwartz Juana¹¹, Oarbeascoa Gillen¹, Díez Martín José Luis¹, Kwon Mi¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; ²Hospital Regional de Málaga, Málaga; ³Hospital Universitario La Fe, Valencia; ⁴Hospital Clínico de Salamanca; ⁵Hospital Ramón y Cajal, Madrid; ⁶Hospital Marqués de Valdecilla, Santander; ⁷Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca; ⁸Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia; ⁹Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; ¹⁰Hospital Universitario Doctor Negrín, Gran Canaria; ¹¹Clínica Universidad de Navarra, Pamplona; ¹²Hospital Clínico de Salamanca, Salamanca; ¹³Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; ¹⁴Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; ¹⁵Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia

Introducción: Las dosis altas de ciclofosfamida postrasplante (CYPT) previenen de forma efectiva la enfermedad injerto contra receptor (EICR) en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) haploidéntico, siendo una estrategia factible en TPH de donante HLA idéntico. Sin embargo, el impacto del donante HLA idéntico vs haplo utilizando CYPT como profilaxis está menos explorado.

Pacientes y métodos: Incluimos en este estudio retrospectivo a pacientes adultos que recibieron un primer TPH alogénico en leucemia mieloide aguda (LMA) con CYPT como profilaxis reportados al registro del GETH. Se identificaron n=130 TPH haploidénticos entre 2013 y 2018 (seguimiento mediano 62.5 meses) y n=99 HLA idénticos entre 2013 y 2019 (61 donantes no emparentados (DNE) y 38 hermanos, seguimiento mediano 27 meses). La última actualización se realizó en marzo de 2021.

Resultados: Las características de los pacientes se detallan en la Tabla 1. La mediana de edad en el grupo de idénticos vs haplo fue de 50 y 51 años respectivamente (p=0.976). El HCT/CI score ajustado por edad fue de 0-2 en el 61% de los TPH idénticos y 56% de los haplo (p=0.442). El grupo de haplo incluyó más pacientes con TPH autólogo previo (2% vs 11%, p=0.01), más pacientes con enfermedad al TPH

(5%vs.20%, p=0.001) y más pacientes con DRI alto/muy alto (32%vs.67%, p=0.000). La fuente fue sangre periférica (SP) en la mayor parte de los pacientes en ambos grupos (88% y 89%). La mayoría recibió acondicionamiento mieloablativo (64%vs 55%). Todos los pacientes del grupo de haplo recibieron CYPT los días +3 y +4 seguido de inhibidor de la calcineurina (ICN) y MMF desde el +5. De los idénticos, un 37% recibieron este mismo esquema, un 33% PTCY sólo con ICN y un 30% PTCY con sirolimus y MMF (todos ellos DNE). Ningún paciente recibió ATG. La incidencia acumulada de prendimiento de neutrófilos fue del 96% en ambos grupos a 28 días, con una mediana de 16 y 17 días respectivamente (p=0.948). La supervivencia global (SG) a 2 años fue del 72% en los idénticos y 62% en los haplo (p=0.07); la supervivencia libre de evento (SLE) a 2 años fue del 70% vs 54% (p=0.055) y el endpoint combinado de supervivencia libre de evento y recaída a 2 años fue del 48% y 46% (p=0.506) respectivamente. El análisis multivariable solo identificó la edad y el estado de la enfermedad al TPH como factores predictores de SG y el estado de la enfermedad para SLE, siendo el donante idéntico vs haplo no significativo. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia acumulada de recaída (19% vs 25% a 2 años, p=0.13) ni en la mortalidad tóxica (14% vs 19%, p=0.145). La incidencia acumulada de EICR agudo II-IV fue menor en el grupo de idéntico (14%vs.47%, p=0.000), con una tendencia a menor EICRa III-IV (4%vs.9%, p=0.14). La incidencia acumulada de EICR crónico y crónico moderado-severo a 2 años fue similar en ambos grupos (42% vs 33% (p=0.051) y 22%vs.19% (p=0.28), respectivamente).

Endpoint combinado de supervivencia libre de evento y recaída (GRFS) a 2 años

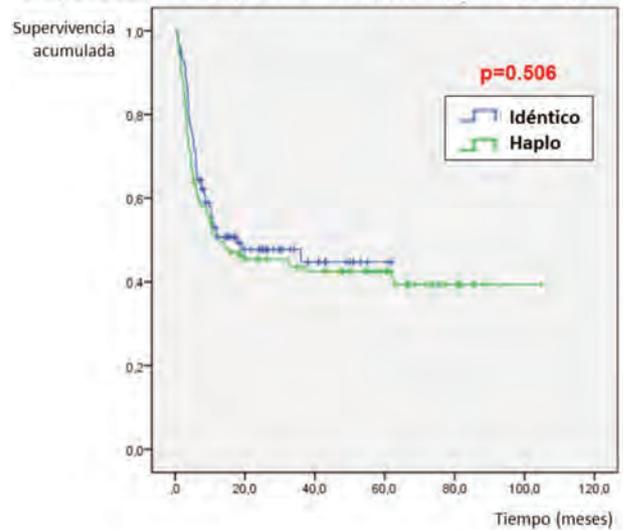


Figura 1.

Incidencia acumulada de enfermedad injerto contra receptor aguda (EICR) grados II-IV

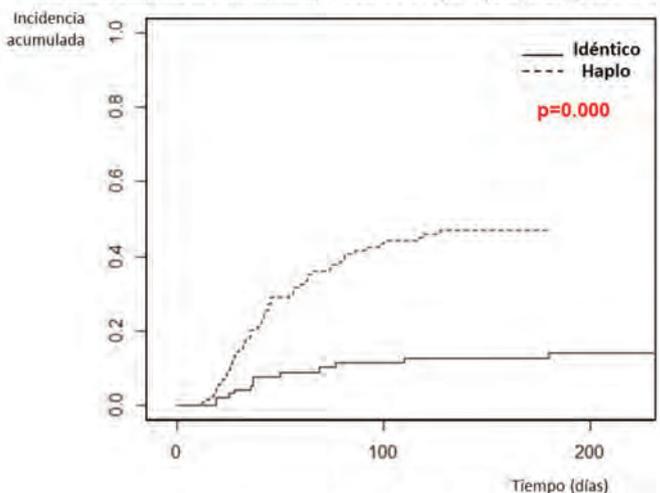


Figura 2.

Conclusiones: En nuestra experiencia multicéntrica retrospectiva, la CYPT como profilaxis de la EICR en el TPH HLA idéntico y haplo en LMA, utilizando mayoritariamente sangre periférica, previene de forma efectiva la EICR y ofrece tasas de recaída, MRT y supervivencia similares con los distintos donantes. El pobre control de la enfermedad al TPH fue el único factor relacionado con una peor SG y SLE. Son necesarios estudios prospectivos para confirmar estos resultados.

Conflicto de intereses: Los autores no declaran conflicto de interés relevante para el presente estudio.

Tabla 1. Características basales de los pacientes y complicaciones post-TPH.

	Idénticos N=99	Haplo N=130	p
Edad, mediana (rango)	50 (18-72)	51 (16-75)	0.976
Género, varón (%)	53 (53)	77 (59)	0.442
TPH autólogo previo, N (%)	2 (2)	14 (11)	0.010
Disease Risk Index, N (%):			0.000
Bajo	7 (7)	4 (3)	
Intermedio	60 (61)	39 (30)	
Alto/muy alto	32 (32)	87 (67)	
Situación pre-TPH, N(%)			0.001
Respuesta completa	94 (95)	104 (80)	
Enfermedad activa	5 (5)	26 (20)	
HCT-CI ajustado a edad, N(%)			0.795
0	17 (17)	18 (14)	
1-2	43 (44)	54 (42)	
≥ 3	39 (39)	58 (44)	
Donante mujer/receptor varón (%)	12 (12)	32 (25)	0.017
Estatus CMV IgG, N(%)			0.615
Donante +, receptor -	9 (9)	18 (14)	
Donante -, receptor +	23 (23)	20 (15)	
Iso-CMV	67 (68)	92 (71)	
Fuente de progenitores, N (%):			0.102
Médula ósea	12 (12)	14 (11)	
Sangre periférica	87 (88)	116 (89)	
CD34+ x10 ⁹ /kg, mediana (rango)	5.2 (2-14)	5.5 (2.7-11.4)	0.729
Acondicionamiento, N (%)			0.170
Mieloablativo	63 (64)	71 (55)	
Intensidad reducida	36 (36)	59 (45)	
Profilaxis EICR, N (%)			NA
PTCy +3, +4, ICN/MMF	36 (37)		
PTCy +3, +4, ICN	33 (33)	130 (100)	
PTCy +3, +4, sirolimus/MMF	30 (30)		

CO-017

ENSAYO CLÍNICO FASE II MULTICÉNTRICO (EMN-ALLORIC 2010) DE TRASPLANTE ALOGÉNICO SEGUIDO DE MANTENIMIENTO CON BORTEZOMIB Y LENALIDOMIDA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE ALTO RIESGO

Reinoso Segura M¹, Caballero-Velázquez T¹, Martín Sánchez J¹, Herrera P², Patriarca F³, Bruno B⁴, Einsele H⁵, Nahi H⁶, López Corral L⁷, Granell M⁸, Reguera JL¹, Pérez-Simón JA⁹

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina. Universidad de Sevilla. Sevilla.; ²Hospital Ramón y Cajal. Madrid; ³Azienda Ospedaliera Universitaria. Udine; ⁴AOU Città della Salute e della Scienza. Torino; ⁵Medizinische Klinik und Poliklinik II University Hospital. Würzburg; ⁶Karolinska University Hospital. Huddinge; ⁷Hospital Clínico Universitario. Salamanca; ⁸Hospital Sant Pau. Barcelona; ⁹Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina. Universidad de Sevilla. Sevilla. Grupo Español de Trasplante Hematopoyético. European Bone Marrow Transplantation. European Myeloma Network

Los acondicionamientos de intensidad reducida (AIR) y algunas estrategias de inmunosupresión han reducido la morbimortalidad post-trasplante, pero la recaída es la principal causa de muerte tras trasplante alogénico en pacientes con mieloma múltiple. Son por tanto necesarias nuevas estrategias terapéuticas que permitan optimizar los resultados del aloTPH en pacientes con MM de alto riesgo en los que el trasplante puede ser la única opción curativa.

Métodos: Ensayo clínico fase II, multicéntrico, internacional, de aloTPH con AIR intensificado con bortezomib (Bz) seguido de mantenimiento con Bz y lenalidomida (Len) en pacientes con MM de alto riesgo. El acondicionamiento incluyó Bz 1.3 mg/m² iv (-9 y -2); fludarabina 30 mg/m² iv en los días -6 a -4 y melfalán 140 mg/m² iv en d -3. Para la profilaxis de enfermedad injerto contra huésped (EICH) se empleó Bz 1,3 mg/m² iv en d +1, +4 y +7 más metotrexato 15 mg/m² en d

+1 y +10 mg/m² en d +3, +6 y +11 y tacrolimus. Como terapia de mantenimiento, todos los pacientes recibieron Bz 1,3 mg/m² iv en d 1, 8 y 15 en ciclos de 28 días a partir de d +70 posttrasplante. En función de la respuesta en d +100, los pacientes recibieron seis ciclos de Bz (1,3 mg/m² iv en d 1, 8, 15) cada 56 días (si respuesta completa (RC) o near RC) o cuatro ciclos de Bz (1,3 mg/m² iv en d 1, 8, 15), Len (15 mg en los días 1 a 21) y dexametasona 10 mg (d 1 a 4 y 8 a 11) seguido por el mismo régimen de tratamiento especificado para los pacientes en CR. Len se inició el día +180 (5 mg/d hasta recaída o toxicidad en todos los pacientes. Diversas subpoblaciones del sistema inmune fueron evaluadas en muestras de sangre periférica en una cohorte de pacientes en los días +100, +180, +270, y +365.

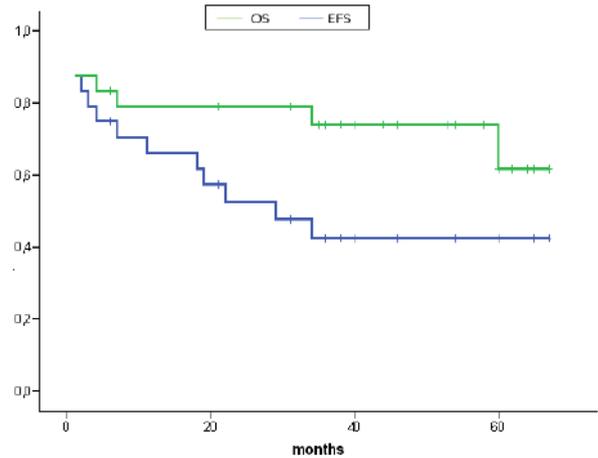


Figura 1. Supervivencia libre de evento (EFS) y supervivencia global (OS).

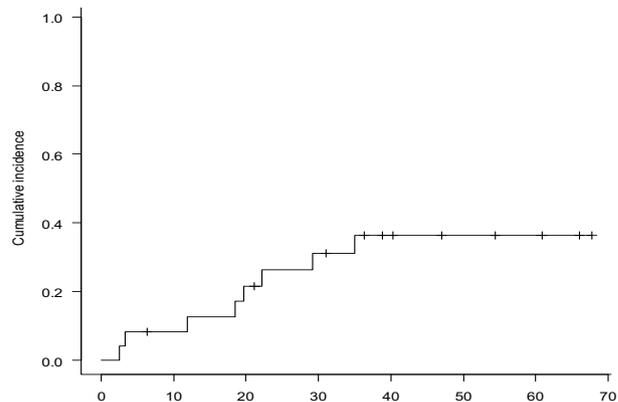


Figura 2. Incidencia acumulada de recaída.

Resultados: Fueron incluidos 24 pacientes. 87% había recibido trasplante autólogo previo. La mediana de líneas de tratamiento previas fue de 2 (1-5). El d +100 post-aloTPH 12 (50%) estaban en RC y 2 (8%) habían recaído. Con una mediana de seguimiento de 39 meses (1-67) 7 pacientes habían fallecido (5 debido a EICH aguda y 2 por progresión) y 8 pacientes recayeron, siendo la incidencia acumulada (IA) de recaída de 28.5% (IC 95%: 11.1%-48.9%) a 2 años. La incidencia acumulada (IA) de EICHa fue de 39% (IC 95% 15.5%-56.1%) para grados 2-4 y de 21.7% (IC 95%: 7.7%-40.4%) para grados 3-4. La MRT fue de 21.1% (IC 95% 7.4-39.4) a 2 años. La mediana de supervivencia libre de evento fue de 29 meses (IC 95% 8.1%- 49.8%) (no alcanzada para pacientes con al menos muy buena respuesta parcial en d 100), y del 52.6% (IC 95% 30.7%-70.4%) a 2 años. La mediana de supervivencia global (SG) no se ha alcanzado y la SG a 2 años fue de 78.9% (95% CI 56.5%-90.6%). 20 pacientes fueron evaluados durante la terapia de mantenimiento; 15 (62.5%) suspendieron el tratamiento previo a progresión, 9 debido a EICH.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	N=24 (%)
Edad (mediana / rango)	48 (27-69)
Tipo de Mieloma	
IgG	10 (42)
IgA	7 (29)
IgD	0 (0)
Bence Jones	6 (25)
NE	1 (4)
Líneas de tratamiento previas	
N (mediana / rango)	2 (1-5)
1	2 (8)
2	11 (46)
≥ 3	11 (46)
Previo IP	24 (100)
Previo IMId	24 (100)
Trasplante autólogo (sí/no)	21/3 (87/13)
Enfermedad extramedular (sí/no)	6/18 (25/75)
Citogenética	
Alto riesgo:	4 (17)
Del 17p, t(4;14) or t(14;16)	
Riesgo estándar:	15 (62)
NE	5 (25)

Conclusiones: El empleo de nuevos fármacos en el contexto de aloTPH podría optimizar los resultados del mismo. La terapia de mantenimiento post-aloTPH permite reducir la IA de recaída, aunque la toxicidad del tratamiento limita su empleo prolongado.

Financiación: Celgene, Janssen.

Conflicto de intereses: No conflicto de intereses.

CO-018

ANÁLISIS RETROSPECTIVO DEL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO PEDIÁTRICO EN ESPAÑA 1999-2016

Ochoa-Fernández B¹, Galán-Gómez V¹, Pascual A², Gonzalez-Vicent M³, Alonso L⁴, Badell I⁵, Fernández Navarro JM⁶, Regueiro A⁷, Plaza M⁸, Pérez Hurtado JM⁹, Benito A¹⁰, Beléndez C¹¹, Fuster JL¹², Bueno D¹, Mozo Y¹, Marsal J¹³, Sisinni L¹, Díaz de Heredia C⁴, Díaz MA³, Pérez-Martínez A¹

¹Hemato-Oncología pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid España; ²Hemato-Oncología pediátrica, Hospital Carlos Haya, Málaga, España; ³Hemato-Oncología pediátrica, Hospital Niño Jesús, Madrid, España; ⁴Hemato-Oncología pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España; ⁵Hemato-Oncología pediátrica, Hospital Santa Creu I Sant Pau, Barcelona, España; ⁶Hemato-Oncología pediátrica, Hospital La Fe, Valencia, España; ⁷Hemato-Oncología pediátrica, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España; ⁸Hemato-Oncología pediátrica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España; ⁹Hemato-Oncología pediátrica, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España; ¹⁰Hemato-Oncología pediátrica, Hospital de Salamanca, Salamanca, España; ¹¹Hemato-Oncología pediátrica,

Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España; ¹²Hemato-Oncología pediátrica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.; ¹³Hemato-Oncología pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España.

Introducción: El trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos (haplo-TPH) constituye el tipo de trasplante más frecuente en nuestro medio en los últimos años. La disponibilidad inmediata del donante, el compromiso y vinculación con el proceso, la accesibilidad inmediata al donante para terapias celulares postrasplante, el ahorro de costos relacionados con la búsqueda de donantes no familiares y la mejora progresiva en los resultados han favorecido su implementación y universalización.

Métodos: Estudio retrospectivo y multicéntrico que refleja la experiencia pediátrica del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH) tras dos décadas de desarrollo del haplo-TPH. Se analizó una cohorte de pacientes menores de 18 años diagnosticados de enfermedades hemato-oncológicas entre 1999 y 2016. El objetivo fue estudiar los resultados mediante la comparación de grupos diagnosticados con enfermedades malignas (EM) y no malignas (ENM).

Resultados: Se incluyeron 227 pacientes de 12 centros nacionales, para un total de 232 trasplantes, 86.6% en pacientes con EM y 13.36% ENM. En cuanto a manipulación del injerto en 78.9% se utilizaron plataformas de depleción *ex vivo* de células T (TCD) y en 21.1% se utilizó ciclofosfamida postrasplante (PTCy). La mediana de edad y peso fue menor en la cohorte de ENM en comparación con las EM 2,1 vs 8,6 años, (p = 0,001), y 13 vs 30 kg, (p = 0,032). La distribución de donantes fue diferente EM y ENM, madre 56.7 vs 41.9%, padre 35.8 vs 45.2%, hermana 5 vs 0%, hermano 2.5 vs 3.2%, tíos 0 vs 3.2%, abuelos 0 vs 3.2%, (p=0.001). El número de células CD34+ fue mayor en el injerto en ENM (10 x 10⁶/kg frente a x 10⁶/kg, p = 0,004). A pesar de lo cual se observó un mayor porcentaje de fallo del injerto en las ENM frente a las EM, (32% vs 15,6%, p = 0,029). No hubo diferencias significativas entre EM y ENM en EICR aguda (48.7 vs 31%, p=0074) o crónica (24.2 vs 10.3%, p=0.094) y tampoco por gravedad de la misma. La EICR total (aguda y crónica) fue significativamente mayor en los EM 51% frente a 31% en ENM (p = 0,016). La supervivencia global a cinco años fue del 48,5% (±3,9%), sin diferencias al comparar EM y ENM. En EM el principal problema fue la recaída de la enfermedad de base (24.14%) impactando la selección del donante en función de su haplotipo KIR, y el estadio de la enfermedad. En las ENM el principal problema fue el fallo de injerto (20%).

Conclusiones: Este estudio muestra la experiencia de haplo-TPH en los centros españoles en EM y ENM. Constituye una de las series pediátricas más grandes reportadas hasta la fecha. Existen dos plataformas diferentes utilizadas *ex vivo* TCD y PTCy, siendo en población pediátrica mayoritaria la primera. A día de hoy no hay diferencias en la supervivencia global entre ambas plataformas ni entre la indicación de la enfermedad. Creemos que la concentración en centros de referencia permitirá mejorar los resultados de este tipo de trasplante, especialmente en las ENM en donde lo infrecuente de estos trastornos dificulta la adquisición de experiencia, así como el desarrollo de ensayos clínicos multicéntricos que traten de responder a las limitaciones observadas en los estudios retrospectivos como el que presentamos.

CO-019

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN NIÑOS CON ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA. LA EXPERIENCIA ESPAÑOLA

Alonso Garcia Laura¹, Bueno Sánchez David², Fernández Navarro Jose Maria³, Regueiro Garcia Alexandra⁴, Blanquer Blanquer Miguel⁵, Benitez Carabante Maria Isabel¹, Mozo del Castillo Yasmina², Fuster Soler Jose Luis⁵, Uria Oficialdegui Maria Luz¹, Sisinni Luisa², Castilla Hernandez Eva¹, Perez Martinez Antonio⁶, Diaz de Heredia Rubio Cristina

¹Servicio de hematología y oncología pediátricas. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona; ²Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, H. U. La Paz, Madrid; ³HUIP La Fe. Valencia; ⁴Hospital Clínico Universitario de Santiago; ⁵Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). Murcia; ⁶Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, H. U. La Paz, Madrid Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Introducción: La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una

inmunodeficiencia primaria caracterizada por infecciones recurrentes, inflamación y formación de granulomas. Es heterogénea genéticamente y se traduce en defectos en el complejo NADPH oxidasa. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) es el único tratamiento curativo disponible en la actualidad. Históricamente se indicaba en pacientes con manifestaciones recurrentes o significativas de la enfermedad. En la actualidad, con el mayor conocimiento de la historia natural de la EGC y las mejoras en el proceso de TPH el nº de TPH está aumentando. El objetivo de este estudio es conocer la situación en nuestro país en cuanto a número de pacientes trasplantados y sus resultados.

Métodos: Revisión retrospectiva de los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica que han recibido un TPH entre los años 2012 y 2020.

Resultados: Treinta pacientes recibieron un TPH. La edad mediana al diagnóstico de la enfermedad fue de 1,23 años (1mes-9 años). Todos habían tenido complicaciones inflamatorias o infecciosas preTPH y dos de ellos tenían secuelas pulmonares. La edad de mediana al trasplante fue 6,9 años (0.6-12.7). El acondicionamiento se basó en busulfán en 22 pacientes y en treosulfán en 8. Además recibieron seroterapia con ATG o alemtuzumab. Los donantes fueron hermanos idénticos en 8 y DNE en 22 casos. De los DNE, 13 fueron 10/10 y 9 9/10. La fuente de progenitores fue la médula ósea en 24 y la sangre periférica en 6. Cuatro pacientes recibieron productos manipulados; 2depleción CD19/TCRab, 1 depleción CD45 Ra y 1 depleción parcial de linfocitos. Evolución postTPH: 8 pacientes (26%) presentaron fallo de implante, 2 primario y 6 secundario. De éstos, 7 recibieron un segundo TPH y 1 está en proceso de retrasplante. Cinco de los 7 pacientes implantaron tras un segundo TPH y 2 precisaron un tercero. EICR agudo \geq grado 2 se diagnosticó en 11 pacientes (37%) y EICR crónico leve en 2 pacientes, moderado en 1 y grave en 1. Dos de los pacientes con fallo de implante presentaron aspergilosis pulmonar. Ninguno de los pacientes que implantó presentó reactivación de infecciones previas. Seis pacientes fallecieron por MRT. Las causas de muerte fueron EICR, neumonitis, hipertensión pulmonar, aspergilosis, síndrome de obstrucción sinusoidal y hepatitis necrotizante. Veincuatro pacientes (80%) están vivos con una mediana seguimiento de 2,8 años.

Conclusión: El TPH en pacientes con EGC es un procedimiento complejo, con alto riesgo de fallo del implante. La EICR y otras complicaciones post TPH también son importantes y se asocian a elevada morbimortalidad.

CO-020

INFECCIÓN POR VIRUS HERPES SIMPLE 6 (VHS6) EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS QUE RECIBE CICLOFOSFAMIDA POST-TRASPLANTE

Gómez Hernando Marta¹, Charry España Paola¹, Jiménez Vicente Carlos¹, Arcarons Martí Jordi¹, Salas Gay Queralt¹, Rosiñol Dachs Laura¹, Martínez Muñoz Carmen¹, Fernández Avilés Francesc¹, Marcos Maeso M^a Ángeles¹, Urbano Ispizua Álvaro¹, Suárez Lledó Maria¹, Rovira Tarrats Montserrat¹

¹Hospital Clínic Barcelona

Introducción: El VHS-6 se asocia a una alta frecuencia de reactivaciones tras el trasplante alogénico (aloTPH), pero existe una gran dificultad para conocer su capacidad patogénica. El subtipo VHS-6B es el principal patógeno, causante del exantema súbito en la infancia. Tras la primoinfección, permanece latente en linfocitos T y monocitos, principalmente. En el aloTPH es la causa más frecuente de encefalitis y también puede causar retraso en el implante. La afectación de otros órganos es muy poco frecuente (hepatitis) o no está reconocida (gastrointestinal) debido, en parte, a la dificultad para realizar un diagnóstico certero, así como para descartar la integración cromosómica del VHS-6B.

Métodos: Se analizó de manera retrospectiva los casos de infección por VHS-6 en pacientes que habían recibido un aloTPH desde enero de 2017 hasta mayo de 2021 en el Hospital Clínic de Barcelona. El uso de la Ciclofosfamida post-TPH (CyPT) en la profilaxis de la EICR se ha ido extendiendo a los diferentes tipos de TPH (desde 2016 a los aloTPH de donante no emparentado; desde 2020 también a los aloTPH de hermano). Se realizó estudio mediante PCR VHS-6 en sangre ante la presencia de fiebre, rash o citopenias en el postTPH precoz; en sangre y LCR en presencia de síntomas neurológicos; y PCR en tejido, ante la presencia de síntomas en otros órganos: biopsia hepática (hepatitis) o endoscópica

(gastrointestinal), tras haber descartado otras causas (CMV, EICR).

Resultados: Se realizó estudio de infección por VHS-6 en 75 casos con sospecha clínica (88% fiebre+rash o retraso implante/citopenia; 12% afectación orgánica). Se confirmó la presencia de VHS-6 en 13 pacientes. Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 1. La mediana de aparición de la infección por VHS-6 fue a los 28 días post-TPH (rango 16-187 días). El 66,67% de los pacientes tenían carga viral (CV) detectable en sangre. El 69% de los pacientes presentaron afectación orgánica, siendo el sistema digestivo el más frecuentemente afectado (88,9%). Dos tenían afectación multiorgánica (afectación del SNC y hepática; afectación hepática y colon). La CV en tejido fue muy variable. Hubo 3 pacientes (uno con afectación orgánica) que negativizaron espontáneamente sin tratamiento. Los 10 pacientes restantes recibieron tratamiento con foscarnet (66,7%) y val/ganciclovir (33,3%). La mediana de tratamiento hasta negativización de la CV o resolución de los síntomas fue 11 días en los que presentaron reactivación en sangre y 31 días en aquellos con afectación orgánica (Tabla 2). Hubo más casos con sospecha clínica de infección por VHS-6 en los AloTPH que recibieron CyPT (38% vs 23%) lo que reflejó una incidencia superior de infección confirmada (PCR) por VHS-6 en estos pacientes (AloTPH CyPT 25% vs 0% no CyPT, p=0.19). No se detectó relación con la incidencia de EICR ni de infección por CMV.

Conclusiones: Existe un aumento de incidencia de infección por VHS-6 con afectación orgánica diferente a la encefalitis en el alo-TPH en los últimos años que podría estar en relación con el uso de la CyPT. Son necesarios más estudios para profundizar en la utilidad de las técnicas diagnósticas en el manejo de esta infección.

Tabla 1. Características generales.

CARACTERÍSTICAS GENERALES (n=237)	2017-2019	2020-2021	Total
Edad, mediana (extremos)	50 (18-69)	50 (18-70)	
Sexo	87H/82M	42H/26M	
TIPO TPH			
AloTPH n(%)	169	68	237
DE	45(27)	21 (31)	66 (28)
DNE	103(61)	40 (59)	143 (60)
HaploTPH	21(12)	7 (10)	28 (12)
PROFILAXIS EICR en aloTPH n (%)			Total
CyPT+ICN	124 (74)	65 (95)	189
Profilaxis ICN/MMF	44 (26)	3 (5)	47
Sospecha Infección por VHS-6 (CyPT, n)	39 (30)	36 (34)	75 (64)
Fiebre + Rash	23 (19)	13 (13)	36 (32)
Implante retardado/citopenia	14 (9)	16 (14)	30 (23)
Afectación orgánica	2 (2)	7 (7)	9 (9)
Infección por VHS-6 (CyPT)	2 (2)	11 (11)	13 (13)
Reactivación	0	6 (6)	6 (6)
Afectación orgánica	2 (2)	7 (7)*	9 (9)*
Incidencia global EICR n (%)	92 (54)	20 (30)	112 (45)

DNE: Donante no emparentado, DE: Donante emparentado; CyPT: ciclofosfamida

Post-trasplante; ICN: Inhibidor de calcineurina; MMF: micofenolato mofetilo,

EICR: Enfermedad Injerto contra receptor aguda

*Hay 2 pacientes que presentaron afectación orgánica y en sangre periférica.

Tabla 2. Tabla de características generales de la infección por VHS6. *4 a nivel gástrico, 3 colon y 1 intestino delgado. ** Hay 2 pacientes con afectación multiorgánica.

INFECCIÓN POR VHS6 (n=13)	
Edad, mediana (extremos)	46 (32-66)
Sexo	H 8 / M 5
Día post TPH, mediana (extremos)	28 (16-187)
Linfocitos totales, mediana (extremos)	100 (0-870)
Infección por CMV, n (%)	
Sí	1(8)
No	12 (92)
EICR concomitante, n (%)	
Sí	3 (23)
No	10 (77)
CV detectable en sangre, n (%)	
Si	10 (66,7)
No	5 (33,3)
CV inicial, media(extremos)	25.218 (1.896 – 105.913)
Afectación orgánica, n(%)	
Si	9 (69)
No	4 (31)
Órgano afecto, n (%)	
Gastrointestinal	8 (89)*
Hígado	2 (22)**
SNC	1 (11)**
CV en tejido, media(extremos)	174.202 (1.182 – 1.169.837)
Tratamiento, n (%)	
Si	10 (77)
No	3 (23)
Tipo de tratamiento, n (%)	
Foscarnet	8 (80)
Val/ganciclovir	2 (20)
Duración del tratamiento, días mediana (extremos)	
Reactivación sangre	11 (8-14)
Afectación orgánica	31 (19-35)
Evolución, n (%)	
Resolución (negativización/resolución síntomas)	12 (92)
En tratamiento	1 (8)
Mortalidad asociada a la infección VHS-6	0 (0)

*4 a nivel gástrico, 3 colon y 1 intestino delgado.

** Hay 2 pacientes con afectación multiorgánica.

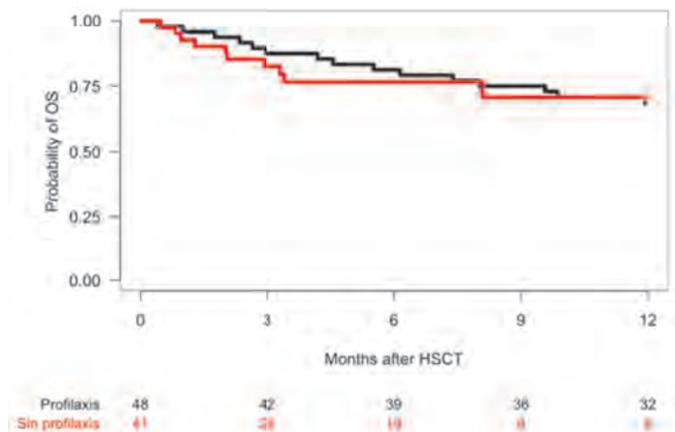
fue de respuesta completa (RC) en el 71% y 66% respectivamente. El 50% de los trasplantes del grupo 1 y el 29% del grupo 2 fueron de donante haploidéntico. Todos los pacientes de ambos grupos recibieron ciclofosfamida post aloTPH como profilaxis de la enfermedad injerto contra receptor (EICR). En el grupo 1 el 98% de los pacientes presentaron fiebre durante el ingreso con una mediana de tiempo de 2 días (bacteriemia documentada microbiológicamente en 8 pacientes) y en el grupo 2 el 100% con una mediana de 3 días (bacteriemia documentada microbiológicamente en 6 pacientes). En el grupo 1, 5 pacientes y en el grupo 2, 6 pacientes, presentaron fiebre antes del día 0. Nueve (19%) pacientes en el grupo 1 y 13 (31%) pacientes en el grupo 2, tenían estudios de colonización positivos en ingresos previos por bacterias resistentes/multi resistentes (MR).

Tabla 1. Características de los pacientes y del aloTPH.

N=89	Grupo 1 Profilaxis ATB N=48	Grupo 2 No profilaxis ATB N=41
Sexo varón, n (%)	26 (54)	24 (59)
Edad mediana años, (extremos)	56 (15-71)	47 (21-69)
Diagnóstico, n (%)		
- LAM/LAL	22 (46)	14 (34)
- SMD	7 (15)	2 (5)
- LNH	9 (19)	8 (20)
- LH	5 (10)	11 (26)
- LLC	1 (2)	2 (5)
- NMP	4 (8)	1 (3)
- Otros	0	3 (7)
Situación enfermedad pre aloTPH, n (%)		
- RC	34 (71)	27 (66)
- RP	4 (8)	6 (14)
- EE/PE	10 (21)	8 (20)
Donante/HLA, n (%)		
- Fam HLA id	11 (23)	11 (27)
- Fam HLA no id	0	2 (5)
- Haploidéntico	24 (50)	12 (29)
- DNE HLA id	11 (23)	9 (22)
- DNE HLA no id	2 (4)	7 (17)
Acondicionamiento mieloablatoivo, n (%)		
- RC	11 (23)	6 (15)
Esquema acondicionamiento, n (%)		
- TBF	35 (73)	22 (54)
- CBF	5 (10)	8 (19)
- Flu-Bu	5 (10)	9 (22)
- Secuencial	3 (7)	1 (2,5)
- Otros	0	1 (2,5)

Figura 1. Supervivencia global 12 meses grupo 1 profilaxis ATB vs grupo 2 no profilaxis ATB.

Grupo 1 (69 [57-83]) vs Grupo 2 (71 [56-90]); p= 0.807



Durante el ingreso del TPH hubieron colonizaciones positivas por bacterias resistentes/MR en 17 pacientes (35%) en el grupo 1 y 19 pacientes (46%) en el grupo 2 (p=0.29). Seis pacientes en el grupo 1 y 7 pacientes en el grupo 2 presentaron infección/colonización por *Clostri-*

CO-021

INFLUENCIA DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO CON CICLOFOSFAMIDA POST TRASPLANTE. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Fernández Pérez Beatriz¹, Ortiz Algarra Alfonso¹, Pérez Martínez Ariadna¹, Hernández Boluda Juan Carlos¹, Hernani Morales Rafael¹, Carretero Márquez Carlos¹, Piñana Sánchez Jose Luis¹, Calabuig Muñoz Marisa¹, Solano Vercet Carlos¹

¹Hospital Clínico Universitario De Valencia

Introducción: La profilaxis antibiótica (ATB) durante la fase de neutropenia en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) continúa siendo un tema controvertido. La profilaxis con quinolonas ha demostrado su eficacia al reducir la incidencia de sepsis por gramnegativos durante la neutropenia sin ningún cambio significativo en la mortalidad.

Material y métodos: Se analizaron retrospectivamente 89 pacientes sometidos a un aloTPH consecutivamente desde enero/2018 a febrero/2021. El grupo 1 (n=48) recibieron profilaxis con quinolonas desde el día +1 hasta el primer episodio febril y el grupo 2 (n=41) no recibieron profilaxis antibiótica. Las características del trasplante se detallan en la Tabla 1.

Resultados: En el grupo 1 el 54% fueron varones con una mediana de edad 56 años (15-71) y en el grupo 2 el 59% con una mediana de edad 47 años (21-69). La patología de base más frecuente fue la LAM/LAL en el 46% y 34% respectivamente y la situación pre aloTPH

dium Difficile (p=0.54). La profilaxis ATB se mantuvo con una mediana de tiempo desde el trasplante de 2 días (-7 – 18) debido al inicio de tratamiento empírico ante la aparición de fiebre desde el aloTPH con una mediana de tiempo de 2 días (-7 – 18). 38 pacientes en el grupo 1 y 32 pacientes en el grupo 2 presentaron un segundo episodio febril durante el ingreso del aloTPH (p= 0.92). Con una mediana de seguimiento de 14 meses, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en las complicaciones inmediatas post aloTPH ni en términos de supervivencia entre ambos grupos (Tabla 2 y Figura 1).

Tabla 2. Complicaciones.

N=89	Grupo 1 Profilaxis ATB N=48	Grupo 2 No profilaxis ATB N=41	p
Primer episodio febril, n (%)	47 (98)	41 (100)	0.35
Tiempo desde TPH, días*	2 (-7 – 14)	3 (-3 – 12)	0.79
Duración fiebre, días*	3 (1-23)	3 (1-33)	0.79
Clasificación de la fiebre, n (%)			0.61
- Documentada microbiológicamente	9 (19)	9 (22)	
- Infección Clínica	16 (34)	10 (24)	
- Fiebre no infecciosa	22 (47)	22 (54)	
Mucositis, n (%)	38 (79)	29 (71)	0.35
Grado 3-4 OMS, n (%)	15 (40)	15 (52)	
Duración ingreso TPH, días*	33 (21-57)	33 (25-80)	0.72
Reingreso, n (%)	33 (69)	23 (56)	0.094
Fiebre reingreso, n (%)	27 (82)	20 (87)	0.6
EICR aguda II-IV, 100d IA (%) (I.C. 95%)	27 [15-40]	27 [13-40]	0.97
- Grado III-IV, 100d IA (%) (I.C. 95%)	8 [1-16]	10 [1-19]	0.81
Recaída, 12m IA (%) (I.C. 95%)	10 [2-19]	23 [6-39]	0.19
MRT, 12m IA (%) (I.C. 95%)	25 [13-37]	21 [8-33]	0.96

* Mediana (rango). EICR: Enfermedad injerto contra receptor, MRT: mortalidad relacionada con el procedimiento, IA: incidencia acumulada, I.C.: intervalo de confianza

Conclusiones: En el contexto del aloTPH con ciclofosfamida post trasplante, independientemente del donante, la aparición de la fiebre en el momento inmediato después del TPH es un fenómeno muy frecuente, con o sin profilaxis antibiótica. En este escenario la profilaxis antibiótica con quinolonas no parece aportar ningún beneficio. Se necesitan más estudios para confirmar estos resultados, así como, definir el momento adecuado de inicio del tratamiento ATB empírico puesto que en este estudio, el primer episodio febril se cataloga como fiebre no infecciosa aproximadamente en el 50% de los casos.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

CO-022

RELACION ENTRE LA ANTIBIOTERAPIA ANAEROBICIDA, LA INFECCION POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE Y EL DESARROLLO Y GRADO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR AGUDA DIGESTIVA EN NUESTRO CENTRO

Borrero Borrego Asuncion¹, Gonzalez Pinedo Leslie¹, Torres Ochando Melissa Karina¹, Strigkos George¹, Borrero Borrego Maria Teresa¹, Lopez Rodriguez Juan Francisco¹, Morales Curbelo Alejandro¹, Cabezas De La Cruz Marcos¹, Fernandez-Caldas Paula¹, De La Nuez Haridian¹, Acosta Fleitas Cynthia¹, Guerra Luisa¹, Perera Alvarez Maria Del Mar¹
¹Hugcdn

Introducción: La enfermedad injerto contra receptor (EICR) digestiva es una complicación frecuente y grave del Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH). El daño en la mucosa intestinal y el uso de antibioterapia de amplio espectro anaerobica anticlostridial se proponen como factores favorecedores de esta complicación.

Material y Métodos: Analizamos una cohorte retrospectiva de pacientes sometidos Alo-TPH en nuestro centro desde Enero/2019 a Marzo/2021, evaluando la asociación entre la antibioterapia de espectro anaerobica, desarrollo y grado de mucositis y la infección por clostridium difficile con la EICR digestiva. Para una mejor selección de la terapia empírica se realizaron exudados rectales de vigilancia al ingreso y de forma semanal. Los criterios utilizados para la descripción y gradación de la EICR digestiva fueron: los MAGIC consortium, NIH y Gluksberg modificado.

Resultados: Se estudiaron 71 pacientes, 55% -45% , edad media 47 años (16-73). 46 afectos de Leucemias agudas, 12 síndromes linfoproliferativos y 12 otras patologías. 40 pacientes (56.3%) recibieron un TPH

haplo, 12 (16.9%) HLA idéntico, 17 (23.9%) DnE y 2 pacientes mismacht 9/10. El 57.7% recibió un régimen de acondicionamientos ablativo y el 42.3% intensidad reducida. La profilaxis de EICR estándar fue Ciclofosfamida a Altas Dosis los días +3/+4 seguida de anticalcineúrico y Micofenolato mofetil a partir del día +5 en el 70.4% (66/71) de pacientes. El 100% de los pacientes recibió quinolonas como profilaxis antibiótica desde el día -1. Se realizaron exudados rectales al ingreso en 64 pacientes (90%), siendo negativos 47 (73.4%), y los 13 restantes colonizados por bacterias MR: BLEE + en 10 (15.6%) y Carbenemasas en 3 (4.7%). La mayoría de los pacientes presentó al menos un episodio de neutropenia febril (94.3%) utilizándose como terapia empírica cefepime en el 52.2% y un anaerobica (piperacilina-tazobactam, meropenem o ceftazidima avibactam) en el 47.7%. 19 pacientes (26.7%) desarrollaron EICRa digestiva, siendo 14 (73.7%) grado 1-2 y 5 (26.3%) grado 3-4, habiendo recibido un anaerobica previo el 31.6%. 61 pacientes desarrollaron mucositis (33 MAC y 28 RIC) de los cuales 29 (47.5%) fueron grado 3-4 (22 MAC y 7 RIC). 13 (18.3%) pacientes presentaron infección por clostridium de los cuales 6 habían recibido tratamiento anaerobica previo sin relacion significativa entre ambos. Encontramos una relación significativa (p 0,018) entre la infección por C. difficile y el desarrollo de EICR digestivo (Tabla 1), observando una prevalencia mayor en los grados 3-4, 40% (2/5) frente al 28.5% (4/14) en los grados 1-2.

Tabla 1.

	CLOSTRIDIUM		Total
	No	Si	
EICR	45	7	52
DIGESTIVO	13	6	19
Total	58	13	71

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6,172 ^a	1	,013		
Continuity Correction ^b	4,650	1	,031		
Likelihood Ratio	5,803	1	,016		
Fisher's Exact Test				,021	,018
Linear-by-Linear Association	6,085	1	,014		
N of Valid Cases	71				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,21.

b. Computed only for a 2x2 table

Conclusiones: A pesar de la evidencia científica, en nuestra serie no observamos una relación entre el uso de anaerobicas y el desarrollo de EICR digestiva ni infección por C.Difficile, probablemente esta discordancia se deba al tamaño muestral siendo necesario ampliar la serie para confirmar estos datos. Evidenciamos una relación entre la infección por C.Difficile y el desarrollo y gravedad de la EICR digestiva (a mayor gravedad de EICR digestivo, mayor frecuencia de C.Difficile).

Los autores no tienen nada que declarar.

CO-023

NUEVOS REGÍMENES DE ACONDICIONAMIENTO NO-GENOTÓXICO PARA EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS: AT COMO PRUEBA DE CONCEPTO

Viñado Ana Cristina¹, Calvo Isabel¹, Cenzano Itziar¹, Rifón José J², Prósper Felipe³, Saez Borja¹

¹CIMA Universidad de Navarra. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA).; ²Clínica Universidad de Navarra; ³Clínica Universidad de Navarra. CIMA Universidad de Navarra. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA)

Introducción: El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) esta infrautilizado debido a la enfermedad injerto contra huésped (GVHD) y a la toxicidad de los regímenes de acondicionamiento asociados al trasplante alogénico. Las inmunodeficiencias primarias, como la derivada de las mutaciones en el gen ATM, responsable de la Ataxia

Telangiectasia (AT), cuya primera causa de mortalidad son los tumores hematológicos y las infecciones bronquiales, son curables mediante el TPH. Los avances en el campo de la terapia génica permiten la realización de TPH autólogo con células corregidas *ex vivo* en muchas de estas patologías. El trasplante autólogo elimina el riesgo a desarrollar GVHD, pero no la toxicidad asociada al acondicionamiento. Por tanto, es indispensable el desarrollo de métodos de acondicionamiento no genotóxico que permitan el acceso al trasplante de progenitores hematopoyéticos sobre todo en aquellas patologías asociadas con mutaciones implicadas en la reparación del ADN como la AT.

Métodos: Se utilizó el ratón B6.129S6-Atmtm1Awb/J que reproduce la inmunodeficiencia primaria observada en pacientes con AT. La inmunotoxina CD117-SAP se administró en dosis única y se evaluó mediante citometría de flujo su capacidad de deplecionar HSCs así como las cinéticas de injerto tras la infusión de células singénicas.

Resultados: La administración intravenosa de una dosis de la inmunotoxina CD117-SAP demostró una depleción significativa de células madre hematopoyéticas en el ratón ATM^{-/-}. No se observó pérdida de peso, citopenias ni disminución en el número de progenitores hematopoyéticos, en contraste con lo observado en ratones C57BL/6J acondicionados con dosis sub-letales de irradiación. Para comprobar la capacidad de injerto, se infundieron células de médula ósea de ratones BL6-SJL (CD45.1) en ratones ATM^{-/-} y sus controles, 48 horas tras la administración de CD117-SAP. Análisis en sangre periférica demostraron un injerto significativo en animales ATM^{-/-}, con un reemplazo del linaje mielóide casi completo a las 8 semanas tras el trasplante. Las cinéticas de recuperación del linaje linfóide fueron más lentas en animales control. En animales ATM^{-/-}, la cinética de recuperación de células B y T se vieron recortadas significativamente. A las 8 semanas del trasplante, los animales ATM^{-/-} presentan un número de linfocitos B y T circulantes equivalente al de los animales control, lo que sugiere la recuperación de las linfopenias características de los ratones mutantes. Además, los animales ATM^{-/-} demuestran injerto significativo tras el trasplante sin acondicionamiento, lo que sugiere una ventaja adaptativa de las células trasplantadas frente a las HSCs endógenas deficientes en ATM.

Conclusiones: La utilización de inmunotoxinas específicas para la depleción de células madre hematopoyéticas es una alternativa eficaz y segura que permite el reemplazo del sistema hematopoyético en modelos pre-clínicos. La implantación clínica de estos regímenes no solo permitirá utilizar el TPH como estrategia curativa en AT, sino también en hemoglobinopatías, inmunodeficiencias congénitas Diabetes Tipo I e incluso en pacientes VIH positivos.

Financiación: AEFAT, ISCIII Cofinanciado con fondos FEDER (PI17/01346).

Conflicto de intereses: Se declara ausencia de conflicto de intereses.

CO-024

USO DE ISAVUCONAZOL EN VIDA REAL EN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS ALOGÉNICO

Oarbeascoa Gillen¹, Perez Martinez Ariadna², Solano Carlos², China Anabelle³, Lopez-Jimenez Javier³, Pascual Cascon Maria Jesus⁴, Cuesta Casas Marian⁴, Vazquez Lourdes⁵, Parody Rocio⁶, Garcia Cadenas Irene⁷, Calbacho Maria⁸, Izquierdo Isabel⁹, Gonzalez Sierra Pedro¹⁰, Heras Inmaculada¹¹, Yañez Lucrecia¹², Torrent Anna¹³, Bautista Guiomar¹⁴, Gonzalez Soledad¹⁵, Roldan Elisa¹⁶, Vallejo Juan Carlos¹⁷, Sampol Antonia¹⁸, Kwon Mi¹, Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular GETH-TC

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid.; ²Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia.; ³Hospital Universitario Ramon y Cajal, Madrid.; ⁴Hospital Regional de Málaga, Málaga.; ⁵Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.; ⁶Institut Català Oncologia-Hospital Duran i Reynals, Barcelona.; ⁷Hospital de La Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.; ⁸Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.; ⁹Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.; ¹⁰Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.; ¹¹Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia.; ¹²Hospital Universitario Marques de Valdecilla, Santander.; ¹³Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona.; ¹⁴Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda.; ¹⁵Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.; ¹⁶Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO), Barcelona.; ¹⁷Hospital Universitario Donostia, Donostia.; ¹⁸Hospital Universitario Son Espases, Mallorca

Introducción: La infección fúngica invasiva (IFI) es una de las complicaciones infecciosas más relevantes en el trasplante hematopoyético (TPH). Isavuconazol (ISV) es un nuevo azol con un perfil de toxicidad e interacciones más favorable, indicado en el tratamiento de aspergilosis invasiva y mucormicosis.

Objetivo y métodos: Analizar las indicaciones, efectividad, efectos adversos y manejo de las interacciones de ISV en vida real en TPH alogénico en centros que participan en el Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH-TC).

Resultados: Se incluyeron 99 pacientes tratados entre 2017 y 2021.

La edad mediana fue 50 años, con 57 varones. En 41 pacientes el donante fue haploidéntico. La fuente de progenitores fue mayoritariamente sangre periférica (n=84). El acondicionamiento fue mieloablativo en el 34%, y la profilaxis de EICR se basó en ciclofosfamida post-TPH en el 63% (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes (N=99).

Edad (mediana, rango)	50 (18-73)	
Sexo	Varón 57 / Mujer 42	
Indicación TPH	LMA	39 (44%)
	LLA	11 (12%)
	LNH	15 (17%)
	LH	9 (10%)
	Otros	15 (17%)
Donante	Haploidentico	41 (42%)
	Emparentado identico	32 (32%)
	No emparentado identico	14 (14%)
	No emparentado mismatch	9 (9%)
Acondicionamiento	Cordón umbilical	3 (3%)
	Mieloablativo	33 (34%)
Profilaxis EICR	Intensidad reducida	64 (66%)
	Basadas en PTCy	62 (63%)
	Basadas en MTX	26 (27%)
	Tacro-Siro	7 (7%)
Disease Risk Index	Otros	3 (3%)
	Bajo	10 (12%)
	Intermedio	41 (50%)
	Alto	24 (30%)
Lineas previas (mediana, rango)	Muy alto	7 (8%)
	2 (1-5)	
HCT-CI	0-2	37 (48%)
	≥3	40 (52%)
Comorbilidades	61 pacientes (62%)	
	Hepatopatía leve	9 (15%)
	Hepatopatía moderada-grave	2 (3%)
	Neumopatía moderada	21 (34%)
Neumopatía grave	13 (21%)	

En 50 casos, ISV se empleó como profilaxis, secundaria en el 32%. La duración mediana de ISV fue de 54 días en profilaxis y 83 días en tratamiento. En el grupo de tratamiento, el 91% pacientes recibieron ISV de forma dirigida y un 9% de forma empírica. La indicación de ISV más frecuente fue la aspergilosis invasiva (69%), seguido de la mucormicosis (10%). En el 63% pacientes, ISV se inició como tratamiento de segunda línea o posterior, habitualmente como terapia dirigida tras obtener aislamientos microbiológicos (31%) o como terapia de rescate en el 16%. La razón principal para suspender el tratamiento con ISV fue el fallecimiento del paciente (31%, 14% debidos a la IFI) o el éxito terapéutico (27%), con un 4% de fracasos terapéuticos. El 81% de los pacientes habían recibido profilaxis antifúngica previamente. Se identificaron interacciones potenciales en el 74% de pacientes (múltiples en 51%), principalmente inmunosupresores (64%). 6 pacientes (12%) presentaron efectos adversos, incluyendo colestasis (6%) e hipertransaminasemia (4%). En el 4% de los casos se suspendió ISV con resolución de la alteración analítica. En el grupo de profilaxis, la razón

más frecuente para suspender el tratamiento con ISV fue la resolución del riesgo de IFI (40%). Se produjo un 6% de IFI de brecha. El 28% de pacientes reportó efectos adversos relacionados con ISV. Los efectos adversos más frecuentes fueron la toxicidad hepática de predominio colestático (18%) y la hipertransaminasemia (16%), la hiperbilirrubinemia (8%), alteraciones hidroelectrolíticas (6%) y citopenias (4%). Se suspendió ISV por estos efectos en el 12% (8% colestasis G3, 4% citopenias). Se identificaron interacciones potenciales en el 88% de los pacientes (múltiples 66%), fundamentalmente por inmunosupresores (66%) e inhibidores de FLT3 (10%). En ambos grupos, se realizó monitorización de niveles de inmunosupresores, y se ajustó un 50% la dosis de Tacrolimus y Sirolimus con ISV. Con una mediana de seguimiento de 185 días desde el inicio de ISV, la supervivencia a 180 días fue del 65% en el grupo de tratamiento y del 73% en el grupo de profilaxis (Figuras 1 y 2).

Conclusiones: ISV es una opción terapéutica efectiva para el tratamiento y profilaxis de IFI en TPH. El perfil de interacciones favorable permitió un uso seguro de fármacos concomitantes con interacciones, especialmente los inmunosupresores. Los efectos adversos fueron poco frecuentes y se resolvieron suspendiendo ISV. A pesar de estar fuera de indicación autorizada, la experiencia en vida real en profilaxis con ISV es similar a la previamente reportada.

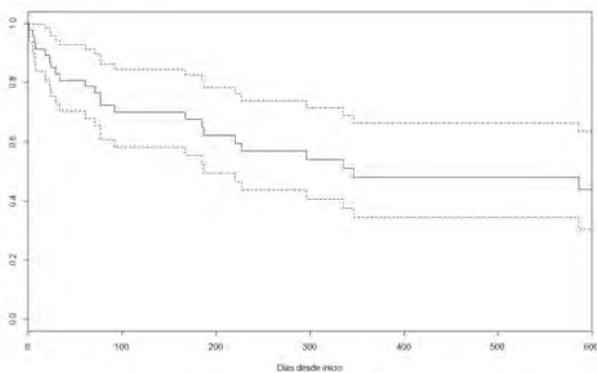


Figura 1. Supervivencia tras inicio de Isavuconazol en el grupo de tratamiento.

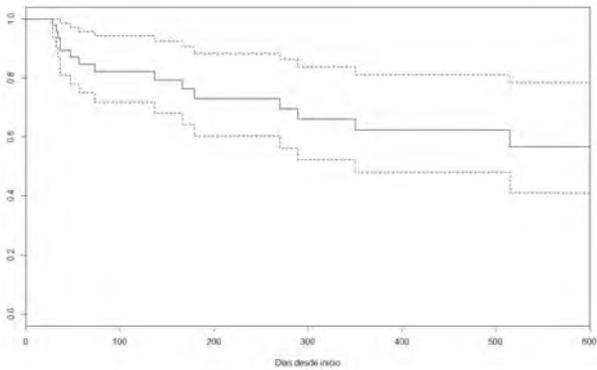


Figura 2. Supervivencia tras inicio de Isavuconazol en el grupo de profilaxis.

Linfomas

CO-025

IMPACTO DE LAS MUTACIONES DEL COMPLEJO MTOR Y UTILIDAD DE 4 INDICES PRONÓSTICO EN EL LINFOMA FOLICULAR

Fernández Rodríguez C¹, Díez-Feijoo R², Sánchez-González B², Bento L³, Fernandez Ibarro L¹, Rodríguez-Sevilla JJ², Gibert J¹, Ramos R⁴, Espinet B¹, Ferrer A¹, Ferraro M², García JF⁵, Montalbán C⁶, Gutiérrez A³, Colomo L¹, Bellosillo B¹, Salar A²

¹Servicio de Patología, Hospital del Mar; ²Servicio de Hematología, Hospital del Mar; ³Servicio de Hematología, Hospital Son Espases; ⁴Servicio de Patología, Hospital Son Espases; ⁵Servicio de Patología, Hospital MDA; ⁶Servicio de Hematología, Hospital MDA

Introducción: El linfoma folicular (LF) suele tener un comportamiento indolente. Sin embargo, aquellos pacientes que recaen o progresan dentro de los 24 meses de la inmunoterapia (IQT) (POD24) tienen una supervivencia disminuida. La evaluación de mutaciones de genes en el LF puede tener impacto en la respuesta a los tratamientos de IQT disponibles actualmente y también implementar los índices pronósticos actuales. Nuestro objetivo fue analizar el perfil mutacional de los pacientes con LF en el momento del diagnóstico, investigar su correlación con el resultado del tratamiento de primera línea (exclusivamente R-CVP, R-CHOP y R-B) y evaluar 4 índices pronósticos para LF.

Métodos: Se identificaron 191 pts diagnosticados de LF, grado 1-3a, tratados con esquemas con rituximab (R) procedentes de los 3 centros participantes. Se excluyeron pacientes con VIH. Tras revisión clínico-histológica se procedió a caracterización molecular mediante secuenciación masiva (NGS) utilizando un panel personalizado de 64 genes relacionados con LF QIAseq (QIAgen).

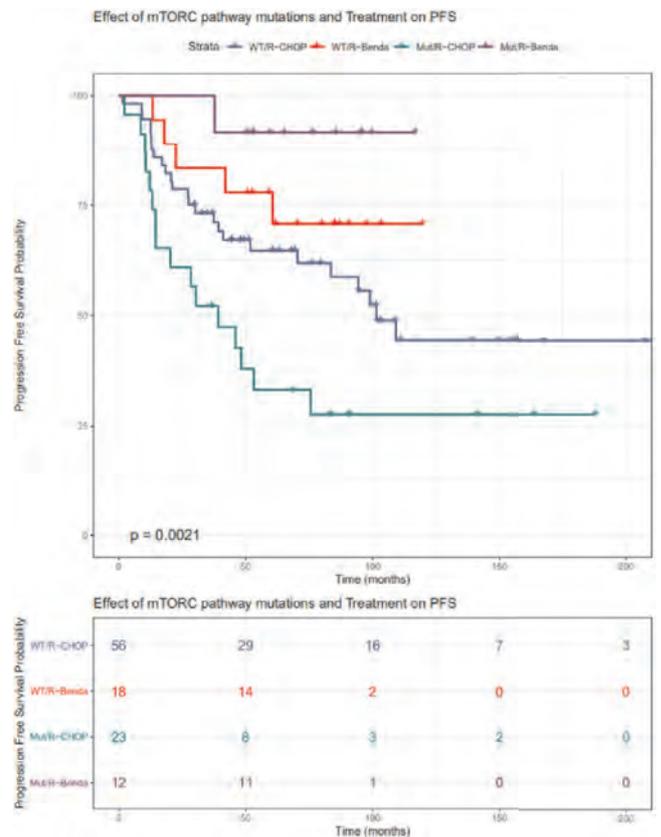


Figura 1.

Resultados: Se han incluido un total de 109 casos con datos clínicos completos y caracterización satisfactoria por NGS. La mediana de edad

fue de 58 años (intervalo 24-90), el 56% eran hombres y el 93,6% tenía estadio III-IV. IQT: R-CVP en 7.3%, R-CHOP en 65.1% y R-B en 27.5%. La tasa de respuesta global fue 98,2% (CR 83,5%) y se administró rituximab de mantenimiento en 79,8%. Con una mediana de seguimiento de 96 meses, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general a los 8 años fueron del 55% y el 80%, respectivamente. En esta cohorte, el 32% de los pts tenían una o más mutaciones que afectaban a la vía mTORC1 (mTORC1mut; genes analizados: ATP6AP1, ATP6AP2, ATP6V1B2 y RRAGC). El estado de la mutación de mTORC1 en el momento del diagnóstico mostró un impacto pronóstico diferencial según el régimen de IQT: los pts mTORC1mut tratados con R-CHOP presentaron inferior SLP que los tratados con R-B (Figura 1, p=0,0021); sin embargo, la SLP no fue diferente en los mTORC1 no mutados (wild type) en función del tratamiento recibido. Se calculó el FLIPI en 105 pacientes: bajo en 18 (17%), intermedio en 45 (43%), alto en 42 (40%). La puntuación m7-FLIPI fue: bajo en 81 (77%) y alto en 24 (23%). Ningún caso con FLIPI intermedio-bajo se reclasificó a alto en el m7-FLIPI. Sin embargo, 18 de 42 pts con FLIPI de alto riesgo fueron descendidos a m7-FLIPI de bajo riesgo. En la Figura 2, se muestra la discriminación de acuerdo con los cuatro índices de pronóstico para la SLP y la SG. Curiosamente, cuando los pacientes R-B se analizaron por separado, m7-FLIPI superó las otras 3 puntuaciones para la SLP y la SG (log rank/p: 2,818/0,093 y 5,667/0,017, respectivamente).

	SLP		SG	
	Log rank test; p	C-index	Log rank test; p	C-index
FLIPI (bajo-intermedio vs alto)	11.432; 0.001	0.6435	11.881; 0.001	0.7268
FLIPI2 (bajo vs intermedio-alto)	7.038; 0.008	0.5608	6.031; 0.014	0.6023
PRIMA (bajo vs intermedio-alto)	7.585; 0.006	0.592	2.057; 0.152	0.6204
m7-FLIPI (bajo vs alto)	3.146; 0.076	0.6037	3.546; 0.060	0.5737

Figura 2.

Conclusiones: Hasta un tercio de los pts con LF presentan mutaciones en genes de la vía mTORC1, mostrando mala evolución cuando son tratados con R-CVP R-CHOP, pero no si son tratados con R-B. En el entorno del mundo real, todos los sistemas de pronóstico investigados (FLIPI, FLIPI2, PRIMA y m7-FLIPI) son útiles, si bien el FLIPI sigue siendo el índice de pronóstico con mayor discriminación.

Financiado en parte por: FIS PI15/0459; FIS PI19/00034, GILEAD GLD18/00117.

CO-026

VALIDACIÓN DEL ÍNDICE PRONÓSTICO FLIPI-L EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR

Mozas Pablo¹, Rivero Andrea¹, Rivas-Delgado Alfredo¹, Correa Juan-Gonzalo¹, Condom Maria¹, Nadeu Ferran², Giné Eva¹, Delgado Julio¹, Villamor Neus¹, Campo Elías¹, Magnano Laura¹, López-Guillermo Armando¹

¹Hospital Clínic de Barcelona; ²IDIBAPS

Introducción: El índice FLIPI es el más ampliamente utilizado para estratificar la supervivencia de los pacientes con linfoma folicular (LF). Recientemente se ha propuesto incorporar la linfopenia (linfocitos en sangre periférica <1·10⁹/L) como variable adicional, creando un nuevo índice pronóstico, el FLIPI-L (Yang, Blood Cancer J, 2019), en línea con la importancia del microambiente tumoral en esta entidad. A pesar de la mejoría en la clasificación pronóstica, solo el 56% de los 736 pacientes de la serie original había recibido rituximab, y no existen publicaciones que repliquen los resultados. El objetivo del presente estudio fue aplicar el índice FLIPI-L a una serie unicéntrica de pacientes con LF diagnosticados en la era del rituximab.

Métodos: Se identificaron 381 pacientes (211 M, 170 H; edad mediana: 61 años; extremos: 26–91) con información disponible respecto al índice FLIPI y el recuento de linfocitos (determinado mediante un contador automático), diagnosticados de LF grado 1-3A entre 2002 y 2018. El grado histológico fue 1-2 en el 81% de los pacientes, el 75% presentaba un estadio III-IV, el 44% elevación de la β₂-microglobulina y un 15% linfopenia. El 99% de los pacientes recibió rituximab como parte del tratamiento de primera línea. Entre los regímenes terapéuticos más empleados se encontraban R-CHOP (54%), rituximab en monote-

rapia (17%) y R-COP (13%). Se calcularon los índices FLIPI y FLIPI-L según las publicaciones originales. Se evaluó la capacidad de ambos índices para predecir el tiempo hasta el primer tratamiento (THPT), recaída precoz (POD24), supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y riesgo de transformación histológica (RTH), así como su discriminación (índice c de Harrell).

Resultados: La distribución de los pacientes según ambos índices puede verse en la Tabla 1. De los 108 pacientes que presentaban un FLIPI de alto riesgo, el 47% permaneció en la categoría de alto riesgo del FLIPI-L, mientras que el 53% se clasificó como de riesgo intermedio según el FLIPI-L. La concordancia entre ambos índices fue del 82%. El FLIPI (pero no el FLIPI-L) predijo el THPT. Ambos índices se asociaron con la proporción de respuestas completas tras el tratamiento de primera línea. Tanto el FLIPI como el FLIPI-L se asociaron con POD24, pero el FLIPI-L tuvo mayor sensibilidad y precisión para identificar dicho evento. Ambos índices predijeron la SLP (Figuras A y B), aunque el FLIPI-L presentó una mejor capacidad discriminativa entre sus tres categorías (índice c de Harrell para SLP: 0.680 vs 0.639). La SG fue diferente en base a ambos índices (Figuras C y D), y el FLIPI-L tuvo una mejor discriminación (índice c de Harrell para SG: 0.747 vs 0.710). Ambos índices predijeron el RTH.

Conclusiones: En nuestra serie, la aplicación del recientemente descrito índice FLIPI-L, que incluye la presencia de linfopenia, mostró una mejor capacidad que el FLIPI original para estratificar a los pacientes en base al riesgo de progresión y de muerte, con especial utilidad para diferenciar entre los pacientes de riesgo intermedio y alto. Si los resultados se confirman en series amplias de pacientes, esta leve modificación del índice FLIPI, que incorpora información relacionada con el microambiente, podría mejorar la estratificación pronóstica en esta enfermedad.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Tabla 1. Distribución de los pacientes según los índices FLIPI y FLIPI-L.

		FLIPI		
		Bajo [134 (35%)]	Intermedio [142 (37%)]	Alto [105 (28%)]
FLIPI-L	Bajo [120 (31%)]	120 (90)	0	0
	Intermedio [212 (56%)]	14 (10)	142 (100)	56 (53)
	Alto [49 (13%)]	0	0	49 (47)

Porcentajes calculados por columna.

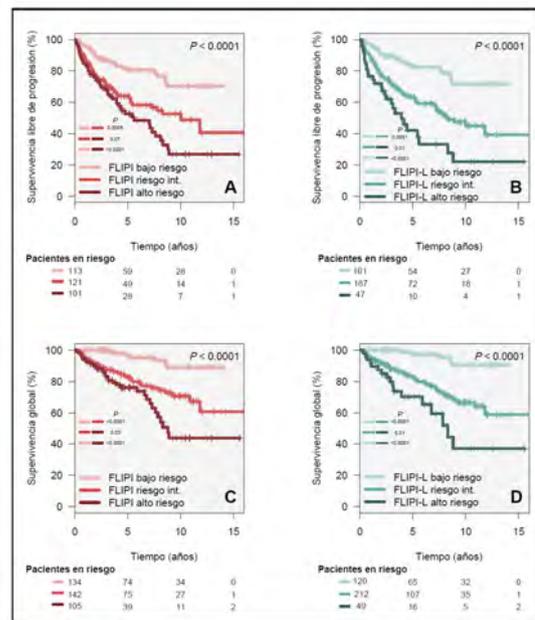


Figura 1. Supervivencia libre de progresión según los índices FLIPI (A) y FLIPI-L (B) y supervivencia global según los índices FLIPI (C) y FLIPI-L (D).

CO-027

LaPI (ÍNDICE PRONÓSTICO DE LABORATORIO): UNA ANÁLITICA SANGUÍNEA BÁSICA ES CAPAZ DE CLASIFICAR LOS LDCBG EN TRES CLUSTERS PRONÓSTICOS

Martín Moro Fernando¹, Marquet Palomanes Juan¹, Muriel García Alfonso¹, González Rodríguez Alberto¹, Delgado Trillo Isabel², López Prieto Claudia², Herrera Federico², Villarrubia Espinosa Jesús¹, Moreno Jiménez Gemma¹, García Vela José Antonio², López Jiménez Francisco Javier¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal; ²Hospital Universitario de Getafe

Introducción: El impacto pronóstico de distintas variables de laboratorio ha sido ampliamente analizado en el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), con resultados variables en la literatura. Algunos estudios incluyen cohortes heterogéneas con distintos subtipos de linfomas B agresivos. Nuestro objetivo fue evaluar el impacto pronóstico de variables de laboratorio con diferentes *cut-off* en pacientes con LDCBG, y construir un *score* pronóstico de aplicación sencilla.

Métodos: Estudio retrospectivo de LDCBG subtipo *sin especificar* (NOS) (periodo 2013-2020) con analítica sanguínea completa al diagnóstico. Se analizaron 12 variables de laboratorio con diferentes *cut-off* (total 30 parámetros). Se eligieron los *cut-off* más relevantes para cada variable según lo reportado en la literatura, comparando con los rangos del laboratorio institucional y con el punto óptimo de cada variable en la cohorte calculado mediante curvas ROC para supervivencia libre de evento (SLE) y supervivencia global (SG). Las hazard ratio univariantes (HR UV) se calcularon mediante regresión de Cox para evaluar el impacto pronóstico (SLE y SG) de cada variable y sus diferentes *cut-off*. Para construir el modelo se incluyeron en un análisis multivariante (MV) las variables con significación (HR UV >1 y p<0,1) para la SLE, que se fueron seleccionando en distintos pasos hasta conformar el modelo final. La puntuación asignada a cada variable se realizó proporcionalmente según su exceso de riesgo (coeficiente de regresión). Los tres *clusters* se agruparon según el pronóstico de cada nivel de puntuación (0-4 puntos) medido por curvas de Kaplan-Meier. Este modelo se aplicó de forma paralela para la SG.

Resultados: La cohorte (n=126; mediana de edad 70 años, rango 28-89) estaba compuesta por 64 mujeres y 62 hombres. En la Figura 1 se presentan las HR UV de las variables de laboratorio y *cut-off* más relevantes para SLE y SG. El modelo final incluía 100 pacientes y fue elaborado con las variables lactato deshidrogenasa (LDH) >235 U/L (HR MV 1,9; IC 95% 0,9-4), hemoglobina (Hb) <12 g/dL en mujeres y <13,5 g/dL en hombres (HR MV 1,8; IC 95% 0,9-3,8) y beta-2 microglobulina (β2M) >4 mg/L (HR MV 3,1; IC 95% 1,6-5,9), asignando 1 punto a LDH alta, 1 punto a Hb baja y 2 puntos a β2M alta. Los casos se dividieron en tres grupos con distinto pronóstico (Figura 2): 0 puntos (n=17; SLE 3-años 86%, SG 3-años 92%), 1-2 puntos (n=46; SLE 3-años 63%, SG 3-años 71%) y 3-4 puntos (n=37; SLE 3-años 27%, SG 3-años 35%).

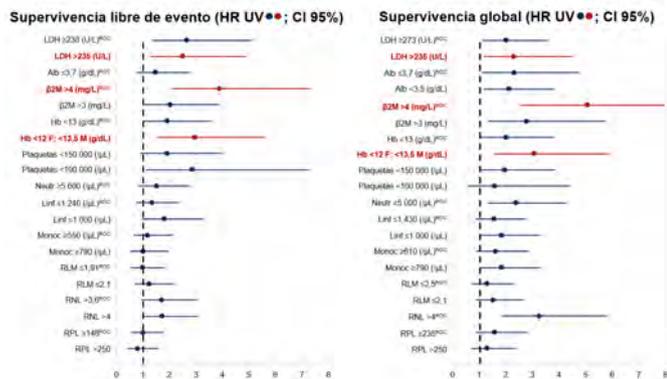


Figura 1. Diagramas forest plot en los que se representan las hazard ratio univariantes (regresión de Cox) de las variables de laboratorio y *cut-off* más relevantes para la supervivencia libre de evento y la supervivencia global.

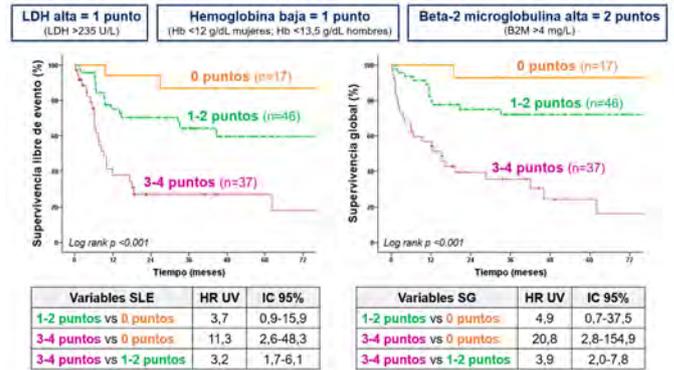


Figura 2. El LaPI (Índice Pronóstico de Laboratorio) agrupa a los pacientes en tres clusters con diferente pronóstico (supervivencia libre de evento y supervivencia global) según la puntuación: 0 puntos, 1-2 puntos y 3-4 puntos. El pronóstico de cada grupo se presenta gráficamente mediante curvas de Kaplan-Meier (log rank test) y se comparan según el modelo de regresión de Cox (hazard ratio univariante).

Conclusiones: Se presenta un Índice Pronóstico de Laboratorio (LaPI) basado en tres variables evaluadas de rutina al diagnóstico del LDCBG: LDH, β2M y Hb. El modelo es fácilmente aplicable y permite separar los casos en tres grupos con diferente SLE y SG. Aunque este *score* no tendría a priori implicación terapéutica, permitiría disponer de información pronóstica preliminar mediante una analítica sanguínea básica. El propósito es validar este modelo de forma prospectiva en una cohorte mayor.

Conflicto de interés: Los autores declaran la ausencia de conflictos de intereses para este estudio.

CO-028

CARACTERÍSTICAS E IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DE LA CAPTACIÓN EN MÉDULA ÓSEA POR PET-FDG EN LDCBG DE NOVO, COMPARACIÓN CON OTRAS TÉCNICAS

Martín Moro Fernando¹, Marquet Palomanes Juan¹, Delgado Trillo Isabel², Piris Villaespesa Miguel¹, López Prieto Claudia², Herrera Federico², Rodríguez Martín Eulalia¹, Martínez Lorca Alberto¹, García-Cosío Piqueras Mónica¹, Roldán Santiago Ernesto¹, Lario Arribas Ana¹, García Marco José Antonio³, López Jiménez Francisco Javier¹, García Vela José Antonio²

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal; ²Hospital Universitario de Getafe; ³Hospital Universitario Puerta de Hierro

Introducción: La PET es la técnica recomendada para evaluar la infiltración de médula ósea (iMO) al diagnóstico del linfoma difuso de células B grandes (LDCBG). El patrón de captación medular focal es más sensible, aunque su implicación pronóstica es controvertida, y el patrón difuso se ha asociado en ocasiones a procesos reactivos o benignos. El estudio histológico (BMO) sí ha asociado implicación pronóstica, especialmente cuando la afectación es concordante. El propósito fue caracterizar los pacientes con captación medular por PET en una muestra homogénea de LDCBG, y analizar el significado pronóstico de los distintos patrones de captación comparándolo con los hallazgos de BMO y citometría de flujo (CMF).

Métodos: Estudio retrospectivo de LDCBG subtipo *sin especificar* (NOS) de novo (periodo 2013-2020) candidatos a primera línea con R-CHOP/R-miniCHOP y con una PET-FDG al diagnóstico (N=103). El análisis medular incluía BMO y CMF, salvo en 2 y 4 casos con muestras no valorables por BMO y CMF, respectivamente. La supervivencia libre de evento (SLE) y la supervivencia global (SG) fueron evaluadas según: test log-rank, estimador Kaplan-Meier y modelo de regresión de Cox.

Resultados: Se demostró captación medular por PET en 25/103 pacientes, sus características se presentan en la Tabla 1 respecto de los casos PET MO-. En 13/25 pacientes con PET MO+ no se demostró iMO ni por histología (positiva en 15/101: concordante 67%, discordante 20% y ambas 13%) ni por CMF (positiva en 16/99: concordante 25%, discordante 69% y ambas 6%). La mediana de seguimiento fue 29 meses (rango 0,3-97). Ni el patrón de captación focal ni el patrón difuso por PET se asociaron con la supervivencia (Figura 1A), al contrario de

la iMO por histología y CMF (Figura 1B y 1C). En los casos estadio Ann Arbor IV no hubo diferencia en SLE o SG si la MO se encontraba infiltrada o no mediante cada técnica, excepto para una mayor SG en pacientes con PET MO+ vs PET MO- (HR 0,3 IC 95% 0,1-0,9). Al separar los casos estadio IV e iMO+ por PET según el patrón de infiltración se observó que aquellos con afectación difusa (N=7) presentaban mejor pronóstico (Figura 2A); en 5 de estos 7 pacientes se demostró afectación extranodal en al menos una localización sin tener en cuenta la MO (mediana 2 localizaciones, rango 1-5) y los 2/7 restantes presentaban iMO+ por histología y CMF (Figura 2B).

Tabla 1. Características de la cohorte de LDCBG según si presentaban captación medular por PET al diagnóstico (PET MO +) o no (PET MO -).

	PET MO + (n=25)	PET MO - (n=78)	P valor
Características demográficas			
Edad mediana, años (rango)	68 (28-87)	67 (33-89)	0,37
Edad ≥60 años, n (%)	17 (68,0)	55 (70,5)	0,74
Género masculino, n (%)	17 (68,0)	39 (50)	0,13
Características biológicas LDCBG NOS			
COO No-CG, n (%)	14 (56,0)	31 (39,7)	0,18
Doble expresor, n (%)	6/19 (31,6)	16/53 (30,2)	0,91
Ki-67 mediana, % (rango)	80 (40-95)	80 (10-95)	0,47
p53 sobreexpresión, n (%)	2/14 (14,3)	14/54 (25,9)	0,49
Características PET-FDG			
SUVmax mediana (rango)	19 (5,4-47)	19 (1,9-36,1)	0,52
Patrón infiltración MO, n (%):			
· Focal	10 (40)	-	
· Difuso	13 (52)	-	
· Ambos	2 (8)	-	
Características clínicas y de laboratorio			
ECOG PS ≥2, n (%)	8 (32,0)	7 (9,0)	0,009
Síntomas B, n (%)	9/24 (37,5)	21/70 (30,0)	0,50
Esplenomegalia, n (%)	9 (36,0)	15 (19,2)	0,09
Masa Bulky, n (%)	6 (24,0)	11 (14,2)	0,35
Extranodal ≥2, n (%)	14 (56,0)	14 (18,0)	<0,001
Ann Arbor III-IV, n (%)	22 (88,0)	37 (47,4)	<0,001
LDH mediana, U/l (rango)	317 (146-4.229)	238 (130-1.346)	0,014
B2M mediana, mg/l (rango)	2,7 (1,8-14,5)	3,1 (1,5-8,6)	0,72
Alb mediana, mg/dl (rango)	3,2 (1,4-4,3)	3,6 (2,1-4,7)	0,04
Respuesta, seguimiento y estatus			
No finalizó 1ª línea, n (%)	1 (4)	4 (5,2)	0,89
Respuesta 1ª línea, n (%):			0,26
· RC/RP	22/24 (91,7)	62/74 (83,8)	
· EE/Progresión	2/24 (8,3)	12/74 (16,2)	
Seguimiento mediana, meses (rango)	23 (2,2-93,7)	31 (0,3-96,6)	0,44
Estatus final éxitus, n (%)	5 (20,0)	23 (29,5)	0,34

Ab: albúmina; B2M: beta-2 microglobulina; COO: cell-of-origin; EE: enfermedad estable; LDH: lactato deshidrogenasa; MO: médula ósea; PET: tomografía por emisión de positrones; PS: performance status; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Figura 1. Análisis de supervivencia según la afectación medular en LDCBG por PET (A), histología (B) y citometría de flujo (C) de acuerdo con el patrón de infiltración para cada técnica.

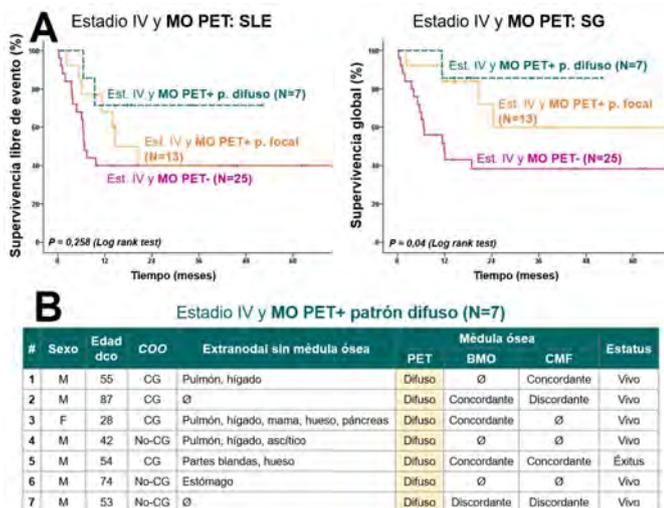


Figure 2. Subanálisis de supervivencia en pacientes con estadio Ann Arbor IV según la afectación medular por PET. En la tabla se presentan los pacientes con patrón de infiltración medular difuso por PET y estadio IV.

Conclusiones: La captación medular por PET, ya fuera con un patrón focal o difuso, no asoció peor pronóstico en LDCBG. La asociación entre iMO PET y mejor pronóstico en casos estadio IV requiere ser estudiada con mayor profundidad. Los datos presentados apoyan complementar el estudio medular con BMO y CMF por su implicación pronóstica y en la caracterización de la infiltración (concordante vs discordante). Se está realizando un estudio prospectivo multicéntrico en el seno del GELTAMO para corroborar estos hallazgos.

Conflicto de interés: Los autores declaran la ausencia de conflictos de intereses para este estudio.

CO-029

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DEL LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES MEDIANTE BIOPSIA LÍQUIDA. APLICACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y EN EL SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL

Alcoceba Miguel¹, Stewart JP², García-Alvarez Maria¹, Gazdova Jana², Chillon Maria Carmen¹, Jimenez Cristina¹, Medina Alejandro¹, Blanco Oscar¹, Diaz Luis G¹, Tamayo Pilar¹, Peñarrubia María Jesus³, Fernandez Silvia⁴, Diaz Francisco Javier⁴, Queizan Jose Antonio⁵, Gonzalez-Calle Veronica¹, Vidriales Belen¹, Gutierrez Norma Carmen¹, Caballero Maria Dolores¹, Garcia-Sanz Ramón¹, Gonzalez Marcos¹, Gonzalez David², Martin Alejandro¹, Sarasquete Maria Eugenia¹

¹Hospital Universitario de Salamanca; ²Patrick G Johnston Centre for Cancer Research; ³Hospital Clínico de Valladolid; ⁴Hospital Universitario de Burgos; ⁵Hospital General de Segovia

Introducción: El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) es el linfoma no Hodgkin más frecuente y se caracteriza por una marcada heterogeneidad clínica y biológica. Hasta un 30-40% de pacientes no responde o recae tras primera línea, presentando mal pronóstico. Son necesarias herramientas que permitan identificar precozmente estos pacientes. La biopsia líquida (BL) es una técnica mínimamente invasiva que permite abordar el estudio del tumor a través del ADN circulante tumoral (ADNct) presente en el plasma. En este trabajo aplicamos un panel propio de secuenciación masiva (NGS) en la BL para detectar marcadores moleculares al diagnóstico y realizar su seguimiento a lo largo de la enfermedad, evaluando su potencial impacto pronóstico.

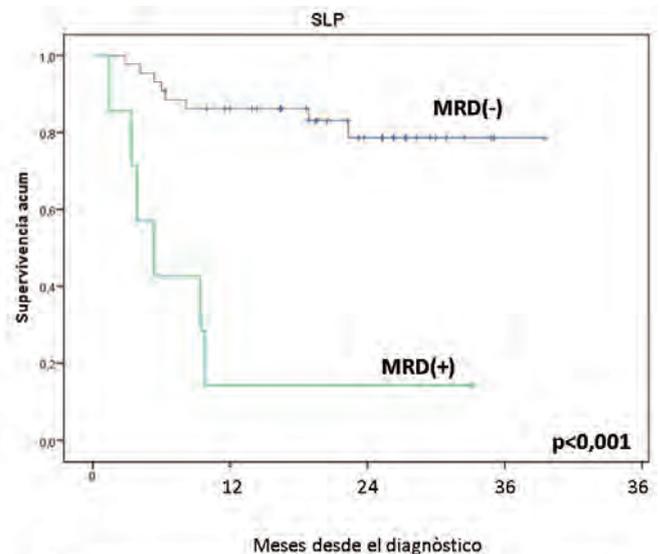


Figura 1: Supervivencia libre de progresión tras dos ciclos de tratamiento según el valor de EMR mediante biopsia líquida.

Figura 1.

Material y métodos: Se incluyeron en el presente análisis un total de 79 pacientes con LDCBG tratados con R-CHOP de los que se disponía de muestra de ADNct en el momento del diagnóstico. En 26 casos se estudió muestra pareada tumoral al diagnóstico. Se disponía además de muestra de ADNct tras 2 ciclos de tratamiento (n=60) y tras 6 ciclos (n=20), si bien se presentarán los datos analizados disponibles de EMR

tras 2 ciclos. Empleamos el panel de captura EuroClonality-NGS (Euroclonality Working group), que incluye sondas para la detección de variantes (SNV) de 72 genes, así como las regiones VH-DH-JH de las inmunoglobulinas y regiones de switch para la detección de variantes estructurales (SV): traslocaciones (Trasl) y reordenamientos (RR). La fabricación de librerías se llevó a cabo mediante Kapa Hyper prep kit (Roche) y la NGS en secuenciadores NextSeq 500/NovaSeq (Illumina). Para el análisis de EMR sólo se consideraron los casos con al menos dos marcadores moleculares al diagnóstico, definiendo EMR positiva si se observaba más de un marcador detectado en la muestra del diagnóstico, con un mínimo de 5 lecturas alteradas y una frecuencia alélica superior al 0.2%.

Resultados: Obtuvimos un resultado de NGS valorable en 133 de las 139 (96%) muestras de ADNct (Basales n=75 y de seguimiento n=58), con una profundidad media de 1800x. El análisis del ADNct al diagnóstico permitió detectar SNV en 54/75 (72%) casos y SV en 57/75 (76%): 25 sólo con RR, 8 sólo Trasl y 24 con ambos. Los RR fueron detectados en el locus de *IGH* (n=24) y/o *IGL* (n=36), mientras que las Trasl afectaron a *BCL2* (17%), *BCL6* (57%) y un caso triple-hit *BCL2/BCL6/MYC*. En conjunto, se pudo detectar marcador molecular para seguimiento de EMR en 65 (87%) casos. La concordancia de la BL con muestra pareada tumoral fue 88% en Trasl (14 de las 16 detectadas por FISH), si bien en el ADNct se identificaron dos Trasl adicionales de *BCL6* con IgK e IgL. En el análisis de EMR, 7 de las 58 (12%) muestras se excluyeron por no cumplir criterios. Mediante BL se detectó EMR(+) tras 2 ciclos en 7/51 (14%) casos, que mostraron una supervivencia libre de progresión significativamente peor que aquellos EMR(-) (14% vs 79% a los 2 años, p<0.001, Figura 1).

Conclusiones: La BL mostró una aplicabilidad para detección de EMR en el 88% de los pacientes. La detección de EMR(+) mediante BL tras dos ciclos de tratamiento identifica un grupo de pacientes con muy mal pronóstico que podría beneficiarse de un cambio precoz en la estrategia de tratamiento.

CO-030

LA BIOPSIA LIQUIDA CARACTERIZA MOLECULARMENTE LOS LINFOMAS B AL DIAGNÓSTICO PERMITIENDO SU EMPLEO EN LA MONITORIZACION POSTERIOR

Figaredo García-Mina Gloria¹, Barrio García Santiago², Parrilla Navamuel Laura¹, Jimenez Ubieto Ana², Algara Plana Patrocinio¹, Campos Martín Yolanda¹, De la Torre De la Paz Marina¹, Guerrero Diaz Ana¹, Albiño Salazar Karen Gabriela¹, Gómez Roncero Maria Isabel¹, Botón Contreras Esther¹, Alonso Aldama Izaskun¹, Pérez Rodríguez Guillermo¹, Romero Barbero Alejandro¹, Moreno Ramírez Sara¹, Cartier Gómez Jorge¹, Muñoz Gama Ana¹, Abío Calvete Maria de la O¹, Daza Pozo Sonia¹, Yebra Fernandez Eva¹, Cuesta Tovar Jorge¹, Martínez López Joaquín¹, Mollejo Villanueva Manuela², Casado Montero Luis Felipe¹

¹Complejo Hospitalario de Toledo; ²Hospital 12 de Octubre de Madrid

Introducción: La biopsia líquida es una herramienta no invasiva, especialmente útil en el diagnóstico de tumores heterogéneos y de difícil acceso para la biopsia, como son los de localización en el sistema nervioso central (SNC). Las variaciones del ADN tumoral circulante (ctDNA) también han demostrado ser altamente específicas como marcadores de la dinámica de la respuesta al tratamiento de tumores, y podrían usarse para la monitorización de la enfermedad mínima residual (EMR) e incluso predecir la recaída. Nuestro objetivo principal es evaluar la utilidad de esta técnica en la identificación de mutaciones somáticas como marcadores diagnósticos y de seguimiento en pacientes con linfomas de células B.

Métodos: Pacientes: Se han incluido un total de 29 pacientes de nuevo diagnóstico o en recaída, entre febrero 2020 y febrero 2021, de un único centro: linfoma folicular (LF) n=14; linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) n=11; Linfoma cerebral primario n=4. La mediana de edad fue de 62 años (29-86 años), 11 hombres y 18 mujeres en su mayoría en estadios avanzados (24 de 29 pacientes). Muestras: a) Muestras histológicas al diagnóstico (bloques de parafina). b) Biopsia líquida: Se obtuvieron 10mL de sangre al diagnóstico y/o antes del inicio del tratamiento en pacientes en recaída, utilizando tubos streck. Técnica NGS: El estudio se ha realizado con Ampliseq Custom Panel (Thermo-Fisher), mediante un panel diseñado para cubrir todas las regiones codificantes de 56 genes específicos de linfomas. Se detectan mutaciones somáticas

con una frecuencia alélica superior al 3%. Entre las mutaciones identificadas, se han seleccionado las mutaciones somáticas puntuales (SNV) descritas previamente en linfomas o relacionadas con cáncer, junto con inserciones o deleciones específicas que afectan en la codificación de proteínas de los genes analizados. Variables clínicas recogidas: Edad, sexo, ECOG y estadio de la enfermedad.

Resultados: (Figura 1). Mutaciones detectadas en muestras histológicas: 20/29 (70%) de las muestras fueron valorables, presentaron buena calidad y fueron representativas, con una concentración media de 40,14ng/uL de ADN por paciente. En todas se detectaron mutaciones genéticas implicadas en carcinogénesis, siendo los genes *KMT2D* 38,8%, *PIM1* 27,7%, *CREBBP* 22%, *BCL2* 22%, *CARD11* 22% y *EP300* 22% donde se encontraron con mayor frecuencia. En 9 casos (30%) no se obtuvieron resultados por muestra insuficiente o de mala calidad.

Mutaciones en ctDNA de sangre periférica: En 26/29 (90%) se han detectado mutaciones relacionadas con cáncer o linfoma. Los genes mutados más frecuentes fueron: *KMT2D* 34,5%, *CREBBP* 20,6%, *BCL2* 17,2%, *PIM1* 17,2% y *EP300* 17,2%. En 8 de los 9 casos sin muestra histológica representativa también se detectaron mutaciones.

Conclusiones: Con la técnica empleada es posible la detección de mutaciones genéticas específicas de linfoma a través de la secuenciación del ctDNA. En nuestra experiencia se han detectado mutaciones relacionadas con la enfermedad en un 90% de los casos, siendo superior incluso a las detectadas únicamente estudiando la biopsia del tumor. Al ser mutaciones específicas relacionadas con el tumor, podrán utilizarse como potenciales marcadores de EMR y de recaídas tempranas. En consecuencia, la biopsia líquida, mejora el diagnóstico molecular, y abre la posibilidad de monitorizar la dinámica de la enfermedad desde el diagnóstico y durante toda su evolución.

Conflicto de intereses: Declaro que no tengo conflicto de intereses.

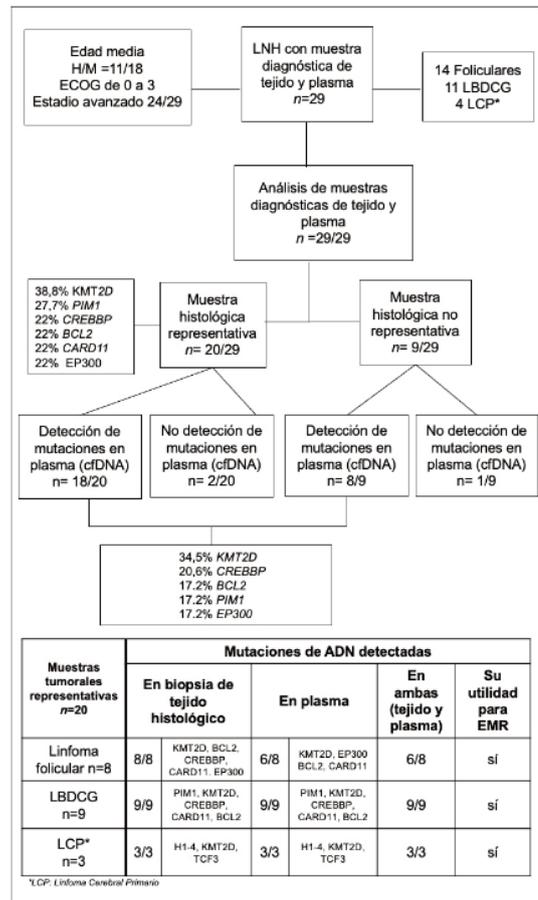


Figura 1. Resultados del análisis molecular.

Figura 1.

CO-031

IMPACTO EN VIDA REAL DEL INDICADOR POD24 EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR

De Felipe Noguerales Blanca¹, Luna de Abia Alejandro¹, Lario Arribas Ana¹, Palomo Rumschisky Pablo¹, Bolea Jarreta Lucía¹, Marquet Palomares Juan¹, Martín Moro Fernando¹, García Cosío Mónica¹, Herrera Puente Pilar¹, López Jiménez Francisco Javier¹

¹HU Ramón y Cajal

Introducción: El linfoma folicular (LF) es uno de los subtipos de linfoma no Hodgkin (LNH) más frecuentes, que presenta un comportamiento generalmente indolente, con frecuentes recaídas y un curso muy heterogéneo, por lo que predecir la supervivencia al diagnóstico resulta complejo. La recaída o progresión en los 24 primeros meses tras la primera línea de tratamiento (POD24) ha demostrado en numerosos ensayos clínicos ser un predictor de baja supervivencia. En este caso, se pretende analizar el papel pronóstico del POD24 de supervivencia en la vida real.

Métodos: Se ha realizado un análisis retrospectivo en nuestro centro de 68 pacientes diagnosticados de LF entre los años 2014 y 2020 en el Servicio de Hematología. Se excluyeron pacientes con grado histológico 3B. Se ha analizado la relación entre el POD24 y la supervivencia, mediante estadísticos Kaplan-Meier y Log-Rank así como potenciales variables predictivas clínicas e histológicas. Análisis realizado mediante el software SPSS Ver 24.0.

Resultados: En nuestro estudio, de todos los pacientes analizados, 45 (66.2%) se mantuvieron libres de progresión a los 2 años tras tratamiento, encontrándose el resto pacientes en POD24. Esta cohorte presentó una menor supervivencia libre de progresión y una supervivencia global (p 0.017) frente al grupo no POD24, respectivamente: mediana no POD24 de 79.22 meses (IC 95% 75.77-82.66) y mediana sí POD24 de 66.92 meses (IC 95% 53.59-80.24) (Figura 1).

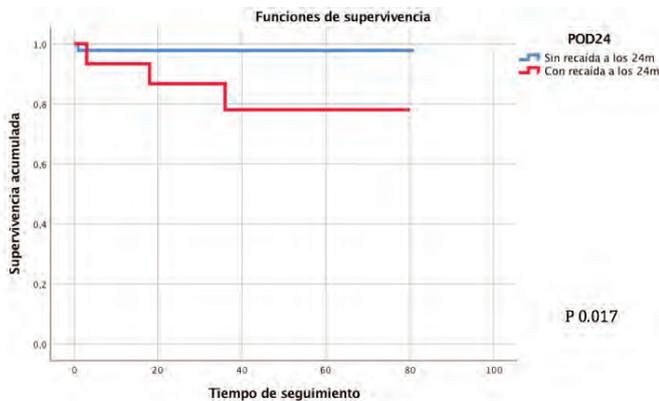


Figura 1. Gráfica de supervivencia relacionada con POD24.

Como tratamiento de primera línea, en 19 pacientes (42.2%) se administró R-Bendamustina, en 8 (17.8%) R-CHOP y en 13 pacientes se optó por la estrategia de watchful waiting, suponiendo un 22.2% (n=10) entre los pacientes que alcanzan los 24 meses sin patología. No se ha encontrado relación estadística entre el resto de variables clínicas y supervivencia: edad, sexo, ECOG, Estadio, Charlson ni índices pronósticos (FLIPI y FLIPI-2). Por otro lado, el grado del tumor (Recaída a los 24m: 40% grado 3), así como la expresión de BCL2 (92.9%), BCL6(92.3%) o CD10 (100%), no han mostrado asociación con la recaída o progresión tempranas. Asimismo, no se ha observado relación entre la expresión de p53, CD5 o ki67 con el POD24. Las variables analizadas figuran en la Tabla 1.

Conclusiones: El POD24 ha demostrado ser un buen predictor de la supervivencia en la muestra analizada, pese a que los pacientes han recibido opciones de tratamiento heterogéneas. En nuestra cohorte no hemos encontrado mayor beneficio de un esquema quimioterápico respecto a otro, aunque la terapia basada en R-Bendamustina parece obtener los mejores resultados. Por último, sería muy interesante profundizar más en las características anatomopatológicas del tumor primario y su relación con el pronóstico de los pacientes con linfoma folicular, ya que los pacientes POD24 podrían beneficiarse de estrategias

terapéuticas dirigidas de cara a mejorar el pronóstico. Una de las limitaciones del análisis es la escasa muestra obtenida; si bien es verdad que el papel del POD24 como predictor de la supervivencia global en una cohorte de pacientes de un hospital de tercer nivel queda demostrado.

Conflictos de interés: Los autores declaran la ausencia de los mismos en la elaboración de esta comunicación.

Tabla 1. Características de la cohorte en función de POD24.

		Con POD24 (Recaída a los 24 meses)	Sin POD24 (sin recaída a los 24 meses)
Sexo n (%) (p 0.246)	Mujer	11 (73.3%)	25 (55.6%)
	Varón	4 (26.7%)	20 (44.4%)
Edad al diagnóstico (mediana) (p. 0.161)		61 años	66 años
Charlson n (%) (p 0.159)	1	4 (26.7%)	17 (37.8%)
	2	7 (46.7%)	9 (20%)
	3	19 (42.2%)	4 (26.7%)
Estadio n (%) (p 0.970)	I	3 (20%)	9 (20%)
	II	1 (6.7%)	5 (11.1%)
	III	3 (20%)	12 (26.7%)
	IV	8 (53.3%)	19 (42.2%)
Grado n (%) (p 0.094)	I	1 (6.7%)	15 (33.3%)
	II	8 (53.3%)	20 (44.4%)
	IIIA	6 (40%)	10 (22.7%)
BCL2 n (%) (p 0.471)	Positivo	13 (92.9%)	38 (88.4%)
	Negativo	1 (7.1%)	5 (11.6%)
BCL6 n (%) (p 0.562)	Positivo	12 (92.3%)	40 (95.2%)
	Negativo	1 (7.7%)	2 (4.4%)
CD10 n (%) (p 0.278)	Positivo	14 (100%)	40 (95.2%)
	Negativo	0	2 (4.8%)
CD5 n (%) (p 1.0)	Positivo	1 (8.3%)	3 (8.3%)
	Negativo	11 (91.7%)	33 (91.7%)
P53 n (%) (p 0.622)	Positivo	0	1 (3.2%)
	Negativo	12 (100%)	30 (96.8%)
Ki67 (mediana) (p 1.0)		20%	20%
FLIPI n (%) (p 0.452)	1	4 (26.7%)	18 (40%)
	2	5 (33.3%)	16 (35.6%)
	3	6 (40%)	11 (22.4%)
FLIPI 2 n (%) (p 0.254)	1	2 (13.3%)	11 (25%)
	2	10 (66.7%)	28 (63.6%)
	3	3 (20%)	5 (11.4%)
Tratamiento primera línea n (%) (p 0.465)	RBENDA	5 (33.3%)	19 (42.2%)
	WW	3 (20%)	10 (22.2%)
	RCHOP	4 (26.6%)	8 (17.8%)
	R MONO	2 (13.3%)	4 (8.9%)
	RT	1 (6.7%)	3 (6.7%)
	OBI-CHOP	0	1 (2.2%)

CO-032

ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD DE DISCRIMINACIÓN DE LOS SCORES MASCC Y CISNE PARA LA PREDICCIÓN DE COMPLICACIONES ASOCIADAS A FIEBRE NEUTROPÉNICA EN PACIENTES CON LINFOMA

García-Tomás L¹, Bravo-Perez C¹, Soler-Espejo E¹, Antón C¹, García-Torralba E¹, Sánchez-Blanco JJ¹, Luz Amigo M¹, Sola M¹, López-Godino O¹, Heras I¹, Vicente V¹, Pérez-Ceballos E¹, Carmona-Bayonas A¹

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

Introducción: Las neoplasias hematológicas, frente a los tumores sólidos, tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones durante los episodios de fiebre neutropénica (FN), y su manejo es hospitalario en virtualmente todos los casos. En cambio, esto no siempre es aplicable a los pacientes con linfoma tratados con esquemas ambulatorios/semiambulatorios de quimioterapia. Por otro lado, los linfomas se encuentran infrarrepresentados en los estudios que desarrollaron los modelos

predictivos que ayudan actualmente a guiar el manejo de la FN en tumores sólidos: los scores MASCC y CISNE. El objetivo de este trabajo fue describir la capacidad de discriminación de ambos modelos para predecir complicaciones por FN en nuestra cohorte de pacientes con linfoma.

Métodos: Análisis unicéntrico y retrospectivo de una cohorte de 484 pacientes consecutivos con diagnóstico linfoma tratados entre 2013-2020, en los que se revisaron los episodios de FN (el primer episodio si eran más de uno). Se seleccionaron los episodios ambulatorios y sin datos de complicación en su valoración inicial (“aparentemente estables”). En estos se calcularon los scores MASCC y CISNE y se evaluó la asociación con eventos adversos acontecidos durante la evolución del episodio mediante regresión logística. Se excluyeron del análisis episodios de FN “inestables” de inicio. Las definiciones de episodio de FN “inestable”, “aparentemente estable” y de “eventos adversos” se recogen en la Figura 1. La capacidad de discriminación de los modelos se comparó mediante curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) y mediante la estimación del valor predictivo negativo (VPN) en la categoría de pacientes de bajo riesgo de los scores MASCC y CISNE.

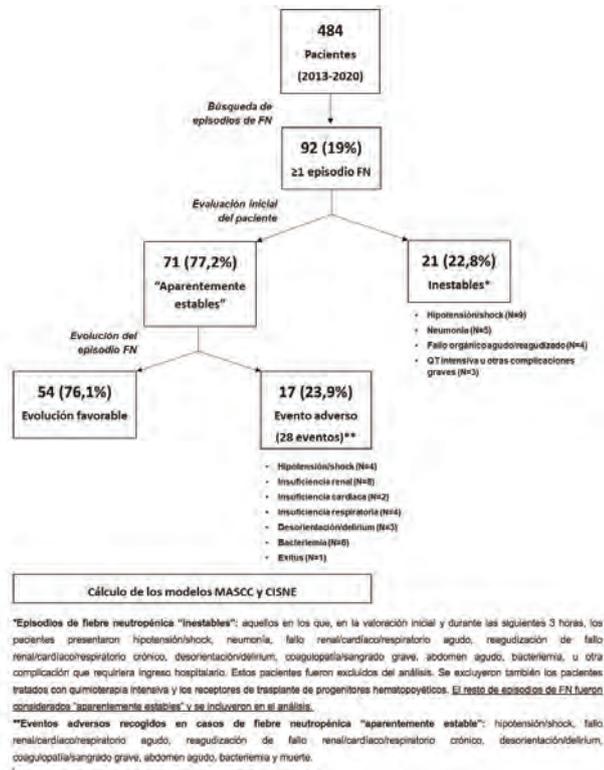


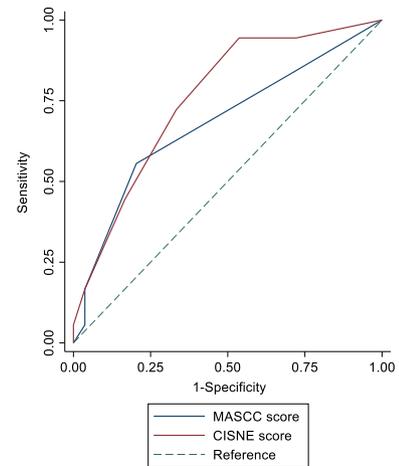
Figura 1. Diseño del estudio y diagrama de flujo de pacientes.

Resultados: La Figura 1 muestra el diagrama de flujo del estudio. Del total de 484 pacientes, 92 (19%) presentaron al menos un episodio de FN ambulatorio. Se excluyeron 19 episodios de FN “inestables”. La Tabla 1 resume las características de los 71 pacientes con episodios FN “aparentemente estable” incluidos en el análisis. En 17 (23,9%, IC95%: 14.6-35.5%) de los episodios se registró al menos un evento adverso durante su evolución, incluyendo un caso de muerte por FN (1,4%, IC95%: 0,03-7.5 %). La Figura 2 resume los valores predictivos en el modelo de regresión y las estimaciones del AUC de la curva ROC para cada modelo. En el modelo de regresión, una menor puntuación en el score MASCC y una mayor puntuación en el CISNE se asociaron significativamente a un mayor riesgo de complicación. Tanto el score MASCC como el CISNE mostraron aceptable capacidad predictiva, observándose para el score CISNE un AUC discretamente mayor ($AUC_{CISNE}: 0.76 [IC95\% 0.63-0.88]$, $AUC_{MASCC}: 0.68 [IC95\% 0.53-0.83]$). Igualmente, en los grupos de bajo riesgo de complicación ($MASCC \geq 21$, $CISNE < 3$), el VPN del score CISNE fue ligeramente mayor ($VPN_{CISNE}: 87.8\% [IC95\% 73.7-95.9\%]$, $VPN_{MASCC}: 78.8\% [IC95\% 67.0-87.9\%]$). En cambio, de los 17 casos con eventos adversos, el score CISNE no identificó 5, mientras que el MASCC no capturó 14. Cabe destacar que el episodio fatal de FN fue correctamente clasificado por ambos scores como un episodio de alto riesgo.

Tabla 1. Características de los pacientes con FN “aparentemente estables” incluidos en el análisis.

Edad (años), mediana (IQR)	61,6 (58,1 – 71,0)
Mujeres, N (%)	25 (35,2%)
Comorbilidad, N (%)	
HTA	27 (38,0%)
Diabetes mellitus	18 (25,4%)
Enfermedad cardiovascular	8 (11,3%)
EPOC	7 (9,9%)
Insuficiencia renal	8 (11,3%)
Tipo de linfoma, N (%)	
L. Hodgkin	7 (9,9%)
LBDCG, otros LNH B alto grado	38 (53,5%)
L. Follicular	13 (18,3%)
Otros LNH B bajo grado	9 (12,7%)
LNH T	4 (5,6%)
Estadio Ann Arbor III-IV, N (%)	61 (85,9%)
Esquema QT, N (%)	
CHOP-like ± anti-CD20	58 (81,7%)
ABVD	6 (8,5%)
Bendamustina ± anti-CD20	3 (4,2)
Otros esquemas	4 (5,6)
19 (26,8%)	
ECOG ≥ 2, N (%)	
Foco de la fiebre, N (%)	16 (22,5%)
Sin foco	14 (19,7%)
Mucositis	11 (15,5%)
Enteritis	19 (26,8%)
Respiratorio	6 (8,6%)
Urinario	3 (4,2%)
Catéter, piel/ partes blandas	2 (2,8%)
Otros	28 (39,4%)
Uso previo G-CSF, N (%)	8 (11,3%)
Uso previo de ATB (<1 mes), N (%)	62 (87,3%)
Ingreso hospitalario, N (%)	5 (3 - 9)
Duración estancia hospitalaria (días), mediana (IQR)	66 (93,0%)
Episodios de bajo riesgo clasificados por MASCC y CISNE, N (%)	41 (57,7%)
MASCC ≥ 21	
CISNE < 3	

ABVD: Adriamicina, bleomicina, vblastina, dexametasona. ATB: antibiótico. CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status. G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos. IQR: rango intercuartílico. LBDCG: linfoma B difuso de célula grande. LNH: linfoma no Hodgkin. QT: quimioterapia.



Variables incluidas en cada modelo

-MASCC: severidad de la enfermedad, hipotensión, EPOC, tumor sólido/ hematológico, paciente ambulatorio, deshidratación, edad.

-CISNE: ECOG, EPOC, enf. cardiovascular, mucositis, hiperglucemia de estrés, recuento de absoluto de monocitos.

	Regresión logística (OR, IC95%)*	P	ROC AUC (IC 95%)
MASCC	0.72 (0.55-0.96)	0.025	0.68 (0.53-0.83)
CISNE	1.92 (1.28-2.90)	0.02	0.76 (0.63-0.88)

*Modelo de regresión logística. Se aportan los valores de la odds ratio, junto al intervalo de confianza 95% (OR, IC95%) y el valor p de significación estadística. Los scores fueron introducidos como variables ordinales.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status. EPOC: enf. Pulmonar obstructiva crónica. ROC AUC: área bajo la curva ROC.

Figura 2. Comparación de las curvas ROC de los scores MASCC y CISNE.

Conclusiones: El presente estudio muestra que los scores MASCC y CISNE presentan una aceptable capacidad de discriminación de com-

plicaciones asociadas a FN en pacientes con linfoma. Nuestro análisis sugiere que la capacidad predictiva es ligeramente superior para el score CISNE, con una magnitud de diferencia similar al estudio de derivación original. Sin embargo, los resultados sugieren también que el rendimiento de ambas herramientas en los pacientes con linfoma es inferior al reportado en trabajos previos para tumores sólidos. Es necesario desarrollar modelos predictivos específicos para linfoma y más precisos mediante la incorporación de nuevas variables clínicas y/o biomarcadores.

Financiación: ISCIII-CM20/00094.

CO-033

ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD DE DISCRIMINACIÓN DE LOS SCORES PREDICTIVOS DE TROMBOSIS KHORANA, THROLY Y "MODELO IX" EN PACIENTES CON LINFOMA

Antón C¹, Bravo-Perez C¹, Soler-Espejo E¹, García-Tomás L¹, García-Toralba¹, Sánchez-Blanco JJ¹, Rivera-Caravaca JM², Vicente V¹, Pérez-Ceballos E¹, Roldán V¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CIBERER, Murcia; ²Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CIBERCV, Murcia

Introducción: Los pacientes con linfoma tienen alto riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE), por lo que son necesarios modelos predictivos que permitan estratificar el riesgo. El score Khorana tiene una limitada capacidad predictiva, ya que considera que todos los subtipos de linfoma tienen un riesgo de ETE intermedio-alto. Recientemente, se ha desarrollado el score ThroLy, específico de linfoma, que incluye variables clínicas (enfermedad extraganglionar, afectación mediastínica), y el "modelo IX" de Dharmavaram et al, que considera también el subtipo histológico. El objetivo de este trabajo fue validar y comparar por primera vez, los scores anteriormente citados en nuestra cohorte de pacientes con linfoma.

Métodos: Análisis retrospectivo de una cohorte unicéntrica de 484 pacientes con linfoma diagnosticados entre 2013-2021. Los scores Khorana, ThroLy y el "modelo IX" se calcularon en base a datos recogidos de la historia clínica. El riesgo de trombosis durante los primeros 12 meses desde el inicio del tratamiento antineoplásico se analizó mediante regresión de Cox. Los scores fueron analizados como variables cuantitativas continuas. La capacidad predictiva de los distintos modelos se comparó mediante curvas COR (Característica Operativa del Receptor) y el estadístico C de Harrell, mientras que el beneficio clínico se evaluó mediante análisis de curvas de decisión (DCA).

Resultados: La mediana de edad al diagnóstico fue 58 años (RIC: 46-72 años) y un 43,8 % de los pacientes eran mujeres. Según el subtipo histológico, el 77,3% (N=374) de los casos eran linfomas no Hodgkin B (190 linfomas B agresivos, 184 linfomas B indolentes), el 17,6% (N=85) eran linfomas de Hodgkin y el 5,2% (N=25) eran linfomas T. La mediana de seguimiento global fue de 33,8 meses (RIC: 14,1-55,1 meses). Se registraron 49 casos de ETE durante los primeros 12 meses desde el inicio del tratamiento antineoplásico (10,4%, IC 95%: 7,8-13,5%). La Tabla 1 resume los valores predictivos en el modelo de regresión, las estimaciones del área bajo la curva COR y los estadísticos C para cada modelo. Una mayor puntuación en el score ThroLy y en el 'modelo IX' se asociaron significativamente con mayor riesgo de trombosis, pero no en el caso del score Khorana. En cuanto a capacidad predictiva de ETE, el score Khorana mostró un rendimiento muy pobre (AUC 0.56 [0.47-0.65]; C-index 0.55 [0.47-0.63]). En cambio, el score ThroLy y el 'modelo IX' presentaron una mayor capacidad de discriminación que el score Khorana (ThroLy: AUC 0.60 [0.50-0.70], C-index 0.58 [0.48-0.68]; Modelo IX: AUC 0.64 [0.56-0.73], C-index 0.66 [0.58-0.73]), aunque las diferencias fueron estadísticamente significativas sólo para el 'modelo IX'. En cualquier caso, las capacidades predictivas de estos modelos, así como el beneficio neto representado gráficamente en las curvas DCA, fueron limitados en todos los casos (Figura 1).

Conclusiones: El presente estudio contribuye a la validación externa del score ThroLy y del "modelo IX" para la predicción de ETE en pacientes con linfoma. Ambos modelos predictivos presentaron una mayor capacidad de discriminación que el score Khorana, pero las diferencias sólo fueron significativas para el "modelo IX". En cualquier caso, las capacidades predictivas de estos modelos fueron limitadas. Es

necesario desarrollar scores más precisos mediante la incorporación de nuevas variables clínicas, así como explorar la incorporación de biomarcadores biológicos y/o genéticos.

Financiación: ISCIII-CM20/00094.

Tabla 1. Análisis de regresión, COR AUC y estadístico C de los scores Khorana, ThroLy y el modelo IX.

Modelos incluidos en el análisis						
	-Khorana: hemoglobina, recuento de leucocitos, recuento de plaquetas, IMC.					
	-ThroLy: hemoglobina, recuento de neutrófilos, historia de IAM/ictus/ ETEV, ECOG, IMC, enfermedad extranodal, masa mediastínica.					
	-Modelo IX: recuento de leucocitos, albúmina sérica, subtipo histológico, masa bulky.					
	Regresión Cox (HR, IC95%)	P	COR AUC (IC 95%)	P	Harrell's C index (IC 95%)	P
Khorana	1,18 (0.84-1.64)	0.32	0.56 (0.47-0.65)	ref	0.55 (0.47-0.63)	ref
ThroLy	1.24 (1.04-1.49)	0.016	0.60 (0.50-0.70)	0.51	0.58 (0.48-0.68)	0.65
Modelo IX	1.68 (1.15-2.43)	0.007	0.64 (0.56-0.73)	0.09	0.66 (0.58-0.73)	0.03
			Throly vs Modelo IX	0.58	Throly vs Modelo IX	0.25

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status. ETEV: enfermedad tromboembólica venosa. IAM: infarto agudo de miocardio. IMC: índice de masa corporal. COR AUC: área bajo la curva COR.

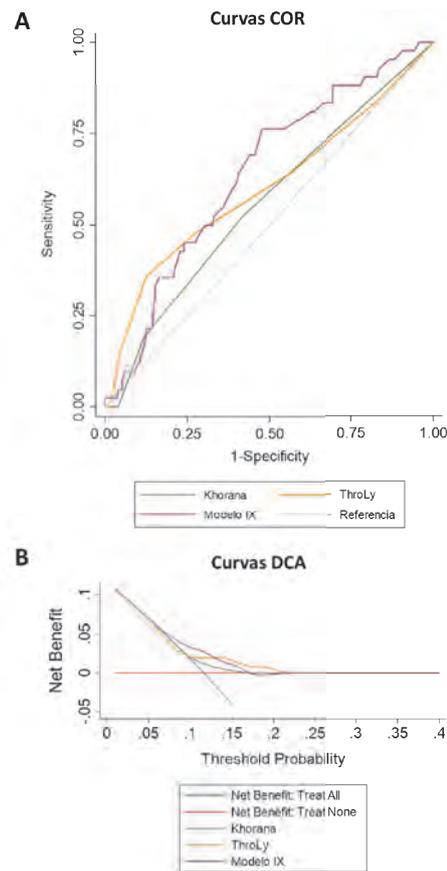


Figura 1. Comparación de los scores Khorana, ThroLy y Modelo IX. A: Curvas COR (Característica Operativa del Receptor). B: Curvas DCA (Análisis de Curvas de Decisión).

CO-034

EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO CON TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA (TC) EN LOS PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN. ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL HOSPITAL DEL MAR

Bregaret Mata María Ona¹, Flores Solange², Rodríguez-Sevilla Juan José², Díez-Feijoo Ramón², Gimeno Eva², Abella Eugenia², Garcia-Pallarols Francesc², Maiques Jose María², Salar Antonio², Sanchez-González Blanca²

¹Universidad Autónoma de Barcelona; ²Hospital del Mar

Introducción: Aproximadamente un 20% de los pacientes diagnosticados de linfoma de Hodgkin (LH) recaen tras la primera línea de tratamiento. Tradicionalmente, las tomografías computerizadas (TCs) han

formado parte del protocolo de seguimiento de estos pacientes. No obstante, en la era de evaluación de la respuesta al tratamiento mediante PET-TC, el impacto del seguimiento por imagen ha sido cuestionado. De acuerdo con las guías clínicas actuales, la realización de TCs en el seguimiento de estos pacientes ya no es necesaria. El objetivo de este estudio es evaluar la detección de recaídas a través de TC en pacientes con LH en respuesta metabólica completa (RMC).

Métodos: Se incluyeron pacientes diagnosticados de LH durante 2008-2018 en RMC tras la primera línea de tratamiento. Se realizaron TCs durante al menos los dos primeros años de seguimiento. Las historias clínicas y pruebas de imagen realizadas en dichos pacientes fueron revisadas.

Resultados: Se incluyeron 84 pacientes diagnosticados de LH con una media de seguimiento de 80 meses (Figura 1). Durante los primeros dos años se realizaron 265 TCs como parte del protocolo de seguimiento. Se sospechó recidiva en el 16,7% de todos los pacientes incluidos en nuestro estudio: el 78,6% de las recidivas se sospecharon por la clínica referida por el paciente, el 14,3% por TAC y el 7,1% por exploración clínica. De los catorce casos de sospecha de recidiva, tras valoración clínica y pruebas de imagen, se confirmaron ocho (57,1%), obteniendo una tasa de recidiva del 9,5% (Tabla 1). Adicionalmente, se estudiaron seis casos en los que se sospechó recidiva por clínica o exploración física pero tras una evaluación exhaustiva se descartó recidiva (Tabla 2). De estos seis pacientes, cuatro fueron inicialmente sospechados por síntomas clínicos, uno por examen físico y uno por imágenes de TC.

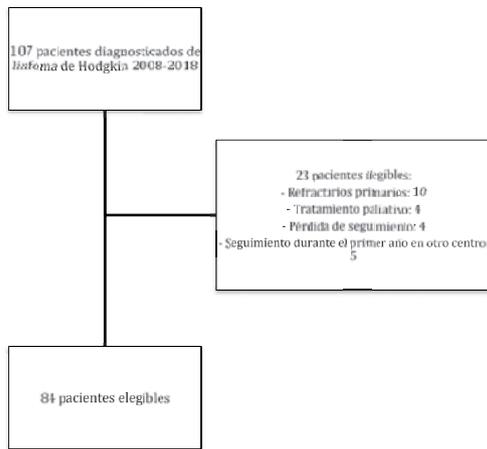


Figura 1. Identificación de pacientes elegibles.

Tabla 1. Recaídas sospechadas por síntomas o por exploración física.

Número de paciente	Detección de la recaída	Síntomas	Síntomas B	Localización de las recaídas	Palpación de las adenopatías	Radioterapia en el tratamiento de 1ª línea	Recaída fuera de la zona irradiada	Recaída confirmada
1	Clinica	Adenopatías	-	Región inguinal izquierda	Autopalpación	Si	Si	Si
2	Exploración física	Adenopatías	-	Región axilar izquierda	Palpación por el médico	No	No aplica	Si
3	Clinica	Síntomas B	Pérdida de peso	-	-	Si	Si	Si
4	Clinica	Adenopatías+ síntomas B	Fiebre	Región retroauricular	Autopalpación	No	No aplica	Si
5	Clinica	Adenopatías+ síntomas B	Fiebre	Región cervical	Autopalpación	No	No aplica	Si
6	Clinica	Adenopatías+ síntomas B	Pérdida de peso	Región inguinal derecha	Autopalpación	Si	Si	Si
7	Clinica	Adenopatías+ prurito	Pérdida de peso	-	-	No	No aplica	Si

Tabla 2. Recaídas sospechadas por síntomas o por exploración física pero, finalmente, no confirmadas.

Número de paciente	Detección de la recaída	Síntomas	Síntomas B	Localización de las recaídas	Palpación de las adenopatías	Recaída confirmada	Prueba de imagen realizada
8	Exploración física	Síntomas B	-	Región laterocervical izquierda	Palpación por el médico	No	TC + PET-TC
9	Clinica	Síntomas B	Sudoración nocturna	-	-	No	TC + PET-TC
10	Clinica	Prurito	-	-	-	No	TC
11	Clinica	Adenopatías	-	Región laterocervical derecha	Autopalpación	No	TC

Conclusiones. Nuestros resultados apoyan las recomendaciones establecidas por guías clínicas internacionales que consideran que el seguimiento por imagen puede ser omitido en pacientes con LH en RMC.

Paralelamente, la eliminación de estas pruebas supondría una reducción de la dosis acumulada de radiación que reciben estos pacientes, así como una reducción de los gastos sanitarios.

CO-035

CONSOLIDACIÓN POST-TRASPLANTE AUTÓLOGO CON BRENTUXIMAB VEDOTINA EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN CON ALTO RIESGO DE RECAÍDA: EXPERIENCIA DE VIDA REAL DE GELTAMO-GETH

Martínez Carmen¹, Romero Samuel², Espeso de Haro Manuel³, Gutiérrez Antonio⁴, González Ana Pilar⁵, Martínez-Badas M Paz⁶, Carpio Cecilia⁷, Zeberio Izaskun⁸, Bastos Mariana⁹, Domingo Eva¹⁰, Hernández-Rivas José Ángel¹¹, Rodríguez-Izquierdo Antonia¹², Vallansot Rolando¹³, Kelleher Nicholas¹⁴, García-Sanz Ramón¹⁵

¹Hospital Clínic de Barcelona; ²Hospital La Fe de Valencia; ³Hospital Regional Universitario de Málaga; ⁴Hospital Son Espases de Palma de Mallorca; ⁵Hospital Universitario Central de Asturias; ⁶Complejo Asistencial de Ávila; ⁷Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona; ⁸Hospital Universitario de Donostia; ⁹Hospital Gregorio Marañón de Madrid; ¹⁰ICO Hospitalet; ¹¹Hospital Universitario Infanta Leonor; ¹²Hospital 12 de Octubre de Madrid; ¹³ICO Tarragona; ¹⁴ICO Girona; ¹⁵Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Introducción: El tratamiento estándar de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (LHc) refractarios o en recaída (R/R) consiste en quimioterapia de rescate seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). En el ensayo aleatorizado AETHERA, el uso de consolidación con brentuximab vedotina (Bv) post-TAPH en pacientes con factores de alto riesgo de recaída mostró una supervivencia libre de progresión (SLP) significativamente superior vs placebo. Los objetivos del presente estudio fueron analizar los datos de vida real del uso de Bv como consolidación pos-TAPH, analizar los factores de riesgo elegidos para su uso y la eficacia y la toxicidad del fármaco.

Métodos: Estudio multicéntrico, retrospectivo, observacional, en pacientes ≥18 años con LHc receptores de TAPH seguido de consolidación con Bv de los registros GELTAMO-GETH.

Resultados: Se incluyeron 61 pacientes. Las características de los pacientes y del tratamiento con Bv se detallan y se comparan con el estudio AETHERA en la Tabla 1.

El número de pacientes con LHc primariamente refractario (57%), con síntomas B (21%) o con enfermedad extranodal (33%) en el momento de la recaída fue similar al descrito en AETHERA. En nuestra serie, un número superior de pacientes recibió una única línea de tratamiento de rescate pre-TAPH (72% vs 57%). Recibieron dos líneas 14 (23%) pacientes y tres líneas 3 (5%). El tratamiento de rescate incluyó Bv en monoterapia o en combinación con quimioterapia en 28 (46%) casos. El 28% de los pacientes tenían PET+ al TAPH. El número de factores pronósticos adversos fue de 1 en 15 pacientes (25%), 2 en 32 (53%), 3 en 12 (20%) y 4 en 1 (2%) (un paciente no presentaba ninguno de los factores descritos). El 98% de los pacientes recibieron acondicionamiento con BEAM. Un 28% de los pacientes interrumpieron el tratamiento por efectos adversos (siendo la neuropatía periférica el más frecuente, 59%), con un grado máximo de gravedad de 3, a excepción de tres (5%) que presentaron neuropatía periférica grado 4. Tras una mediana de seguimiento de 22,5 meses (6-69) todos los pacientes estaban vivos y se observaron 8 recaídas. La SLP fue del 86% a los 2 años (Figura 1). La PET+ pre-TAPH se asoció de forma significativa a peor SLP (67% vs 89%, p=0,04). Respecto a la influencia de otros factores sobre la SLP, si bien hubo diferencias, estas no alcanzaron la significación estadística: exposición previa a Bv (87% no vs 71% sí, p=0,1), número de líneas de tratamiento ≥2 (78% no vs 93% sí, p=0,4), o número de factores adversos (1 75% vs ≥2 82%, p=0,8; 1-2 78% vs 3-4 92%, p=0,6).

Conclusiones: El uso de Bv como consolidación en pacientes con LHc con alto riesgo de recaída post-TAPH fue bien tolerado, con un porcentaje de pacientes que finalizan Bv por efectos adversos similar al descrito en el ensayo AETHERA. El uso de Bv pre-TAPH no incrementa la toxicidad post-TAPH ni tampoco parece comprometer la eficacia de la consolidación posterior. La SLP observada en nuestro estudio fue superior a la reportada en el ensayo AETHERA, probablemente por el elevado número de pacientes en RC metabólica pre-TAPH. De hecho, la persistencia de una PET+ pre-TAPH fue el único factor de mal pronóstico identificado en nuestro estudio; aún así, la SLP de los pacientes PET+ con Bv de consolidación fue superior a lo descrito en la literatura sin Bv.

Tabla 1. Características de los pacientes y del tratamiento de consolidación con Bv post-TAPH: comparación con estudio AETHERA.

Características	AETHERA N=165	N=61
Sexo	54% M / 46% V	53% M / 49% V
Edad al TAPH en años, mediana (extremos)	33 (18-71)	35 (15-70)
Estatus del LH tras la 1ª línea de tratamiento		
- Refractario / Recaída <12 meses / Recaída ≥12 meses	60% / 32% / 8%	57% / 23% / 18%
Síntomas B en la recaída	28%	21%
LHC extranodal en la recaída	33%	33%
Nº de líneas de tratamiento de rescate		
1	57%	72%
≥ 2	43%	28%
Estatus del LH al TAPH		
- RC / RP / Progresión	37% / 35% / 28%	75% / 23% / 2%
Tiempo del TASP a inicio Bv	41 días (28-49)	55 días (26-287)
Bv pre-TAPH	0	46%
Ciclos administrados	15 (1-16)	13 (2-16)
Causa stop Bv		
- Fin tratamiento previsto	47%	51%
- Toxicidad	33%	28%
- Progresión LHt	15%	3%
- Decisión médico/paciente	5%	5%
- Aún bajo tratamiento	0	12%
Efectos adversos*	98%	77%
Neuropatía	56%	59%
- Grado ≥3	10%	21%
- Sensitiva / motora	56% / 23%	73% / 27%
- Mejoría completa o parcial	85%	80%
Neutropenia	35%	38%
- Grado ≥3	29%	16%
Mediana de SLP (meses)	43	No alcanzada
SLP a 2 años	63%	86%

*Otros efectos adversos grado 3 en nuestra serie fueron: Neumonía por *P. jirovecii* (n=2), colecistitis (n=1), neumonía organizada (n=1), infección por *C. difficile* (n=1), vómitos (n=1)

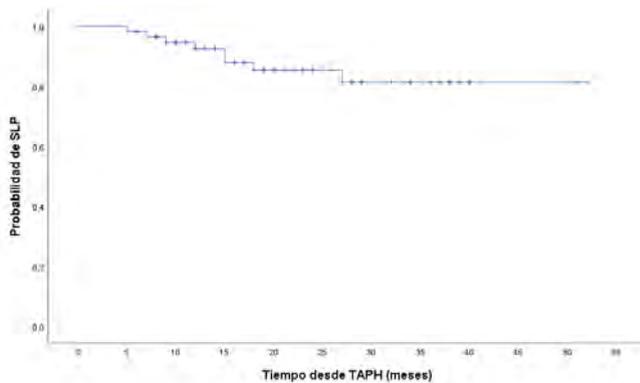


Figura 1. Supervivencia libre de progresión.

CO-036

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL LINFOMA HODGKIN EN PACIENTES VIH+. EXPERIENCIA DE UN CENTRO DE TERCER NIVEL

Gómez de Antonio Rubén¹, Arguello-Tomás Miguel¹, Aldamiz-Echevarría Lois Teresa¹, Tejerina Picado Francisco¹, Díez Romero Cristina¹, Pérez Latorre Leire¹, Fanciulli Chiara¹, Menárguez Palanca Javier¹, Díez-Martín Jose Luis¹, Bastos Oreiro Mariana¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Introducción. Los pacientes con infección por VIH tienen mayor riesgo de desarrollar Linfoma de Hodgkin (LH). El PET-TC intermedio (PETi) está claramente establecido para guiar el tratamiento en paciente con LH, pero existe limitada información sobre la eficacia de estas estrategias en pacientes VIH. El objetivo de este estudio es describir el tratamiento de primera línea utilizado en estos pacientes y valorar la utilidad del PET-TC para guiar el tratamiento.

Materiales y métodos. Estudio unicéntrico, retrospectivo, observacional que incluyó a todos los pacientes consecutivos con diagnóstico

de VIH y LH entre los años 2010 y 2021. Se recogieron las características basales de la infección por VIH, datos biológicos y analíticos al diagnóstico del LH y su evolución clínica bajo tratamiento. Los datos se expresan en medianas, mínimos y rango intercuartílico y porcentajes. Las curvas de supervivencia se han calculado mediante Kaplan-Meier.

Resultados. Se registraron un total de 20 pacientes con LH asociado a VIH, 19 varones y una mujer con una mediana de edad al diagnóstico del VIH de 30.8 años (23.9 – 40.1). La mediana de edad al diagnóstico del LH fue de 42.7 años (38.8 – 47.4). El 45% debutaron con estadio localizado y 55% con avanzado. En 2 casos los diagnósticos de LH y VIH fueron simultáneos. Todos los pacientes se encontraban bajo tratamiento antirretroviral en el momento del diagnóstico de LH, el cual se mantuvo en todos los pacientes durante el tratamiento y seguimiento. El resto de las características basales de los pacientes se recogen en la Tabla 1. Los pacientes con estadios localizados favorables con PETi en RMC se trataron con 3 ciclos de ABVD más radioterapia 20Gys. Los pacientes con estadios localizado desfavorable y avanzado recibieron 6 ciclos de ABVD. Un paciente de estadio localizado desfavorable y un paciente de estadio avanzado se desescalaron a AVD tras un PETi en RMC, al desarrollar toxicidad por bleomicina. Todos los pacientes padecieron al menos un efecto adverso por el tratamiento, aunque solo 2 tuvieron que retrasar algún ciclo por este motivo (Tabla 2). Todos los PETi de los pacientes en estadio localizado favorable fueron negativos y se realizaron estrategias recortadas de 3 ciclos más radioterapia. En los estadios avanzados, 3 de los 9 pacientes (33.3%) presentaron un PETi positivo, estando dos de ellos en progresión franca. Un paciente (5%) tuvo PET final positivo, que finalmente no se relacionó con recaída, siendo un falso positivo. Con una mediana de seguimiento de 49.97 meses (28.8 – 71.31), la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de la serie completa fue del 75% y 95%, respectivamente (Figura 1). Los pacientes con PETi positivo presentaron una SLP a los 5 años menor que los pacientes con resultado negativo (50% vS 90%, p=0.023). La SLP a los 5 años en los pacientes con estadio avanzado fue de 81.82% frente al 100% de los pacientes con estadio localizado.

Tabla 1. Características basales de los pacientes al diagnóstico del Linfoma de Hodgkin. Los datos se presentan en porcentajes, medianas y rangos. ABVD: adriamicina, bleomicina, vincristina, dacarbacina. RT: radioterapia.

Características	
Sexo	Varón: 19 (95%) Mujer: 1 (5%)
Edad	Al diagnóstico de VIH: 30.8 años (23.9 – 40.1) Al diagnóstico de LH: 42.7 años (38.8 – 47.4)
Estadio VIH	A1, A2, A3: 2 (10%), 6 (30%) 3 (15%) B1, B2, B3: 0, 1, (5%) 1 (5%) C1, C2, C3: 1 (5%), 0, 6 (30%)
Histología	Depleción Linfocítica: 3 (15%) Esclerosis Nodular: 5 (25%) Celularidad Mixta: 12 (60%)
Estadio y tratamiento	Localizado favorable: 5 (25%) ABVD x3 + RT 20Gys Localizado Desfavorable: 4 (20%). ABVD x6 Avanzado: 11 (55%) ABVD x6
PET intermedio (si/no)	16 (80%)

Tabla 2. Características de los efectos adversos asociados al tratamiento quimioterápico. Los datos se presentan en porcentajes. La toxicidad hematológica se gradúa bajo los criterios de la OMS.

Anemia	58.8%
	G1 23.5%
	G2 23.5%
	G3 11.8%
Neutropenia	94.1%
	G1 5.9%
	G2 11.8%
	G3 23.5%
	G4 52.4%
Trombopenia	41.2%
	G1 23.5%
	G2 5.9%
Neutropenia febril	43.8%
Retraso del ciclo	11.8%

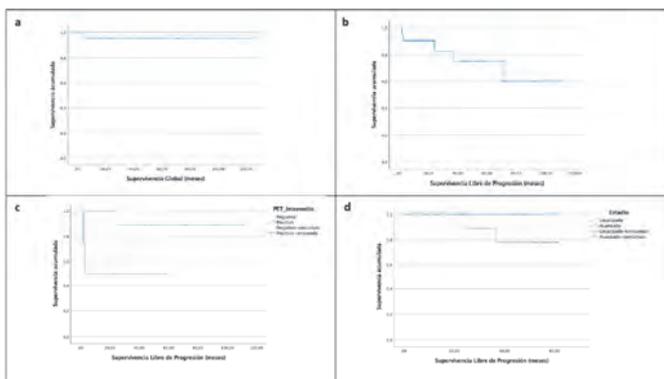


Figura 1. Supervivencia global (a) y Supervivencia libre de progresión (SLP) (b) de la serie, SLP según resultado PET intermedio (c) y SLP según estadio localizado o avanzado.

Conclusiones: En nuestra serie de LH VIH+, los estadios avanzados fueron más frecuentes que los localizados, al contrario de lo que sucede en pacientes VIH-. Las estrategias de tratamiento guiadas por PET-TAC en LH VIH+ con estadios localizados son efectivas, con resultados similares a los resultados observados en paciente VIH-. En estadios avanzados, identificamos más de un 30% de PETi positivo, superior a lo esperado, con un detrimento de la SLP para este grupo.

CO-037

HIPOGAMMAGLOBULINEMIA POR RITUXIMAB EN EL LINFOMA FOLICULAR: EVALUACIÓN DEL IMPACTO CLÍNICO

De Felipe Noguerales Blanca¹, Luna de Abia Alejandro¹, Lario Arribas Ana¹, Bolea Jarreta Lucía¹, Palomo Rumschisky Pablo¹, Marquet Palomares Juan¹, Martín Moro Fernando¹, García Cosío Mónica¹, Herrera Puente Pilar², López Jiménez Francisco Javier²

¹HU Ramón y Cajal; ²Hospital Ramón y Cajal

Introducción: La introducción del rituximab de mantenimiento en el tratamiento del linfoma folicular (LF) ha mejorado el pronóstico de estos pacientes. Sin embargo, uno de los efectos adversos de esta terapia es la generación de un déficit de inmunoglobulinas, que puede causar infecciones, de mayor o menor gravedad.

Métodos: Se han analizado retrospectivamente datos de 68 pacientes diagnosticados de LF entre 2014 y 2020 en el servicio de Hematología del Hospital Ramón y Cajal. Los pacientes con LF grado 3B fueron excluidos del análisis. Se ha incluido a los pacientes que recibieron rituximab cada 8 semanas durante dos años después de su tratamiento de primera línea. Se ha considerado hipogammaglobulinemia a la disminución por debajo de la mitad del límite inferior del rango de normalidad de cualquier subclase de inmunoglobulina. Se ha considerado el desarrollo de síntomas como aquellas infecciones que hayan requerido tratamiento antibiótico/antimicrobiano. Posteriormente, se han analizado estadísticamente los datos mediante SPSS ver. 24.0, con la realización de test como Chi-cuadrado o U de Mann Whitney, así como un análisis de supervivencia mediante Kaplan-Meier.

Resultados: Un 62.1% (n: 41) de los pacientes recibieron rituximab de mantenimiento; en este grupo, hemos observado un incremento tanto en la supervivencia global (mediana de 78,38 meses, IC 95% 74,80-81.96, para los pacientes que reciben rituximab y de 60.5 meses, IC 95% 48.95-72.05, para aquellos que no lo reciben (p 0.02)); como en la supervivencia libre de evento (mediana de 69.14 meses, IC 95% 62.12-76.69, para los que se benefician de esta terapia frente a una mediana de 45.84 meses, IC 95% 32.98-58.70, en los pacientes que no lo reciben (p 0.03)) (Figura 1); definimos evento como progresión, muerte o recaída. Ninguno de los pacientes sin rituximab de mantenimiento sufrió de hipogammaglobulinemia. Asimismo, un 55,8% de los pacientes desarrolló hipogammaglobulinemia; y un 71,4% de los pacientes que sufrieron de un descenso en los niveles de inmunoglobulinas a consecuencia del rituximab experimentaron síntomas infecciosos en relación a ello. En el análisis de supervivencia se ha objetivado que los pacientes con hipogammaglobulinemia tienen una mediana de supervivencia global recortada en 1 mes respecto al grupo de los pacientes que no desarrollaron esta complicación, y en 7 meses en el caso de los pacientes que experimentaron síntomas en relación, sin significación estadística en ambos casos (p 0.676; p 0.814) (Figura 2). Respecto a la terapia sustitutiva con inmunoglobulinas intravenosas, no fue administrada en ninguno de los pacientes de nuestra cohorte.

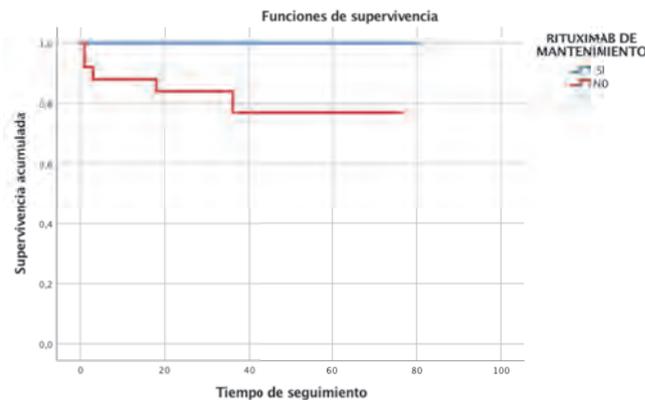


Figura 1. Curva de supervivencia en función de administración de rituximab de mantenimiento.

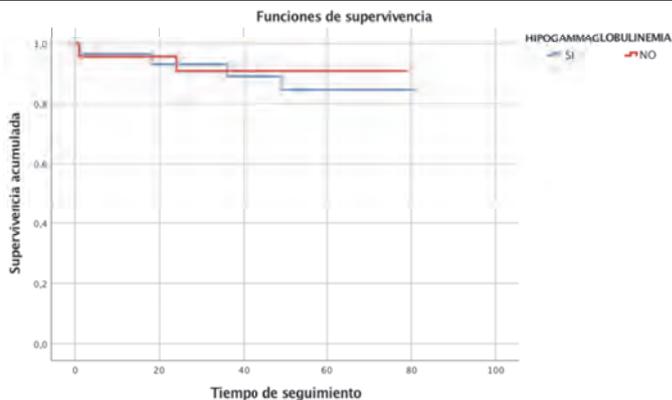


Figura 2. Curva de supervivencia en relación con desarrollo de hipogammaglobulinemia en pacientes que reciben rituximab de mantenimiento.

Conclusiones: En los resultados de la muestra se objetiva un incremento tanto de la supervivencia global como de la supervivencia libre de evento en los pacientes con linfoma folicular que reciben rituximab de mantenimiento respecto a los que no lo reciben. La hipogammaglobulinemia no tiene en nuestra muestra un impacto clínico relevante. Además, a pesar de que el 55,5% de los pacientes desarrollaron una hipogammaglobulinemia, que resultó sintomática en un 71.8% de ellos, en ninguno de estos pacientes se precisó de una discontinuación del tratamiento o de la suplementación de inmunoglobulinas; tampoco se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de estas complicaciones y una mayor mortalidad. Por ello, se concluye que el uso de esta terapia incrementa la supervivencia y que los beneficios parecen superar el riesgo de complicaciones.

Conflictos de interés: Los autores declaran la ausencia de los mismos en la elaboración de esta comunicación.

CO-038

METOTREXATE ENDOVENOSO A ALTAS DOSIS COMO PROFILAXIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES CON ALTO RIESGO DE PROGRESIÓN

Villarreal Hernández Jasson¹, Rovira Solé Jordina², Franch Sarto Mireia³, Encuentra Martí Maria Teresa¹, Blazevic Limone Damir¹, Rodríguez Luaces Marta⁴, Kelleger Nicholas⁵, Martín Batista Silvia², Oliveira Ramos Ana¹, Domingo Domenech Eva¹, Ribera Santasusana José María³, Sureda Balari Anna¹, Sancho Cia José⁵, Escoda Teigell Lourdes², González-Barca Eva¹

¹Servei d'Hematologia, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España; ²Servei d'Hematologia, Institut Català d'Oncologia, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, España; ³Servei d'Hematologia, Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, España; ⁴Servei d'Hematologia, Institut Català d'Oncologia, Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, Tortosa, España; ⁵Servei d'Hematologia, Institut Català d'Oncologia, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), Universitat de Girona, Girona, España

Introducción: Pese al aumento en la supervivencia de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), la recaída en el sistema nervioso central (SNC) continúa siendo un desafío clínico. La terapia más usada como profilaxis del SNC ha sido el metotrexato intratecal que tiene buena biodisponibilidad en las leptomeninges, sin embargo, el LBDCG afecta principalmente al parénquima del SNC. La profilaxis debería incluir un fármaco con mayor penetrancia en el parénquima como el metotrexate (MTX) a altas dosis. Nuestro estudio evalúa la factibilidad y eficacia de la combinación de MTX con inmunoterapia en pacientes con alto riesgo de progresión en SNC.

Métodos: Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo que incluye a 47 pacientes de 5 hospitales pertenecientes al Instituto Catalán de Oncología (ICO), desde octubre de 2016 a julio de 2020, que recibieron profilaxis del SNC con MTX a altas dosis (3 g/m²). Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de LBDCG, criterios de alto riesgo de progresión en SNC (Índice pronóstico internacional – Sistema Nervioso Central (IPI-SNC)>4, afectación extranodal como; órbita, médula ósea, testículo, mama) o linfoma doble hit.

Resultados: Las características clínicas de los 47 pacientes al diagnóstico se resumen en la Tabla 1. Globalmente se realizaron 289 ciclos de R-CHOP y 113 ciclos de MTX. En 35 pacientes el esquema de quimioterapia consistió en 6 ciclos de R-CHOP alternado con 3 ciclos de MTX a altas dosis (después de los ciclos 2,4 y 6), en 4 pacientes 6 ciclos de R-CHOP alternado con 2 ciclos de MTX (después de los ciclos 3 y 6) y 2 pacientes recibieron 6 ciclos de R-CHOP seguidos de 3 ciclos de MTX. De los seis pacientes con linfoma doble hit, 3 fueron tratados con 6 ciclos de DA-R-EPOCH alternado con 3 ciclos de MTX a altas dosis (MTX después de los ciclos 2,4 y 6) y otros 3 recibieron 6 ciclos de DA-R-EPOCH seguido de 3 ciclos de MTX. Siete (15%) pacientes presentaron toxicidad renal después de la administración de MTX, la toxicidad fue grado 3-4 en 3 de ellos (6,4%) por lo que se suspendió la administración del fármaco. Todos los pacientes con DA-R-EPOCH completaron el esquema de dosis de MTX. Otras toxicidades asociadas a la administración de MTX fueron: neutropenia (grado 3-4) en 8 ciclos, fiebre neutropénica (todos los grados) en 4, anemia (grado 3-4) en 6 ciclos

y mucositis en 3 (grado 1-2). Ocho (17%) pacientes suspendieron el tratamiento antes de completar el esquema previsto, cuatro por progresión (1 en SNC), 3 por complicaciones infecciosas y 1 se desconoce la causa. Treinta y cuatro pacientes (76%) consiguieron una respuesta completa, 5 una respuesta parcial (11%) y 6 pacientes progresaron (13%). La media de seguimiento fue de 22 meses, con una supervivencia global de 66.4% (95%CI 49.5-83.3) y supervivencia libre de progresión de 62.7% (95%CI 48-77.4). Tres (6.4%) pacientes progresaron en SNC, dos a los 6 meses y un paciente a los 10 meses del diagnóstico.

Conclusiones: La administración de MTX a altas dosis alternado con inmunoterapia sistémica es factible y segura, aunque, tres pacientes suspendieron el tratamiento por insuficiencia renal grave. A pesar del MTX sistémico 3(6.4%) pacientes, progresaron en SNC en menos de un año del diagnóstico

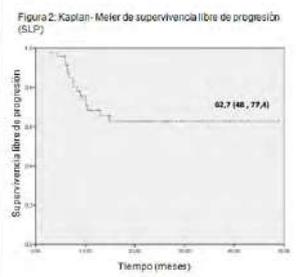
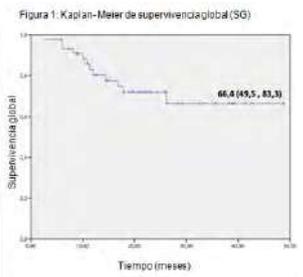
Conflictos de interés: Declaro que no tengo conflictos de interés

Tabla 1. Figuras 1 y 2.

Tabla: Características clínicas de los 47 pacientes al diagnóstico

	n (%)
Edad (años), Mediana [límites]	53 [22-70]
Hombres	34 (72%)
Histología	
- LBDCG	44 (94%)
- Linfoma transformado	2 (4%)
- Linfoma de alto grado	1 (2%)
Afectación extranodal	45 (96%)
Mediana de sitios afectados	3
- Médula ósea	16
- Riñón/suprarrenal	15
- Gastrointestinal	6
- Testículo	5
Estadio Ann Arbor IV	42 (89%)
Síntomas B, n=42	25 (60%)
EF ECOG ≥2, n=43	23 (54%)
LDH elevada, n=46	34 (74%)
Beta-2 microglobulina elevada, n=45	23 (51%)
Índice Pronóstico Internacional (IPI)	
- 0-1	6 (13%)
- 2-3	20 (42%)
- 4-5	21 (45%)
IPI-SNC ≥4	42 (89%)
Linfoma doble hit	7 (15%)
Afectaciones extranodales de riesgo	25 (53%)

Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) Escala funcional de ECOG (EF ECOG), lactato deshidrogenasa (LDH), Índice pronóstico internacional – Sistema Nervioso Central (IPI-SNC)



CO-039

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES DE 80 AÑOS O MÁS CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES SUBTIPO NO ESPECIFICADO (NOS)

Palomo Rumschisky Pablo¹, Martín Moro Fernando¹, Bolea Jarreta Lucía¹, De Felipe Nogueras Blanca¹, Marquet Palomanes Juan¹, Lario Aribas Ana¹, García Cosío Mónica¹, García Vela Juan Antonio², Herrera Puente Pilar¹, López Jiménez Francisco Javier¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal; ²Hospital Universitario de Getafe

Introducción: La incidencia del linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) está aumentando debido al envejecimiento creciente de la población, con una mediana de edad al diagnóstico de 70 años y una elevada mortalidad sin tratamiento. Por ello, la tendencia a plantear terapias con intención curativa es cada vez mayor en pacientes con enfermedad avanzada. El objetivo de este estudio ha sido analizar la supervivencia de una cohorte de pacientes de edad avanzada diagnosticados de LDCBG en la era del rituximab.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de LDCBG NOS de novo diagnosticados a una edad igual o superior a 80 años y sin valoración geriátrica reglada al diagnóstico (periodo 2013-2019). Se han analizado y comparado, mediante estadísticos descriptivos, las características clínicas, biológicas, terapéuticas y de seguimiento de la serie según si los pacientes se encontraban vivos o habían fallecido en el momento de la recogida de datos. Se han analizado la supervivencia libre de evento (SLE) y la supervivencia global (SG) mediante curvas Kaplan Meier y regresión de Cox.

Resultados: Se estudiaron 31 pacientes con LDCBG NOS y edad mayor o igual de 80 años al diagnóstico, 10/31 (32%) se encontraban vivos al momento de la recogida de datos y 21/31 (68%) habían fallecido, con una mediana de seguimiento de 14 meses (0-69) (Tabla 1). Todos los supervivientes habían recibido rituximab y quimioterapia con antraciclinas. De los fallecidos, 10/21 recibieron este tratamiento, 5/21 lo recibieron sin antraciclinas y 6/21 no fueron tratados. De 10/31 pacientes no se han podido obtener los datos de las complicaciones secundarias a la enfermedad o el tratamiento, 3/31 no las presentaron y en 18/31 se recogieron 50 complicaciones que se exponen en la Figura 1. En ninguno de los pacientes se realizó profilaxis antibiótica y 9/22 recibieron GCS-F profiláctico. La mediana de supervivencia de los 4/12 fallecidos que recibieron tratamiento y alcanzaron respuesta fue 28,5 meses (12-58), frente a 6 meses (2-41) en los 8/12 que no respondieron. La SLE y SG de la cohorte global se presentan en la Figura 2. En el análisis de supervivencia univariante (UV) y multivariante (MV) se incluyeron los parámetros del IPI, obteniendo que el “ECOG” y la “afectación extranodal” fueron los que asociaron un mayor riesgo medido mediante hazard ratio (HR).

Conclusión: Se presenta una cohorte de pacientes con LDCBG NOS y edad avanzada al diagnóstico. La escala ECOG se asoció con la supervivencia en mayor medida que las escalas CIRS-G y CHARLSON, y el estadio de la enfermedad y la LDH fueron las variables del IPI que menos impactaron en el pronóstico. Las complicaciones infecciosas fueron una importante causa de morbimortalidad. Es esencial una minuciosa valoración de los pacientes, probablemente incluyendo una valoración geriátrica integral, previa al inicio de tratamiento para seleccionar la estrategia terapéutica más adecuada en cada paciente, con el fin de alcanzar la mejor respuesta posible en unos y evitar sobretratamiento en otros.

Conflictos de interés: Los autores declaran la ausencia de los mismos en la elaboración de esta comunicación.

Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes con LDCBG NOS con edad mayor o igual a 80 años en supervivientes vs no supervivientes

Variables demográficas y biológicas del linfoma al diagnóstico	Vivos (n=10)	Fallecidos (n=21)	p
Edad (años), mediana (rango)	83.5 (80-89)	84 (80-88)	0.905
Sexo masculino, n (%)	4 (40)	5 (23.8)	0.302
Célula de origen del centro germinal, n (%)	8 (80)	6 (28.6)	0.004
Ki67 (%), mediana (rango)	82.5 (50-95)	80 (40-90)	0.900
Síntomas B, n (%)	3 (30)	13 (61.9)	0.147
Masa bulky, n (%)	2 (20)	2 (9.5)	0.583
Esplenomegalia, n (%)	2 (20)	3 (14.3)	0.736
Afectación extranodal ≥2, n (%)	0 (0)	3 (14.3)	0.296
Ano Arbor III-IV, n (%)	7 (70)	15 (71.4)	0.625
LDH (U/L), mediana (rango)	246 (198-2813)	273 (126-3412)	0.495
Albumina (g/dl), mediana (rango)	3.71 (2.70-4.31)	2.95 (1.67-4.00)	0.004
B2 microglobulina (mg/L), mediana (rango)	3.45 (1.76-5.02)	5.95 (1.88-17.8)	0.036
Estado funcional y comorbilidades del paciente al diagnóstico			
ECOG ≥ 2, n (%)	1 (10)	9 (42.9)	0.062
Número de fármacos, mediana (rango)	4 (2-7)	5 (0-8)	0.906
Escala comorbilidad CHARLSON*			
0, n (%)	1/8 (12.5)	4/18 (22.2)	
1, n (%)	4/8 (50)	5/18 (27.7)	
2, n (%)	3/8 (37.5)	5/18 (27.7)	
3, n (%)	0 (0)	2/18 (11.1)	
4, n (%)	0 (0)	2/18 (11.1)	
Escala de puntuación acumulativa de comorbilidad geriátrica (CIRS-G)*			
P10, n (%)	2/8 (25)	8/18 (44.4)	0.190
P20, n (%)	6/8 (75)	7/18 (38.8)	
P30, n (%)	0 (0)	3/18 (16.6)	
Tratamiento, respuesta y seguimiento			
Intención curativa en primera línea, n (%)	10 (100)	12 (57.1)	0.015
Cumplió tratamiento previsto, n (%)	9 (90)	6/12 (50)	0.059
Respuesta tras primera línea			
Respuesta Completa (RP)/ Respuesta parcial (RP), n (%)	10 (100)	4/12 (33.3)	0.002
Enfermedad estable/ Progresión/ No evaluado, n (%)	0 (0)	8/12 (66.6)	
Recada, n (%)	2 (20)	1/4 (25)	0.670
Seguimiento (meses), mediana (rango)	37 (16-69)	6 (0-58)	<0.001
Causa de fallecimiento			
Linfoma/Progresión, n (%)	NA	11 (52.4)	
Infecciosa, n (%)	NA	6 (28.6)	
Cardiovascular, n (%)	NA	1 (4.8)	
Desconocida, n (%)	NA	3 (14.3)	

* En las escalas de comorbilidad se ha excluido la puntuación correspondiente a la neoplasia linfode

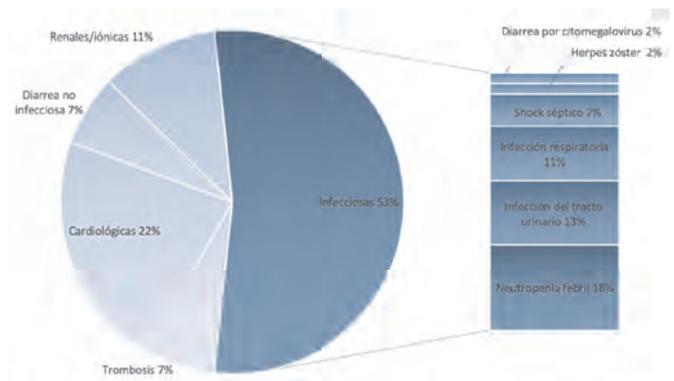
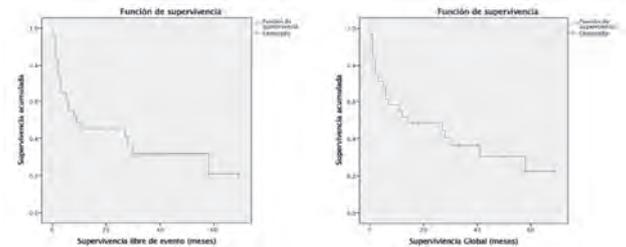


Figura 1. Complicaciones secundarias a la enfermedad o al tratamiento en la cohorte analizada. Se recogieron datos de 21/31 pacientes, que presentaron un total de 50 complicaciones.

Figura 1.



	SLE		SG	
	HR UV (IC 95%)	HR MV (IC 95%)	HR UV (IC 95%)	HR MV (IC 95%)
LDH alta (> 235 U/l) vs baja	1.00 (0.42 - 2.39)	2.15 (0.68 - 6.74)	1.11 (0.47 - 2.61)	1.73 (0.58 - 5.18)
ECOG ≥ 2 vs < 2	2.87 (1.28 - 6.46)	5.06 (1.85 - 13.84)	2.32 (1.04 - 5.19)	3.16 (1.31 - 7.58)
Afectación extranodal ≥ 2 vs < 2	3.05 (0.86 - 11.15)	6.30 (1.61 - 28.66)	3.91 (1.05 - 14.61)	6.54 (1.57 - 27.24)
Año Arbor III-IV vs I-II	0.89 (0.40 - 1.98)	0.54 (0.36 - 2.65)	0.96 (0.44 - 2.10)	0.78 (0.28 - 2.20)

Figura 2. Análisis de supervivencia libre de eventos (SLE) y supervivencia global (SG) en la cohorte analizada

Figura 2.

CO-040

TERAPIA CAR-T EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Martín López AA¹, López Corral L¹, Pérez López E¹, Prieto García L², Cabero Martínez A¹, García Blázquez M¹, López Parra M¹, Alaña García M³, Albalá Martínez N⁴, Tamayo Alonso P⁵, Díaz González L⁵, Arias Rodríguez P⁶, Blanco Muñoz O⁷, Esteban Velasco C⁸, Yeguas Bermejo A¹, Martín Martín L⁹, Orfao A⁹, Gutiérrez Gutiérrez N¹, Caballero Barrigón D¹, Martín García-Sancho A¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL; ²Unidad de Ensayos Clínicos del Servicio de Hematología, IBSAL; ³Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Salamanca; ⁴Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Salamanca; ⁵Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario de Salamanca; ⁶Servicio de Radiología, Hospital Universitario de Salamanca; ⁷Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Salamanca; ⁸Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario de Salamanca; ⁹Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC), IBSAL y Departamento de Medicina y Citometría de Flujo (NUCLEUS), Universidad de Salamanca

Introducción: La terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) anti-CD19 ha cambiado el paradigma de tratamiento de los pacientes con linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) en recaída o refractario. En el presente estudio, analizamos nuestra experiencia desde el comienzo del programa CAR-T en nuestro centro.

Pacientes y métodos: Hemos incluido todos los pacientes con LDCBG en recaída o refractario que se sometieron a linfoaféresis en nuestro centro entre marzo de 2019 y abril de 2021, con la intención de recibir terapia CAR-T. Las toxicidades se clasificaron de acuerdo con los criterios ASTCT y las respuestas se evaluaron según la clasificación de Lugano 2014.

Resultados: De 43 pacientes que se sometieron a linfoaféresis, 32

(74.4%) recibieron infusión de células CAR-T (axicabtagén ciloleucel [n=21] o tisagenlecleucel [n=11]), siendo la progresión rápida del linfoma con deterioro clínico y/o éxitus del paciente la principal causa de no infusión (n=6). La mediana de edad de los pacientes infundidos fue de 61 años (32-76). Los pacientes habían recibido una mediana de 2 (1-7) líneas previas de tratamiento y el 62.5% (n=20) cumplían criterios Scholar-1 de linfoma refractario. Considerando los 32 pacientes infundidos, las tasas de respuesta completa (RC) y global (RG) al día +30 tras la infusión fueron del 46.9% (n=15) y 68.8% (n=22), respectivamente. En el día +100, el 72.7% (n=16) de los pacientes evaluables (n=22) se encontraba en RC. Los pacientes que habían recibido 1 ó 2 líneas previas tuvieron resultados de respuesta significativamente mejores que los pacientes que había sido pre-tratados con 3 o más líneas, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1.

Número de líneas de tratamiento recibidas antes de la linfoaféresis	N	Respuesta completa N (%)	p	Respuesta global N (%)	p
1	(N=5)	3 (60)	0.009	5 (100)	0.000
2	(N=19)	12 (63.2)		16 (84.2)	
≥3	(N=8)	0 (0)		1 (12.5)	

Tras una mediana de seguimiento de 6 meses (1-23), 12 (37.5%) pacientes han progresado y 9 (28.1%) han fallecido, la mayoría por progresión del linfoma (n=8). La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) fueron de 8.5 y 12.5 meses, respectivamente (Figura 1). En nuestra serie, no hemos observado ningún caso de síndrome de liberación de citocinas de grado 3 o superior, mientras que un 9.4% (n=3) de pacientes presentaron neurotoxicidad ≥ grado 3, en todos los casos reversible. Solo se ha producido 1 fallecimiento por toxicidad relacionada con el tratamiento CAR-T (éxitus de causa infecciosa en el contexto de citopenias prolongadas a los 7 meses post infusión).

Conclusiones: En nuestra experiencia, el tratamiento con células CAR-T se asocia con un perfil de seguridad manejable y una elevada tasa de respuestas en pacientes con LDCBG en recaída o refractario. Los pacientes intensamente pretratados tuvieron peores resultados, lo que indica la importancia de derivar a los pacientes de forma precoz en cuanto cumplan la indicación de tratamiento. Está en curso el análisis de factores pronósticos, incluyendo el volumen tumoral y la expansión y persistencia de las células CAR-T medidas por citometría de flujo.

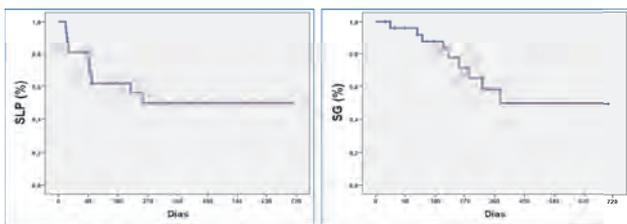


Figura 1.

Terapia Celular

CO-041

ENSAYO FASE I DE TRATAMIENTO DE RESCATE DE LA ENFERMEDAD INEJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA TRAS RESPUESTA SUBÓPTIMA A RUXOLITINIB CON LINFOCITOS T REGULADORES

Escamilla-Gómez Virginia¹, Rodríguez-Gil Alfonso², García-Guerrero Estefanía², García-Calderón Clara Beatriz², Caballero-Velázquez Teresa¹, González Fernández Palmira¹, Hidalgo Calvo Antonia¹, Hernández Díaz Paola², Nufer Melanie², Andújar-Sánchez Félix², Calderón-Cabrera Cristina¹, Reguera Ortega Juan Luis¹, Rodríguez Torres Nancy¹, Martínez-Cibrián Nuria¹, Bejarano-García José Antonio², Lopes-Ramos Teresa², Lacerda Joao³, Pérez-Simón José Antonio¹

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVVR); ²Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS); ³Instituto de Medicina Molecular (iMM), Lisboa

Introducción: La enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc) se asocia a un alto riesgo de morbi-mortalidad. Más allá de la segunda línea, menos de 5% de pacientes está libre de tratamiento inmunosupresor a los 5 años. Recientemente, el ensayo REACH-3 ha mostrado la eficacia del ruxolitinib como segunda línea de tratamiento. En el presente ensayo evaluamos la factibilidad y eficacia terapéutica de la infusión de linfocitos T reguladores CD4+CD25+CD127- (Tregs) en pacientes que no alcanzan remisión tras ruxolitinib como segunda o sucesivas líneas de tratamiento.

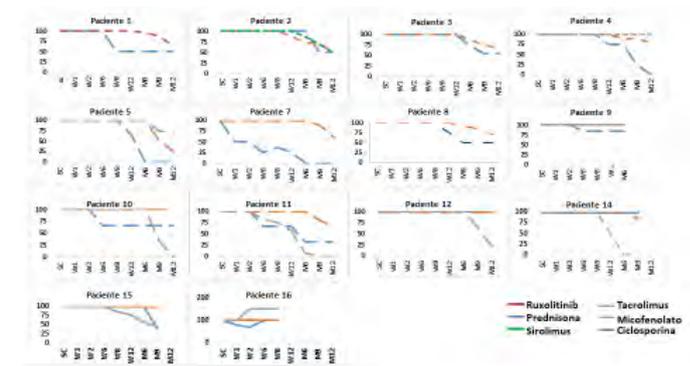


Figura 1. Descenso de inmunosupresión. La reducción del tratamiento inmunosupresor fue posible en 13/14 pacientes.

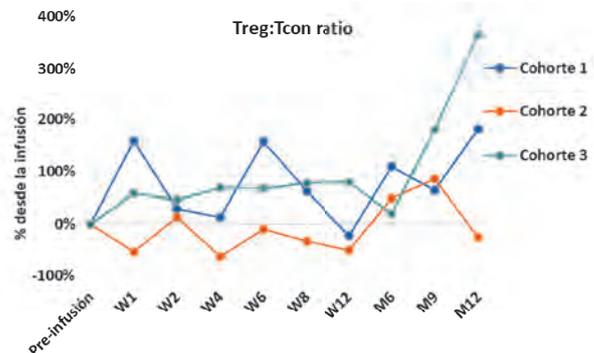


Figura 2. Evolución del ratio Treg:Tcon. El gráfico muestra la evolución del ratio Treg:Tcon en porcentaje desde la infusión hasta los 12 meses post-infusión para las cohortes 1 (0.5 x10⁶/Kg), 2 (1x10⁶/kg) y 3 (2x10⁶/kg).

Objetivos: Evaluar la eficacia de la infusión de linfocitos T reguladores como terapia de rescate para el EICHc tras ruxolitinib (proyecto TReGeneration, Programa Europeo Horizonte 2020).

Materiales y Métodos: Se plantea un estudio unicéntrico y prospectivo que incluye 16 pacientes con EICH moderada (n=6) o grave

(n=9) que hayan obtenido al menos respuesta parcial bajo última línea de tratamiento con ruxolitinib. Se establecieron 3 cohortes de dosis: 1) 0.5 x10⁶/kg, 2) 1x10⁶/kg y 3) 2 x10⁶/kg. La purificación se llevó a cabo mediante enriquecimiento secuencial de células Tregs en 2 pasos utilizando el sistema CliniMACS (Miltenyi): 1) Co-depleción CD8+/CD19+, seguido de: 2) Selección positiva de CD25+.

Resultados: En el ensayo se incluyeron un total de 16 pacientes, de los cuáles se infundieron 14 (Cohorte 1: 3 pacientes, Cohorte 2: 3 pacientes, Cohorte 3: 8 pacientes). La mediana de líneas previas de tratamiento inmunosupresor fue de 4 (2-8). Dos pacientes fueron excluidos del ensayo por falta de disponibilidad del donante en un caso y por exceso de contaminación de células CD8+ en el otro caso (aféresis en condiciones subóptimas tras > 48 horas de viaje). La elaboración del producto celular fue posible en 13/14 pacientes. No se alcanzó toxicidad limitante de dosis. Tras un año de seguimiento, los eventos adversos fueron mayoritariamente de grados 1 y 2. En cuanto a eventos adversos ≥3, un paciente presentó una necrosis avascular en contexto de altas dosis de corticoides, y 3 pacientes presentaron procesos infecciosos, en un intervalo de tiempo de más de 4 meses desde la infusión. De los 14 pacientes evaluables, en 13 se consiguió reducir la inmunosupresión, 10 presentaron mejoría en el score NIH y 9 presentaron mejoría en la escala de afectación articular JOINT/ROM scale (Figura 1 y Tabla 1). El tiempo medio de la infusión a la máxima respuesta fue de 6 meses con mejorías progresivas a lo largo de todo el año de seguimiento. Además en la escala de puntuación subjetiva de síntomas de EICH crónica, 9 pacientes presentaron mejoría. Se analizó la evolución del ratio Treg:Tcon (Figura 2), siendo mayor en la tercera cohorte de dosis con respecto a las otras cohortes. La supervivencia global de la serie fue del 92,8 % y la mediana de seguimiento de 48 semanas (rango 8-48). Se produjo una muerte por shock séptico a los 6 post-infusión.

Conclusiones: La infusión de linfocitos T reguladores es segura y tiene eficacia clínica en pacientes con EICH crónica moderada o severa refractarios a corticoides y con respuesta subóptima a ruxolitinib.

Tabla 1. Evolución del score NIH desde la situación basal (a la izquierda) hasta la última visita (a la derecha). En la última columna se muestra el resumen global de los cambios, en azul la mejoría y en rojo el empeoramiento.

Id	Estado basal								Último seguimiento								Visita	Cambio
	Piel	Articula.	Oral	Ojos	GI	Hígado	Pulmón		Piel	Articula.	Oral	Ojos	GI	Hígado	Pulmón			
1	3	1	0	2	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	M12	3	
2	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0	3	M12	+1	
3	2	2	0	2	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	M12	-3	
4	0	0	0	2	0	0	3	0	0	0	2	0	0	0	2	M12	-1	
5	2	1	1	2	0	0	0	2	1	0	3	0	0	0	0	M12	-1	
6	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	M12	-2	
7	2	3	2	1	0	0	0	1	2	1	1	0	0	0	0	M12	-3	
8	3	3	3	3	0	0	0	3	1	1	2	0	0	0	2	M6	0	
9	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	M12	-1	
10	2	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	M12	-1	
11	2	2	1	2	0	0	0	2	1	0	2	0	0	0	0	M12	-2	
12	2	2	0	2	4	0	0	2	2	0	2	4	0	0	0	M6	0	
13	2	3	1	1	0	0	2	2	3	1	1	1	0	2	2	M9	+1	
14	3	3	0	2	0	0	3	3	2	1	1	0	0	3	3	W8	-3	

CO-042

PAPEL DE LOS NIVELES DE EXPRESIÓN DEL CAR EN LA EFICACIA ANTITUMORAL DE LAS CÉLULAS CAR-T

Rodríguez-Márquez P¹, Calleja-Cervantes ME¹, Serrano G², San Martín-Uriz P¹, Vilas-Zornoza A^{1,7}, Martín-Mallo A¹, Rodríguez-Díaz S¹, Martínez-Turrillas R^{1,7}, Jauregui P³, Calviño C³, Inoges S^{3,4,7}, López-Díaz de Cerio A^{3,4,7}, Palacios-Berraquero ML⁵, Rodríguez-Otero P⁵, Rifón J^{3,5,7}, Alfonso A^{5,7}, Lasarte JJ⁶, Lozano T⁶, Hernáez M^{2,7}, Rodríguez-Madoz JR^{1,7}, Prósper F^{1,3,5,7}

¹Programa Hemato-Oncología. CIMA Universidad de Navarra. IdiSNA; ²Programa Biología Computacional. CIMA Universidad de Navarra. IdiSNA; ³Área de Terapia Celular. Clínica Universidad de Navarra. IdiSNA; ⁴Departamento de Inmunología e Inmunoterapia, Clínica Universidad de Navarra; ⁵Departamento de Hematología y Hemoterapia. Clínica Universidad de Navarra. IdiSNA; ⁶Programa Inmunología e Inmunoterapia. CIMA Universidad de Navarra.

Las células CAR-T han revolucionado el campo de la inmunoterapia, mostrando resultados impactantes en LLA y LNH. Sin embargo, todavía presentan limitaciones debido a la existencia de pacientes que sufren recaídas de la enfermedad o incluso que fracasan al tratamiento. La eficacia de estas terapias se ve influenciada por múltiples factores que dependen de la heterogeneidad de los CAR-T.

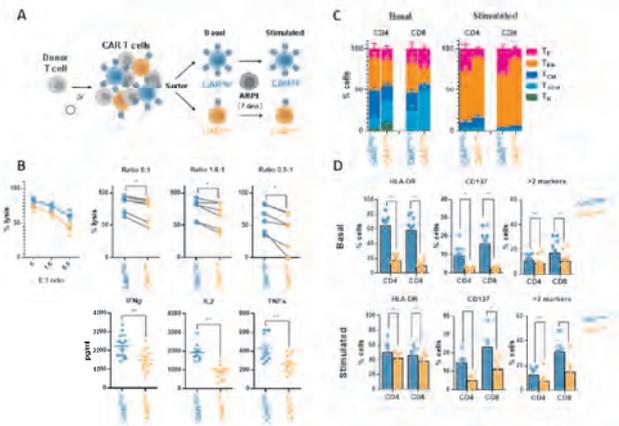


Figura 1. Diferencias funcionales entre CARHigh y CARLow. A) Esquema de trabajo: separación de las células y análisis en basal y tras reestimar con células tumorales. B) Ensayos de citotoxicidad y producción de citoquinas (IFN γ , IL2, TNF α). C) Caracterización fenotípica de subpoblaciones de linfocitos (Tn, Tscm, Tcm, Tem, Te). D) Marcadores de activación (HLA-DR, CD137) y de agotamiento (PD1, LAG3 y TIGIT).

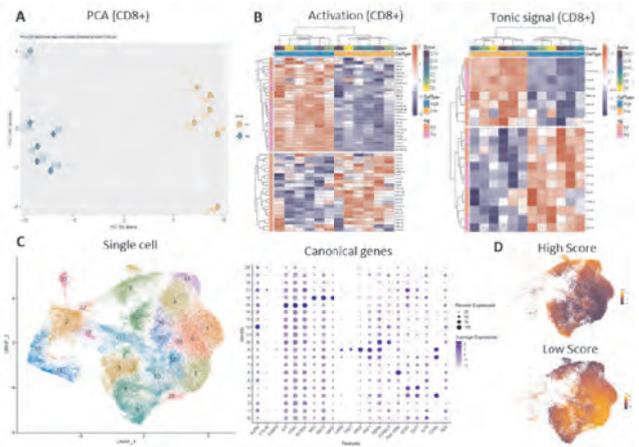


Figura 2. Análisis del perfil transcriptómico. A y B) PCA y genes relacionados con activación y señal tónica a partir de RNAseq en bulk. C) Subgrupos obtenidos en el análisis a nivel de célula única de 3 donantes sanos y genes utilizados para nombrar cada grupo. D) Perfiles High y Low obtenidos a partir de la firma génica de las poblaciones del RNAseq bulk.

En este trabajo hemos estudiado el papel que juega el nivel de expresión del CAR sobre el potencial antitumoral de los CAR-T. Caracterizamos el fenotipo y la eficacia antitumoral *in vitro* de los CAR-T separados en función de su nivel de CAR en membrana. Observamos que aquellas células con mayores niveles de CAR (CAR^{High}) presentaban una disminución de células con fenotipo T_{SCM}, un aumento de células T_{CM} y un aumento de marcadores de activación y agotamiento. Además, estas células CAR^{High} presentaban una mayor activación de la ruta NFAT tras reconocer antígeno, lo que se tradujo en una mayor capacidad citotóxica y una mayor producción de citoquinas en respuesta a células tumorales. Para estudiar los mecanismos que regulan estas diferencias realizamos análisis transcriptómicos mediante RNAseq (bulk y scRNAseq), junto con técnicas de machine learning. Se observó que las células CAR^{High} y CAR^{Low} eran transcriptómicamente diferentes y en concordancia con los estudios funcionales, las células CAR^{High} mostraron mayor expresión de genes de activación y señal tónica. Para pro-

fundizar en el estudio de estas diferencias analizamos el perfil de expresión de más de 50.000 CAR-T mediante scRNAseq en estado basal. Tras identificar las células CAR^{High} y CAR^{Low} mediante una firma génica obtenida de los datos de RNAseq en bulk, hemos aplicado SimiC, un método computacional que hemos desarrollado y que permite inferir redes reguladoras de genes (regulones) para cada estado celular (CAR^{High} o CAR^{Low}). Este análisis nos ha permitido estudiar el papel de 300 regulones e identificar los mecanismos de regulación. Finalmente hemos trasladado tanto la cuantificación de los niveles de CAR como la firma génica a productos CAR-T generados en ensayos clínicos para evaluar su utilidad como factor pronóstico del resultado clínico. En resumen, nuestros datos demuestran que los niveles de expresión del CAR juegan un papel importante en la actividad de los CAR-T, y la comprensión de sus mecanismos de regulación nos ofrece una herramienta importante para el desarrollo de terapias CAR-T más eficaces.

Financiación: Financiado por Gobierno de Navarra (0011-1411-2019-000072 y 0011-1411-2019-000079), Comisión Europea (754658 y 945393) y Ministerio de Ciencia e Innovación (RTC-2017-6578-1; cofinanciado con Fondos FEDER).

CO-043

EVALUACIÓN FUNCIONAL DE CÉLULAS CAR-T ANTI-CD33 GENERADAS A PARTIR DE DONANTES SANOS Y PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Calviño C¹, Ceballos C², Inogés S¹, López-Díaz de Cerio A¹, San Martín-Úriz P³, Calleja-Cervantes ME³, Rodríguez-Marquez P³, Martín-Mallo A³, Rodríguez-Díaz S³, Martínez-Turrillas R³, Jauregui P, Rifon J, Rodríguez-Otero P⁴, Alfonso A⁴, Lasarte JJ⁵, Viguria MC², Redondo M², Rodríguez-Madoz JR³, Prósper F¹

¹Área de Terapia Celular, Clínica Universitaria de Navarra. IdiSNA; ²Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario de Navarra. IdiSNA; ³Programa de Hemato-Oncología, CIMA Universidad de Navarra. IdiSNA; ⁴Departamento de Hematología y hemoterapia, Clínica Universidad de Navarra. IdiSNA; ⁵Programa de inmunología e inmunoterapia, CIMA Universidad de Navarra

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es la forma más común de leucemia aguda en adultos. Tiene una tasa de curación <40% para pacientes <60 años, con una supervivencia <6 meses tras recaída. Por ello es necesario desarrollar nuevas estrategias terapéuticas más efectivas. La inmunoterapia con células CAR-T ha demostrado ser eficaz en ciertas neoplasias hematológicas, sin embargo, las terapias CAR-T en LMA se han visto comprometidas por múltiples factores y no existen estudios detallados de la funcionalidad de los CAR-T de pacientes con LMA. El objetivo de este trabajo es caracterizar fenotípica, transcripcional y funcionalmente CAR-T generados a partir de pacientes con LMA y de donantes sanos (adultos y senior), utilizando CD33 como diana. A nivel fenotípico, los CAR-T generados con 41BB como molécula de coestimulo (33BBzE), presentaron un fenotipo predominantemente efector (T_E/T_{EM}) en pacientes con LMA y donantes senior, mientras que en los donantes adultos estaban enriquecidos en células memoria (T_{CM}/T_{SCM}). Además, los CAR-T de pacientes con LMA mostraron un aumento de los niveles de PD1 y LAG-3. Sin embargo, en todos los casos, los CAR-T fueron altamente citotóxicos, produciendo altos niveles de citocinas frente a líneas tumorales. Tras una reestimulación continua de 14 días, todos los CAR-T adquirieron un fenotipo T_{EM}, incrementándose las diferencias en PD1 y LAG-3 en los CAR-T de pacientes. Sin embargo, los CAR-T mantuvieron su alta actividad citotóxica. Estudios transcripcionales mediante RNA-seq corroboraron estos resultados, mostrando que las mayores diferencias entre los CAR-T de pacientes y donantes senior tienen lugar tras la reestimulación. Finalmente, todos los CAR-T mostraron eficacia antitumoral *in vivo* duplicando la supervivencia de los animales, sin diferencias significativas entre grupos. Por otro lado, los CAR-T con CD28 (3328zE) presentaron un fenotipo similar a los 33BBzE. Sin embargo, observamos una reducción del efecto antitumoral en los 3328zE tanto tras reestimulación *in vitro* como *in vivo*, efecto incrementado en los CAR-T de pacientes. En conclusión, nuestros resultados demuestran que los CAR-T generados a partir de pacientes con LMA presentan un fenotipo más efector y con mayores signos de agotamiento, que tiene un impacto negativo en la funcionalidad de los CAR-T, especialmente los 3328zE. Los estudios transcriptómicos nos proporcionan un conjunto de vías sobre los que podemos actuar para mejorar la eficacia de estos CAR-T.

Financiación: Financiado por Gobierno de Navarra (0011-1411-2019-000072 y 0011-1411-2019-000079), Comisión Europea (754658 y

945393) y Ministerio de Ciencia e Innovación (RTC-2017-6578-1; cofinanciado con Fondos FEDER).

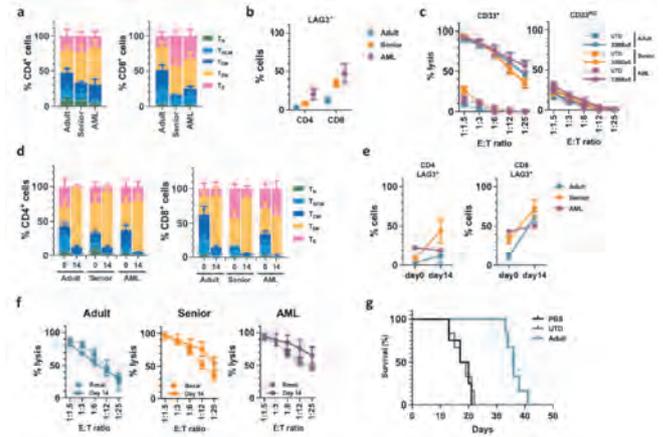


Figura 1: Caracterización fenotípica y funcional de las células CAR-T frente a CD33 generadas a partir de donantes sanos y pacientes con LMA. a) Análisis del fenotipo y distribución de las subpoblaciones linfocitarias CD4⁺ y CD8⁺ de las células CAR-T generadas. b) Expresión del marcador LAG-3 asociado a un fenotipo exhausto en los linfocitos CD4⁺ y CD8⁺. c) Citotoxicidad de los CAR-T frente a la línea MOLM13 (CD33⁺) y MOLM13-KO (CD33⁻). d) Análisis fenotípico de las células CAR-T tras 14 días de reestimulación. e) Cambios en la expresión de LAG-3 en los linfocitos CD4⁺ y CD8⁺ tras la reestimulación. f) Citotoxicidad de las células CAR-T frente a la línea tumoral MOLM13 (CD33⁺) después de la reestimulación. g) Curva de supervivencia de los ratones tratados con las células CAR-T generadas a partir de donantes sanos adultos.

Figura 1.

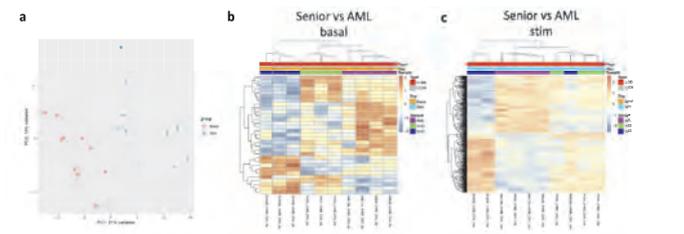


Figura 2: Análisis transcripcional de los CAR-T generados a partir de donantes sanos y pacientes de LMA. a) Análisis de componentes principal es de los CAR-T generados a partir de los diferentes grupos. Se puede observar como las mayores diferencias se producen por la reestimulación con célula tumoral. b) Heatmap mostrando los genes diferencialmente expresados entre los CAR-T de pacientes de LMA y los de donantes sanos senior en estado basal. c) Heatmap mostrando los genes diferencialmente expresados entre los CAR-T de pacientes de LMA y los de donantes sanos senior en estado estimulado.

Figura 2.

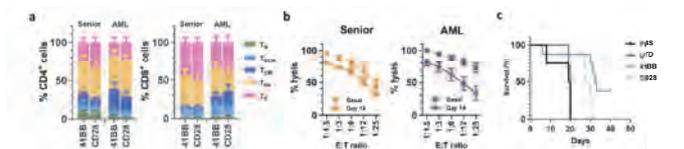


Figura 3: Análisis fenotípico y funcional *in vitro* e *in vivo* de las células CAR-T utilizando los dominios intracelulares 41BB y CD28. a) Análisis de las subpoblaciones linfocitarias CD4⁺ y CD8⁺ de las células CAR-T generadas a partir de donantes sanos senior y pacientes de LMA. b) Citotoxicidad de los CAR-T frente a la línea tumoral MOLM13 (CD33⁺) después de la reestimulación. c) Curva de supervivencia de los ratones tratados con CAR-T con dominios de coestimulo 41BB y CD28 generadas a partir de donantes sanos adultos.

Figura 3.

CO-044

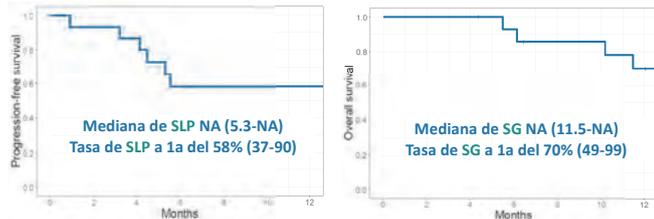
SEGURIDAD Y EFICACIA DE LAS CÉLULAS ARI-0001 (A3B1:CD8:4-1BB:CD3Z CART19) EN PACIENTES ADULTOS Y PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA B RECAÍDA/REFRACTARIA CON ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR AISLADA

Ortiz-Maldonado Valentín¹, Rives Susana², Alonso-Saladrígues Anna², Español-Rego Marta¹, Gine Eva¹, Carbonell-Ordeig Sara¹, Torredadell Montserrat², Montoro-Lorite Mercedes¹, Cid Joan¹, Lozano Miquel¹, García-Rey Enric¹, Fernández Sara¹, Jordan Iolanda², Setoain Xavier¹, Fernández de Larrea Carlos¹, Pascal Mariona¹, Esteve Jordi¹, Urbano-Ispizua Alvaro¹, Juan Manel¹, Delgado Julio³

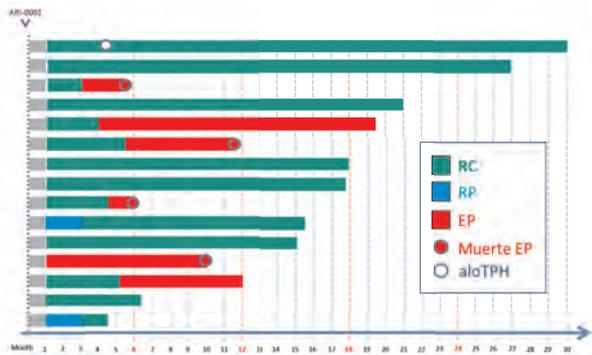
¹Hospital Clínic de Barcelona; ²Hospital Sant Joan de Déu; ³Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: El pronóstico de la leucemia aguda linfoblástica B (LAL-B) recaída/refractaria (R/R) es malo. En este contexto, la FDA/EMA solo ha aprobado un producto CAR-T contra CD19 (tisa-cel). No obstante, dado que la enfermedad extramedular aislada (EEA) fue un criterio de exclusión en el ensayo pivotal ELIANA, datos sobre la seguridad y eficacia de la terapia CART19 en esta situación son escasos, lo que mantiene a esta población fuera de la indicación actual de tisa-cel.

Métodos: Presentamos datos de seguridad y eficacia de todos los pacientes con LAL-B R/R con EEA tratados con células ARI-0001 en dos centros (adultos y pediátricos) desde enero de 2019 hasta agosto de 2020, incluidos los pacientes tratados en el ensayo CART19-BE-01 y programa de uso compasivo.



Curvas de SLP y SG de pacientes con LAL-B R/R con EEA tratados con ARI-0001. Abreviaciones: SLP, supervivencia libre de progresión; SG, supervivencia global; NA, no alcanzado.



Swimmers-plot de pacientes con LAL-B R/R con EEA tratados con ARI-0001. Abreviaciones: RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial; EP, enfermedad progresiva; aloTPH, trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Figura 1.

Resultados: Un total de 15 pacientes con LAL-B R/R con EEA recibieron células ARI-0001. La mediana de edad en el momento de la infusión fue de 27 años (9-68), incluidos 3 pacientes pediátricos (20%) y el 67% eran hombres. Los pacientes tenían una mediana de 5 líneas de tratamiento previas (2-6), que incluían blinatumomab 46% (7/15), inotuzumab 46% (7/15) y aloTPH 86% (13/15). La mediana de blastos en médula ósea en el cribado fue del 1% (0-4). La EEA fue detectada por PET-TAC en 86% (13/15) y/o por análisis de LCR en 20% (3/15). Todos los pacientes recibieron linfodepleción con fludarabina (90 mg/m²) y ciclofosfamida (900 mg/m²) antes de recibir 1x10⁶ ARI-0001 células/kg fraccionadas los días 0 (10%), +1 (30%) y +2 (60%). La incidencia de SLC fue del 40% (6/15) de los pacientes, con una duración media de 1,5 días y sin casos de SLC graves. Se utilizó tocilizumab en el 6% de los pacientes (1/15) con SLC grado 2. No hubo casos de ICANS (ningún grado). Se observó neutropenia de grado 4 en el 86% (13/15) de los pacientes, con una duración media de 7 días (3-18). No hubo casos de trombocitopenia de grado 4. La mortalidad relacionada con el procedimiento fue del 0% a los 2 años. La tasa de respuestas globales fue del 93,3% (14/15), con respuestas completas en el 73% (11/15). Los pacientes con infiltración de LCR tuvieron una TRC del 100% (3/3). La supervivencia libre de progresión fue del 57% (IC del 95%: 37-90%) a los 2 años. La duración de la respuesta (DR) a los 2 años fue del 62% (IC del 95%: 40-95%) para todos los que respondieron y del 73% (IC del 95%: 51-100%) para los pacientes que lograron una RC. La duración media de la aplasia de células B fue de 4,4 meses (2,5-NR). Solo 1 paciente recibió un aloTPH el día +142 después del tratamiento con ARI-0001. La incidencia acumulada de recaída / progresión fue del 43% a los 2 años (IC del 95%: 15-70%), todos los cuales fueron CD19+. La pérdida de la

aplasia de células B precedió a la recaída/progresión en el 83% (5/6) de los pacientes. La recaída/progresión se detectó como enfermedad extramedular en el 100% (6/6) y en AMO en el 66% (4/6).

Conclusiones: Las células ARI-0001 en LAL-B R/R con EEA mostraron un perfil de seguridad que se mantiene en línea con otros productos CART19. La terapia ARI-0001 pudo lograr remisiones a largo plazo en esta población de pacientes.

Conflictos de interés: Fuente de financiación: Proyecto ARI, Fundación Gloria Soler, ISCIII, CatSalut.

CO-045

FACTORES ASOCIADOS CON SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN DE PACIENTES ADULTOS Y PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFoblástica B RECAÍDA/REFRACTARIA TRATADOS CON TERAPIA CART19 ARI-0001

Ortiz-Maldonado Valentín¹, Rives Susana², Alonso-Saladrigues Anna², Español-Rego Marta¹, Gine Eva¹, Díaz-Beyà Marina¹, Rodríguez-Lobato Gerardo¹, Oliver-Caldés Aina¹, Torredell Montserrat², Montoro-Lorite Mercedes¹, Cid Joan¹, Lozano Miquel¹, Garcia-Rey Enric³, Castro Pedro¹, Jordan Iolanda², Fernández de Larrea Carlos¹, Pascal Mariona¹, Esteve Jordi¹, Urbano-Ispizua Alvaro¹, Juan Manel¹, Delgado Julio¹

¹Hospital Clínic de Barcelona; ²Hospital Sant Joan de Déu; ³Banc de Sang i Teixits

Introducción: El pronóstico de la leucemia aguda linfoblástica B (LAL-B) recaída/refractaria (R/R) es malo. En este contexto, varios productos CAR-T contra CD19 han sido capaces de lograr tasas de respuesta completa (RC) del 70 al 85%. Sin embargo, una proporción significativa de pacientes recaen a pesar de alcanzar una EMR negativa.

Métodos: Reportamos resultados los pacientes con LAL-B R/R tratados con células ARI-0001 en dos centros desde julio de 2017 hasta diciembre de 2020, incluidos los pacientes tratados en el ensayo CART19-BE-01 y el programa de uso compasivo consecutivo. La linfodepleción se realizó con fludarabina (90 mg/m²) y ciclofosfamida (900 mg/m²), seguida de administración de 0,1-5x10⁶ células ARI-0001/kg de forma única o fraccionada. Analizamos el impacto en la SLP de las siguientes variables: edad (</> 18 y </> 25), líneas de tratamiento previas (</> 4), inmunoterapia previa (blinatumomab e inotuzumab), aloTPH previo, carga tumoral (</> 5% de blastos en médula), administración única o fraccionada y pérdida de la aplasia de células B (ALB). El análisis estadístico se realizó mediante Kaplan Meier / log rank para todas las variables excepto para la ALB, que se introdujo como una covariable dependiente del tiempo en una regresión de Cox.

Resultados: 53 pacientes con LAL-B R/R recibieron células ARI-0001. La mediana de edad en la infusión fue de 30 años (3-68), incluyendo 10 niños (19%). La mediana de líneas de tratamiento previas fue de 4 (2-8), incluyendo blinatumomab 23% (12/53), inotuzumab 53% (28/53) y aloTPH 79% (42/53). Todos recibieron linfodepleción antes de recibir células ARI-0001 (fraccionadas en el 72% de los pacientes). La mediana de SLP para toda la serie fue de 13,5 meses (IC del 95%: 7,14-no disponible), con una mediana de seguimiento para supervivientes de 19 meses (rango: 2-40 meses). La SLP a 12 y 24 meses fue 50,9% (IC del 95%: 38,4-67,4%) y 32,9% (IC del 95%: 20,6-52,6%), respectivamente. La mediana de supervivencia global (SG) de toda la serie fue de 29,2 meses (IC del 95%: 15-no disponible). La SG a 12 y 24 meses fue del 70,2% (IC del 95%: 58,1-84,8%) y 53,9% (IC del 95%: 40,5-71,8%), respectivamente. Según el análisis univariado, solo dos variables tuvieron un impacto en la SLP: carga tumoral (</> 5% de blastos en el cribado), con una SLP a 24 meses del 52,5% (36,4-75,7%) frente al 10,7% (2,1-54,4%) y un cociente de riesgo (HR) de 2,14 (95% 1,04-4,42) para pacientes con 5% o más de blastos en el cribado (p = 0,0386). Por otro lado, la pérdida de ALB tuvo un HR de 4,41 (IC 95%: 1,59-12,2), p=0,0043. Ambas variables (carga tumoral y pérdida de ALB) se confirmaron en el modelo multivariado, con un HR de 2,05 (1,004-4,17) para los pacientes con 5% o más de blastos en el cribado (p = 0,0484) y un HR de 4,32 (1,57 -11,86) para pacientes con pérdida de ALB (p = 0,0045).

Conclusiones: Los pacientes remitidos con 5% o más de blastos de médula ósea y aquellos que perdieron la ALB después de la terapia con células ARI-0001 tuvieron una SLP más corta.

Conflictos de interés: Fuente de financiación: Proyecto ARI, Fundación Gloria Soler, ISCIII, CatSalut.

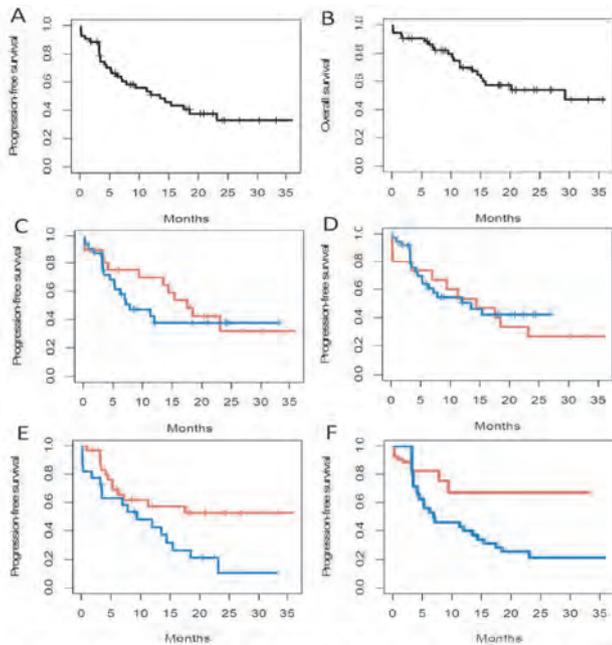


Figura 1: Supervivencia libre de progresión (SLP) y global (SG) de pacientes con leucemia aguda linfoblástica recaída / refractaria tratados con células ARI-0001. Los paneles A y B muestran la SLP (A) y la SG (B) de toda la población. Los paneles C-F representan la SLP de los pacientes según la edad (C) (curva roja: <25 años; curva azul: >25 años); tipo de administración (D) (curva roja: dosis única; curva azul: fraccionada); porcentaje de blastos en la médula ósea (E) (curva roja: <5%; curva azul: >5%); y pérdida de aplasia de células B (F) (curva roja: no; curva azul: sí).

Figura 1.

CO-046

RESULTADOS DE LAS CÉLULAS CART19 ARI-0001 EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA Y TRANSFORMACIÓN A RICHTER

Ortiz-Maldonado Valentín¹, Frigola Gerard¹, Español-Rego Marta¹, Balagué Olga¹, Magnano Laura¹, Giné Eva¹, Pascal Mariona¹, Correa Juan Gonzalo¹, Martínez-Roca Alexandra¹, Cid Joan¹, Lozano Miquel¹, Montoro-Lorite Mercedes¹, Villamor Neus¹, López-Guillermo Armando¹, Benítez-Ribas Daniel¹, Esteve Jordi², Campo Elías¹, Urbano-Ispizua Alvaro¹, Juan Manel¹, Delgado Julio²

¹Hospital Clínic de Barcelona; ²Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: El pronóstico de los pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) de alto riesgo que no responden a la terapia dirigida moderna sigue siendo desfavorable, particularmente en el caso de aberraciones genómicas adversas (p.ej. alteraciones de TP53 o cariotipo complejo) o después de la transformación a linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), también conocido como transformación de Richter (TR). En pacientes con LLC refractaria, los productos CART19 logran tasas de respuesta de alrededor del 38-79%, con tasas de respuesta completa (RC) de alrededor del 20-28%. Los pacientes con TR fueron excluidos de dos ensayos pivotaes realizados en pacientes con LDCBG.

Métodos: Presentamos datos de seguridad y eficacia de 5 pacientes con LLC +/- TR (4/5) tratados con células CART19 ARI-0001 desde noviembre de 2017 hasta diciembre de 2020, incluidos pacientes tratados en el ensayo CART19-BE-01 (clinicaltrials.gov NCT03144583) y programa de uso compasivo. Los pacientes recibieron linfodepleción con fludarabina (90 mg/m²) y ciclofosfamida (900 mg/m²) tras lo cual recibieron 0,5-5 x 10⁶ células ARI-0001/kg en administración única o fraccionada (10%, 30% y 60%). La dosis objetivo fue 1 x 10⁶ (LLC) y 5 (TR) x 10⁶ células ARI-0001/kg.

Resultados: La mediana de edad fue de 60,5 años (rango: 51-74). Todos los pacientes tenían enfermedad de alto riesgo (Figura 1), con una mediana de 4.5 líneas previas de tratamiento (rango: 3-6) y una mediana de infiltración tumoral medular del 21% (rango: 8-94%) por citometría de flujo. La terapia previa incluyó ibrutinib y venetoclax en 5/6 (83%) y 3/6 (50%) de los pacientes, respectivamente. LA mediana de tiempo de vena a vena fue de 29 días (rango: 22-81). Dos pacientes con LLC/TR

solo recibieron el 10% (0,5 x 10⁶ células ARI-0001/kg), según el protocolo, debido al desarrollo de síndrome de liberación de citocinas (SLC). La incidencia del SLC fue del 80% (grados 1-2), y no hubo casos de SLC grave. Solo dos pacientes requirieron tocilizumab y ninguno requirió corticosteroides. No se observó neurotoxicidad en ningún paciente. Todos los pacientes infundidos experimentaron aplasia absoluta de células B, actualmente persistente en todos ellos. Cuatro (80%) pacientes respondieron según los criterios de iwCLL (RC, n=3; PR, n=1), mientras que uno permaneció con enfermedad estable. El componente de LLC alcanzó una RC con enfermedad residual medible (ERM) negativa tanto en sangre periférica como en médula ósea en todos los pacientes y actualmente está en curso en todos ellos. Sin embargo, 2 pacientes que alcanzaron una respuesta menor a RC en el componente de TR experimentaron una progresión CD19 negativa del componente de LDCBG a 2,1 y 3,0 meses después de la infusión de células (Figura 2). Los otros 2 pacientes con TR permanecen en RC a 6,2 y 20 meses del tratamiento con ARI-0001.

Paciente	Sexo	Edad	Tratamientos previos	Aberraciones genómicas	IPF	Índice de pronóstico internacional (referido al linfoma difuso de células B grandes)	SLC (grados)	KANS (grados)	Respuesta iC	Respuesta-EMR	Respuesta-BCM
#1 LLC	F	53	FCM, BR, L, V, HA, D	NM	3%	1 x 10 ⁶ kg	1	0	RC, EMR negativa		WBC y en médula ósea a 3,6, 6 meses y 7,50 meses
#2 LLC/TR	M	57	HA, R, CHOP, L, HA, V	NM	17p-, MYD88L, TP53 mutado	5 x 10 ⁶ kg	1	0	RC, EMR negativa	BCM	WBC y en médula ósea a 2,1 y 3,0 meses
#3 LLC/TR	M	72	FCM, BR, L, CHOP	NM	TP53 mutado	400	0	0	RC, EMR negativa	BCM	WBC y en médula ósea a 6,2 y 20 meses
#4 LLC/TR	M	66	CHOP, V, HA, V	NM	53q-, 7p-, CD-22	400	0	0	RC, EMR negativa	SI	WBC y en médula ósea a 2,1 meses; WBC con progresión CD19 negativa a 3,0 meses
#5 LLC/TR	M	64	R-CHOP, HA, V	M	MYD88L, TP53 mutado	400	0	0	RC, EMR negativa	SI	WBC y en médula ósea a 2,1 meses

Abreviaturas: F, mujer; M, hombre; FCM, fludarabina, ciclofosfamida y rituximab; BR, bendamustina y rituximab; L, linfoblasto; V, venetoclax; CHOP, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona; HA, hidexorabina; R, rituximab; CHOP, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona; CHOP, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona; R, hidexorabina; HA, hidexorabina; CHOP, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona; TP53, gen del gen de supresión de tumores; MYD88, gen del gen de supresión de tumores; IPF, índice de pronóstico internacional (referido al linfoma difuso de células B grandes); SLC, síndrome de liberación de citocinas; KANS, neurotoxicidad; RC, respuesta completa; EMR, enfermedad residual medible; BCM, respuesta completa metabólica; LL, enfermedad estable; IPF, respuesta parcial.

Figura 1.

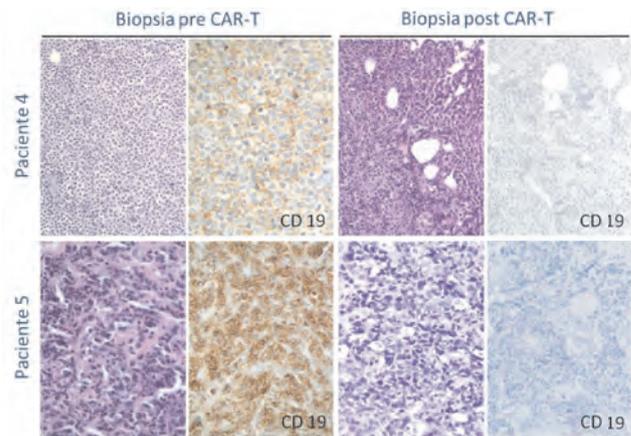


Figura 2.

Conclusiones: Los resultados de ARI-0001 se encuentran en línea con otras series pequeñas de pacientes con LLC/TR tratados con productos CART19. En todos los pacientes con LLC se observó una tasa de RC con EMR negativa del 100%. Actualmente estamos planeando un ensayo clínico de fase 2 para pacientes con LLC/TR.

Conflictos de interés: Este estudio fue financiado por CatSalut, Proyecto ARI y becas cofinanciadas por el Instituto de Salud Carlos III – Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación Sanitaria– y Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) PIC114/122, PI13/676, PIE13/33, PI18/775. VOM recibió una beca de investigación de la FEHH y JD recibió una beca de investigación de la Generalitat de Catalunya (PERIS IPFE SLT006/17/301).

CO-047

DINÁMICA Y MANEJO DE LAS CITOPENIAS POST-TERAPIA CART COMERCIAL: EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO

Martín-Rojas R^{*1}, Bailén R^{*1}, Oarbeascoa G¹, Bastos M¹, Gómez-Centurió I¹, Badiola J¹, Muñoz C¹, Sabell S¹, Anguita J¹, Díez-Martín JL¹, Kwon M¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Introducción: La terapia CAR-T está aprobada para adultos con lin-

foma B difuso de célula grande (LBDCG) recaído/refractario (R/R) y leucemia linfoblástica B (LLA-B) refractaria hasta los 25 años. Las citopenias post-CART están reportadas en un 30-60% de pacientes, pero su fisiopatogenia, dinámica e impacto clínico están escasamente descritos.

Tabla 1. Características basales de los pacientes y del manejo de las citopenias.

	Linfoma alto grado (n= 37)	LLA-B (n= 3)
Edad, años, mediana (rango)	58 (22-79)	22 (21-25)
Sexo, mujer (%)	17 (45,9%)	2 (66,6%)
Tipo de CAR-T, n (%)		
Axicabtagen ciloleucecl (Yescarta®)	24 (64,9%)	0 (0%)
Tisagenlecleucecl (Kymriah®)	13 (35,1%)	3 (100%)
Histología, n (%)		
LBDCG NOS	24 (64,9%)	N/A
Linfoma folicular transformado	6 (16,2%)	
Linfoma B mediatístico primario	3 (8,1%)	
Linfoma B alto grado DH/TH	4 (10,8%)	
Infiltración MO al diagnóstico, n (%)	8 (21,6%)	3 (100%)
Trasplante previo, n (%)		
Autólogo	12 (32,4%)	0 (0%)
Alogénico	1 (2,7%)	2 (66,6%)
Nº de líneas previas, mediana (rango)	2 (1-5)	2 (2-3)
Enfermedad refractaria primaria, n (%)	19 (51,4%)	0 (0%)
Terapia puente, n (%)	31 (83,8%)	3 (100%)
Basada en Gemcitabina	17 (45,9%)	0 (0%)
Basada en Radioterapia	9 (24,3%)	0 (0%)
Basada en Bendamustina	1 (2,7%)	0 (0%)
Otras	4 (10,8%)	3 (100%)
Situación de la enfermedad al CAR-T, n (%)		
Enfermedad progresiva	27 (72,9%)	3 (100%)
Enfermedad estable	7 (18,9%)	0 (0%)
Respuesta parcial	3 (8,1%)	0 (0%)
Transfusiones durante el ingreso, n (%)		
> 5 concentrados de hematies	7 (18,9%)	3 (100%)
> 5 pools de plaquetas	8 (21,6%)	3 (100%)
Soporte con factores, n (%)		
G-CSF pautaado más allá del día +28	20 (54,1%)	2 (66,6%)
G-CSF pautaado más allá del día +90	8 (21,62%)	1 (33,3%)
Eritropoyetina pautaada más allá del día +28	11 (29,7%)	2 (66,6%)
Eritropoyetina pautaada más allá del día +90	8 (21,62%)	1 (33,3%)
Uso de análogos de trombopoyetina	10 (27%)	2 (66,6%)
Boost de CD34+ del donante	0 (0%)	1 (33,3%)

LBDCG NOS: Linfoma B difuso de célula grande, not otherwise specified; DH: Doble hit; TH: Triple hit

Pacientes y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes consecutivos que recibieron CAR-T comercial en nuestro centro de junio de 2019 a marzo de 2021. Analizamos la dinámica de cifras hemoperiféricas prelinfodepleción, en el ingreso y primer año de seguimiento, y su relación con datos clínico-analíticos.

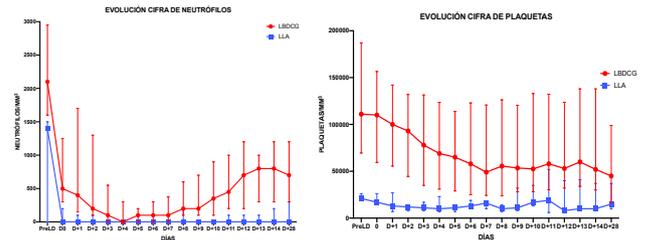
Resultados: Se incluyeron 40 pacientes: 37 tratados por linfoma y 3 por LLA-B (Tabla 1). La supervivencia global a 6 meses fue 71% en linfoma y 33,3% en LLA-B. La dinámica de cifras de neutrófilos y plaquetas se expone en la Figura 1. La mediana de días de ingreso fue 25 (r: 11-241) y, en este periodo, 10 pacientes (25%) requirieron transfusión de >5 concentrados de hematies (18,9% linfoma vs 100% LLA-B; p=0,002), 11 (27,5%) >5 pools de plaquetas (21,6% linfoma vs 100% LLA-B; p=0,003) y 6 >5 dosis de G-CSF (13,5% vs 33,3% LLA-B; p=0,3). En el día +28, 26 pacientes (65%) presentaron citopenias profundas persistentes no asociadas a infiltración medular (neutrófilos ≤500 y/o plaquetas ≤50.000): 4 (15,4%) neutropenia, 8 (31%) trombopenia y 14 (54%) ambas. El 100% de pacientes con LLA-B estaba en aplasia en el +28, en ausencia de enfermedad. Por citopenias tras el alta, 22 pacientes (64,7%) recibieron G-CSF (20 linfoma vs 2 LLA-B; p=0,41), 13 (38,2%) eritropoyetina (11 linfoma vs 2 LLA-B; p=0,16) y 12 (35,3%) análogos de trombopoyetina (10 linfoma vs 2 LLA-B; p=0,13). Un paciente con LLA-B recibió un boost de células CD34+ de su donante (Tabla 1). En el día +90, 7 pacientes (26,9%) presentaron citopenias profundas, y en el día +180, 9 (47,4%). De los 9 pacientes vivos al año de seguimiento, ninguno tenía citopenias profundas en este punto (Figura 2). Las citopenias del día +28 se relacionaron con haber recibido terapia puente (p=0,04), infiltración medular al diagnóstico (p=0,05), más dosis de linfodepleción (p=0,05), masa bulky prelinfodepleción (p=0,007), de-

sarrollo CRS (p=0,012), estancia en UCI (p=0,07), infecciones (p=0,008) y <2000 neutrófilos prelinfodepleción (p=0,04). El análisis multivariante identificó la dosis de linfodepleción (OR 7,57; IC 95% 1,14-50,4; p=0,03) y la infiltración medular (OR 7,31; IC 95% 0,97-54,95; p=0,05) como factores predictores independientes de estas citopenias. Las citopenias del día +180 se relacionaron con infiltración medular (p=0,02), terapia puente (p=0,05) y menor cifra de linfocitos (p=0,04) y folato prelinfodepleción (p=0,05). Estas variables no alcanzaron significación estadística en el análisis multivariante.

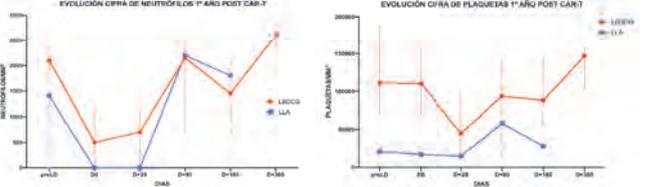
Conclusiones: Las citopenias persistentes no asociadas a recidiva/progresión fueron complicación frecuente post CAR-T comercial, con 65% de casos en el día +28, siendo la dosis de linfodepleción y la infiltración medular predictores de su desarrollo. Más allá del día +28, hasta un 47% de pacientes tuvo citopenias severas. Es necesario un mayor número de pacientes y seguimiento para confirmar esta relación e identificar otros potenciales factores predictores.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

A. DINÁMICA DE CIFRAS DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO



B. DINÁMICA DE CIFRAS DURANTE EL SEGUIMIENTO AMBULATORIO



LBDCG: Linfoma B Difuso de célula grande; LLA: Leucemia linfoblástica aguda; preLD: prelinfodepleción

Figura 1. Dinámica de neutrófilos y plaquetas en el primer año post terapia car-t.

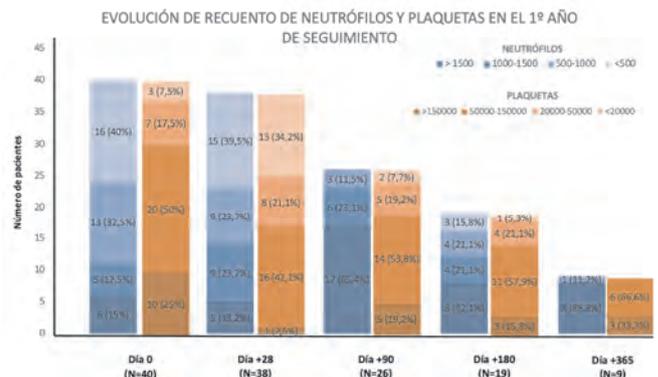


Figura 2. Evolución de recuento de neutrófilos y plaquetas en el 1º año post terapia car-t.

CO-048

IMPACTO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN EN LA RESPUESTA A TERAPIA CAR-T CD19

García-Vicente Roberto¹, Rodríguez-García Alba¹, Gómez-Gordo Rubén², Ortega-Hernández Adriana², Serrano Sandra¹, Modrego Javier², Leivas Alejandra¹, Valeri Antonio¹, Sánchez-Pina Jose M¹, Paciello Maria Liz¹, Gómez-Garre Dulcencombre², Martínez-López Joaquín¹, Linares María³

¹Departamento de Hematología Traslacional, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Unidad de Investigación Clínica de Tumores Hematológicos H12O-CNIO, CIBERONC, Madrid; ²Laboratorio de Biología Vascul y Microbiota, Hospital Clínico San Carlos-Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Madrid; ³Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

Introducción: La microbiota intestinal juega un papel fundamental en la regulación de la hematopoyesis y el correcto desarrollo del sistema inmune. De este modo, alteraciones de la microbiota pueden inducir procesos inflamatorios, contribuyendo a la iniciación y progresión de hemopatías como linfoma, leucemia linfoblástica o mieloma múltiple. Además, se ha demostrado que esta juega un papel fundamental en la eficacia de la respuesta y toxicidad de distintos tratamientos antitumorales como quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia. El objetivo del estudio es analizar el papel pronóstico de la microbiota al tratamiento con células CAR-T CD19 en pacientes de LNH.

Métodos: Se recolectaron muestras fecales de 16 pacientes LNH en el momento de screening previo al tratamiento CAR-T, categorizándose según la posterior respuesta al mismo en Refractarios (n=5) o Respondedores (n=11). El DNA microbiano fue extraído con el kit AllPrep PowerFecal DNA/RNA (Qiagen) y 7 regiones hipervariables del gen ARNr 16S fueron secuenciadas usando el kit Ion 16S Metagenomics en un equipo Ion S5 System (Thermo Fisher Scientific). Las secuencias fueron analizadas utilizando QIIME2 a través de su API en Python y agrupados en unidades taxonómicas operativas (OTUs) al 99% de similitud con la base de datos SILVA138.

diferenciación de células T hacia un fenotipo proinflamatorio en pacientes Respondedores, mejorando así la eficacia de tratamiento.

Financiación: Este estudio ha sido financiado por un proyecto "Ideas Semilla" de la Asociación Española contra el Cáncer (AECC) y por la Fundación CRIS Contra el Cáncer. R.G.V. disfruta de una Ayuda para la Formación de Profesorado Universitario (FPU19/04933) concedida por Ministerio de Universidades.

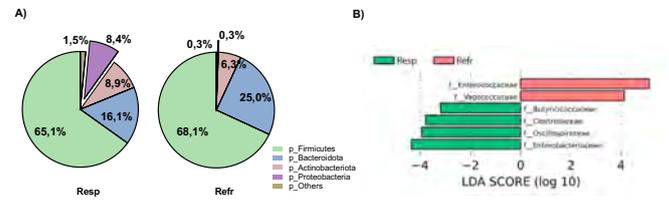


Figura 2. (A) Diagrama de sectores de abundancia relativa de filos en la microbiota de pacientes Respondedores (Resp) y Refractarios (Refr). La diferencia del filo Proteobacteria resulta significativa ($p = 0,005$). (B) Análisis LEfSe (Linear discriminant analysis Effect Size) de abundancia de familias de la microbiota en pacientes Resp y Refr

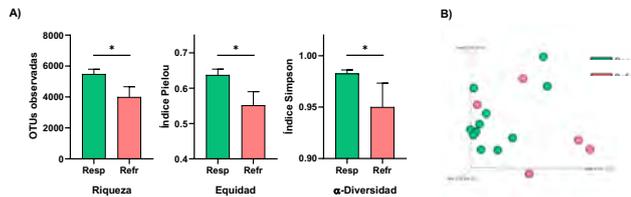


Figura 1. (A) Gráficos de media \pm SEM de índices de riqueza ($p=0,035$), equidad ($p=0,030$) y α -diversidad ($p=0,027$) de la microbiota de pacientes Respondedores (Resp) y Refractarios (Refr). (B) β -diversidad de pacientes Resp y Refr representada por análisis de coordenadas principales (PCoA) basado en la distancia de Bray-Curtis ($p=0,022$).

Resultados: Los pacientes Respondedores mostraron una mayor riqueza microbiana, así como mayores índices de equidad y β -diversidad (Figura 1A). El análisis de β -diversidad determinó la existencia de un microbioma significativamente diferente entre ambos grupos de pacientes (Figura 1B). La comparación taxonómica reveló una mayor abundancia del filo *Proteobacteria* en los Respondedores, especialmente del género *Enterobacter*, como *E. coli* (Figura 2A). La disbiosis a favor de estos microorganismos ya se ha asociado con un aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias, como IL-6, IL-17 o TNF- α , activando linfocitos Th17 y Th1 involucrados en la respuesta inflamatoria. Por su parte, los Refractarios presentaron un aumento significativo en los géneros *Vagococcus* y, especialmente, *Enterococcus* como *E. faecalis* y *E. faecium* (Figura 2B). Estas bacterias del ácido láctico poseen propiedades antiinflamatorias, disminuyendo la expresión de citoquinas proinflamatorias, como IL-17, e induciendo la secreción de IL-10.

Conclusiones: Los resultados preliminares obtenidos en este trabajo describen diferencias en el perfil del microbioma de pacientes de LNH según la respuesta a la terapia celular CAR-T CD19. Las diferencias taxonómicas encontradas, nos llevan a proponer un modelo de interacción entre la microbiota y el sistema inmune que favorece la

Gammopatías Monoclonales

CO-049

ANÁLISIS INMUNOGENÉTICO Y LONGITUDINAL DE CÉLULAS TUMORALES E INMUNES DE SANGRE PERIFÉRICA EN MIELOMA MÚLTIPLE QUIESCENTE: ESTUDIO IMMUNOCELL

Termini Rosalinda¹, Pérez Albert², Bargay Joan³, Solano Ramos Fernando⁴, Rodríguez Sara del Mar¹, Pérez Cristina¹, Maia Catarina¹, Lopez Aitziber¹, Garcia-Guiñon Antonio⁵, Sirvent Maialen⁶, De la Puerta Jose Enrique⁷, Iglesias Rebeca⁸, Casanova Maria⁹, Cabezudo Maria Elena¹⁰, Cabañas Valentin¹¹, Ocio Enrique¹², Martinez-Lopez Joaquin¹³, De la Rubia Javier¹⁴, San-Miguel Jesús¹⁵, Paiva Bruno¹

¹Cima; ²Hospital Son Espases; ³Hospital Son Llatzer; ⁴Hospital De Talavera; ⁵Hospital Arnau Vilanova Lleida; ⁶Hospital Donostia; ⁷Hospital Galdakano; ⁸Md Anderson Cancer Center Madrid; ⁹Hospital Costa Del Sol; ¹⁰Hospital Moises Broggi; ¹¹Hospital Virgen De La Arrixaca; ¹²Hospital Universitario Marques De Valdecilla; ¹³Hospital 12 De Octubre; ¹⁴Hospital Universitario Dr Peset; ¹⁵Clinica Universidad De Navarra

Introducción: Una de la estrategia que con mayor probabilidad puede curar el mieloma múltiple (MM) puede ser el tratamiento precoz. El modelo actual del IMWG (2/20/20) para predecir el riesgo de progresión en MM quiescente (MMq), se establece al diagnóstico y normalmente no se reevalúa con el tiempo, porque algunos parámetros como el porcentaje de células tumorales o las alteraciones genéticas, requieren aspirados de médula ósea (MO). Por ello, sería útil disponer de métodos mínimamente invasivos en pos de una reevaluación periódica del riesgo de transformación de pacientes con MMq. Esos métodos también deben monitorizar el sistema inmune, ya que la progresión de la enfermedad podría darse por escape inmunológico.

Objetivo: Determinar el nivel de concordancia entre células tumorales e inmunes en MO vs sangre periférica (SP) de pacientes con MMq, así como analizar el número y perfil genético de células tumorales circulantes (CTCs) y firmas inmunes cada 6 meses en SP.

Métodos: El estudio iMMUNOCELL prevé reclutar 300 pacientes con MMq. Se estudian muestras de SP cada 6 meses y de MO cada 12 meses. Se analizan las CTCs y el sistema inmune mediante citometría de flujo de nueva generación y otras ómicas tras separación celular de células tumorales e inmunes. Se ha programado el primer análisis de los resultados tras la inclusión de 150 pacientes.

Resultados: Se han observado 18 (12%) progresiones entre los 150 pacientes incluidos en este análisis. Solo 8/18 casos que progresaron tenían >20% de células plasmáticas de MO por morfología. Se detectaron CTCs en 107/150 (71%) pacientes al inicio del estudio (mediana de 0,001% y 0,03 CTC/ μ L). La mediana de CTCs fue significativamente menor en pacientes con enfermedad estable frente a los que progresaron (0,02 vs 0,11, $p=0,005$). Además, los pacientes con >1 CTC/ μ L mostraron un riesgo de transformación significativamente mayor que aquellos con ≤ 1 CTC/ μ L (8% vs 47%, $p<0,001$), y una mediana de tiempo hasta la progresión de tan solo 6 meses. La monitorización inmunológica en muestras pareadas de MO y SP al inicio del estudio ($n=50$), mostró que 48 de los 74 tipos de células innatas y adaptativas tenían una distribución similar. Por otro lado, encontramos diferencias significativas en la distribución de subpoblaciones de células T CD8, definidas por la expresión diferencial de CD28, CD127, PD1, TIGIT, en la SP de los pacientes con enfermedad estable frente a los que progresaron. En muestras longitudinales de SP desde el inicio del estudio hasta la progresión a MM activo ($n=7$), vimos una disminución significativa en los linfocitos T CD4 de memoria efectores CXCR3+ CCR4+ y CD8 con fenotipo CD127+ TIGIT+ PD1+, junto con un aumento significativo de las NK adaptativas y los linfocitos T δ CD69+.

Conclusiones: Este es el primer estudio que analiza células tumorales e inmunes cada 6 meses en la SP de pacientes con MMq. Los resultados de los primeros 150 pacientes reclutados, sugieren que sería posible sustituir la cuantificación de células tumorales en MO por SP. Además, este análisis ha desvelado poblaciones inmunes asociadas a la transformación maligna del MM.

CO-050

VALOR PRONÓSTICO DE LA CINÉTICA DE LA RESPUESTA SÉRICA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO

Tamariz-Amador L Esteban¹, Rodríguez-Otero Paula¹, Jiménez de Ubieta Ana², Rosiñol Laura³, Oriol Albert⁴, Sureda Anna⁴, Blanchard María Jesús⁵, Hernández Miguel Teodoro⁶, Bargay Juan⁷, Gironella Mercedes⁸, De Arriba Felipe⁹, Krsnik Isabel¹⁰, Arguñano José M¹¹, González Ana Pilar¹², Paiva Bruno¹, Mateos María Victoria¹³, Bladé Joan³, San Miguel Jesús F¹, Lahuerta Juan José², TROCÓNIZ Iñaki F¹⁴

¹Clínica Universidad de Navarra, CIMA, Pamplona.; ²Hospital 12 de Octubre, Madrid.; ³Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.; ⁴Institut Català d'Oncologia-Hospitalet, Barcelona.; ⁵Hospital Ramón y Cajal, Madrid.; ⁶Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife.; ⁷Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca.; ⁸Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.; ⁹Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia.; ¹⁰Hospital Puerta del Hierro, Madrid.; ¹¹Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona.; ¹²Hospital Central de Asturias, Oviedo.; ¹³Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.; ¹⁴Facultad de Farmacia y Nutrición, Universidad de Navarra, Pamplona

Introducción: Se desconoce el impacto de la cinética de la respuesta sérica en el pronóstico del mieloma múltiple (MM). El objetivo de este estudio es evaluar su utilidad como factor pronóstico en pacientes con MM de nuevo diagnóstico.

Materiales y métodos: Incluimos 373 pacientes tratados dentro del estudio GEM2012Menos65, todos con paraproteína sérica (CM) medible. Analizamos la cinética con un modelo farmacodinámico poblacional semi-mecanístico aplicado al descenso del CM en los primeros 6 ciclos de inducción. El modelo permitió definir matemáticamente tres parámetros. Uno que reflejaría la respuesta al tratamiento como enfermedad sensible (*Deffect*), otro la resistencia/estancamiento en la respuesta al tratamiento (Resistencia) y un tercero de escape tumoral (proliferación del tumor). Categorizamos la resistencia y proliferación en 3 niveles cada una mediante *optimal binning*: bajo (percentil < 60), medio (60 – 90) y alto (> 90). Combinamos estas 6 categorías entre sí (los 3 niveles de resistencia con los 3 niveles de proliferación) y analizamos su asociación con las variables clínicas (LDH, índice pronóstico internacional (ISS), citogenética, respuesta sérica tras ciclo 6 y enfermedad mínima residual (EMR) tras consolidación). También llevamos a cabo un análisis Kaplan Meier de supervivencia libre de progresión (SLP). Los estudios estadísticos se realizaron con SPSS v26.0.

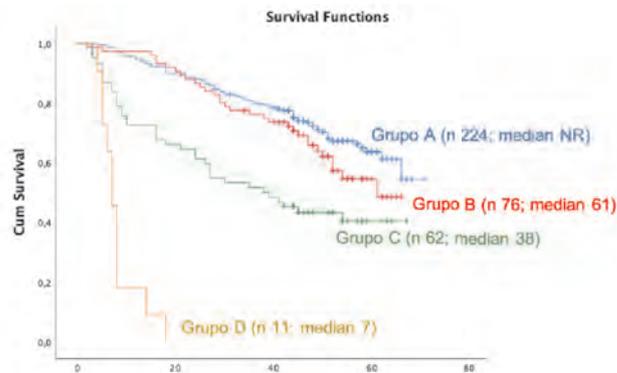


Figura 1. Curva de supervivencia (SLP) de los grupos.

Resultados: Para facilitar su aplicación clínica finalmente clasificamos a los pacientes en 4 grupos: baja resistencia ($n=224$; 60,1%) (grupo A), media/alta resistencia + baja proliferación ($n=76$; 20,4%) (grupo B), media/alta resistencia + media proliferación ($n=62$; 16,6%) (grupo C) y media/alta resistencia + alta proliferación ($n=11$; 2,9%) (Grupo D). No detectamos asociación significativa entre los grupos y las variables clínicas basales, si bien observamos tendencia a una mayor proporción de pacientes con citogenética de alto riesgo en el grupo D. Sí hubo asociación significativa con la respuesta sérica y la EMR. Así, el 100% de quienes alcanzaron respuesta completa y el 85% de los que alcanzaron EMR negativa pertenecían al grupo A. En el grupo D el 75% progresó tras el ciclo 6. La SLP disminuye significativamente a medida que la proliferación aumenta en los grupos de media y alta resistencia (Figura 1). La mediana de SLP en el grupo B es de 61 meses vs 7 meses en el grupo D.

Entre los grupos A y B no detectamos diferencias significativas ($p=0,16$), a pesar de una menor proporción de pacientes con EMR negativa en el grupo B (21% vs 65%), sugiriendo que, a pesar de un estancamiento en la respuesta, mantienen un pronóstico favorable. No así, el grupo C que parece incluir a quienes tienen aumento del CM sin cumplir criterios de progresión, traduciéndose en peor mediana de SLP (38 meses).

Conclusiones: Este modelo matemático en pacientes con MM de nuevo diagnóstico y CM medible define 4 grupos con distinta cinética de la respuesta, en base a dos parámetros, resistencia y proliferación, con valor pronóstico para SLP. Este modelo podría implementarse como una sencilla calculadora que, utilizando solo el CM de los primeros 6 ciclos, permitiría predecir SLP. Sería de gran utilidad en pacientes que, sin cumplir criterios de progresión, presentan una cinética con alta proliferación y se podrían beneficiar de estrategias de rescate temprano.

CO-051

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE PACIENTES DE MIELOMA MÚLTIPLE UTILIZANDO UN ÚNICO PANEL DE ENRIQUECIMIENTO IDENTIFICANDO SNVS, INDELS, CNVS Y TRANSLOCACIONES

Rosa-Rosa Juan Manuel¹, Cuenca Isabel¹, Medina Alejandro², Vázquez iria³, Rosiñol Laura⁴, Gutiérrez Norma C², Ruíz-Heredia Yanira¹, Barrio Santiago¹, Oriol Alberto⁵, Martín-Ramos María Luisa¹, Blanchard María Jesús⁶, Ríos Rafael⁷, Martín Jesús⁸, Sureda Anna⁹, Hernández Miguel Teodoro¹⁰, De la Rubia Javier¹¹, Alkorta-Aranburu Gorka³, Agirre Xabier³, Mateos María Victoria³, Bladé Joan⁴, Lahuerta Juan José¹, San-Miguel Jesús F³, Calasanz María José³, García-Sanz Ramón², Martínez-López Joaquín¹

¹Hospital 12 de Octubre; ²Hospital Universitario de Salamanca; ³Cima Universidad de Navarra; ⁴Hospital Clínic de Barcelona; ⁵ICO Badalona; ⁶Hospital Ramón y Cajal; ⁷Hospital Universitario Virgen de las Nieves; ⁸Hospital Virgen del Rocío; ⁹ICO Bellvitge; ¹⁰Hospital Universitario Nuestra Señora de Candalaria; ¹¹Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia

El Mieloma Múltiple (MM) es una enfermedad heterogénea con una arquitectura clonal y subclonal compleja en la que se identifican pocas mutaciones aunque recurrentes, aunque el uso de la secuenciación masiva (NGS) ha permitido profundizar en el conocimiento de esta enfermedad. En este estudio se presentan los resultados de nuestro panel de captura para NGS que permite el análisis en un único ensayo de mutaciones puntuales, indels, CNVs y translocaciones en 26 genes involucrados en MM. Se han estudiado 149 pacientes con MM que se han tratado de manera homogénea. Se obtuvo gDNA de células plasmáticas CD138+ procedentes de médula ósea y 12 muestras pareadas de cfDNA de sangre periférica al diagnóstico. Las librerías se obtuvieron a partir de 100ng de gDNA y 200ng de cfDNA y utilizó la tecnología de captura SureSelect y la plataforma NextSeq500. Los resultados del panel se compararon con datos de FISH y exoma completo y para casos discordantes se utilizaron datos de SNP-array. La profundidad de secuenciación media del panel fue de 609x entre muestras, con un 98% de las regiones cubiertas al menos a 200x. Se identificaron 408 variantes exónicas y no sinónimas. En el 89% de los pacientes al menos 1 mutación oncogénica fue identificada. Los genes más frecuentemente mutados fueron *NRAS* (25%), *KRAS* (23%), *BRAF* (12%), *DIS3* (11%) y *TP53* (9%). Además, en el 92% de las muestras de cfDNA se identificó al menos una mutación. Cabe destacar que cuando se compararon resultados entre gDNA y cfDNA se observó un descenso medio en la frecuencia alélica del 19% (Figura 1). Con respecto a los CNVs, la ganancia del 1q fue detectada en el 32% de los pacientes y las deleciones del 1p y 17p se observaron en el 17% y 13% respectivamente. Además, se identificaron amplificaciones en las regiones de los genes *ATR* y *CRBN* en el 22% y 16% respectivamente. Cuando estos datos se compararon con los resultados del FISH, se observó que alcanzaban un 75% de sensibilidad y un 91% de especificidad, con un valor predictivo positivo (PPV) del 68% y un valor predictivo negativo (NPV) del 93%. Se identificaron translocaciones en el 28% de los pacientes, incluyendo 6 casos t(11;14), 12 casos t(4;14) y 1 caso t(14;16). Se detectó además la translocación t(6;14)(p21;q32) IGH/CCND3 en 3 pacientes. Estos resultados mostraron una sensibilidad del 94% y una especificidad del 99%, con un PPV del 94% y un NPV del 99%. Se identificó una translocación t(10;14) en 3 pacientes que no había sido identificadas por FISH que implicaba el locus miRNA hsa-mir-4537. El impacto en la supervivencia libre de progresión (PFS) de los resultados obtenidos por FISH y NGS fue similar

para las translocaciones y la deleción del 17p. Sin embargo, la detección de la deleción 1p por NGS mostró un mayor impacto en el pronóstico (Figura 2). Además, nuestro panel identificó 6 pacientes con inactivación bialélica de *TP53*, lo que repercutía en una recaída significativamente más temprana que el resto ($P=0.028$).

Conclusión: Nuestro panel NGS permite (a) detectar con una alta sensibilidad las alteraciones más frecuentes en MM, (b) identificar translocaciones y CNVs no detectadas por FISH y (c) identificar pacientes con doble *hits*. Además, permite estudiar el cfDNA a diagnóstico para identificar las principales alteraciones.

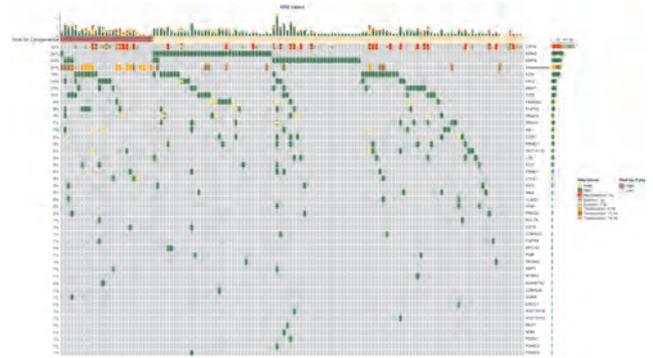


Figura 1. Perfiles mutacionales obtenidos a partir de nuestro panel NGS en 136 pacientes.

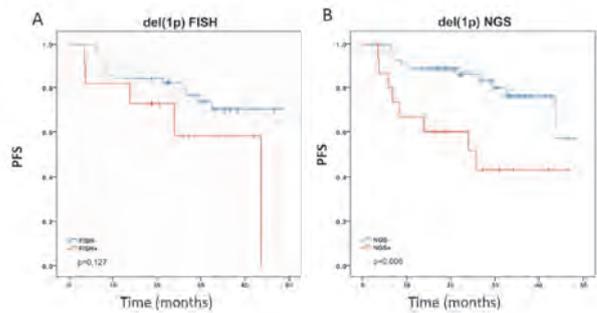


Figure 2. Valores PFS comparativos entre resultados FISH (A) y panel (B) en pacientes con deleción en el 1p.

CO-052

EXPRESIÓN DE LAS CICLINAS D EN EL MIELOMA MÚLTIPLE Y SU IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA

Cardona-Benavides Ignacio J¹, Misiewicz-Krzeminska Irena², Corchete Sánchez Luis³, Rojas Ricardo Elizabetha A¹, De Ramón Sánchez Cristina¹, Quwaidar Dalia⁴, Isidro Hernández Isabel¹, Calasanz Abinzano M^a José⁵, Rosiñol Dachs Laura⁴, Martínez-López Joaquín⁵, San Miguel Izquierdo Jesús F⁶, Mateos Manteca Maria-Victoria⁷, López-Guerrero Aida M^a, Gutiérrez Gutiérrez Norma C⁷

¹Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC); ²National Medicines Institute, Warsaw, Poland; ³Clínica Universidad de Navarra, CIMA, CIBERONC, IDISNA, Pamplona; ⁴Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona; ⁵Hospital Universitario 12 de Octubre, CNIO, Universidad Complutense, Madrid.; ⁶Clínica Universidad de Navarra, CIMA, CIBERONC, IDISNA, Pamplona; ⁷Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC), CIBERONC

Introducción: La sobreexpresión del ARNm de una de las ciclinas D, detectada mediante microarrays, en la mayoría de los pacientes con mieloma múltiple (MM) ha llevado a pensar que se trata de un potencial evento común en la patogénesis del MM. Los niveles elevados del ARNm de la ciclina D1 son consecuencia directa de la traslocación t(11;14), mientras que la causa de la sobreexpresión del ARNm de la ciclina D2, presente en la mayoría de los MM sin la t(11;14), puede deberse a diferentes mecanismos. No obstante, se desconoce si la

sobreexpresión de las ciclinas D a nivel de ARNm se refleja siempre en un aumento de los niveles de proteína. El objetivo de este estudio es cuantificar la expresión de las proteínas ciclina D1 y D2, en muestras de pacientes diagnosticados de MM incluidos en el ensayo clínico GEM2012MENOS65, y evaluar su impacto en la supervivencia de los pacientes.

Métodos: Se incluyeron en el estudio 165 muestras de pacientes diagnosticados de MM incluidos en el ensayo clínico GEM2012MENOS65. Las proteínas se obtuvieron a partir de la selección de células plasmáticas CD138+ de los aspirados medulares. La cuantificación del nivel de las proteínas ciclina D1 y D2 se realizó mediante nanoinmunoensayo capilar. La estimación de las curvas de supervivencia global (SG) se realizó mediante el método de Kaplan-Meier y su comparación con la prueba de log-rank.

Resultados: La cuantificación de las proteínas ciclina D1 y D2 mostró que el 33% (54/165) y el 18% (30/165) de las muestras presentaban expresión exclusivamente de la ciclina D1 o de la ciclina D2, respectivamente. Se observó coexpresión de ambas ciclinas D en el 8% (14/179) de los pacientes, mientras que en el 41% no se detectó expresión de ninguna de las ciclinas D. Los niveles de expresión de la ciclina D1 fueron significativamente más elevados que los de la ciclina D2 ($p < 0,001$) (Figura 1). Se observó expresión de la ciclina D1 en el 92% (24/26) de los pacientes que tenían la t(11;14) y solo en el 27% (7/26) de los pacientes con traslocaciones de *IGH* diferentes a la t(11;14). El análisis de supervivencia mostró que la tasa de SG a 5 años fue significativamente superior ($p = 0,02$) en los pacientes con expresión de la ciclina D1 (84 %) en comparación con los pacientes sin expresión de esta ciclina (73%) (Figura 2). Por el contrario, la expresión de la ciclina D2 se asoció con tasas de SG a 5 años significativamente menores (68%; $p = 0,017$) en comparación con la ausencia de expresión (80%) (Figura 3). No se observó que la expresión de la ciclina D1 o D2 permitiera distinguir categorías pronósticas dentro de los grupos de riesgo citogenético estándar y alto, ni dentro de los pacientes con alteraciones citogenéticas específicas.

Conclusiones: La expresión de las proteínas ciclinas D no se observó de manera universal en los pacientes con MM analizados, a diferencia de lo que se había observado cuando la expresión de las ciclinas D se había evaluado a nivel de ARNm mediante microarrays. La expresión de la proteína ciclina D1 se asoció significativamente con una supervivencia más prolongada, mientras que la expresión de la ciclina D2 se asoció con un pronóstico adverso.

Financiación: ISCIII (FIS PI19/00674) y AECC (PROYE20047GUTI). IJCB: FI20/00226, EARR: Consejería de Educación de CyL, y CDR y AMLG: AECC.

Conflictos de interés: No conflictos de intereses relacionados directamente con el abstract.

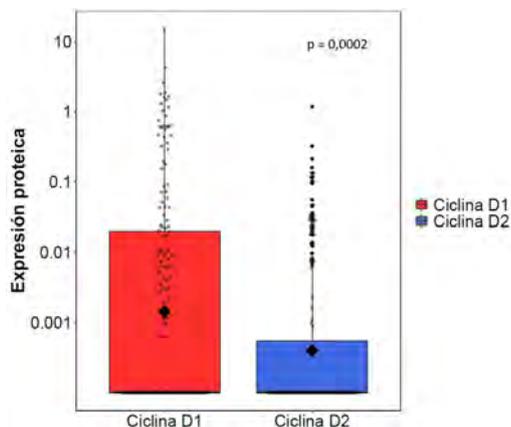


Figura 1.

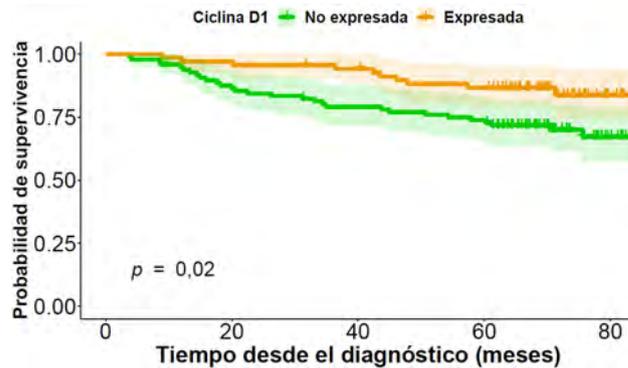


Figura 2.

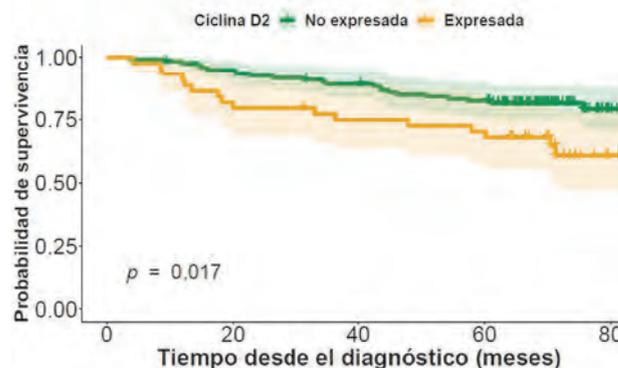


Figura 3.

CO-053

AS-PCR VS. DDPCR: ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA MUTACIÓN *MYD88*^{L265P} EN GAMMATÍAS IGM

Jiménez Cristina¹, Maldonado Rebeca², García-Álvarez María¹, Medina Alejandro¹, Antón Alicia², Puig Noemí¹, Sánchez Inmaculada², González Verónica¹, Balanzategui Ana¹, Boix Francisco², Arnés-Moreta Estrella¹, Hernández-Ruano Montserrat¹, Chillón María del Carmen², Alcoceba Miguel¹, Sarasquete María Eugenia¹, González Marcos¹, García-Sanz Ramón¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL; ²Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC)

Introducción: El análisis de la mutación *MYD88*^{L265P} es fundamental para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con gammopatías monoclonales IgM. A pesar de ello, su detección aún no ha sido estandarizada. La PCR cuantitativa específica de alelo (AS-PCR), es el método más utilizado actualmente, pero puede presentar una sensibilidad limitada (hasta 1×10^{-3}), algo relevante para evaluar muestras poco infiltradas. La PCR digital (ddPCR) podría superar algunas de las limitaciones de la AS-PCR gracias a su mayor sensibilidad (hasta 5×10^{-5}), mostrando, además, su ventaja como técnica cuantitativa. El objetivo de este estudio fue comparar directamente ambas técnicas, junto con la citometría de flujo, en diferentes tipos de muestra para identificar el método más adecuado y la muestra más útil para la detección de *MYD88*^{L265P}.

Métodos: Se incluyeron muestras de 102 pacientes con gammopatías monoclonales IgM, en el momento del diagnóstico ($n = 98$) y durante el seguimiento ($n = 23$). Se analizó la presencia de la mutación *MYD88*^{L265P} en médula ósea (MO, $n = 114$), sangre periférica (SP, $n = 80$) y ADN circulante (ADNc, $n = 67$), mediante AS-PCR (Jiménez *et al.*, Appl Immunohistochem Mol Morphol 2014;22(10):768-73) y ddPCR (Drandi *et al.*, Haematologica 2018;103(6):1029-1037). Como controles negativos se utilizaron donantes sanos.

Resultados: El análisis mostró una relativa concordancia entre los dos métodos (72% en muestras de MO y 69% en SP). Las discordancias fueron mayoritariamente a favor de la ddPCR positiva, siendo particu-

larmente evidentes en muestras con menor carga mutacional (31% ddPCR+/AS-PCR- vs 1.5% ddPCR-/AS-PCR+, p<0.001, en MO; 46% ddPCR+/AS-PCR- vs 0% ddPCR-/AS-PCR+, p<0.001, en SP). Además, la ddPCR mostró una mayor concordancia con la citometría de flujo que la AS-PCR (85% vs 70%, respectivamente), también en términos de cuantificación (R²=0.6 vs 0.3, Figura 1). Por último, se observó una buena concordancia con la MO para la detección de MYD88^{L265P} en muestras de SP y ADNc de plasma mediante ddPCR: 77% y 84%, respectivamente, obteniéndose mayor sensibilidad en ADNc cuando comparamos ambos tipos de muestras (16% ADNc+/SP- vs 6.8% ADNc-/SP+, p<0.001).

Conclusiones: La ddPCR se postula como una técnica adecuada para la detección de MYD88^{L265P} en gammapatías IgM, presentando mayor sensibilidad que la AS-PCR. Los resultados obtenidos del análisis de la mutación en ADNc mediante ddPCR permiten plantear el uso de muestras menos invasivas, lo que representaría una alternativa atractiva a la biopsia de MO, especialmente en pacientes asintomáticos. No obstante, es necesario realizar más estudios en series grandes de pacientes para confirmar estos resultados.

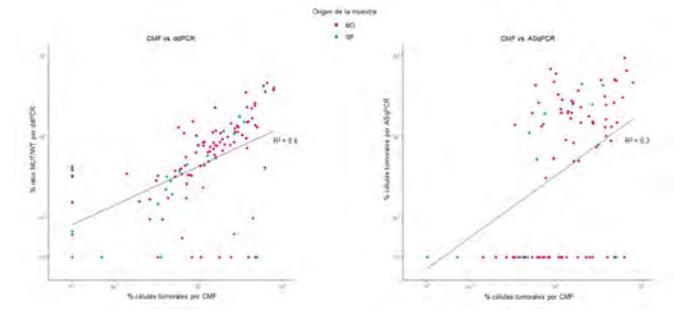


Figura 1. Correlación entre el % de células tumorales por citometría de flujo y el % de células con la mutación MYD88L265P por PCR digital y PCR cuantitativa específica de alelo, respectivamente, en médula ósea y sangre periférica.

CO-054

LA RATIO NEÚTRÓFILO-LINFOCITO TIENE VALOR PRONÓSTICO INDEPENDIENTE DEL ESTADIO ISS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

Soler-Espejo Eva¹, Bravo-Pérez Carlos¹, Fernández-Caballero Mariana², García-Torralba Esmeralda¹, Sánchez Pilar¹, García-Malo M Dolores¹, Ortuño Francisco J¹, Jerez Andrés¹, Vicente Vicente¹, De Arriba Felipe¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB- Arrixaca, Murcia.; ²Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB- Arrixaca, Murcia. Laboratorio de Hematología, ICO-Badalona, Hospital Germans Trias I Pujol, Institut Josep Carreras Contra La Leucemia, Universitat Autònoma de Barcelona

Introducción: La ratio neutrófilo-linfocito (RNL) es un índice hematómico de fácil obtención que ha demostrado ser un marcador inflamatorio/ inmunológico predictor de mortalidad en diversos tumores sólidos. Sin embargo, la evidencia de su utilidad en las neoplasias hematológicas es más limitada. Algunos trabajos sugieren que una RNL elevada puede tener un impacto pronóstico negativo en la supervivencia global (SG) de pacientes con mieloma múltiple (MM). El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar el valor pronóstico de la RNL en pacientes con MM, de forma independiente y/ o en combinación con factores pronósticos clásicos.

Métodos: Análisis retrospectivo de una cohorte de 504 pacientes con MM tratados en nuestro centro (1991-2021). La RNL se determinó como el cociente entre las cifras de neutrófilos y de linfocitos a partir del hemograma inmediatamente anterior al inicio del tratamiento anti-mieloma. El valor predictivo de la RNL para la SG se analizó mediante regresión de Cox uni- y multivariable, en este último caso en combinación con factores pronósticos establecidos como el ISS y el ISS revisado (ISS-R). La RNL fue analizada como variable continua, si bien con una finalidad gráfica se estratificó también como variable dicotómica, distinguiendo con el análisis de curvas ROC entre categorías de RNL baja

(RNL < 2) y elevada (RNL ≥ 2). Además de toda la cohorte, se analizaron los siguientes subgrupos: pacientes tratados con inhibidores del proteosoma (IPr) y/o inmunomoduladores (IMiDs) (N=337, 67%), pacientes con estudio citogenético disponible (N=216, 43%) y pacientes con estudio citogenético tratados con IPr/ IMiDs (N=186, 36,9%).

Tabla 1. Características basales de los pacientes de la cohorte (N=504).

	Total N=504	RNL < 2 N=299	RNL ≥ 2 N=205	Valor p*
Edad (años), mediana (IQR)	66 (59 - 75)	66 (58 - 74)	66 (60 - 76)	0.20
Mujeres, N (%)	254 (50.0%)	159 (53.5%)	93 (45.4%)	0.09
Tipo de mieloma, N (%)				
Plasmocitoma	6 (1%)	4 (1.3%)	2 (1.0%)	
Inmunoglobulina G kappa	163 (32%)	106 (35.7%)	57 (27.9%)	
Inmunoglobulina G lambda	103 (20%)	62 (20.9%)	41 (20.1%)	
Inmunoglobulina A kappa	78 (16%)	49 (16.5%)	29 (14.2%)	
Inmunoglobulina A lambda	43 (9%)	24 (8.1%)	19 (9.3%)	
Oligosecretor/ No secretor	10 (2%)	4 (1.3%)	6 (2.9%)	
Bence-Jones Kappa	44 (9%)	24 (8.1%)	20 (9.8%)	
Bence-Jones Lambda	49 (10%)	22 (7.4%)	27 (13.2%)	
Otros tipos	5 (1%)	2 (0.7%)	3 (1.5%)	
Hemoglobina (g/dL), media (SD)	10,4 (2,1)	10,4 (2,1)	10,5 (2,1)	0.56
Plaquetas (x10 ⁹ /uL), media (SD)	209,2 (83,2)	203,9 (73,4)	216,8 (95,2)	0.11
Neutrófilos (x10 ⁹ /uL), media (SD)	3,7 (2,00)	2,9 (1,1)	4,9 (2,4)	<0.001
Linfocitos (x10 ⁹ /uL), media (SD)	2,0 (1,2)	2,3 (1,3)	1,4 (0,7)	<0.001
Albúmina (g/dL), media (SD)	3,6 (0,6)	3,6 (0,6)	3,6 (0,7)	0.48
B2-microglobulina (mg/L), media (SD)	6,3 (5,4)	5,8 (4,8)	7,0 (6,1)	0.015
LDH (UI/L), media (SD)	339,9 (185,0)	318 (130)	372 (240)	0.004
Estadio ISS, N (%)				
I	143 (28,4)	94 (31,9%)	49 (24,0%)	
II	149 (29,6)	90 (30,5%)	59 (28,9%)	
III	209 (41,1)	111 (37,6%)	96 (47,1%)	
I,II vs III				0.045
Citogenética, N (%)				
No disponible	288 (57%)	182 (60,8%)	106 (51,7%)	
Estándar	175 (35%)	89 (29,8%)	86 (42,0%)	
Adversa	41 (8%)	28 (9,4%)	13 (6,3%)	
Estándar vs. Adversa				0.051
Tratamiento, N (%)				
Inh. proteosoma y/o IMiDs	337 (67%)	191 (64,1%)	146 (74,2%)	0.10

IMiDs: inmunomoduladores. IQR: rango intercuartílico. LDH: lactato deshidrogenasa. RNL: ratio neutrófilo-linfocito. SD: desviación estándar.

* Valor p de la comparación de medias o proporciones entre los grupos con RNL elevada vs baja.

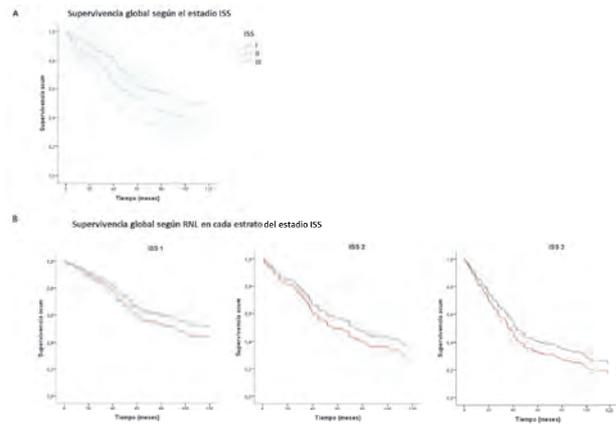


Figura 1. A: Supervivencia global según el estadio ISS. B: Supervivencia global según la RNL en cada estrado del estadio ISS. La RNL fue categorizada con el análisis de curvas ROC entre categorías de RNL baja (RNL < 2) y elevada (RNL ≥ 2).

Resultados: Las características basales de los pacientes se enumeran en la Tabla 1. La mediana de seguimiento desde el diagnóstico fue de 42,8 meses (RIC: 19,1 - 76 meses). Al final del seguimiento, la SG de la cohorte fue de un 42,1%. En el análisis univariable, el incremento de la

RNL se asoció a peor pronóstico (HR 1,09, IC 95%: 1,04 - 1,13; p < 0,001). En el análisis multivariable, incluyendo el estadio ISS, la RNL permaneció como factor pronóstico independiente (HR 1,08, IC 95%: 1,03 - 1,13; p < 0,001). Los pacientes con RNL ≥ 2 presentaron un peor pronóstico en todos los estadios del ISS (Figura 1). En el subgrupo de 337 pacientes tratados con IPr/IMiDs, la RNL se mantuvo como factor pronóstico independiente del ISS (HR 1,08, IC 95%: 1.03 - 1.14; p = 0,002). En el subgrupo de 216 pacientes con estudio citogenético disponible, la RNL demostró ser un factor predictivo de SG independiente del ISS-R (HR 1,14, IC 95%: 1,03 - 1,27; p < 0,015). Finalmente, en el subgrupo de 186 pacientes con estudio citogenético tratados con IPr/IMiDs, la RNL permaneció también como factor pronóstico independiente del ISS-R (HR 1,14, IC 95%: 1,01 - 1,29; p = 0,041).

Conclusiones: Nuestro análisis contribuye a demostrar que la RNL es un factor predictivo de SG en pacientes con MM. Además, tiene valor pronóstico independiente del sistema clásico de estadificación ISS y de su versión revisada ISS-R. Es necesario validar el papel pronóstico de la RNL en cohortes multicéntricas, evaluar su integración con otros biomarcadores y profundizar en la comprensión de sus bases biológicas.

Financiación: ISCIII-CM20/00094.

CO-055

IDENTIFICACIÓN DE LAS ALTERACIONES DEL TRANSCRIPTOMA METABÓLICO EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

Barrena Acuña N¹, Valcárcel García LV², Olaverri Mendizabal D¹, San José-Enériz E³, Apaolaza Emparanza I¹, Planes Pedreño FJ¹, Agirre Ena X³, Prosper Cardoso F⁴

¹Tecnun School of Engineering, Universidad de Navarra, San Sebastián, España; ²Tecnun School of Engineering, Universidad de Navarra, San Sebastián, España. Area de Oncología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, IDISNA, Pamplona, España; ³Area de Oncología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, IDISNA, Pamplona, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, CIBERONC, Pamplona, España; ⁴Area de Oncología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, IDISNA, Pamplona, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, CIBERONC, Pamplona, España. Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

Introducción: El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia con una proliferación aberrante de las células plasmáticas en la médula ósea. Una de las características del MM es la gran heterogeneidad genético-clínica que presentan los pacientes y que es, en gran parte, la culpable de que siga siendo incurable. En este sentido, el análisis de alteraciones del metabolismo ha revelado nuevas vulnerabilidades en diferentes tumores humanos, pero sin que se haya explorado en detalle en el MM. Por este motivo, nuestra hipótesis es que las aberraciones del metabolismo podrían jugar un papel importante como nuevos marcadores o dianas para el tratamiento del MM.

Métodos: Aplicamos una aproximación computacional basada en NMF (non-negative matrix factorization) a los datos de RNA-seq de 6 poblaciones de células B y 619 muestras de pacientes con MM (serie CoMMpass), con la finalidad de agrupar a los MM. Los filtros utilizados para seleccionar los genes de cada grupo son: incluidos en la base de datos de genes metabólicos HumanGEM, índice bimodal ≥ 1.1 , valor de expresión media \geq percentil 25 y desviación estándar \geq percentil 50. Se integraron los datos genético-clínicos y realizamos un análisis de la supervivencia libre de progresión (SLP) y de la supervivencia global (SG).

Resultados: Observamos que el MM presenta un transcriptoma metabólico significativamente diferente a las células B normales, sugiriendo la importancia del metabolismo en el MM. Los pacientes con MM, presentan una transcripción metabólica heterogénea, agrupándose en 6 grupos. Al integrar los datos genético-clínicos observamos que los grupos se constituían por: 1) MM con t(4;14), mostrando una sobreexpresión de los genes *NSD2* y *FGFR3*; 2) MM con la t(11;14), t(12;14) o t(6;14), implicando a los genes de la familia de las ciclinas D; 3) MM con la t(14;16), t(14;20) o t(8;14), que incluyen genes de la familia de factores de transcripción *MAF*; 4) MM con hiperdiploidía, amp(1q) y del(13q); y por último los grupos 5 y 6 que la única característica que presentan es hiperdiploidía pero mostrando perfiles del transcriptoma metabólico distintos. El grupo 5 presenta una sobreexpresión de genes que participan en los procesos del metabolismo de los ácidos grasos, alteración

metabólica relacionada en MM con la respuesta a Bortezomib, mientras que el grupo 6 se caracteriza por la sobreexpresión de genes que pueden participar en la generación de lesiones óseas. De manera interesante, estos 6 grupos metabólicos mostraron diferencias significativas tanto a nivel de SLP y como de SG.

Conclusiones: Nuestros resultados indican que el MM es heterogéneo a nivel del transcriptoma metabólico, agrupando a los pacientes en 6 grupos, algunos relacionados con alteraciones genéticas, lo que sugiere que estas podrían ser las causantes de las alteraciones metabólicas en cada grupo, y otros nuevos grupos de MM a nivel metabólico. Además, los perfiles del transcriptoma metabólico son marcadores para la estratificación de los pacientes y los genes de cada subgrupo podrían tener potencial como nuevas dianas para el desarrollo de terapias para mejorar el tratamiento del MM.

CO-056

LA EXPRESIÓN GÉNICA DERIVADA DE PROMOTORES ALTERNATIVOS MEJORA LA ESTRATIFICACIÓN DEL PRONÓSTICO EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

Valcárcel Luis V¹, Amundarain Ane², Kulis Marta³, Charalampopoulou Stella³, Melnick Ari⁴, San Miguel Jesús⁵, Martín-Subero Jose I⁶, Planes Francisco J, Agirre Xabier, Prosper Felipe⁵

¹Area de Oncología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, IDISNA, Pamplona, España. Tecnun School of Engineering, Universidad de Navarra, San Sebastián, España. *Han contribuido igualmente al trabajo; ²Area de Oncología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, IDISNA, Pamplona, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, CIBERONC, Pamplona, España. Han contribuido igualmente al trabajo; ³Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica, Barcelona, España. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España; ⁴Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA; ⁵Area de Oncología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, IDISNA, Pamplona, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, CIBERONC, Pamplona, España. Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España; ⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, CIBERONC, Pamplona, España. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona, España. Departamento de Fundamentos Clínicos, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Introducción: El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación de células plasmáticas clonales en la médula ósea. Actualmente, la estratificación pronóstica del MM se realiza considerando factores de riesgo clínico y genéticos que por sí solos no son capaces de abarcar la heterogeneidad del MM, indicando la necesidad de nuevos marcadores para una mejor estratificación de los pacientes. Recientemente, Demircio lu et al. (Cell. 2019) han demostrado que la expresión derivada de promotores activos (PA) y promotores activos alternativos (PAA) (Figura 1) juega un papel importante como marcador pronóstico en cáncer. Por ello, en este estudio hemos analizado la contribución de los PAA como marcador pronóstico en el MM.

Métodos: Mediante el paquete *proActive* y el análisis de expresión diferencial, identificamos PA y PAA a partir de datos de RNA-seq de 36 muestras de 6 subpoblaciones de células B, 37 muestras de MM y 595 muestras de pacientes con MM de la serie CoMMpass. La serie CoMMpass se separó en dos cohortes, una de entrenamiento (70% del total) y una de validación (30%), con el mismo ratio de alteraciones citogenéticas de riesgo en ambas cohortes. Utilizando una regresión *coxph* multivariante generamos un modelo de riesgo que tiene en cuenta los PAA y los siguientes marcadores genéticos: ISS, t(4;14), t(14;16), t(14;20), amp(1q), del(1p), del(CDKN2C), del(17p) y mutaciones en *TP53*. Las variables finales se han seleccionado usando BIC (Bayesian Information Criteria).

Resultados: Observamos que la expresión proveniente de PA y PAA es específica de cada subpoblación de células B o células plasmáticas de MM (Figura 2A). Detectamos que la expresión de PAA es específica de cada subpoblación, identificando genes con cambios en el uso de promotores entre la diferenciación B normal y el MM (Figura 2B).

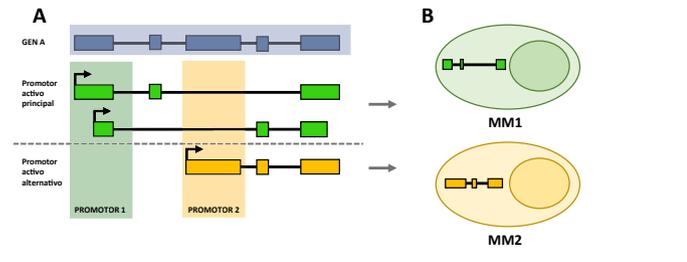


Figura 1. Esquema de definición de promotores activos (PA) y promotores activos alternativos (PAA). A) Los PAA se definen como todas las regiones del genoma de las cuales hay una transcripción activa en las células. Todos los transcritos provenientes del mismo promotor comparten la región de inicio de la transcripción, pero pueden dar lugar a isoformas diferentes (como es el caso de las dos isoformas verdes). La suma de la expresión proveniente desde todos los PA define la expresión total del gen (en azul). En condiciones de enfermedad, los PA habituales de una célula (verde) pueden dejar de expresarse a la vez que aumenta la expresión derivada de PAA (naranja), sin que se vea afectada la expresión total del gen. B) Ejemplo de células de Mieloma Múltiple (MM) mostrando un cambio de utilización de promotor. En la célula del paciente de MM 1 la expresión del gen A proviene del PA principal (verde), mientras que en el caso del paciente de MM 2 la expresión del gen A proviene del PAA (naranja).

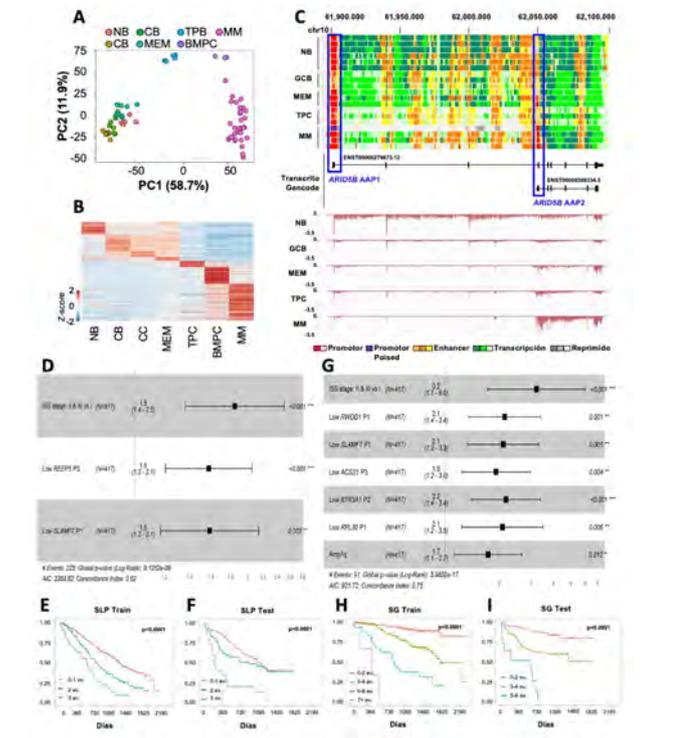


Figura 2. La expresión de PA y PAA en la diferenciación B y MM define las distintas subpoblaciones, y la definición de PAA contribuye a mejorar la estratificación del pronóstico de los pacientes de MM. A) PCA de la actividad absoluta de promotor de los 1500 promotores que muestran una mayor varianza. B) Heatmap que muestra la actividad media de los PAA específicos de cada subtipo celular. C) Imagen del Genome Browser que muestra los estados de la cromatina (panel superior) y los transcritos alternativos derivados de cada promotor (panel inferior) para el locus ARID5B en subpoblaciones B normales y muestras de pacientes de MM. La identificación (ID) del transcrito se indica bajo el esquema de transcritos. D) Modelo final para SLP seleccionado con BIC que incluye la actividad del PAA1 de SLAMF7, PAA3 de REEP5 y el estadio ISS. E, F) Curvas Kaplan-Meier con eventos dicotomizados de SLP en las cohortes de entrenamiento y validación. NB: células B Naive; CB: Centroblasto; CC: Centrocito; MEM: células B de memoria; TPC: células plasmáticas de amígdala; BMPC: células plasmáticas de médula ósea; MM: mieloma múltiple. GBC: Células B de centro germinal. SLP: Supervivencia Libre de Progresión. SG: Supervivencia Global. Número de eventos: número de factores incluidos en los modelos finales de SLP y SG. Ev: eventos.

Los PAA fueron validados comparándolos con datos del epigenoma (6 modificaciones de histonas, ATAC-seq, metiloma del DNA) de las mismas muestras (Ordoñez R. Genome Res. 2020), obteniendo un alto porcentaje de coincidencia con la definición de promotores a partir del epigenoma (Figura 2C). Finalmente, en la serie CoMMpass demostramos que la expresión de PAA representa un nuevo factor pronóstico en el MM, aportando información adicional a los marcadores de riesgo tradicional. La combinación de los PAA de *SLAMF7* y *REEP5* junto al ISS mejora la predicción de la supervivencia libre de progresión (p-val=2e-5), mientras que la combinación de los PAA de *SLAMF7*, *RWDD1*, *ACSS1*, *BTN3A1* y *RPL30* en combinación con la amp1q y el ISS mejora la predicción de la supervivencia global (p-val=4e-10) de los pacientes con MM (Figura 2D-I).

Conclusiones: Este estudio demuestra que el RNA-seq puede ser explotado de manera no-convencional en el ámbito clínico para la detección de PA y PAA, y que la expresión derivada de PAA muestra una mayor contribución como marcador de supervivencia que los factores genéticos de alto riesgo utilizados para el pronóstico del MM.

Financiación: Este estudio cuenta con las ayudas del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), cofinanciadas por FEDER: PI16/02024, PI17/00701 y PI19/01352, CIBERONC CB16/12/00489, y Fundación Ramón Areces (PREMAMM). LVV cuenta con la ayuda PFIS (PI17/00297) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). AA cuenta con la ayuda FPU (FPU17/02733) del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Gobierno de España.

CO-057

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN SANGRE PARA NEOPLASIAS PREMALIGNAS Y SINTOMÁTICAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS PARA MEJORAR EL MANEJO DEL PACIENTE

Periago Adela², Vasco-Mogorrón María¹, Campillo Jose Antonio¹, Cabañas Valentín³, Berenguer Mercedes⁴, García-Garay María C³, Gimeno Lourdes¹, Soto-Ramirez María F¹, Martínez-Hernandez María D⁵, Minguela Alfredo⁵

¹Servicio Inmunología. Hospital Clínico Virgen De La Arrixaca. Murcia; ²Servicio De Hematología Hospital General Universitario; ³Servicio De Hematología. Hospital Clínico Virgen De La Arrixaca. Murcia; ⁴Servicio De Hematología. Hospital General Universitario Santa Lucía; ⁵Servicio De Inmunología. Hospital Clínico Virgen De La Arrixaca. Murcia

Introducción: La estratificación de riesgo estándar (sRisk) guía el manejo clínico en la gammopatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS), mieloma múltiple latente (SMM) y mieloma múltiple (MM). No obstante, los resultados clínicos son considerablemente heterogéneos entre los pacientes con un estado de riesgo similar.

Métodos: Se analizaron por citometría de flujo, muestras de sangre y médula ósea al diagnóstico de 276 gammopatías monoclonales de significado incierto (MGUS), 56 smoldering myeloma (SMM) y 242 mielomas múltiples (MM). Los niveles altos de células plasmáticas aberrantes circulantes (cPC) (>0.0035% de leucocitos), combinado con niveles de albúmina, β2 microglobulina y de LDH, ofrecieron un riesgo de estratificación mínimamente invasiva (RcPC) con resultados comparables a sRisk.

Resultados: Las tasas de supervivencia libre de progresión (SLP) a los 10 años de RcPC y sRisk fueron: 93.8% vs 95.1% para bajo riesgo, 78.4% vs 81.7% para riesgo intermedio y 50.0% vs 47.8% para MGUS de alto riesgo; 58.3% vs 57.8% bajo riesgo, 44.4% vs 45.8% riesgo intermedio y 8.9% vs 15.0% SMM de alto riesgo; and 44.4% vs 44.4% bajo riesgo, 36.1% vs 36.8% riesgo intermedio, y 13.3% vs 16.2% MM de alto riesgo. Las cPC >0.0035% vs cPC<0.0035% fue un factor pronóstico independiente para la supervivencia libre de progresión (PFS) (HR=4.389, P=1.2x10⁻¹⁵, Harrell C-statistic=0.7705±0.0190) y supervivencia global (OS) (OS, HR=4.286, 2.3x10⁻⁹, Harrell C-statistic=0.8225±0.0197) que complementó los pacientes con sRisk con bajo riesgo (10años PFS rates 48.1% vs 87.3%, P=1.2x10⁻⁹) y sRisk intermedio (10y-PFS rates 28.9% vs 74.1%, P=8.6x10⁻¹²).

Conclusiones: - Los pacientes valores elevados de cPCs se asocian con mayores tasas de proliferación y menores de apoptosis de CP. - Las cPC>0.0035% identificaron a los pacientes con MGUS, SMM and MM con mayor riesgo de de progresión o muerte y predijo una cohorte de pacientes que, después de la recaída de una respuesta completa estricta, mostraron una SG más corta. Estos pacientes podrían beneficiarse de la terapia de consolidación temprana, ASCT en tandem o mantenimiento intensivo.

CO-058

EFEECTO DEL ESTADÍO DE LA ENFERMEDAD SOBRE EL FENOTIPO Y FUNCIONALIDAD DE CÉLULAS CAR-T EN PACIENTES CON MM

Martín-Mallo A¹, Palacios-Berraquero ML², San Martín-Uriz P¹, Vilas-Zornoza A^{1,7}, Calleja-Cervantes ME¹, Rodríguez-Márquez P¹, Rodríguez-Díaz S¹, Martínez-Turrillas R^{1,7}, Jauregui P³, Calviño C³, Ceballos C⁴, Viguria MC⁴, Redondo M⁴, Rodríguez-Otero P², Rifon J^{2,7}, Alfonso A^{2,7}, Inoges S^{3,5,7}, López-Díaz de Cerio A^{3,5,7}, Lasarte JJ⁶, Rodríguez-Madoz JR^{1,7}, Prosper F^{1,2,3,7}

¹Programa Hemato-Oncología CIMA Universidad de Navarra IdiSNA; ²Departamento de Hematología y Hemoterapia Clínica Universidad de Navarra IdiSNA; ³Área de Terapia Celular Clínica Universidad de Navarra IdiSNA; ⁴Servicio de Hematología Complejo Hospitalario de Navarra IdiSNA; ⁵Departamento de inmunología e inmunoterapia Clínica Universidad de Navarra; ⁶Programa inmunología e inmunoterapia CIMA Universidad de Navarra IdiSNA; ⁷Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer CIBERONC

El mieloma múltiple (MM) refractario o en recaída (R/R) sigue siendo una enfermedad con mal pronóstico a pesar de los avances de la última década. La inmunoterapia con células CAR-T frente a BCMA, ha mostrado ser eficaz, con tasas de respuestas completas del 83-85% y efectos secundarios manejables. Sin embargo, a pesar de la buena respuesta inicial, todos los pacientes terminan cayendo, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 8-12 meses. Pensamos que esta falta de respuesta a largo plazo puede deberse en parte, a que la funcionalidad de los CAR-T está comprometida en estos pacientes con R/R MM, con edad avanzada y múltiples tratamientos previos. Así, nuestra hipótesis es que los CAR-T generados a partir de pacientes en estadios tempranos de la enfermedad serán más funcionales. Por ello el objetivo de este trabajo es caracterizar fenotípica y funcionalmente CAR-T de pacientes con MGUS, SMM, MM y R/R MM. Hemos generado CAR-T mediante un vector lentiviral que codifica un CAR frente a BCMA. Se ha caracterizado su fenotipo en cada uno de los grupos mediante citometría y se han realizado estudios funcionales incluyendo citotoxicidad, producción de citoquinas (Luminex) y proliferación. Si bien hemos sido capaces de generar CAR-T a partir de todos los pacientes, los CAR-T de pacientes en estadios más avanzados presentan una menor proporción de células con fenotipo memoria (T_{SCM}/T_{CM}). A pesar de que los CAR-T de pacientes con MM activo o R/R MM presentaban una menor expresión de marcadores de agotamiento (PD1, LAG3 o TIGIT), los estudios funcionales mostraron una capacidad lítica reducida frente a líneas de MM, junto con una menor producción de citoquinas efectoras como IFN γ . Para entender los mecanismos moleculares asociados a estas diferencias se han realizado estudios transcriptómicos y epigenéticos (RNAseq y ATACseq) de los CAR-T de cada uno de los grupos. En conclusión, nuestros resultados indican que las células CAR-T generadas a partir de pacientes con MM activo o en recaída presentan fenotipos asociados con un peor pronóstico tras el tratamiento, así como una menor funcionalidad con respecto a los CAR-T generados a partir de donantes sanos o en estadios más tempranos de la enfermedad. A falta de estudios más profundos, con estos resultados nos podríamos plantear almacenar células T de los pacientes de alto riesgo antes de que desarrollen MM, para posteriormente generar CAR-T y ofrecer un tratamiento más efectivo.

Financiación: Financiado por Gobierno de Navarra (0011-1411-2019-000072 y 0011-1411-2019-000079), Comisión Europea (754658 y 945393) y Ministerio de Ciencia e Innovación (RTC-2017-6578-1; cofinanciado con Fondos FEDER)

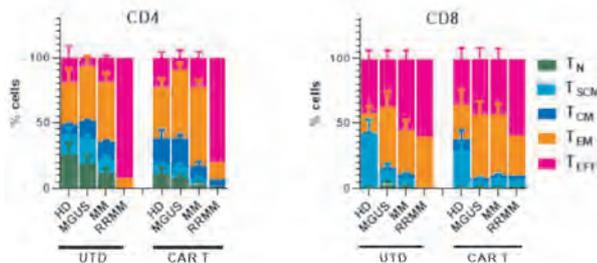


Figura 1. Análisis de las subpoblaciones celulares en las células CD4 y CD8 de los diferentes CAR-T producidos a partir de donantes sanos, pacientes con MGUS, MM y R/R MM.

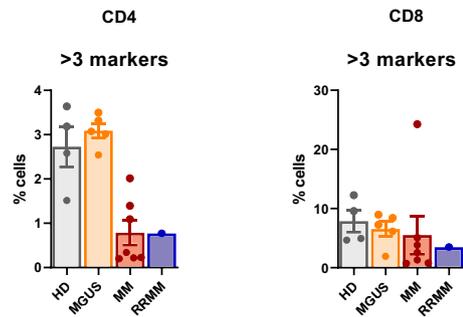


Figura 2. Cuantificación en las células CD4 y CD8 de la proporción de células CAR-T que expresan >3 marcadores de agotamiento (PD1, LAG3, TIGIT y/o CTLA4) en donantes sanos, pacientes con MGUS, MM y R/R MM.

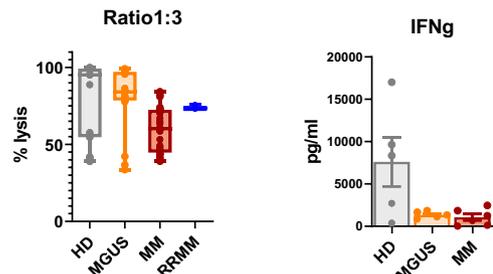


Figura 3. Análisis del efecto citotóxico (izquierda) y cuantificación de los niveles de IFN γ (derecha) de los diferentes CAR-T producidos a partir de donantes sanos, pacientes con MGUS, MM y R/R MM.

CO-059

EDAD CRONOLÓGICA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO NO CANDIDATOS A TRASPLANTE

Meseguer Martínez Elena¹, García Ruiz Raquel², Jiménez Castillo María¹, Navarro Vicente Irene², Francés Aracil Eva¹, Ortí Verdet María Consejo², Cortés Ortega Omara Samantha¹, Arnao Herraiz Mario², Cejalvo Andújar María José³, Solves Alcina Pilar², García Feria Ana¹, Ribas García María Paz¹, De la Rubia Comos Javier²

¹Hospital Universitario Doctor Peset; ²Hospital Universitario y Politécnico La Fe; ³Hospital Universitario Doctor Peset

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica que incide principalmente en pacientes de edad avanzada. Dada la heterogeneidad de esta población se recomienda una valoración geriátrica para decidir el tratamiento inicial, sin embargo, ésta suele ser laboriosa y su uso en la práctica no está generalizado, realizándose habitualmente la decisión terapéutica según la edad cronológica del paciente. El objetivo del presente estudio es evaluar las características clínicas y evolución de una serie de 148 pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante según grupos de edad.

Métodos: Estudio retrospectivo, de pacientes con MM de nuevo diagnóstico diagnosticados en dos hospitales terciarios de la Comunidad Valenciana entre 2015-2020. Según la edad al diagnóstico se agruparon en ≤ 79 (Grupo 1; n=90) y ≥ 80 (Grupo 2; n=58) años. Los criterios de respuesta utilizados fueron los del International Myeloma Working Group.

Resultados: La mediana (extremos) de edad de los pacientes del Grupo 1 y 2 fue de 74 (70-79) y 83 (80-92) años, respectivamente. Hubo más pacientes con ECOG >2 en el grupo 2 (17,2 vs 5,6%; p=0,01) y más mujeres entre los pacientes de ≥ 80 años (p=0,01). El resto de las características al diagnóstico fue similar entre ambos grupos (Tabla 1). Los tratamientos más frecuentemente administrados estuvieron basados en bortezomib (43 pacientes en el Grupo 1 y 22 en el Grupo 2) seguido de regímenes con lenalidomida (18 pacientes en el Grupo 1 y 20 en el Grupo 2). Globalmente, 66 (73,3%) pacientes del Grupo 1 y 40 (71,4%) del Grupo 2 alcanzaron respuesta parcial o mejor tras la primera línea de tratamiento. La tasa de muy buena respuesta parcial o mejor fue del 53,3% y del 50% en los Grupos 1

y 2, respectivamente. Finalmente, 24 (26,6%) pacientes alcanzaron respuesta completa en el Grupo 1 y 9 (16,1%) en el Grupo 2 (p=0,1). Con una mediana de seguimiento de 23,5 meses, la supervivencia libre de progresión (IC 95%) del Grupo 1 y 2 fue de 33,13 (25,9-40,4) y 26,43 (16,6-36,2) meses (p=0,680), respectivamente. Globalmente, 38 pacientes del Grupo 1 y 33 del Grupo 2 han fallecido, siendo las infecciones la primera causa de muerte en ambos grupos. A destacar que 19 (58%) de los 33 pacientes del Grupo 2 que fallecieron, lo hicieron sin recaída previa. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 50,4 (33,4-67,4) meses en ≤ 79 años y de 28,1 (22,5-33,6) meses en ≥ 80 años (p=0,014). Figura 1).

Conclusión: Los pacientes de ≥ 80 años con frecuencia presentan peor estado general al diagnóstico, siendo el resto de las características clínicas similares a las de los pacientes de ≤ 79 años. No se observaron diferencias en términos de tasa y calidad de respuestas entre ambos grupos de pacientes. Sin embargo, la mayor mortalidad no relacionada con la recaída observada en los pacientes ≥ 80 años, subraya la necesidad de diseñar estrategias terapéuticas específicas para este grupo de pacientes.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses. La primera y segunda autora son médicos internos residentes y ambas igualmente responsables de la realización del trabajo.

Figura 1. Supervivencia global Grupo 1 vs Grupo 2.

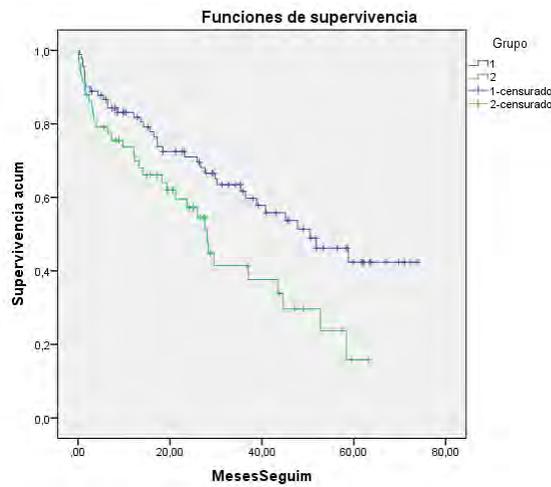


Tabla 1. Características de los pacientes.

Característica, n (%)	Grupo <80 (n=90)	Grupo ≥ 80 (n=58)	P
Edad (extremos)	74 (70-79)	83 (80-92)	
Sexo (H/M)	49 (54,4)/41 (45,6)	19 (32,7)/39 (67,2)	0,012
Tipo mieloma			
IgG	48 (53,3)	38 (65,5)	0,403
IgA	27 (30)	13 (22,4)	
IgD	1 (1,1)	2 (3,4)	
Bence Jones	7 (7,8)	4 (6,9)	
Oligosecretor	6 (6,7)	1 (1,7)	
Biclonal	1 (1,1)	0	
ECOG			
0-2	85 (94,4)	47 (81)	0,026
3-4	5 (5,6)	10 (17,2)	
ISS			
I	26 (28,9)	5 (8,6)	0,013
II	29 (32,2)	20 (34,5)	
III	35 (38,9)	31 (53,4)	
ISS-R			
I	20 (22,2)	1 (1,7)	0,174
II	53 (58,9)	37 (63,8)	
III	16 (17,8)	14 (24,1)	
Citogenética			
Riesgo estándar	35 (38,9)	21 (36,2)	0,865
Alto riesgo	38 (42,2)	24 (41,4)	
No disponible	17 (18,9)	13 (22,4)	
Tratamiento administrado			
Basado en bortezomib	43 (47,8)	22 (37,9)	0,106
VMP-Rd	8 (8,9)	5 (8,6)	
Basado en daratumumab	12 (13,3)	3 (5,2)	
Basado en lenalidomida	18 (20)	20 (34,5)	
Otros	9 (10)	6 (10,3)	
Ninguno	0	2 (3,4)	

*P <0,05; ISS: International Staging System; ISS-R: ISS: International Staging System revisado; VMP-Rd: bortezomib, melfalán, prednisona-lenalidomida, dexametasona.

CO-060

ANCHOR (OP-104): MELFLUFÉN MÁS DEXAMETASONA Y DARATUMUMAB O BORTEZOMIB EN MIELOMA MÚLTIPLE RECIDIVANTE/REFRACTARIO (MMRR) A UN INMUNOMODULADOR Y/O A UN INHIBIDOR DE PROTEASOMA (IP): ACTUALIZACIÓN DE LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD

Ocio Enrique M¹, Efebera Ivonne A², Hájek Roman³, Granell Miquel⁴, Maisnar Vladimir⁵, Straub Jan⁶, Eveillard Jean-Richard⁷, Karlin Lionel⁸, Ribrag Vincent⁹, Mateos M^a Victoria¹⁰, Oriol Albert¹¹, Norin Stefan¹², Mannikko Sofia¹², Luděk Pour¹³

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Universidad de Cantabria, Santander, España; ²Division of Hematology, The Ohio State University, Columbus, OH, USA; ³Department of Hemato-oncology, University Hospital Ostrava, Ostrava, República Checa; ⁴Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España; ⁵Fourth Department of Medicine - Hematology, FN and LF UK Hradec Králové, Hradec Králové, República Checa; ⁶Všeobecná fakultní nemocnice, Prague, República Checa; ⁷Hôpital Morvan, Brest, Francia; ⁸Department of Hematology, Centre Hospitalier Lyon-Sud, University Claude Bernard Lyon 1, Pierre-Benite, Francia; ⁹DITEP, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, Villejuif, Francia; ¹⁰Hospital Clínico Universitario de Salamanca/IBSAL/CIC, Salamanca, España; ¹¹Institut Català d'Oncologia and Josep Carreras Research Institute, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España; ¹²Oncopptides AB, Stockholm, Suecia; ¹³Fakultní nemocnice Brno, Brno, República Checa

Objetivos: Melfalán flufenamida (melflufén) es un conjugado de péptido-fármaco (CPF), el primero de su clase, dirigido contra las aminopeptidasas y, por lo tanto, libera rápidamente agentes alquilantes dentro de las células tumorales. Se presenta una actualización del estudio de fase 1/2A ANCHOR (NCT03481556).

Métodos: Los pacientes con MMRR eran resistentes (o intolerantes) a un inmunomodulador y/o a un IP tras 1-4 líneas de tratamiento previas (LT). En el grupo con daratumumab no se permitieron pacientes tratados previamente con anticuerpos monoclonales anti-CD38. En el grupo con bortezomib no se permitieron pacientes con MMRR resistentes a un IP. Los pacientes recibieron melflufén (30/40 mg, i.v.) y dexametasona más daratumumab o bortezomib. Objetivos principales: 1) Determinación de la dosis óptima de melflufén en combinación (fase 1), 2) Tasa de respuesta global (TRG; fase 2).

Resultados: A fecha de 6 de abril de 2020, 33 pacientes habían recibido melflufén (30 mg, n=6; 40 mg, n=27), dexametasona y daratumumab; y 10 pacientes habían recibido melflufén (30 mg, n=3; 40 mg, n=7), dexametasona y bortezomib. Grupo con daratumumab: La mediana de edad fue 64 años; la mediana de LT previas fue 2,0; el 61% de los pacientes fue refractario a su última LT. La mediana de duración del tratamiento fue 8,4 meses; la causa principal de interrupción del tratamiento fue la progresión de la enfermedad (PE) 36%. La TRG fue 70%. Con una mediana de seguimiento de 11,9 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión fue 11,5 meses; la duración media de la respuesta fue 12,5 meses. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento (EART) de grado 3-4 incluyeron neutropenia (58%) y trombocitopenia (55%); 12 pacientes (36%) tuvieron efectos adversos graves surgidos durante el tratamiento (EAST); se reportaron dos muertes. Grupo con bortezomib: La mediana de edad fue 71 años; la mediana de LT previas fue 2,5; el 70% de los pacientes fue refractario a su última LT; el 90% había recibido un IP previamente. La mediana de duración del tratamiento fue 5,6 meses; 3 pacientes interrumpieron el tratamiento (PE, n=2; falta de eficacia, n=1). La TRG fue 60%. Los EART de grado 3-4 fueron trombocitopenia (80%) y neutropenia (60%); 6 pacientes (60%) tuvieron EAST graves. No se reportaron efectos tóxicos limitantes de la dosis ni muertes.

Conclusión: Melflufén más dexametasona con daratumumab o bortezomib tiene una actividad favorable y es bien tolerado en pacientes con MMRR.

CO-061

TOMAR DECISIONES CLÍNICAS BASADAS EN LA ENFERMEDAD RESIDUAL MEDIBLE MEJORA EL PRONOSTICO DE LOS ENFERMOS CON MIELOMA MÚLTIPLE

Martinez-lopez Joaquin¹, Alonso Rafael¹, Wong Sandy W², Rios Rafael³, Shah Nina², Ruiz-Heredia Yanira¹, Sanchez-Pina Jose María¹, Sanchez Ricardo¹, Bahri Natasha², Zamanillo Irene¹, Poza Maria¹, Buenhache Natalia¹, Encinas Cristina⁴, Juarez Luis⁴, Barrio Santiago¹, Martin Thomas², Wolf Jeff², Cedena Maria Teresa¹

¹Hospital 12 de octubre; ²University of california San Francisco; ³Hospital Virgen de las Nieves; ⁴Hospital Gregorio Marañón

La evaluación de la enfermedad residual mínima (EMR) ha demostrado ser de relevancia pronóstica en pacientes con mieloma múltiple (MM). Sin embargo, y a diferencia de otras neoplasias hematológicas, el uso de los resultados de la EMR para tomar decisiones clínicas en el MM se ha estudiado en pequeñas series.

Pacientes. Presentamos los resultados de una serie multinacional y multicéntrica de 400 pacientes con MM, con datos de EMR con el objetivo de explorar cómo las decisiones clínicas tomadas en base a esos resultados de EMR afectaron al pronóstico. Los estudios de EMR se realizaron con citometría de flujo multiplaramétrica o secuenciación de nueva generación de los genes de las inmunoglobulinas (clonoseq).

Figure 1. Kaplan-Meier curve comparing the PFS of patients who were never MRD negative (MRD positive) vs patients who were MRD negative at any point in initial therapy

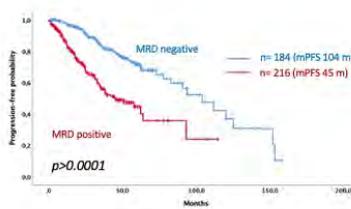


Figura 1.

Figure 2. Kaplan-Meier curves showing the impact of making clinical decisions based on MRD. All Patients. A: PFS from the first MRD datapoint, comparing patients who underwent a change in therapy based on MRD with those in whom no change in therapy was made. B: PFS from the start of induction therapy, comparing patients who underwent a change in therapy based on MRD with those in whom no change in therapy was made. C: Landmark study (12m) of PFS from the first MRD datapoint, comparing patients who underwent a change in therapy based on MRD with those in whom no change in therapy was made.

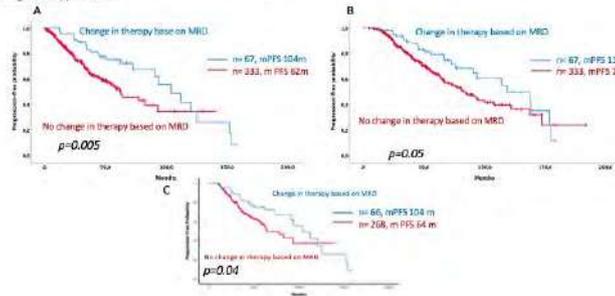


Figura 2.

Resultados: alcanzar la negatividad de la EMR se asoció con una mejor SLP (mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) 104 frente a 45 meses, $p < 0,0001$) (Figura 1). Además, 67 de 400 pacientes se sometieron a una decisión clínica (interrupción del tratamiento, intensificación o inicio de una nueva terapia) basada en los resultados de la EMR. Aquellos pacientes en los que se realizó un cambio de tratamiento mostraron una SLP mayor en comparación con los 333 pacientes en los que no se actuó sobre los resultados de la EMR (respectivamente, mPFS 104 frente a 62 meses, $p = 0,005$) (Figura 2). En los pacientes que alcanzaron la EMR negativa durante el mantenimiento ($n = 186$) en al menos una ocasión, interrumpir el tratamiento en 24 pacientes frente a continuar en 162 no alteró la SSP (mPFS 120 meses frente a 82 meses, $p = 0,1$). Sin embargo, lo más importante es que en pacientes con una

ERM positiva durante el mantenimiento ($n = 214$), una decisión clínica (intensificación o cambio de terapia) ($n = 43$) resultó en una mejor SSP en comparación con los pacientes en los que no se realizó ningún ajuste ($n = 171$) (mPFS NA frente a 39 meses, $p = 0,02$).

Conclusión: la EMR es útil para guiar las decisiones clínicas durante la terapia y tiene un impacto positivo en la supervivencia libre de progresión en los pacientes con MM. Esto abre potencialmente una nueva dimensión para el uso de la EMR en el MM, pero este papel aún debe confirmarse en ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados.

CO-062

ANÁLISIS DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL EN SANGRE PERIFÉRICA MEDIANTE ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DEL GEM2012MENOS65. COMPARACIÓN CON LOS CRITERIOS DE RESPUESTA ESTÁNDAR Y DE ENFERMEDAD RESIDUAL DEL IMWG

Puig N¹, Contreras T¹, Paiva B², Cedena MT³, Rosiñol L⁴, García-Sanz R¹, Martínez-López J⁵, Oriol A⁵, Blanchard MJ⁶, Ríos R⁷, Martín J⁸, Sureda A⁹, Hernández MT¹⁰, De la Rubia J¹¹, Krsnik I¹², Moraleda JM¹³, Palomera L¹⁴, Iñigo M¹⁵, Agulló C¹, Bargay J¹⁶, Blade J⁴, San Miguel JF², Lahuerta JJ³, Mateos MV¹

¹Hospital Universitario de Salamanca; ²Clínica Universidad de Navarra; ³Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁴Hospital Clínic de Barcelona; ⁵Hospital Germans Trias i Pujol; ⁶Hospital Universitario Ramón y Cajal; ⁷Hospital Universitario Virgen de las Nieves; ⁸Hospital Universitario Virgen del Rocío; ⁹Hospital Durán i Reynals; ¹⁰Hospital Universitario de Canarias; ¹¹Hospital Universitario y Politécnico La Fe; ¹²Hospital Universitario Puerta de Hierro; ¹³Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca; ¹⁴Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa; ¹⁵Hospital Clínico San Carlos; ¹⁶Hospital Son Llàtzer

Introducción: En pacientes con mieloma múltiple (MM), el análisis de la enfermedad residual mediante citometría de flujo (CMF) o secuenciación masiva ha demostrado tener mayor capacidad que los métodos convencionales (electroforesis e inmunofijación [EF/IF]) para identificar la presencia de enfermedad y anticipar su pronóstico. Sin embargo, ambos métodos se llevan a cabo en médula ósea (MO), por lo que es importante explorar el valor de otras técnicas aplicables en muestras más fácilmente accesibles como las de sangre periférica.

Métodos: Se incluyeron en el estudio los 187 primeros pacientes del ensayo GEM2012MENOS65 para MM de nuevo diagnóstico, que recibieron seis ciclos de bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRD), seguidos de trasplante autólogo (tras melfalán o busulfán y melfalán) y dos ciclos más de VRD. Se analizó la respuesta al final del tratamiento y su valor clínico en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) en: 1) suero, mediante EF/IF y mediante espectrometría de masas (EM), identificando IgG/A/M y las cadenas ligeras libres k y l con esferas inmunomagnéticas y 2) MO, mediante CMF de alta sensibilidad siguiendo las recomendaciones de Euroflow.

Resultados: Primero analizamos la capacidad de las tres técnicas para identificar la presencia de enfermedad al final del tratamiento. Mientras que la EF/IF identificó la persistencia del componente monoclonal (CM) en 26% (43/168) de los pacientes, la EM lo hizo en 34% (57/168) y la CMF detectó la presencia de células plasmáticas clonales en 43% (73/168) de los casos. Después, estudiamos el valor clínico de los resultados de los tres métodos en términos de SLP. Sorprendentemente, no encontramos diferencias en la SLP de los pacientes según si alcanzaban o no \geq RC estándar al final del tratamiento (no se muestran los datos). Sin embargo, entre los casos en \geq RC, aquellos en los que la EM identificaba la presencia de CM mostraron una SLP significativamente inferior a aquellos en los que no (3,3 años vs no alcanzada, $p=0,0008$; figura 1). En el grupo completo, la identificación de enfermedad residual, tanto por EM en suero como por CMF en MO, segregaba 2 grupos de pacientes con una SLP significativamente distinta (EM: 4,4 años vs no alcanzada, $p=0,0007$; CMF: 4,4 años vs no alcanzada; $p < 0,0001$; figuras 2 y 3).

Conclusiones: en este estudio, el análisis de la EMR en SP mediante EM al final del tratamiento: 1) detectó la presencia de enfermedad en un porcentaje de casos superior al de los métodos convencionales (EF/IF) e identificó un subgrupo de pacientes (en \geq RC estándar pero con EM+) con peor pronóstico; 2) discriminó, al igual que la CMF en muestras de MO, dos grupos de pacientes con diferente SLP.

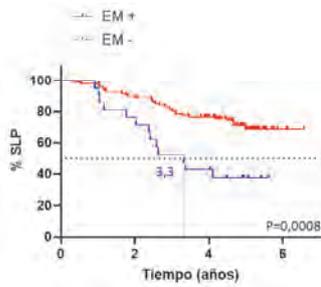


Figura 1. SLP en función de los resultados de la espectrometría de masas en pacientes en \geq RC

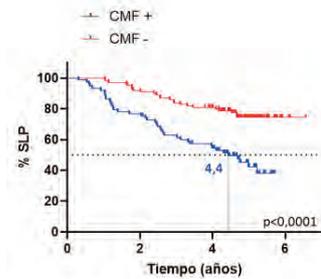


Figura 2. SLP en función de los resultados del análisis de la enfermedad residual en médula ósea mediante citometría de flujo

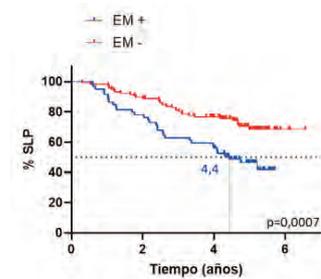


Figura 3. SLP en función de los resultados del análisis de la enfermedad residual en suero mediante espectrometría de masas

CO-063

VALOR PRONÓSTICO DE LA INMUNOPARESIA CLÁSICA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

Ríos-Tamayo Rafael¹, Rodríguez-Ruiz Teresa¹, Olivares-Durán María José¹, Chang-Chan Daysis-Yoe-Ling², Redondo-Sánchez Daniel², García de Beas Silva José Luís³, Sánchez-Sánchez Rocío¹, Rodríguez-Barranco Miguel², Sánchez-Pérez María José²

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves; ²Registro de Cáncer de Granada. Escuela Andaluza de Salud Pública; ³Hospital Universitario San Cecilio

Introducción: La disfunción inmune es un denominador común del mieloma múltiple (MM). La inmunoparesia (IP) es una de sus consecuencias funcionales y se define como la disminución por debajo del límite inferior de la normalidad de una o más de las inmunoglobulinas totales (Igs) policlonales no implicadas. La IP clásica ha sido asociada con la supervivencia y el riesgo de infección, aunque existe mayor evidencia en los últimos años con la IP valorada mediante el ensayo Hevylite[®].

Pacientes y métodos: Se analizó retrospectivamente la presencia de IP basal en pacientes (pcs) con MM de nuevo diagnóstico (MMND) diagnosticados entre 2013 y 2019 y su relación con otras variables de interés pronóstico, así como su impacto en la mortalidad precoz a 6 meses (MP) y la supervivencia global (SG). Las variables cuantitativas se compararon con la prueba T para muestras independientes y las cualitativas mediante Chi-cuadrado. La SG hasta final de 2020 se estimó por el método de Kaplan-Meier y log-rank.

Resultados: 264 pcs con MMND fueron analizados. La edad fue 67 años (rango, 36-93), 142 varones (53,8%). 22 pcs (8,3%) tenían MM smoldering (MMS). Se documentó IP en el 63,6% de los pcs con MMS y en el 81,4% de los pcs con MM (,046). La distribución por subtipo fue: 144 G (54,5%), 60 A (22,7%), 47 cadena ligera (CL)(17,8%), 6 no secretor (NS)(2,3%), 5 D (1,9%), 1 M (0,4%) y 1 biclonal (0,4%). Se observó una asociación significativa de la IP con las siguientes variables cuantitativas: edad (67,2 vs 63,3 años; ,033), albúmina (3,5 vs 3,8 g/dL; ,016), hemoglobina (11,1 vs 12,6 g/dL; <,001), recuento absoluto de neutrófilos (RAN)(3,9 vs 5,7 x10³/mL; ,013), recuento morfológico de plasmocitos en médula ósea (25,4 vs 15,2%; ,002), y marginalmente, con el índice de masa corporal (28,0 vs 26,8; ,091). Según el ISS, se observa IP en el 71,6%, 77,6% y 87,2% de los estadios 1 a 3, respectivamente (,026). Según el subtipo, existe IP en 77,8%(G), 90%(A), 78,7%(CL), 50%(NS), 80%(D), 100%(M) y 0%(biclonal) (,066). La SG en los pcs con IP fue 62,4 meses (IC 95%, 52,1-72,7)(,15), mientras en los pcs sin IP no llegó a fallecer el 50%. No se observan diferencias estadísticamente significativas en la MP en función de la IP. 86 pcs fallecieron, y en 39 de ellos (45,3%) la causa fundamental fue de origen infeccioso.

Conclusión: La IP en esta serie ocurre en el 81,4% de los pcs con MM y en el 63,6% de los pcs con MMS. El porcentaje de pcs con IP+ aumenta significativamente con el ISS. Los pcs con IP+ presentan edad más avanzada, niveles de albúmina, hemoglobina y RAN inferiores, y mayor plasmocitosis medular. Los pcs con IP+ presentan una tendencia a una SG menor. Se precisan más estudios para confirmar el valor de la IP clásica como factor pronóstico independiente así como el impacto de su reconversión. La infección sigue siendo una causa fundamental de morbilidad en el MM.

CO-064

LA MICROBIOTA INTESTINAL COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

Rodríguez-García Alba¹, Morales María Luz¹, García-Vicente Roberto¹, Gómez-Gordo Rubén², Justo Pablo¹, Cuéllar Clara¹, Sánchez-Pina José M¹, Ortega-Hernández Adriana², Modrego Javier², Gómez-Garre Dulcenombre², Martínez-López Joaquín¹, Linares María³

¹Departamento de Hematología Traslacional, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+1²), Unidad de Investigación Clínica de Tumores Hematológicos H12O-CNIO, CIBERONC, ES 28041, Madrid, España.; ²Laboratorio de Biología Vascul y Microbiota, Hospital Clínico San Carlos-Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Madrid, España.; ³Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, ES 28040, Madrid, España

Introducción: Existe una creciente evidencia de que la microbiota intestinal ejerce una influencia sobre el sistema inmune, los mecanismos inflamatorios y el microambiente tumoral. La presencia de estos microorganismos y su actividad podría tener impacto sobre las células inmunes y la médula ósea jugando un importante papel en el origen y desarrollo del mieloma múltiple (MM). En este trabajo nos planteamos caracterizar la microbiota intestinal de los pacientes con MM y su posible papel en el desarrollo de la enfermedad.

Métodos: Se analizaron 52 muestras de heces de pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) (n=14), MM a diagnóstico (DX) (n=16), en recaída (RL) (n=7) y en remisión completa (CR) (n=7, 3 de ellos pareados con las muestras a DX). Además, se incluyeron como controles (C) pacientes sanos (n=8) cuya mediana de edad y proporción de género era similar a la de los pacientes estudiados. Tras extraer el DNA microbiano con el kit AllPrep[®] PowerFecal[®] DNA/RNA de Qiagen, se secuenció la subunidad ribosomal del gen bacteriano 16S utilizando el Quick-16S[™] NGS Library Prep Kit (Zymo Research) para la generación de librerías, secuenciadas con la plataforma Illumina[®] MiSeq[™]. El análisis bioinformático se realizó con el software QIIME2 y la base de datos SILVA138.

Resultados: La diversidad β , que indica el grado de cambio en la composición taxonómica entre diferentes comunidades, es significativamente diferente entre MGUS y MM en comparación con los controles (Bray-Curtis y Jaccard <0.05). Al analizar los niveles de abundancia, Prevotella, Senegalimassilia y Butyricimonas estaban significativamente disminuidos en MM (Figura 1A), sugiriendo que la presencia de estos microorganismos podría ser beneficiosa. Sin embargo, otros como Intestinibacter y Erysipelatoclostridium aumentaron en MGUS y MM al diagnóstico (Figura 1B), por lo que su papel podría ser perjudicial. En

muestras pareadas, Weisella y Blautia eran significativamente más abundantes al alcanzar la CR (Figura 2A). Además, la diversidad (indicada por el índice Chao) fue significativamente diferente (Figura 2B). En estos pacientes, la diversidad β (Bray-Curtis) determinó la existencia de un microbioma diferente entre ambos grupos de pacientes (Figura 2C).

Conclusiones: El nivel de abundancia de los microorganismos estudiados muestra diferencias entre los grupos de pacientes con MGUS y MM en comparación con los controles, así como en los pacientes con MM que alcanzan la remisión completa o que recaen. Este estudio sugiere que el análisis de la microbiota intestinal en pacientes con MM podría ser de utilidad pronóstica.

Financiación: Este trabajo ha sido financiado por un proyecto IDEAS SEMILLA de la Asociación Española contra el Cáncer (AECC) y por la fundación CRIS.

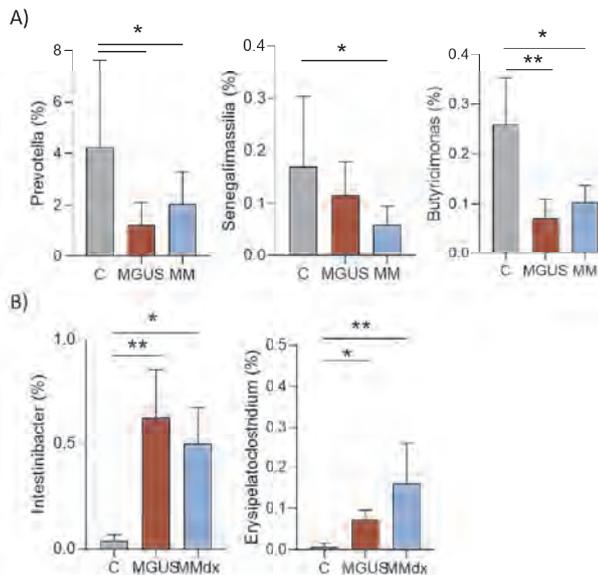


Figura 1. A) Abundancia relativa (%) (Media \pm SEM) de los géneros *Prevotella*, *Senegalimassilia* y *Butyricimonas* en pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), mieloma múltiple (MM) y controles (C). **B)** Abundancia relativa (%) (Media \pm SEM) de *Intestinibacter* y *Erysipelatoclostridium* en pacientes con MGUS, MM a diagnóstico (MMdx) y C. * p < 0,05; ** p < 0,01.

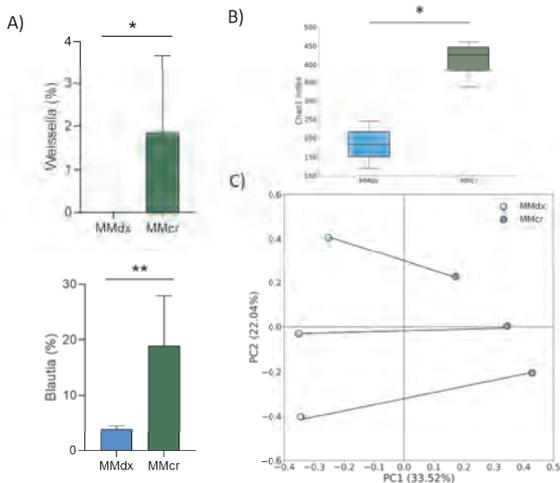


Figura 2. A) Abundancia relativa (%) (Media \pm SEM) de los géneros *Weisella* y *Blautia* en pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), mieloma múltiple (MM) y controles (C). **B)** Diversidad de pacientes pareados en el momento del diagnóstico del mieloma múltiple (MMdx) y en remisión completa (MMcr) representada por el índice Chao1. **C)** Diversidad β de pareados MMdx y MMcr representada por el análisis de coordenadas principales (PCoA) basado en la distancia de Bray-Curtis. * p < 0,05. ** p < 0,01.

CO-065

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM: HISTORIA NATURAL, ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA E IMPACTO DE LA INMUNOPARESIA EN 213 PACIENTES

Perez-Valencia AI¹, Moreno DF¹, Oliver-Caldés A¹, Cibeira MT¹, Rodríguez-Lobato LG¹, Cid J², Monge-Escartín I³, Mena MP¹, Tovar N¹, Jiménez-Segura R¹, Bladé J¹, Rosiñol L¹, Fernández de Larrea C¹

¹Unidad de Amiloidosis y Mieloma Múltiple, Hospital Clínic de Barcelona, IDI-BAPS, Barcelona, España.; ²Unidad de Aféresis y Terapia Celular, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España.; ³Servicio de Farmacia, Área del Medicamento, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

Introducción: La macroglobulinemia de Waldenström (MW) se caracteriza por la presencia de un infiltrado linfoplasmocítico clonal en médula ósea y un componente monoclonal IgM en suero. Durante los últimos veinte años se han desarrollado modelos de riesgo para predecir la supervivencia global (SG) de los pacientes con MW sintomática (MWs), utilizando parámetros clínicos y bioquímicos. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de incorporar nuevos biomarcadores con mejor capacidad predictiva. La inmunoparesia ha demostrado ser un factor de riesgo de progresión en las formas asintomáticas (MWa), quedando por confirmar su papel en la MWs.

Métodos: Con el objetivo de presentar un modelo de validación externa de SG y encontrar nuevos biomarcadores, estudiamos de forma retrospectiva una serie de pacientes diagnosticados de MW en nuestra institución desde el año 1985 hasta 2018 usando los criterios diagnósticos de la clínica Mayo. La SG fue evaluada tanto en pacientes con MWa como MWs, comparando el impacto de diversos factores pronósticos ya validados en la MWa. La inmunoparesia se definió como el descenso por debajo del límite inferior de la normalidad de una o dos inmunoglobulinas policlonales (IgA < 0,66 g/L y/o IgG < 6,8 g/L).

Resultados: Se incluyeron en el estudio 213 pacientes, 115 con MWa y 98 con MWs. La mediana de edad de la serie fue 69 años, siendo el 43% de sexo femenino. Al analizar los distintos factores pronósticos comunes a ambas entidades (β 2-microglobulina ≥ 3 y ≥ 4 mg/L, albúmina < 35 g/L, IgM ≥ 45 g/L, LDH ≥ 450 UI/L), los pacientes con MWs presentaron mayor prevalencia de valores altos de β 2-microglobulina (74 vs 30% y 56 vs 19%; p<0,01), IgM (44 vs 7%; p<0,01) y LDH (34 vs 13%; p<0,01). También presentaron mayor prevalencia de albúmina baja (22 vs 13%; p<0,01) e inmunoparesia de 1 y 2 isotipos (56 vs 32% y 32 vs 14%, respectivamente; p<0,01). Con una mediana de seguimiento de 5 años en la serie global (rango, 2–7), hubo 7 pérdidas de seguimiento en el grupo de MWs y ninguno en el de MWa. La mediana de SG fue de 6 y 13 años para los pacientes con MWs y MWa, respectivamente (p<0,01; Figura 1). Tras el análisis de las variables con mayor impacto en la SG en pacientes con MWs, aquellas que mantuvieron la potencia estadística e impactaron negativamente en la SG dentro de un análisis multivariante por regresión de Cox fueron la edad > 70 años (HR 6,5; p<0,01), la β 2-microglobulina ≥ 3 mg/L (HR 3,0; p=0,03), la albúmina < 35 g/L (HR 5,7; p<0,01) y la inmunoparesia de 1 isotipo policlonal IgG y/o IgA (HR 2,4; p=0,03) (Tabla 1). La mediana de SG fue menor en pacientes con inmunoparesia de 1 (4 vs 11 años; p<0,01) y 2 isotipos (4 vs 8 años; p=0,01) (Figura 2).

Conclusiones: La inmunoparesia es un biomarcador presente en fases precoces de pacientes con gammopatías monoclonales IgM. En nuestra serie, tiene un impacto pronóstico adverso independiente en la SG de pacientes con MWs.

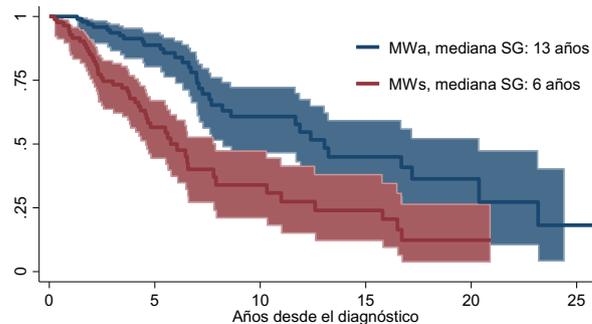


Figura 1. Supervivencia global (SG) de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström asintomática (MWa) y sintomática (MWs).

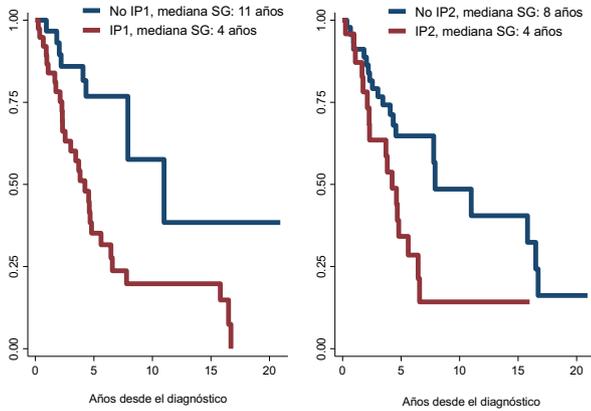


Figura 2. Supervivencia global (SG) de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström sintomática según presencia de inmunoparesia de 1 (IP1) ó 2 isotipos (IP2).

Tabla 1. Análisis multivariable por regresión de Cox de valores con mayor impacto en la supervivencia global (SG). HR: Hazard ratio, ES: error estándar, IC: intervalo de confianza.

Factor de riesgo	HR	ES	Valor P	IC 95%
Edad > 70 años	6,5	3,0	<0,001	2,6 16,0
β2-microglobulina ≥ 3 mg/L	3,0	1,5	0,026	1,1 7,8
Albumina < 35 g/L	5,7	2,3	<0,001	2,5 12,8
Inmunoparesia de 1 cadena policlonal	2,4	1,0	0,034	1,1 5,2

CO-066

ANÁLISIS COMPARATIVO BASADO EN CURVAS DE DECISIÓN DE MODELOS PREDICTIVOS DE TROMBOSIS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE: EVALUACIÓN DEL SCORE IMPEDE VTE MODIFICADO

Soler-Espejo E¹, Bravo-Perez C¹, Rivera-Caravaca JM², Fernández-Caballero M³, García-Torralba E¹, Sánchez P¹, García-Malo MD¹, Jerez A¹, Vicente V¹, de Arriba F¹, Roldán V¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CIBERER, Murcia; ²Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CIBERCIV, Murcia; ³Laboratorio de Hematología, ICO-Badalon, Hospital Germans Trias i Pujol, Institut Josep Carreras Contra la Leucemia, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona

Introducción: Los pacientes con mieloma múltiple (MM) tienen alto riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE). Se necesita desarrollar modelos predictivos que permitan optimizar la tromboprolifaxis. El score Khorana no es útil en el MM, y con posterioridad a las guías IMWG/2014, se han desarrollado varios modelos pronósticos, tales como el SAVED y el IMPEDE-VTE, ambos basados en parámetros clínicos. Estos scores deben ser validados y comparados, pero también se deben implementar mejoras, ya que las capacidades predictivas reportadas son limitadas. Recientemente, nuestro grupo ha comprobado que el tipo de tromboprolifaxis (heparina vs aspirina) aumenta la capacidad de discriminación del IMPEDE-VTE (PMID:33649980). El objetivo de este trabajo fue validar y comparar los scores anteriormente citados en nuestra cohorte de pacientes con MM.

Métodos: Análisis retrospectivo de una cohorte unicéntrica de 470 pacientes con MM diagnosticados entre 1991-2021 que recibieron al menos una línea de tratamiento. Los scores Khorana, SAVED e IMPEDE-VTE se calcularon en base a datos recogidos de la historia clínica. Incluimos también el modelo IMPEDE-VTE modificado (IMPEDE-VTE/hep). El riesgo de ETE en primera línea se analizó mediante regresión de Cox. Los scores fueron analizados como variables cuantitativas continuas. La capacidad predictiva de los distintos modelos se comparó mediante curvas COR (Característica Operativa del Receptor) y el estadístico C de Harrell, mientras que el beneficio clínico se evaluó mediante análisis de curvas de decisión. Dada la divergencia de parámetros incluidos en los scores, se definieron *a priori* las siguientes

comparaciones por grupos: A) Toda la cohorte (N=470); B) Pacientes tratados con agentes inmunomoduladores (IMiDs) (N=155).

Tabla 1. Análisis de regresión, ROC AUC y estadístico C de los modelos en cada grupo de comparación.

Tabla 1: Análisis de regresión, ROC AUC y estadístico C de los modelos en cada grupo de comparación

Modelos incluidos en el análisis				
-Khorana: hemoglobina, recuento de leucocitos, recuento de plaquetas, IMC.				
-SAVED: cirugía, etnia, historia ETEV, edad, dexametasona.				
-IMPEDE-VTE: IMiDs, IMC, fractura pélvica, eritropoyetina, doxorubicina, dexametasona, etnia, historia ETEV, CVC, terapia antitrombótica.				
-IMPEDE-VTE/hep: IMPEDE-VTE, tipo de profilaxis (heparina vs. aspirina).				
Grupo A: Todos los pacientes de la cohorte (N=470)				
	Regresión Cox (HR, IC95%)	P	AUC (IC 95%)	Harrell's C index (IC 95%)
Khorana	0.93 (0.50-1.76)	0.83	0.43 (0.29-0.57)	0.61 (0.48-0.73)
IMPEDE-VTE	1.31 (1.15-1.51)	<0.0001	0.71 (0.57-0.85)	0.65 (0.50-0.80)
IMPEDE/hep	1.44 (1.22-1.70)	<0.0001	0.79 (0.64-0.94)	0.75 (0.60-0.90)
IMPEDE-VTE Heparina vs. aspirina	0.12 (0.04-0.36)	<0.0001		
Comparación de índices C entre modelos				
IMPEDE-VTE/hep vs. IMPEDE-VTE: p=0.05				
Grupo B: Pacientes en tratamiento con IMiDs (N=155)				
	Regresión Cox (HR, IC95%)	P	AUC (IC 95%)	Harrell's C index (IC 95%)
SAVED	1.40 (0.81-2.44)	0.23	0.47 (0.27-0.68)	0.42 (0.21-0.62)
IMPEDE-VTE	1.21 (0.94-1.55)	0.13	0.58 (0.39-0.77)	0.50 (0.30-0.70)
IMPEDE/hep	1.45 (1.09-1.92)	0.011	0.72 (0.51-0.94)	0.66 (0.43-0.88)
IMPEDE-VTE Heparina vs. aspirina	0.10 (0.03-0.38)	0.001		
Comparación de índices C entre modelos				
IMPEDE-VTE vs. SAVED: p=0.10				
IMPEDE-VTE/hep vs. SAVED: p=0.03				
IMPEDE-VTE/hep vs. IMPEDE-VTE: p=0.08				
AUC: área bajo la curva. CVC: catéter venoso central. ETEV: enfermedad tromboembólica venosa. IMC: índice de masa corporal. IMiDs: inmunomoduladores.				

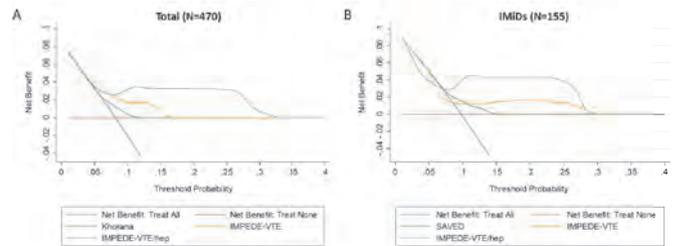


Figura 1. Análisis de curvas de decisión (DCA) para los distintos modelos predictivos en los diferentes grupos de comparación. A) Toda la cohorte (N=470). B) Pacientes tratados con IMiDs (N=155). IMiDs: inmunomoduladores.

Resultados: La mediana de edad al diagnóstico de MM fue 66 años (RIC: 59-75 años) y un 50% de los pacientes eran mujeres. La mediana de seguimiento en primera línea fue de 6,1 meses (RIC: 4,0-9,2 meses), registrándose 22 muertes (4,7%). 27 pacientes desarrollaron ETEV en (5,7%, IC 95%: 3,8-8,2%). La Tabla 1 resume los valores predictivos en la regresión de Cox, las estimaciones del área bajo la curva COR y los estadísticos C para cada modelo en cada grupo de comparación. El score Khorana mostró muy baja capacidad predictiva de ETEV. En los pacientes con IMiDs, el score IMPEDE-VTE fue superior al SAVED. En ambos grupos, el score IMPEDE-VTE modificado (IMPEDE-VTE/hep) fue consistentemente superior a los modelos SAVED e IMPEDE-VTE. La Figura 1 muestra los resultados del análisis de curvas de decisión. Gráficamente, se puede observar que el beneficio neto del score IMPEDE-VTE/hep fue aproximadamente un 4% superior en ambos casos para un umbral de probabilidades comprendido entre el 10% y el 35%.

Conclusiones: El presente estudio contribuye a la validación externa de los scores SAVED e IMPEDE-VTE para la predicción de ETEV en pacientes con MM; y confirma que el score IMPEDE-VTE puede refinarse mediante datos clínicos, en concreto diferenciando el tipo de régimen antitrombótico (heparina vs aspirina). Este score modificado (IMPEDE-VTE/hep) se presenta como un modelo robusto en los diferentes escenarios clínicos evaluados y parece presentar mayor beneficio neto frente al resto de herramientas predictivas. Nuestros resultados deberían ser confirmados en cohortes multicéntricas y/o prospectivas.

Financiación:ISCIII-CM20/00094.

CO-067

EFICACIA Y SEGURIDAD DE IDECABTAGENE VICLEUCEL (IDE-CEL, BB2121) EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA/REFRACTARIO (MMRR): ANÁLISIS DE SUBGRUPOS DEL ESTUDIO KARMMMA

Rodríguez-Otero Paula¹, Berdeja Jesús², Rajee Noopur³, Siegel David⁴, Lin Yi⁵, Anderson Larry D⁶, Manier Salomon⁷, Einsele Hermann⁸, Cavo Michele⁹, Truppel-Hartmann Anna¹⁰, Rowe Everton¹¹, Sanford Jill¹¹, Wang Julie¹¹, Campbell Timothy B¹¹, Jagannath Sundar¹²

¹Universidad Clínica de Navarra, Pamplona, España; ²Centro Médico Southwestern de la Universidad de Texas, Centro Integral de Oncología Simmons, Dallas, TX, USA; ³Hospital General de Massachusetts, Boston, MA, USA; ⁴Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ, USA; ⁵Clínica Mayo, Rochester, MN, USA; ⁶UT Southwestern Medical Center, Simmons Comprehensive Cancer Center, Dallas, TX, USA; ⁷Service des Maladies du Sang, CHU Lille, Lille, Francia; ⁸Hospital Universitario de Würzburg, Würzburg, Alemania; ⁹Seragnoli Institute of Hematology, Bologna University School of Medicine, Bologna, Italia; ¹⁰bluebird bio, Cambridge, MA, USA; ¹¹Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ, USA; ¹²Cento Médico Mount Sinai, Nueva York, NY, USA

Introducción: La edad avanzada afecta negativamente el pronóstico y limita las opciones terapéuticas de los pacientes (pts) con mieloma múltiple. Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121), una terapia celular T CAR dirigida a BCMA, ha demostrado respuestas profundas y duraderas en el estudio pivotal fase 2 KarMMa (NCT03361748) en pts con MMRR expuestos a tres clases de fármacos (Munshi NC, et al. *N Engl J Med* 2021;384: 705–716). Se presenta la eficacia y seguridad de ide-cel en subgrupos de pts de edad avanzada del estudio KarMMa (Berdeja JG, et al. *Blood* 2020;136[suppl 1]:16–17).

Tabla 1.

		Pts ≥65 años (n=45)	Pts ≥70 años (n=20)	Pts tratados con ide-cel Total (N=128)
Resultados de eficacia				
TGR, n (%) [IC 95%]		38 (84) [70,5–93,5]	18 (90) [76,9–100]	94 (73) [65,8–81,1]
Tasa RC, n (%) [IC 95%]		14 (31) [18,2–46,6]	7 (35) [14,1–55,9]	42 (33) [24,7–40,9]
SLP, mediana (IC 95%), meses		8,6 (4,9–12,2)	10,2 (3,1–12,3)	8,8 (5,6–11,6)
DDR, ^a mediana (IC 95%), meses		10,9 (4,5–11,4)	11,0 (3,9–11,4)	10,7 (9,0–11,3)
Acontecimientos adversos de interés^b				
SLC, n (%)	Global Grado ≥3	40 (89) 2 (4)	20 (100) 2 (10)	107 (84) 7 (5)
NT, n (%)	Global Grado ≥3	11 (24) 4 (9)	6 (30) 1 (5)	23 (18) 4 (3)

RC, respuesta completa; SLC, síndrome de liberación de citoquinas; DDR, duración de la respuesta; NT, neurotoxicidad identificada por el investigador; TGR, tasa global de respuestas; SLP, supervivencia libre de progresión.
^aDuración de la respuesta entre los respondedores.
^bNT- severidad graduada según NCI CTCAE v4.03. SLC, severidad graduada según el criterio de Lee et al (Lee DW, et al. *Blood* 2014;124:188–195).

Métodos: Se incluyeron pts con ≥3 líneas de tratamiento previas (incluyendo un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma, y un anticuerpo anti-CD38) y refractarios a la última línea de tratamiento según criterios del International Myeloma Working Group (IMWG). Se testaron tres dosis distintas de ide-cel (150, 300 y 450 × 10⁶ CAR-T). La linfodeplección consistió en 3 días de tratamiento con Fludarabina y Ciclofosfamida. El objetivo principal fue la tasa global de respuestas (TGR) y el secundario la tasa de respuestas completas (RC), según los criterios de la IMWG. El método Kaplan-Meier se utilizó para el análisis de la duración de la respuesta (DDR) y la supervivencia libre de progresión (SLP). Para el análisis, los pts se estratificaron en dos subgrupos de ≥65 y ≥70 años.

Resultados: De los 128 pts tratados con ide-cel, 45 (35%) eran ≥65 años y 20 (16%) ≥70 años. La mediana de edad de los subgrupos fue 69 años (rango, 65–78) y 73 años (rango, 70–78), con una mediana de 6 y 5 líneas anti-mieloma previas, respectivamente. Entre los respondedores de ambos subgrupos, la TGR y la mediana de DDR fueron comparables

a las de la población general tratada con ide-cel. En los pts ≥65 años y ≥70 años, respectivamente, la TGR fue del 84% y 90%, la tasa de RC del 31% y 35% y la mediana de DDR de 10,9 meses y 11,0 meses (Tabla 1). La mediana de SLP fue 8,6 meses (IC del 95%, 4,9–12,2) en pts ≥65 años y 10,2 meses (IC del 95%, 3,1–12,3) en pts ≥70 años (Tabla 1). El perfil de seguridad fue comparable con el de la población general y consistente con el previamente reportado para ide-cel.

Conclusiones: El tratamiento con ide-cel en pts ≥65 años y ≥70 años con MMRR y triple expuestos muestra respuestas profundas y duraderas, con perfil de seguridad manejable, comparable con los resultados observados en la población global tratada con ide-cel.

CO-068

IDECABTAGENE VICLEUCEL (IDE-CEL, BB2121), UNA TERAPIA CAR T DIRIGIDA A BCMA, EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA/REFRACTARIO (MMRR): ACTUALIZACIÓN DEL ESTUDIO KarMMa

Oriol Albert¹, San-Miguel Jesús², Kansagra Ankit³, Madduri Deepu⁴, Shah Nina⁵, Moreau Philippe⁶, Yakoub-Agha Ibrahim⁷, Delforge Michel⁸, Cavo Michele⁹, Einsele Hermann¹⁰, Goldschmidt Hartmut¹¹, Weisel Katja¹², Rambaldi Alessandro¹³, Reece Donna¹⁴, Rodríguez-Otero Paula², Petrocca Fabio¹⁵, Connarn Jamie N¹⁶, Patel Payal¹⁶, Huang Liping¹⁶, Campbell Timothy B¹⁶, Hege Kristen¹⁶, Munshi Nikhil C¹⁷

¹Institut Josep Carreras e Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España; ²Clínica Universidad de Navarra, Navarra, España; ³Centro Integral de Oncología Simmons, Centro Médico Southwestern de la Universidad de Texas, Dallas, TX, USA; ⁴Hospital Mount Sinai, Nueva York, NY, USA; ⁵Universidad de California San Francisco, San Francisco, CA, USA; ⁶Centro Hospitalario Universitario (CHU) de Nantes, Nantes, Francia; ⁷CHU de Lille, Univ Lille, INSERM U1286, Infinite, 59000 Lille, Francia; ⁸Hospital Universitario de Leuven, Leuven, Bélgica; ⁹Escuela de Medicina de Bologna University School of Medicine, Bologna, Italia; ¹⁰Hospital Universitario de Würzburg, Würzburg, Alemania; ¹¹Hospital Universitario de Heidelberg, Heidelberg, Alemania; ¹²Centro Médico Universitario de Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Alemania; ¹³Universidad de Milan y ASST Papa Giovanni XXII, Bergamo, Italia; ¹⁴Centro Oncológico Princess Margaret, Toronto, ON, Canadá; ¹⁵bluebird bio, Cambridge, MA, USA; ¹⁶Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ, USA; ¹⁷The LeBow Institute for Myeloma Therapeutics y Centro de Mieloma Múltiple Jerome Lipper, Instituto Oncológico Dana-Farber, Escuela de Medicina de Harvard, Boston, MA

Introducción: Los pacientes (pts) con MMRR expuestos a agentes inmunomoduladores (IMiDs), inhibidores del proteasoma (IPs) y anticuerpos monoclonales (AcM) anti-CD38, presentan resultados desfavorables con los tratamientos de rescate. En el ensayo pivotal fase 2 KarMMa (NCT03361748), el tratamiento con ide-cel (un CAR T dirigido a BCMA) mostró respuestas frecuentes, profundas y duraderas en pts con MMRR altamente pretratados (Munshi et al. *N Engl J Med*. 2021;384:705–716). Este análisis presenta datos actualizados de eficacia y seguridad del ensayo KarMMa.

Métodos: Los pts elegibles habían recibido ≥ 3 terapias previas (incluyendo un IMiD, un IP y un AcM anti-CD38) y eran refractarios al último esquema. Tras la linfodeplección, los pts recibieron 150 450 × 10⁶ células T CAR+ (dosis diana). El objetivo principal fue tasa de respuestas globales (TRG) y los objetivos secundarios incluían: tasa de respuesta completa (RC), duración de la respuesta (DDR), supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y seguridad.

Resultados: Se presentan los datos de 128 pts que recibieron ide-cel de los 140 pts incluidos en el estudio KarMMa. La mediana de edad era de 61 años, con una mediana de 6 (rango, 3-16) líneas previas; el 84% de los pts eran triple refractarios y la mayoría (88%) había recibido terapia puente. Al cierre de la base de datos (7 de abril, 2020), con una mediana de seguimiento de 15,4 meses, la TRG fue del 73% y la mediana de SLP de 8,8 meses; ambos superiores a dosis mayores (Tabla 1). A la dosis más alta (450×10⁶ T CAR+), la TRG fue del 81% y la tasa de RC del 39%; la mediana de SLP aumentó a 12,2 meses con mayor seguimiento. Se observaron respuestas en todos los subgrupos, incluyendo aquellos difíciles de tratar: alta carga tumoral (TRG, 71%), enfermedad extramedular (70%) y estadio R-ISS III (48%). Los datos de SG siguen madurando y aún no se ha alcanzado la mediana (Figura 1); la tasa libre de eventos a 15 meses para SG fue 71%. Las toxicidades más frecuentes de cualquier grado fueron las citopenias (97%) y el sín-

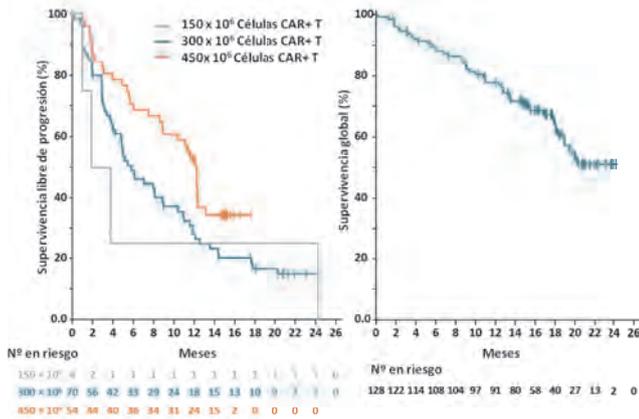
drome de liberación de citoquinas (SLC; 84%, la mayoría grado 1/2).

Conclusiones: Los resultados actualizados del ensayo KarMMA siguen demostrando respuestas profundas y duraderas con ide-cel, apoyando un perfil clínico de beneficio-riesgo favorable en pts con MMRR altamente pretratados y expuestos a tres clases terapéuticas.

Tabla 1.

Dosis, x10 ⁶ células T CAR+	150 (n=4)	300 (n=70)	450 (n=54)	300-450 (n=124)	Total (n=128)
TRR, n(%)	2 (50)	48 (69)	44 (81)	92 (74)	94 (73)
RC/RCe, n(%)	1 (25)	20 (29)	21 (39)	41 (33)	42 (33)
Mediana DDR, meses ^a	^b	9,9	11,3	10,7	10,7
Mediana SLP, meses ^a	^b	5,8	12,2	8,8	8,8

RCe, RC estricta. ^aestimación Kaplan-Meier; ^bNo comunicado debido a la pequeña n



Nota: aceptado para presentar en EHA 2021

Figura 1.

CO-069

IDECABTAGENE VICLEUCEL (IDE-CEL, BB2121) EN MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA/REFRACTARIO (MMRR): ANÁLISIS DE SUBGRUPOS DE PACIENTES (PTS) DE ALTO RIESGO DEL ESTUDIO KARMMMA

San-Miguel Jesús¹, Rajee Noopur S², Siegel David³, Jagannath Sundar⁴, Lonial Sagar⁵, Munshi Nikhil C⁶, Moreau Philippe⁷, Goldschmidt Hartmut⁸, Cavo Michele⁹, Truppel-Hartmann Anna¹⁰, Rowe Everton¹¹, Huang Liping¹¹, Agarwal Amit¹¹, Wang Julie¹¹, Campbell Timothy B¹¹, Reece Donna E¹²

¹Clínica Universidad de Navarra; ²Hospital General de Massachusetts; ³Centro Médico Universitario Hackensack; ⁴Hospital Mount Sinai; ⁵Escuela de Medicina Emory; ⁶The LeBow Institute for Myeloma Therapeutic and Jerome Lipper Multiple Myeloma Center, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School; ⁷Centre Hospitalier Universitaire de Nantes; ⁸Hospital Universitario Heidelberg y National Center for Tumor Diseases, Heidelberg; ⁹Seràgnoli Institute of Hematology, Bologna University School of Medicine; ¹⁰bluebird bio, Cambridge, MA; ¹¹Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ, USA; ¹²Centro Oncológico Princess Margaret,

Introducción: Los resultados con tratamientos convencionales, incluso agentes inmunomoduladores [IMiD], inhibidores del proteasoma [IP] y anticuerpos monoclonales [AcM] anti-CD38 en pacientes (pts) con MMRR de alto riesgo siguen siendo pobres. Idecabtagene vicleucel (Ide-cel; bb2121), un CAR T dirigido a BCMA, mostró respuestas profundas y duraderas en pts con MMRR triple expuestos en el estudio Fase 2 KarMMA (NCT03361748; (Munshi NC, et al. *N Engl J Med* 2021;384: 705–716). Analizamos la seguridad y eficacia de los subgrupos de pts de alto riesgo del estudio KarMMA (Raje NS, et al. *Blood* 2020;136[suppl 1]:37–38).

Métodos: Pts con ≥3 terapias previas (IMiD, IP, y anti-CD38) refra-

ctarios a su último esquema, que recibieron ide-cel (150, 300, o 450 × 10⁶ células) tras linfodepleción de 3 días (d) y 2 d de descanso. Se analizaron subgrupos estratificados por características de alto riesgo (enfermedad extramedular [EMD], citogenética de alto riesgo [del(17p), t(4;14), t(14;16)], alta carga tumoral [≥50% células plasmáticas-médula ósea], terapia puente, estadio III basal [ISS-R], y >1 esquema previo/año). Objetivo principal: tasa global de respuestas (TGR). Se evaluó TGR y respuesta completa (RC) según criterios del IMWG; y la duración de la respuesta y supervivencia libre de progresión según método Kaplan-Meier.

Resultados: Recibieron ide-cel 128 pts: 39% enfermedad extramedular, 35% alto riesgo citogenético, 51% alta carga tumoral, 88% terapia puente, 16% estadio III, y 47% con >1 esquema previo por año. En todos los subgrupos, excepto en el de estadio III, la TGR y las tasas de RC fueron ≥65% y ≥20% (Tabla 1). La TGR no se vió afectada sustancialmente por la EMD (70% y 76% con/sin) o la alta carga tumoral basal (71% y 77% con/sin).

Conclusiones: En la mayoría de los subgrupos se observan respuestas profundas y duraderas, incluso en pts de mayor riesgo y con características más agresivas de la enfermedad (EMD, citogenética de alto riesgo, alta carga tumoral), y en aquellos con terapia puente o >1 esquema previo/año.

Tabla 1.

Subgrupos de Alto Riesgo		Eficacia			
		TGR	Tasa RC	mDDR ^a	mSLP
		% (IC 95%)		meses (IC 95%)	
Enfermedad extramedular	Con (n=50)	70 (55,4–82,1)	24 (13,1–38,2)	9,2 (5,4–11,3)	7,9 (5,1–10,9)
	Sin (n=78)	76 (64,6–84,7)	39 (27,7–50,2)	11,1 (9,9–16,7)	10,4 (4,9–12,2)
Citogenética de Alto Riesgo	SI (n=45)	69 (55,4–82,4)	31 (17,6–44,6)	10,7 (6,5–NE)	8,2 (4,8–11,9)
	No (n=66)	80 (70,7–89,9)	38 (26,2–49,6)	10,9 (8,0–13,5)	10,4 (5,4–12,2)
Carga tumoral	Alta (n=65)	71 (58,2–81,4)	29 (18,6–41,8)	10,4 (6,1–11,3)	7,5 (4,9–11,3)
	Baja (n=57)	77 (64,2–87,3)	37 (24,4–50,7)	11,0 (9,2–16,7)	10,4 (5,6–12,3)
Terapia puente	Con (n=112)	71 (62,1–79,6)	34 (25,3–43,5)	10,9 (10,0–11,4)	8,8 (5,5–11,6)
	Sin (n=16)	88 (61,7–98,4)	25 (7,3–52,4)	9,1 (4,0–13,5)	8,5 (3,4–14,4)
Estadio R-ISS	III (n=21)	48 (25,7–70,2)	10 (1,2–30,4)	6,9 (1,9–10,3)	4,9 (1,8–8,2)
	I/II (n=104)	80 (70,8–87,0)	39 (29,1–48,5)	11,0 (10,0–11,4)	11,3 (6,1–12,2)
Nº tratamientos previos/año	>1 (n=60)	65 (51,6–76,9)	30 (18,8–43,2)	10,5 (9,0–11,3)	8,9 (3,1–11,1)
	≤1 (n=68)	81 (69,5–89,4)	3 (24,1–47,8)	11,0 (6,5–11,4)	8,6 (5,8–12,2)
Total pts con ide-cel (n=128)		73 (65,8–81,1)	33 (24,7–40,9)	10,7 (9,0–11,3)	8,8 (5,6–11,6)

RC, respuesta completa; mDDR, mediana duración de la respuesta; mSLP, mediana supervivencia libre de progresión; NE, no estimado; TGR, tasa global de respuestas; R-ISS, Sistema Internacional de estadije revisado ^aDuración entre respondedores.

CO-070

ESTUDIO KARMMMA: CARACTERIZACIÓN DEL SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS (SLC) EN PACIENTES (PTS) CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA/REFRACTARIO (MMRR) TRATADOS CON IDECABTAGENE VICLEUCEL (IDE-CEL, BB2121)

Oriol Albert¹, Kansagra Ankit², Lin Yi³, Berdeja Jesús⁴, Shah Nina⁵, Yakoub-Agha Ibrahim⁶, Einsele Hermann⁷, Rambaldi Alessandro⁸, Truppel-Hartmann Anna⁹, Rowe Everton¹⁰, Wang Julie¹⁰, Agarwal Amit¹⁰, Campbell Timothy B¹⁰, Lonial Sagar¹¹

¹Hospital Germans Trias i Pujol, Institut Josep Carreras and Institut Catala d'Oncologia, Badalona, España; ²Centro Médico Southwestern de la Universidad de Texas, Centro Integral de Oncología Simmons, Dallas, TX, USA; ³Clinica Mayo, Rochester, MN, USA; ⁴Instituto de Investigación Sarah Cannon/Oncología Tennessee, Nashville, TN, USA; ⁵Universidad de California San Francisco, San Francisco, CA, USA; ⁶INSERM U1286, INFINITE, 59000, CHU de Lille, Universidad de Lille, Lille, Francia; ⁷Hospital Universitario de Würzburg, Würzburg, Alemania; ⁸Universidad de Milán y Azienda Socio Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italia; ⁹bluebird bio, Cambridge, MA, USA; ¹⁰Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ, USA; ¹¹Escuela de Medicina Emory, Atlanta, GA, USA

Introducción: Ide-cel (CAR T dirigido contra BCMA) ha demostrado

eficacia en el estudio pivotal fase 2 KarMMa (NCT03361748) en pts con MM triple expuestos y altamente refractarios. El SLC es una toxicidad característica y potencialmente mortal asociada a las terapias CAR T. El objetivo de este análisis fue evaluar los patrones de evolución del SLC en función de las características basales de los pts y su manejo durante el tratamiento con ide-cel.

Table 1.

Características y manejo del SLC	SLC Gr max. 1		SLC Gr max. ≥2	
	Total (n=61)	Gr inicial 1 (n=30)	Gr inicial ≥2 (n=16)	Total* (n=46)
Tiempo hasta la primera aparición, mediana (DE), d	1,0 (2,3)	1,0 (0,8)	1,0 (0,8)	1,0 (0,8)
No. de eventos de SLC ^b	66	31	16	47
Duración del SLC por evento, n (%)				
1-5 d	35 (53)	13 (42)	10 (63)	23 (49)
6-10 d	23 (35)	10 (32)	4 (25)	14 (30)
>10 d	8 (12)	8 (26)	2 (13)	10 (21)
Mediana, d	5,0	7,0	4,5	6,0
Tocilizumab, n (%)	29 (48)	24 (80)	14 (88)	38 (83)
1 Dosis	25 (41)	13 (43)	6 (38)	19 (41)
>1 Dosis	4 (7)	11 (37)	8 (50)	19 (41)
Siltuximab, n (%)	0	1 (3)	0	1 (2)
Anakinra, n (%)	1 (2)	0	1 (6)	1 (2)
Corticosteroides, n (%)	3 (5)	8 (27)	8 (50)	16 (35)
Características basales				
Edad, mediana, años	62	62	56	60
Hombres, n (%)	39 (64)	15 (50)	10 (63)	25 (54)
Estado funcional ECOG, n (%)				
0	24 (40)	19 (63)	5 (31)	24 (52)
1	37 (61)	11 (37)	9 (56)	20 (43)
2	0	0	2 (13)	2 (4)
Tiempo desde el diagnóstico inicial, mediana, años	5,9	5,5	5,6	5,5
R-ISS, n (%)				
I	6 (10)	4 (13)	2 (13)	6 (13)
II	46 (75)	23 (77)	9 (56)	32 (70)
III	8 (13)	3 (10)	5 (31)	8 (17)
Carga tumoral, n (%)				
Baja	27 (44)	15 (50)	3 (19)	18 (39)
Alta	34 (56)	13 (43)	13 (81)	26 (57)
Enfermedad extramedular, n (%)	24 (39)	11 (37)	6 (38)	17 (37)
Citogenética de alto riesgo, ^d n (%)	21 (34)	14 (47)	6 (38)	20 (43)
N.º. tratamientos antimieloma previos, mediana	6,0	5,5	5,0	5,0

SLC, síndrome de liberación de citoquinas; DE, desviación estándar; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; R-ISS, revised International Staging System. Entre los pts que recibieron dosis diana de 150 (n=4), 300 (n=70), y 450 (n=54) × 10⁶ células (cel) T CAR+, n=1, n=31, y n=27 pts, respectivamente, tuvieron SLC Gr máximo 1, y n=1, n=20, y n=25 tuvieron Gr máximo ≥2. Incluye 7 pacientes sin eventos Gr máximo ≥3. Un evento de SLC Gr 5 fue notificado en un paciente con dosis diana de 300 × 10⁶ cel T CAR+. La muerte del paciente ocurrió 4 días después de la infusión de ide-cel. Eventos separados por >1 día fueron considerados independientes; por el contrario, el SLC independiente del cambio de grado fue considerado como 1 evento. R-ISS se definió utilizando el estadio basal ISS, alteraciones citogenéticas, y los niveles de lactato de hidrogenasa sérica. La alta carga tumoral se definió como ≥50% células plasmáticas en médula ósea; citogenética de alto riesgo incluyó del(17p), t(4;14), y t(14;16).

Métodos: Pts con ≥3 terapias previas incluyendo inmunomodulador, inhibidor del proteasoma y anticuerpo anti-CD38 y refractarios al último tratamiento, que recibieron ide-cel a diferentes dosis 2 días post-linfodepleción. Objetivo primario: tasa global de respuestas. El manejo del SLC (severidad según Lee DW, et al. Blood 2014) incluyó tocilizumab 8 mg/kg, con corticosteroides y otros agentes en caso necesario.

Resultados: De 128 pts tratados con ide-cel, 107 (84%) experimentaron SLC: 61 pts (48%) grado (Gr) máximo (max.) 1 y 46 pts (36%) Gr max. ≥2 (n=9, Gr2; n=5, Gr3; n=1, Gr 4 y n=1, Gr 5). Las características basales de los pts con SLC (Gr. 1 y ≥2) fueron similares (Tabla 1). Entre los pts con SLC Gr max. ≥2, 30 (65%) progresaron desde Gr 1 y 16 (35%) fue su Gr inicial. La mediana de aparición del SLC fue la misma (1 día) independientemente del Gr inicial o max. La mediana de duración fue 5,0, 5,5 y 11,0 días en los pts con Gr max. 1, 2 y ≥3, respectivamente. El uso de tocilizumab y corticosteroides fue más frecuentemente en pts con SLC Gr max. ≥2 (83% y 35%) que en pts con Gr max. 1 (48% y 5%).

Conclusiones: El 36% de los pacientes tratados con ide-cel experimentaron SLC Gr max. ≥2. El SLC fue manejado eficazmente con tocilizumab y corticosteroides, demostrándose la viabilidad en su manejo y confirmándose la tolerabilidad de ide-cel en los pts con MMRR.

CO-071

CARACTERÍSTICAS DE LA NEUROTOXICIDAD ASOCIADA A IDECBTAGENE VICLEUCEL (IDE-CEL, BB2121) EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA Y REFRACTARIO DEL ESTUDIO PIVOTAL FASE 2 KARMMa

Oriol Albert¹, Manier Salomon², Kansagra Ankit³, Anderson Jr Larry D³, Berdeja Jesús⁴, Jagannath Sundar⁵, Lin Yi⁶, Lonial Sagar⁷, Shah Nina⁸, Raje Noopur⁹, Siegel David¹⁰, Truppel-Hartmann Anna¹¹, Rowe Everton¹², Patel Payal¹², Agarwal Amit¹², Campbell Timothy B¹², Rodríguez-Otero Paula¹³, Munshi Nikhil¹⁴

¹Institut Josep Carreras and Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España; ²Departamento de Neoplasias Hematológicas, Hospital Universitario de Lille, Lille, Francia; ³Centro Integral de Oncología Simmons, Centro Médico Southwestern de la Universidad de Texas, Dallas, TX, USA; ⁴Instituto de Investigación Sarah Cannon/Oncología Tennessee, Nashville, TN, USA; ⁵Hospital Mount Sinai, Nueva York, NY, USA; ⁶Clínica Mayo, Rochester, MN, USA; ⁷Escuela de Medicina Emory, Atlanta, GA, USA; ⁸Universidad de California San Francisco, San Francisco, CA, USA; ⁹Hospital General de Massachusetts, Boston, MA, USA; ¹⁰Centro Médico Universitario de Hackensack, Hackensack, NJ, USA; ¹¹bluebird bio, Cambridge, MA, USA; ¹²Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ, USA; ¹³Clinica Universidad de Navarra, Pamplona, España; ¹⁴Centro de Mieloma Múltiple Jerome Lipper y LeBow Institute for Myeloma Therapeutics del Dana Farber Cancer Cente, Escuela de Medicina de Harvard, Boston, MA, USA

Introducción: Ide-cel (bb2121), una terapia CAR T dirigida a BCMA, mostró una eficacia prometedora en pacientes (pts) con mieloma múltiple en recaída/refractario (MMRR) en el estudio KarMMa (Munshi et al. N Engl J Med. 2021;384:705–716). La terapia CAR T se asocia a acontecimientos adversos potencialmente severos y, incluyendo síndrome de liberación de citoquinas y neurotoxicidad (NT). Este análisis muestra la asociación entre la NT y las características de los pts y la enfermedad, describe el manejo de los pts y evalúa el impacto de la NT en los resultados del estudio KarMMa.

Tabla 1. Características de La Neurotoxicidad Asociada.

NT	Grado 1 (n=12)	Grado 2 (n=7)	Grado 3 (n=4)	Cualquier grado (n=23)
Tiempo hasta aparición, mediana (rango), d	2 (1-10)	2 (1-4)	3 (1-4)	2 (1-10)
Nº eventos	13	7	4	24
Duración/evento, n (%)				
1-5 d	9 (69)	3 (43)	1 (25)	13 (54)
6-10 d	4 (31)	2 (29)	0	6 (25)
>10 d	0	1 (14)	3 (75)	4 (17)
NT Activo	0	1 (14)	0	1 (4)
Mediana (rango), d ^a	3 (1-9)	6 (1-26)	14 (2-22)	3 (1-26)
Corticoides, n (%)	2 (17)	4 (57)	4 (100)	10 (43)
Tocilizumab, n (%)	1 (8)	0	2 (50)	3 (13)
Anakinra, n (%)	0	0	1 (25)	1 (4)
Eficacia	No NT (n=105)		NT, cualquier grado (n=23)	
Respuesta, % (IC 95%)				
TGR	73 (64,9-81,8)		74 (56,0-91,9)	
TRC	35 (26,1-44,4)		22 (4,9-38,6)	
SLP, mediana (IC 95%), meses	8,9 (5,7-11,9)		6,1 (3,0-11,1)	
DDR, mediana (IC 95%), meses ^b	11,0 (8,0-11,3)		10,0 (4,0-NE)	
SG, mediana (IC 95%), meses	19,4 (18,0-NE)		NE (12,3-NE)	

Fecha de cierre de la base de datos: 14-enero-2020. TGR, tasa global de respuestas; TRC, tasa de respuesta completa; DDR, duración de la respuesta; d, días; NE, no estimado; NT, neurotoxicidad; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión. ^a Excluidos pts con NT activa; ^b Entre respondedores.

Nota: aceptado para presentar en EHA 2021

Métodos: Pts incluidos en el estudio KarMMa, con ≥ 3 terapias previas (incluyendo inmunomodulador, inhibidor del proteasoma, y anticuerpo anti-CD38) y refractarios al último esquema (criterio IMWG). Los pts recibieron ide-cel (dosis diana: 150, 300, o 450 × 10⁶ células) tras la linfodepleción. Los objetivos incluían: TGR (principal), tasa de RC, DDR, SLP, y seguridad. Las NTs identificadas por el investigador (grado NCI CTCAE v4.03) se manejaron con corticoides, anakinra y tocilizumab.

Resultados: Se comunicó NT en 23 (18%) de los 128 pts tratados con ide-cel; 12 pts (9%) grado (Gr) 1, 7 (5%) Gr 2 y 4 (3%) Gr 3; no se produjo NT Gr 4-5. La mayoría de las características basales eran similares en los pts con/sin NT, respectivamente: estadio R-ISS III (22%/15%), alto riesgo citogenético (39%/34%), y enfermedad extramedular (35%/40%), con excepción de los pts con alta carga tumoral

(65%/48%) y varones (48%/62%). Se notificó NT (cualquier Gr/Gr 3) en 0%/0%, 17%/1%, y 20%/6% de los pts con 150, 300, y 450 × 10⁶ T CAR+, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la aparición fue similar independientemente del Gr y sin acontecimientos tardíos (Tabla 1). La NT se manejó con corticoides en 10 pts (43%), tocilizumab en 3 (13%) pts y anakinra en 1 (4%) pt. La TGR y la DDR fueron similares en pts con/sin NT (Tabla 1).

Conclusiones: La NT notificada en el estudio KarMMA fue temprana, mayoritariamente de corta duración y de Gr 1/2 (s grado ≥ 4). Los pts con NT tuvieron una favorable TGR con ide-cel. Estos resultados siguen demostrando la duradera eficacia y tolerabilidad de ide-cel en pts con MMRR.

CO-072

CÉLULAS NK-92MI CAR ANTI-BCMA Y ANTI-NKG2D PARA EL TRATAMIENTO DE MIELOMA MÚLTIPLE

Maroto-Martín Elena¹, Encinas Jessica¹, García-Ortiz Almudena¹, Castellano Eva¹, Ugalde Laura², Alonso Rafael¹, Leivas Alejandra¹, Paciello Mari Liz¹, Garrido Vanesa¹, Martín-Antonio Beatriz³, Suñe Guillermo³, Cedena Teresa¹, Powell Jr Daniel J⁴, Río Paula², Martínez-López Joaquín¹, Valeri Antonio¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre, CNIO, H12O-CNIO Hematological Malignancies Clinical Research Group, CIBERONC, Madrid, España; ²CIE-MAT/CIBERER, Hematopoietic Innovative Therapies Division, IIS-FJD, Madrid, España; ³Hospital Clinic de Barcelona/IDIBAPS, Department of Hematology, ICMHO, Barcelona, España; ⁴University of Pennsylvania, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Philadelphia, USA

Introducción: Los resultados preliminares basados en inmunoterapia con células T-CAR están anticipando una eficacia sin precedentes en el tratamiento de distintas enfermedades onco-hematológicas. No obstante, la terapia con células NK-CAR surge como una nueva opción potencialmente menos tóxica. NK-92 es un producto celular cuya seguridad ya se ha probado en ensayos clínicos y presenta ventajas debido a su bajo coste, uso universal y rápida disponibilidad. La modificación genética de esta línea celular permite aumentar su potencial citolítico, sin embargo, los productos que se han obtenido hasta el momento presentan algunas limitaciones y pueden ser optimizados en Mieloma Múltiple (MM). El objetivo de este estudio es generar una inmunoterapia NK-92 CAR segura y eficaz para el tratamiento de MM.

Métodos: Las células NK-92MI se transdujeron con lentivectores para expresar los CAR NKG2D o BCMA, de manera individual o en combinación, constituidos por distintos dominios coestimuladores. Se generaron células NK-92 CAR que expresan una terapia suicida por transducción retroviral con el constructo SFGiCasp9.2A. CD19. Todas las poblaciones celulares fueron seleccionadas de manera estable y con similar número de copias de ambos vectores virales por célula. El potencial antitumoral de las poblaciones efectoras se analizó *in vitro* frente a distintas líneas de MM con alta y baja expresión de ligandos diana: U266, similar expresión de BCMA y NKG2DL; XG-1, BCMA^{high} y NKG2DL^{low}; así como una línea celular BCMA knock-out generada mediante el sistema CRISPR-Cas9. Para los experimentos *in vivo* se trasplantaron ratones NSG con 1x10⁶ células U266 fLuc-GFP y se infundieron 5x10⁶ células NK-92MI CAR i.v. una vez a la semana durante tres semanas.

Resultados: Las células NK-92MI CAR mostraron *in vitro* especificidad y mayor eficacia antitumoral en comparación con las células parentales, así como ausencia de hematotoxicidad. La expresión combinada de ambos CAR ha demostrado cobertura citotóxica frente a líneas de MM. Los experimentos *in vivo* han demostrado que la dosis de irradiación usada en clínica elimina por completo la eficacia de esta inmunoterapia alogénica bajo nuestro esquema de tratamiento, mientras que dosis más bajas no son suficientes para eliminar el tumor NK (Figura 1). Por tanto, hemos generado células NK-92 CAR que expresan una terapia génica suicida (pureza 99,9%) y son eliminadas *in vitro* por inducción de apoptosis con Rimiducid. Actualmente se está ensayando el tratamiento con células NK-92 CAR iCasp9-CD19 en un modelo de MM ortotópico en ratón inmunodeficiente.

Conclusiones: Hemos generado productos inmunoterapéuticos NK CAR universales y estables que superan la eficacia citolítica de la línea parental, así como CARs duales que producen una cobertura citotóxica frente a distintas dianas de MM. *In vivo*, estos resultados muestran la

futalidad de la irradiación de las células NK-92MI CAR como estrategia terapéutica en nuestro modelo de MM, lo que apunta a la necesidad de combinarlo con una terapia suicida que nos permita asegurar tanto la eficacia como la seguridad de este abordaje terapéutico con células NK alogénicas en MM.

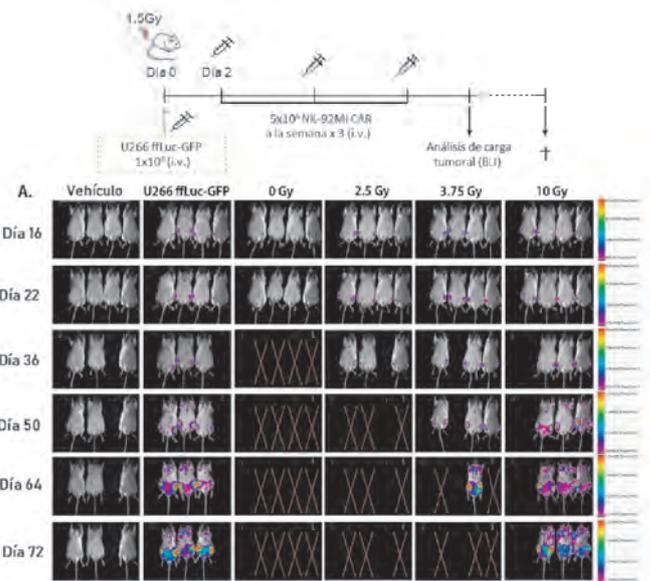


Figura 1. A) Actividad antitumoral *in vivo* de células NK-92MI NKG2D-CAR a distintas dosis de irradiación frente a células de MM modificadas U266 fLuc-GFP. B) Curvas de supervivencia Kaplan Meier de los ratones representados en el panel A (n=4).

Leucemias

CO-073

INHIBICIÓN DE HEDGEHOG, NOTCH Y WNT/ β -CATENINA PARA EL AUMENTO DE LA QUIMIOSENSIBILIDAD EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Láinez González Daniel¹, Candil Sánchez Manuel¹, Serrano López Juana¹, García Pedrero Sara¹, Jiménez de las Pozas Yesenia¹, Llamas Sillero Pilar¹, Alonso Domínguez Juan Manuel¹

¹Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia de origen clonal con una elevada tasa de recaídas que se cree que son debidas a la quimiorresistencia de las células madre leucémicas por su estado de quiescencia. Se han descrito numerosas vías de señalización que regulan esta quiescencia. Las más estudiadas son la ruta Hedgehog, Notch y WNT/ β -Catenina. Los agentes quimioterapéuticos actuales inciden sobre la población celular que se encuentra en la fase proliferativa del ciclo celular. Esto conlleva, que aquellas células que se encuentran en quiescencia no se vean afectadas por fármacos como la citarabina (AraC). Teóricamente, forzar la entrada a la fase proliferativa de las células que se encuentran quiescentes ayudaría a erradicar la población de células madre leucémicas.

Métodos: Se trabajó en dos líneas celulares de leucemia mieloide aguda denominadas HL60 y OCI-AML3. Se cultivaron durante 24 horas y 48 horas con distintas concentraciones de los fármacos Glasdegib, PF03084014 y PRI-724 (tres experimentos cada uno con tres réplicas) cuyas dianas son las proteínas Smoothened (vía Hedgehog), Notch1 (vía Notch) y β -Catenina (vía WNT), respectivamente. Además, se analizó la inhibición conjunta de Hedgehog-Notch y Hedgehog-Notch-WNT. Se realizó un análisis por citometría de flujo para el estudio del ciclo celular mediante la expresión de la proteína KI67 y la tinción fluorescente del 7-aminoactinomicina D (7-AAD). Se llevaron a cabo curvas dosis-respuesta para determinar el IC50 del AraC para cada una de las líneas celulares. Las concentraciones más efectivas, *i.e.* más reducción en la población G0, fueron seleccionadas para combinarlas con citarabina a 48h y 72h. Se realizaron análisis de absorbancia mediante WST8 para el estudio de la citotoxicidad de los tratamientos (un experimento con tres réplicas).

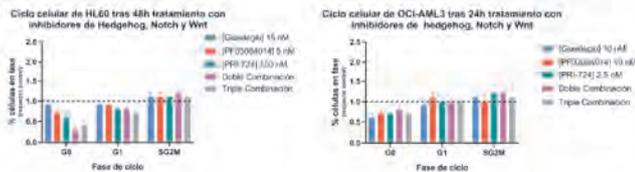


Figura 1. Porcentaje de células en las distintas fases del ciclo celular tras los tratamientos de inhibición de las vías de señalización Hedgehog, Notch y WNT/ β -Catenina.

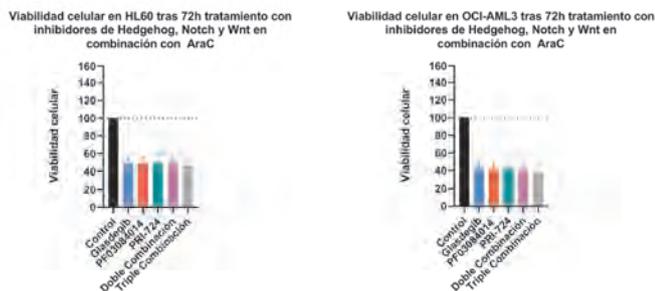


Figura 2. Viabilidad celular tras los tratamientos de inhibición de las vías de señalización Hedgehog, Notch y WNT/ β -Catenina en combinación a la quimioterapia con citarabina.

Resultados: Se observó una reducción de la quiescencia en las células tratadas tanto en monoterapia como en combinación de los fármacos

inhibidores de las vías estudiadas. Esta reducción conllevó un aumento de células en fase proliferativa. Se comprobó como el 10%-70% de las células salían de la fase quiescente, dependiendo del tratamiento y la línea celular. Al estudiar la mortalidad producida por el tratamiento de AraC (concentración IC50) en conjunto con los fármacos inhibidores de las vías, se mostró cómo disminuía la población total de células respecto al control de DMSO+AraC. La mortalidad de las poblaciones de ambas líneas celulares aumentó entre un 10% y un 62%, dependiendo del tiempo de tratamiento y de la línea celular estudiada.

Conclusiones: Los resultados presentados avalan la estrategia de la salida de la quiescencia celular como una vía para aumentar la quimiosensibilidad de la LMA. Con el fin de reafirmar estos resultados, se aumentará el número de replicados y se analizarán más líneas celulares así como muestras primarias de pacientes de LMA.

Financiación: Este estudio ha sido financiado por Pfizer, Inc. Alonso Domínguez JM ha recibido financiación por parte de Pfizer, Incyte y Celgene.

CO-074

ESPECTRO MUTACIONAL DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN PACIENTES ≤ 70 AÑOS: RESULTADOS DEL ANÁLISIS MEDIANTE NGS DEL GRUPO CETLAM

Oñate Guadalupe¹, Artigas Baleri Alicia¹, Garrido Ana¹, Arnan Montserrat², Vives Susana³, Tormo Mar⁴, Sampol Antònia⁵, Garcia Antoni⁶, Esteve Jordi⁷, Vall-Llovera Ferran⁸, Queipo de Llano María Paz⁹, Coll Rosa¹⁰, Cervera Marta¹¹, Bargay Joan¹², Salamero Olga¹³, Merchan Brayan¹⁴, Nomdedeu Josep¹, Sierra Jorge¹, Pratcorona Marta¹

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ²Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, L'Hospitalet de Llobregat; ³Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; ⁴Hospital Clínic Universitari, Valencia; ⁵Hospital Son Espases, Palma de Mallorca; ⁶Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida; ⁷Hospital Clínic, Barcelona; ⁸Hospital Mutua de Terrasa; ⁹Hospital Virgen de la Victoria, Málaga; ¹⁰Institut Català d'Oncologia, Hospital Josep Trueta, Girona; ¹¹Hospital Joan XXIII, Tarragona; ¹²Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca; ¹³Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona; ¹⁴Hospital del Mar, Barcelona

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad altamente heterogénea con disparidad pronóstica. La incorporación de la secuenciación masiva (Next Generation Sequencing, NGS) ha permitido identificar múltiples alteraciones genéticas con diferente implicación en su patogenia y pronóstico. En 2016 Papaemmanuil et al. estratificaron la LMA en 14 categorías genómicas. La clasificación pronóstica de la European Leukemia Net (ELN-2017) separa a los pacientes según sus características citogenéticas y moleculares al diagnóstico, incluyendo *NPM1*+*FLT3*-ITD, *CEBPAbi*, *RUNX1*, *ASXL1* y *TP53*. En 2017, el grupo CETLAM incorporó la NGS al algoritmo diagnóstico de adultos con LMA. El objetivo de este estudio es describir el espectro mutacional de la LMA en adultos tributarios de quimioterapia intensiva, la correlación con la clasificación genómica de Papaemmanuil y su valor pronóstico.

Métodos: Se estudiaron los pacientes con LMA no promielocítica ≤ 70 años tratados en centros del grupo CETLAM entre 2017-2021. El estudio genético de las muestras de médula ósea fue centralizado. Se analizaron las regiones codificantes de 42 genes con el método HaloPlexHS (Agilent®) y la plataforma MiSeq (Illumina®). Paralelamente, se estudió la presencia de *MLL*-PTD, *FLT3*-ITD y su ratio y los reordenamientos del complejo CBF. Se dispuso de datos citogenéticos en metafase (CG) en $>90\%$ de los casos.

Resultados: Se incluyeron 323 pacientes, con una mediana de edad de 56 años y un 48% de mujeres. El 85% (n=233) recibió terapia intensiva. Los genes más frecuentemente mutados fueron *FLT3*, *NPM1* y *DNMT3A* (Figura 1). La mediana de genes mutados por paciente fue de 3 (rango 0-8). El número de genes afectados no presentó impacto en la supervivencia global (SG), ni asociación significativa con la edad o el género. Se describieron mutaciones de *RUNX1* y/o *ASXL1* en el 23% de pacientes, así como de *TP53* sin CG compleja en 5 casos (3 con CG intermedia, 2 sin crecimiento de metafases) lo que permitió categorizar al 91% de casos según la ELN-17 (Figura 1). En base a la clasificación de Papaemmanuil et al., se estratificaron el 93% de casos con una distribución por grupos similar a la publicada y menor proporción de pacientes en las categorías menos definitivas (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de la clasificación genómica de Papaemmanuil et al. en nuestra cohorte y comparación con el estudio original.

Categoría Genómica	Centros CETLAM n=309 n(%)	Papaemmanuil et al. n=1549 n(%)
<i>NPM1</i>	107 (35)	418 (27)
Mutaciones del splicing y/o cromatina	71 (23)	275 (18)
<i>TP53</i> y/o aneuploidia	52 (17)	199 (13)
t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	14 (5)	60 (4)
inv(16) o t(16;16); <i>CBFB-MYH11</i>	15 (5)	81 (5)
<i>CEBPA</i> bialélico	7 (2)	66 (4)
inv(3) o t(3;3); <i>GATA2, MECOM(EV1)</i>	2 (1)	20 (1)
t(6;9) <i>DEK-NUP214</i>	2 (1)	15 (1)
t(x;11)(x;q21), <i>MLL</i>	8 (3)	44 (3)
<i>IDH2</i> ^{R172}	7 (2)	18 (1)
Driver	13 (4)	166 (11)
No driver	6 (2)	62 (4)
2 categorías	5 (2)	56 (4)

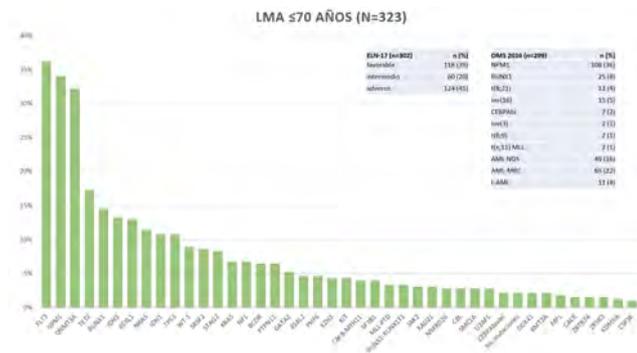


Figura 1. Distribución de la frecuencia de genes con mutaciones en cohorte de pacientes <71 años de los centros CETLAM.

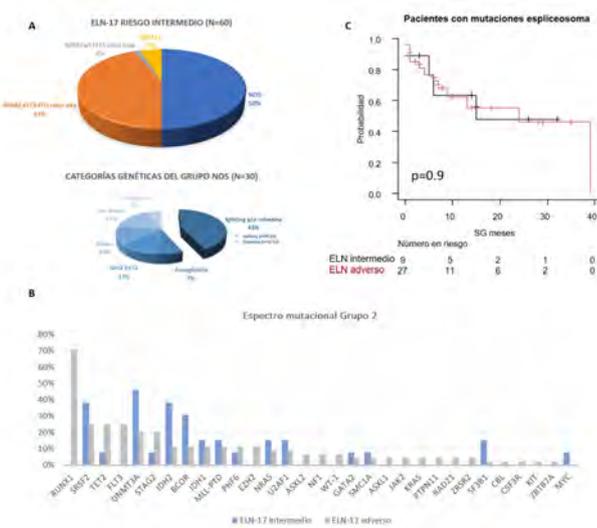


Figura 2. A: Análisis del espectro mutacional de los pacientes ELN 17 intermedios; B: Distribución mutacional de la categoría genómica de mutaciones del espliceosoma y la cohesina (grupo 2); C: impacto de las mutaciones del espliceosoma (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*) en pacientes jóvenes tratados intensivamente.

la cromatina o del espliceosoma (grupo 2) fue el segundo en frecuencia (n=67); siendo el 19% de los pacientes del grupo 2 ELN-intermedio y el 81% adversos. Dado que el 50% de los pacientes con ELN-intermedio carecieron de una lesión molecular definitiva (Figura 2A, grupo NOS), se estudió el impacto de la clasificación genómica en este grupo. El 43% de pacientes NOS se clasificó en el grupo 2; en 11 de 13 casos por mutaciones en genes del espliceosoma (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1* o *ZRSR2*). Entre los pacientes con estas mutaciones que recibieron terapia intensiva, no se observaron diferencias significativas en la SG según la presencia/ausencia de co-mutación de *RUNX1* y/o *ASXL1*, con una SG a los 2 años de 46±12 meses vs 47±18 (Figura 2C, p=0.9), y SLE de 41±11 vs 38±17 (p=0.9).

Conclusiones: La incorporación de la NGS al algoritmo diagnóstico permite refinar la clasificación de la LMA. Actualmente, persiste un grupo de pacientes sin un marcador pronóstico. Un 40% de estos casos presentan mutaciones del espliceosoma, con un pronóstico similar a pacientes con alteraciones de *RUNX1* y/o *ASXL1*. Futuros estudios deberán confirmar si estos pacientes deben considerarse de riesgo desfavorable.

CO-075

PROPUESTA DE CLASIFICACIÓN MOLECULAR DE LA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (LMA) EN FUNCIÓN DE EVENTOS DE SPLICING

Liquori A¹, González-Saiz E¹, Fernández-Blanco B, González-Romero E, Ibáñez Company M¹, Avetisyan G, Morote-Faubel M, Santiago-Balsera M², Boluda-Navarro M³, Sargas Simarro C, Martínez-Valiente C, García-Ruiz C, Sanjuán-Pla A, Such Taboada E, Barragán González E¹, Llop García M², Montesinos Fernández P¹, Sanz Santillana G⁴, De la Rubia J¹, Cervera Zamora J⁴

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

Introducción: Estudios recientes han evidenciado la posibilidad de clasificar a los pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) en diferentes grupos clínicos en base a las alteraciones moleculares y citogenéticas que presentan. Entre otros, el *splicing* es un proceso biológico altamente alterado en el caso de la LMA. A menudo, las consecuencias de las alteraciones genéticas se reflejan en cambios específicos del *splicing*. Sin embargo, la mayoría de los eventos de *splicing* aberrante observados son recurrentes e independientes de estas alteraciones. En este estudio queremos explorar la posibilidad de estratificar a los pacientes con LMA en base a los eventos de *splicing* que presentan y comparar los resultados obtenidos con los subgrupos genómicos propuestos por Papaemmanuil et al.

Métodos: Para ese estudio, se utilizaron los datos genómicos, transcriptómicos y clínicos de los pacientes de la cohorte del TCGA (n=151). Los eventos de *splicing*, identificados por dos protocolos bioinformáticos diferentes, se descargaron desde las bases de datos del TCGA SpliceSeq y RJunBase con valores de PSI (*percent spliced in*, n=18.065) o CPT (expresión normalizada en las *splice junctions*, n=345.135), respectivamente. Posteriormente, se eliminaron los eventos sin varianza y los valores CPT se transformaron con log2(x+1). Se realizó un *clustering* consenso de tipo jerárquico (*clustering de linkage Ward* y coeficiente de correlación de Spearman) empleando submuestras aleatorias del 80% de los pacientes en cada una de las 1.000 iteraciones del algoritmo. Tras definir el número óptimo de *clusters*, se valoró la supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE) con el test de Breslow. Finalmente, se realizó un análisis de enriquecimiento funcional de los eventos significativamente asociados con los diferentes *clusters* (p<0,05) y obtenidos utilizando el test de Wilcoxon.

Resultados: De acuerdo con el *clustering* consenso, los pacientes analizados se organizaban en 5 y 6 subgrupos con los datos de PSI y CPT, respectivamente, demostrando un nivel de coincidencia entre estrategias del 40-97%. En la comparación con los subgrupos genómicos, el *clúster* 6 incluía solo a los pacientes con *PML-RARA* (p<0,001); mientras que los pacientes del grupo cromatina-espliceosoma se distribuían entre los *clusters* 5 y 4 junto con los individuos con mutaciones de *TP53* (p<0,001) y *CBFB-MYH11* (p<0,001), respectivamente. Los pacientes con *NPM1* mutado se distribuían en los subgrupos 1-3, siendo este último el menos heterogéneo. Además, el análisis de supervivencia de-

La categoría que incluye mutaciones en los genes modificadores de

mostró una diferencia significativa en la SG ($p=0,004$) y SLE ($p=0,03$) entre los subgrupos identificados. Asimismo, se identificó una mediana de 1.454 (rango 75-4.179) eventos de *splicing* asociados a cada uno de los *clusters*, que se utilizaron para investigar los procesos biológicos implicados. Excepto por los subgrupos 3 y 4, para los que no se identificó ninguna ruta sobrerrepresentada, los subgrupos 1 y 2 se caracterizaban por tener un *splicing* aberrante en los genes implicados en la respuesta inmune, el 5 en la regulación de la morfogénesis y adhesión celular y el 6 en la organización de la estructura y de la matriz extracelular.

Conclusiones: A falta de una validación experimental en una cohorte independiente, este estudio demuestra que es posible utilizar las alteraciones de *splicing* para clasificar a los pacientes con LMA en subgrupos moleculares y pronósticos distintos, como consecuencia de los diferentes procesos biológicos alterados.

Financiación: CB16/12/00284; ISCIII: PI18/01472, PI19/00812, INT20/00073; RYC-2015-17534; FEHH 2020; AECC 2017, 2018, 2019; ACIF/ 2018/255, 2018/256, 2020/356.

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

CO-076

EL MICROAMBIENTE DE LA MÉDULA ÓSEA REGULA EL METABOLISMO OXIDATIVO DE LAS CÉLULAS MADRE DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Viñado Ana Cristina¹, Calvo Isabel¹, Cenzano Itziar¹, San Martín Patxi¹, Romero Juan Pablo¹, Gुरुceaga Elisabeth¹, Planes Francisco², Apaolaza Iñigo³, Olaverri Danel², Bläette Tamara³, Bullinger Lars³, Rifón José Juan⁴, Prósper Felipe⁴, Sáez Borja⁴

¹Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA); ²Tecnun. Escuela de Ingeniería. Universidad de Navarra.; ³Charité University Medicine Berlin; ⁴Clínica Universidad de Navarra (CUN)

A pesar de la creciente evidencia que demuestra la importancia del microambiente de las células madre hematopoyéticas (HSCs) en el proceso de transformación neoplásica, la identidad celular del nicho y su contribución al desarrollo y progresión de la leucemia mieloide aguda (LMA) continua sin dilucidarse. Cxcl12, una quimioquina producida por múltiples componentes del nicho de la médula ósea (MO), es de especial relevancia para el mantenimiento de las HSCs. Si bien los niveles de Cxcl12 en la MO de los pacientes con LMA no han sido evaluados formalmente, la sobreexpresión de su receptor canónico, Cxcr4, en blastos leucémicos se asocia con un pronóstico desfavorable. De igual forma, la inhibición del eje CXCL12-CXCR4 contribuye a la sensibilización de las células leucémicas a la quimioterapia, potencialmente mediante la prevención del efecto protector de la interacción de estas células leucémicas con su estroma. Estas evidencias sugieren que el eje CXCL12-CXCR4 es uno de los factores críticos en la interacción leucemia-estroma y, por consiguiente, su inhibición puede suponer una terapia prometedora en la LMA. Mediante el uso de modelos murinos de LMA, herramientas para la depleción específica de Cxcl12 de poblaciones del nicho de la MO *in vivo*, estudios transcripcionales y metabólicos, demostramos que Cxcl12, secretada por células mesenquimales, pero no por células del linaje óseo ni células endoteliales, es esencial para modular la dinámica de la enfermedad. En concreto, la depleción de Cxcl12 de células mesenquimales resulta en una marcada disminución de la infiltración leucémica y de la frecuencia de células iniciadoras de leucemia (LICs), así como en un cambio en la composición del clon leucémico que resulta en un aumento significativo de la supervivencia de los animales. Además, estos cambios en la biología de las LICs están asociados a diferentes patrones de expresión génica, que demuestran un enriquecimiento en genes asociados a estrés oxidativo. En consonancia, las LICs provenientes de animales deficientes en Cxcl12 demuestran niveles elevados de especies reactivas de oxígeno, que son causa directa del daño genotóxico, la parada en el ciclo celular y el aumento de la muerte celular, los cuales son revertidos mediante terapia antioxidante. Cabe destacar que el aumento del estrés oxidativo en estas células, no es resultado de un aumento de la respiración mitocondrial, sino de una disminución de la capacidad antioxidante del sistema de glutatión. En conjunto, nuestros resultados demuestran que las células mesenquimales del nicho de la MO son esenciales para el mantenimiento de las LICs, regulando su estado oxidativo a través del eje Cxcl12-Cxcr4. El presente estudio refuerza la hipótesis de que la combinación de estrategias terapéuticas que modulen la interacción nicho-

leucemia puede modificar la evolución de la enfermedad y la respuesta a terapias convencionales.

Conflictos de interés: Los autores declaran que no hay conflicto de interés.

Financiación: Financiado por: Fundación AECC (AIO16163636 SAEZ).

CO-077

VALOR PRONÓSTICO DE LINC RNA-P21 EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA MEDIANTE REGULACIÓN DE APOPTOSIS

Castillo Girón Carlos¹, Giménez-Carabaza Anna², Castellano Joan Josep², Canals Jordi², Garrido Ana³, Arnan Montserrat⁴, Tormo Díaz Mar⁵, Vives Susana⁶, Coll Rosa⁷, Vall-llovera Calmet Ferran⁸, Escoda Lourdes⁹, Salamero García Olga¹⁰, Sampol Antònia¹¹, Pratorcorona Marta³, Castaño-Díez Sandra¹, Esteban Daniel¹, Guijarro Tomàs Francisca¹, Bataller Àlex¹, Nomdedéu Guinot Josep³, Sierra Jorge³, Navarro Ponz Alfons², Esteve Reyner Jordi¹, Díaz-Beyá Marina¹

¹Departamento de Hematología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Josep Carreras Leukemia Research Institute; ²Molecular Oncology and Embryology Laboratory, Human Anatomy Unit, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, Spain; ³Departamento de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, UAB, Barcelona; ⁴Departamento de Hematología, ICO – Hospital Duran i Reynals, L'Hospitalet de Llobregat; ⁵Departamento de Hematología, Hospital Clínic Universitario de Valencia, Valencia, Instituto de investigación INCLIVA; ⁶Departamento de Hematología, ICO – Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; ⁷Departamento de Hematología, ICO – Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona; ⁸Departamento de Hematología, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa; ⁹Departamento de Hematología, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona; ¹⁰Departamento de Hematología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; ¹¹Departamento de Hematología, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca

Introducción: Los ARN largos no codificantes (lncRNA) son importantes reguladores epigenéticos cuya expresión aberrante se ha relacionado con el desarrollo tumoral en diferentes cánceres, incluyendo la leucemia mieloide aguda (LMA). La alteración de la vía de TP53 es un conocido marcador de mal pronóstico en LMA aunque en LMA de riesgo citogenético intermedio según la clasificación MRC (LMA-RI) la mutación de TP53 es infrecuente. Recientemente se han descrito múltiples lncRNAs relacionados con la vía de TP53. Concretamente, la transcripción de lincRNA-p21 está regulada por TP53, y una vez transcrito participa en el buen funcionamiento de esta vía. En múltiples neoplasias se ha descrito la desregulación de los niveles de lincRNA-p21, que además, puede jugar un papel como biomarcador pronóstico, aunque hasta la fecha no se ha estudiado en LMA.

Objetivos: Analizar la expresión de lincRNA-p21 y su valor pronóstico en LMA-RI así como su impacto funcional.

Métodos: Se incluyeron 184 pacientes diagnosticados de LMA *de novo* tratados dentro de los protocolos CETLAM y como control 4 muestras de médula ósea sana. LincRNA-p21 se cuantificó mediante qRT-PCR con custom TaqMan assays. Los estudios funcionales se realizaron en la línea celular OCI-AML3, donde se cuantificó la tasa de apoptosis después de inhibir lincRNA-p21 con un siRNA.

Resultados: Las características clínico-biológicas al diagnóstico se detallan en la tabla 1. La mediana de seguimiento fue de 7,5 años. La expresión de lincRNA-p21 fue menor en las muestras de LMA en comparación al grupo control ($p=0.004$; Figura 1A). Los pacientes con niveles de expresión más altos presentaron una mayor supervivencia global (SG) y supervivencia libre de leucemia (SLE) (SG a 5 años: $48\pm 10\%$ vs $31\pm 9\%$, $p=0.016$; SLE: $61\pm 10\%$ vs $38\pm 10\%$, $p=0.019$) y una incidencia acumulada de recaída más baja ($35\pm 10\%$ vs $56\pm 12\%$, $p=0.023$) en comparación a los pacientes con niveles más bajos (Figura 1B, CyD). El análisis multivariado confirmó la expresión elevada de lincRNA-p21 como factor pronóstico independiente favorable para SG (OR: 0.55; 95% CI: 0.37-0.81; $p=0.003$) y SLE (OR: 0.461; 95% CI: 0.275-0.77; $p=0.003$), además de otros factores como la edad, recuento leucocitario al diagnóstico, presencia de FLT3-ITD (FLT3 internal tandem duplication) y mutación de NPM1 (Tabla 2). Los estudios funcionales *in vitro* mostraron que tras inhibir lincRNA-p21 se reducía un 33,7% la apoptosis ($p=0.0046$) en la línea celular OCI-AML3 (TP53-WT) (Figura 1 E).

Conclusiones: Los niveles de LincRNA-p21 mostraron valor pro-

nóstico independiente en LMA-RI. Por otra parte, nuestros estudios sugieren que lincRNA-p21 puede actuar como un gen supresor tumoral mediante la regulación de la apoptosis.

Financiación: PI19/01476 (JE; MDB), SAF2017-88606-P (AEI/FEDER, UE; AN), PERIS SLT002/16/00433

Conflictos de interés: MDB ha recibido honorarios de Celgene, Novartis, Astellas, Jazz. JE: Abbvie, Jazz Pharmaceuticals, Astellas, Novartis, Celgene, Pfizer

FV: Pfizer, Jazz, Servier; JS: Abbvie, Astellas, Jazz Pharmaceuticals, Novartis, Pfizer.

Tabla 1. Características clínico-biológicas en el momento del diagnóstico.

n=184	
Año del diagnóstico (rango)	1995-2009
Sexo (%)	
Mujer	84 (48)
Hombre	96 (52)
Mediana de edad (extremos)	51 (17-71)
Recuento leucocitario al diagnóstico, x10 ⁹ /L (rango)	38 (1.2-371)
Subtipo FAB (%)	
M0	9 (5%)
M1	
M2	41 (22%)
M4	
M5	34 (18.5%)
M6	45 (24.5%)
M7	47 (25.5%)
	7 (4%)
	1 (0.5%)
Citogenética (%)	
Cariotipo normal	133 (72%)
Cariotipo no normalo	51 (28%)
Molecular (%)	
NPM1 mutada	45/181 (46%)
FLT3-ITD	66/183 (36%)
CEBPA mutación bialélica	14/128 (11%)
Protocolo de tratamiento (grupo CETLAM)	
AML-94	8 (4%)
AML-99	26(14%)
AML-2003	150 (82%)
Resultados	
Respuesta completa a la inducción	155 (84%)
Supervivencia global (5-años)	40±7%
Supervivencia libre de leucemia (5-años)	51±8%

Tabla 2. Análisis multivariado para supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad

Variables	p	OR	95% CI
Supervivencia Global			
Edad	<0.001	1.038	1.02-1.056
Sexo (hombre vs mujer)	0.53	0.679	0.45-1.005
Recuento leucocitario	0.001	1.004	1.002-1.007
FLT3-ITD	0.005	1.810	1.20-2.72
NPM1 mutado	0.06	0.579	0.39-0.5
lincRNA-p21 (nivel alto vs bajo)	0.003	0.550	0.37-0.81
Supervivencia Libre de Enfermedad			
Edad	0.048	1.021	1.00-1.04
Sexo (hombre vs mujer)	0.26	0.747	0.44-1.24
Recuento leucocitario	0.061	1.004	1.000-1.007
FLT3-ITD	0.006	1.722	0.97-3.03
NPM1 mutado	0.005	0.476	0.28-0.79
lincRNA-p21 (nivel alto vs bajo)	0.003	0.461	0.27-0.77

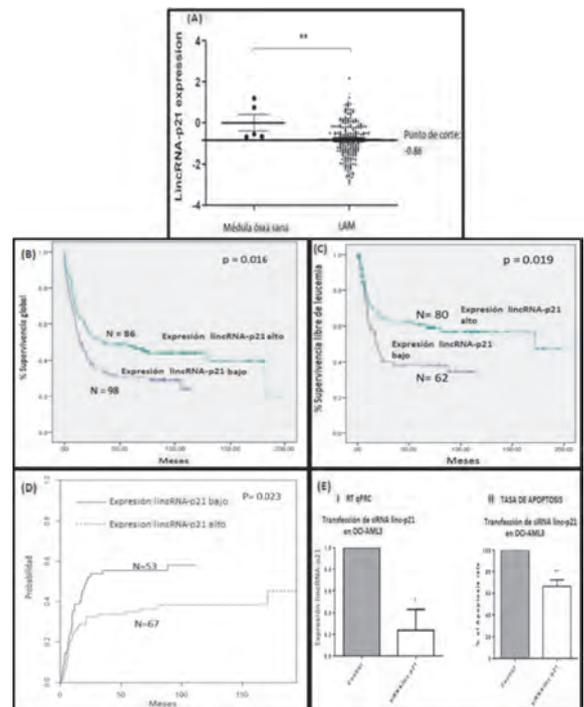


Figura 1. A) Niveles de expresión de lincRNA-p21 en médula ósea sana y LMA. Impacto de lincRNA-p21 en Supervivencia Global (B) y Supervivencia libre de enfermedad (C), D) Incidencia acumulada de recaída, E) Transfección celular con siRNA linc-p21. E I) Expresión de lincRNA-p21 RT-qPCR, E II) Tasa de apoptosis. *p<0.05. **p<0.01.

CO-078

PIEZO1: EL PAPEL DE LA MECANORRECEPCIÓN EN DIFERENCIACIÓN CELULAR Y SU POTENCIAL TERAPEUTICO EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Velasco Estevez Maria¹, Aguilar Garrido Pedro¹, Navarro Aguadero Miguel Angel¹, Garrido Vanessa², Gimenez Alicia², Moreno Laura², Gallardo Esther³, Martinez Lopez Joaquin², Gallardo Delgado Miguel¹

¹H120-CNIO Haematological Malignancies Clinical Research Unit, CNIO; ²Hospital Universitario 12 de Octubre, Dept de Hematología; ³Grupo de Investigación Traslacional con células iPS, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (i+12)

Introducción: Mecanotransducción es el proceso por el cual las células sienten los cambios mecánicos del ambiente y las traducen en señales bioquímicas para adaptarse; y se ha observado su importancia en procesos como diferenciación y destino de células madre (Engler et al., 2006; Caulier et al., 2020), senescencia y cáncer. Piezo1 es un mecanorreceptor que constituye un canal de cationes y su activación da lugar a una entrada de calcio en la célula. Mutaciones en *PIEZO1* dan lugar a patologías como la *Xerocytosis hereditaria*. Además, se ha demostrado que la activación de Piezo1 retrasa la diferenciación de progenitores eritroides. Sin embargo, el estado de expresión y el rol de Piezo1 en tumores hematológicos es un aspecto que aún no se ha investigado.

Métodos: Reprogramación de fibroblastos a iPSCs mediante virus Sendai. Para investigar los marcadores “stem” (Nanog, Oct3/4 y Sox2), HNRNPK y PIEZO1 se realizó Western-Blot de lisados celulares. Se cultivaron células madre embrionarias de ratón en gelatina, y se trataron con el bloqueador de Piezo1 (GsMTx4, 1µM) y su activador (Yoda1, 2.5µM) para estudiar los efectos de la modulación de Piezo1. Se analizó la expresión de PIEZO1 en LMA a partir de los datos de RNAseq de distintas bases de datos (Bloodspot, GEPIA2 y MILE Study). Se utilizaron células mononucleadas de pacientes de LMA y controles sanos y se cultivaron en metilcelulosa con o sin GsMTx4/Yoda1 durante 14 días. Se realizó conteo de colonias y células, y se realizó citometría de flujo con un panel de CD13, CD34, CD71, CD45, Anexina y DAPI.

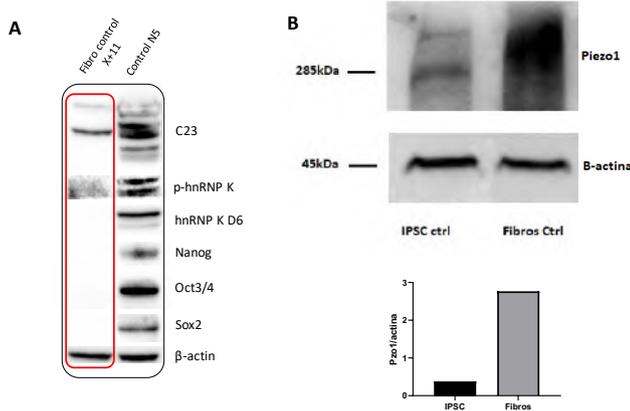


Figura 1. Expresión de marcadores “stem” y Piezo1 en iPSCs reprogramadas de fibroblastos. A. Western-Blot mostrando la expresión de marcadores Nanog, Sox2, Oct3/4 en iPSCs reprogramadas de fibroblastos y su ausencia en los fibroblastos parentales, así como un incremento de expresión de hnRNP K. Control de carga, actina. B. Aumento de expresión de Piezo1 en los fibroblastos parentales respecto a las iPSCs reprogramadas. N=1.

Resultados: Las iPSCs expresaron los marcadores “stem” Oct3/4, Sox2 y Nanog, correlacionándose con un incremento en la expresión de HNRNPK y una disminución de PIEZO1 respecto a los fibroblastos control. El activador de PIEZO1 (Yoda1), aumentó la expresión de oct3/4 comparado con células madre control, mientras que la inhibición con GsMTx4 no tuvo efectos significativos. Al analizar la expresión de PIEZO1 en LMA, en todas las bases de datos se observa un aumento de expresión. Además, se observa mayor incremento en el subgrupo con inversión en el Ch.16, cromosoma donde se encuentra el gen de PIEZO1. Los cultivos de colonias mostraron que GsMTx4 provocaba un aumento en el número de células, así como en el número total de colonias, y que estas estaban desplazadas hacia la formación de colonias eritroides. Sin

embargo, Yoda-1 produjo el efecto fenotípico contrario, y las pocas colonias que se observaron eran de línea blanca. Sin embargo, estos efectos no fueron tan marcados en las células de pacientes sanos.

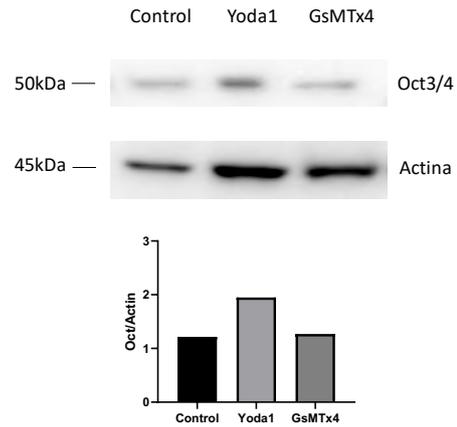


Figura 2. Activación de Piezo1 incrementa la expresión del marcador Oct3/4 en células madre de origen embrionario de ratón. Células madre obtenidas de embriones de ratón se cultivaron *in vitro* y se trataron con el activador de Piezo1 (Yoda1, 2.5µM) y el inhibidor de Piezo1 (GsMTx4, 1µM). Se estudiaron los niveles del marcador Oct3/4 por Western-Blot y se detectó un aumento de la expresión del marcador cuando las células eran tratadas con Yoda1, mientras que no se observó ningún efecto cuando fueron tratadas con GsMTx4. N=1.

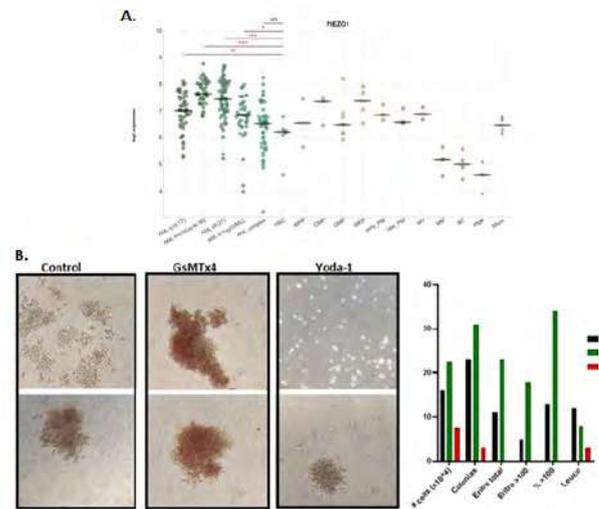


Figura 3. Piezo1 está aumentado en LMA y su modulación regula la formación y diferenciación de CD34. A. Niveles de expresión de Piezo1 en la base de datos Bloodspot muestra un aumento de Piezo1 en LMA, sobretodo en los casos por inversión en cromosoma 16. B. Tras el cultivo de células mononucleadas de pacientes de LMA en metilcelulosa, se observó que el bloqueo de Piezo1 produce un aumento de las colonias en general, eritroides en particular. La activación con Yoda1 resultó en el efecto contrario.

Conclusiones: Nuestro estudio sugiere que PIEZO1 está implicado en la diferenciación celular de células madre. Además, se encuentra más expresado en LMA y el bloqueo de PIEZO1 resulta en una mayor diferenciación hacia la línea eritroide mientras que la activación produce el efecto contrario en células de LMA pero no en células madre sanas. Por tanto, PIEZO1 podría tener una ventana terapéutica para el tratamiento de LMA.

Financiación: Financiado por ISCIII Miguel Servet (CP19/00140), PI (PI18/00295) y Cris contra el Cáncer.

CO-079

EL MECANISMO DE CORTE Y EMPALME COMO DIANA TERAPÉUTICA EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA RESISTENTE A CITARABINA

Morales Fernández María Luz^{*1}, García-Vicente Roberto^{*1}, Rodríguez-García Alba¹, Álvarez Noemí¹, Ortiz-Ruiz Alejandra¹, Reyes-Palomares Armando², Sánchez Ricardo¹, Garrido-García Vanesa¹, Carreño-Tarragona Gonzalo¹, Ayala Rosa¹, Martínez-López Joaquín¹, Linares María¹

¹Unidad Clínica de Tumores Hematológicos H12O-CNIO; ²Dpto. Bioquímica y Biología Molecular, Fac. Veterinaria, UCM

Introducción: A pesar de la reciente aprobación de varios fármacos para el tratamiento de la LMA, los esquemas 3+7 permanecen como la terapia de elección en muchos casos. Y su falta de eficacia representa la principal causa de muerte, pues sólo el 10% de los pacientes que muestran refractariedad/recaída superan la enfermedad. La alteración del corte y empalme del ARN mensajero se ha descrito en LMA, pero su implicación en resistencia no está clara. En este trabajo, estudiamos el papel de las proteínas SR, involucradas en el corte y empalme, en la resistencia a citarabina, a fin de proponer terapias más eficaces.

Métodos: Los niveles de expresión de genes codificantes de proteínas SR se analizaron con la plataforma GEPIA2, comparando los datos de los proyectos TCGA-LAML y GTEx (sano). La expresión génica de *SRRM2* se validó mediante qPCR en muestras de controles, LMA, SMD y NMP (n=54), y, además, se examinó de manera pareada (diagnóstico vs resistencia) en 7 pacientes de LMA. El perfil fosfo-proteómico asociado a resistencia se analizó mediante LC-MS/MS en 3 pacientes de LMA. La expresión de las proteínas SR y sus formas fosforiladas se estudió por inmunohistoquímica en muestras pareadas de médula ósea de 7 pacientes de LMA, y al diagnóstico de 64 pacientes con distintas respuestas a citarabina. El análisis del uso diferencial de exones de muestras pareadas de 25 pacientes de LMA se realizó mediante RNAseq. La eficacia de combinar la inhibición del *splicing* con otros fármacos aprobados para el tratamiento de la LMA se ensayó en líneas celulares, y en concreto, la combinación de H3B-8800 con Venetoclax se ensayó en muestras *ex vivo* de pacientes de LMA y donantes sanos.

Resultados: Los niveles de expresión de *SRRM2*, *SRSF12* y *SRSF9* se vieron alterados en LMA. Sin embargo, la sobreexpresión de *SRRM2* no se asoció al desarrollo de resistencia a citarabina (Figura 1A). Por el contrario, a nivel proteico, los niveles de fosforilación de *SRRM2*, entre otras proteínas SR, sí se encontraron aumentados tras la resistencia (Figura 1B). Los estudios inmunohistoquímicos mostraron un incremento en los niveles de proteínas SR fosforiladas en el momento de recaída, así como en el diagnóstico de los pacientes refractarios al tratamiento (Figura 1C). Las alteraciones observadas en la fosforilación de dichas proteínas se correlacionaron con un uso diferencial de exones en dianas descritas de las mismas, al comparar la condición de diagnóstico y resistencia farmacológica. Basándonos en estas evidencias, se evaluó en modelos *in vitro* sensibles o resistentes a citarabina la eficacia de combinar distintas opciones terapéuticas. Así, la combinación de H3B-8800 junto a venetoclax, no sólo resultó eficaz *in vitro*, sino también *ex vivo* en pacientes de LMA (Figura 1D). Además, la combinación mostró ser segura, pues las mismas dosis que fueron eficaces en LMA no mostraron toxicidad en un contexto sano (Figura 1E).

Conclusiones: Los niveles de proteínas SR fosforiladas al diagnóstico podrían emplearse como un biomarcador predictor de respuesta al tratamiento con citarabina. La combinación del inhibidor de *splicing* H3B-8800 con Venetoclax es una buena estrategia para el tratamiento de la LMA.

Financiación: Este estudio ha sido financiado por el proyecto P119/01518. ML.M. disfruta de una ayuda de investigación de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y R.G.V. es beneficiario de una beca para la Formación de Profesorado Universitario (FPU19/04933) del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades del Gobierno de España.

CO-080

LAS CÉLULAS LEUCÉMICAS SON SENSIBLES A PARTHANATOS INDUCIDO POR CANNABINOIDES

Medrano Domínguez Mayte¹, Contreras Mostazo Miriam Guadalupe¹, Caballero Velázquez Teresa², Bejarano García José Antonio³, Valle Rosado Iván³, Pérez Simón José Antonio⁴

¹Instituto de Biomedicina de Sevilla; ²Hospital Virgen del Rocío; ³CABIMER; ⁴IBIS/HUVR

Antecedentes: En trabajos anteriores hemos descrito y patentado el efecto antitumoral del cannabinoide WIN-55,212-2 (WIN-55) y otros derivados cannabinoides específicos para CB2 en mieloma múltiple (Barbado et al, 2018) y LMA (artículo en redacción). En LMA, observamos un efecto antileucémico potente y selectivo tanto *in vivo* como en modelos murinos, afectándose vías de señalización y rutas metabólicas esenciales para la viabilidad de las células tumorales. Entre estas vías, comprobamos un aumento del estrés en el retículo endoplásmico, daño mitocondrial, y alteración del metabolismo de ceramidas, aunque ninguno de estos eventos resultó ser el desencadenante principal de la muerte celular, ya que la inhibición de cada uno de ellos no evitó el efecto antitumoral del cannabinoide. Por el contrario, el pretratamiento de las células leucémicas con Olaparib, un inhibidor de PARP1, revirtió casi al 100% la caída de la viabilidad producida por WIN-55. La función principal de PARP1 es la reparación del daño del DNA, aunque también se le atribuyen otras funciones como la regulación de la actividad de enzimas de la glicólisis mediante la adición de la Poli ADP-Ribosa (PAR) y la ejecución de PARTHANATOS, muerte celular dependiente de PARP-1 que ocurre cuando ésta se sobreactiva en respuesta a un estrés extremo y sintetiza un exceso de PAR que causa la translocación nuclear de AIF y el agotamiento de NAD⁺ celular.

Objetivos: En este estudio nos planteamos identificar el mecanismo último que justifica el efecto pleiotrópico previamente mencionado de los cannabinoides sobre el metabolismo de las células leucémicas y su viabilidad.

Métodos: La viabilidad celular se determinó mediante MTT y citometría de flujo. El perfil de expresión de ARNm y/o proteína de muestras de LMA o células progenitoras sanas se estudió mediante qPCR y/o Western blot. El flujo glucolítico se estudió con el XF Glycolytic Rate Assay (Seahorse Biosciences). Los niveles de NAD⁺ y actividad de enzimas glicolíticas se midieron utilizando kits de cuantificación.

Resultados: Nuestros resultados confirman que WIN-55 afecta a la actividad de la mayoría de enzimas de la glicolisis, siendo el cambio de

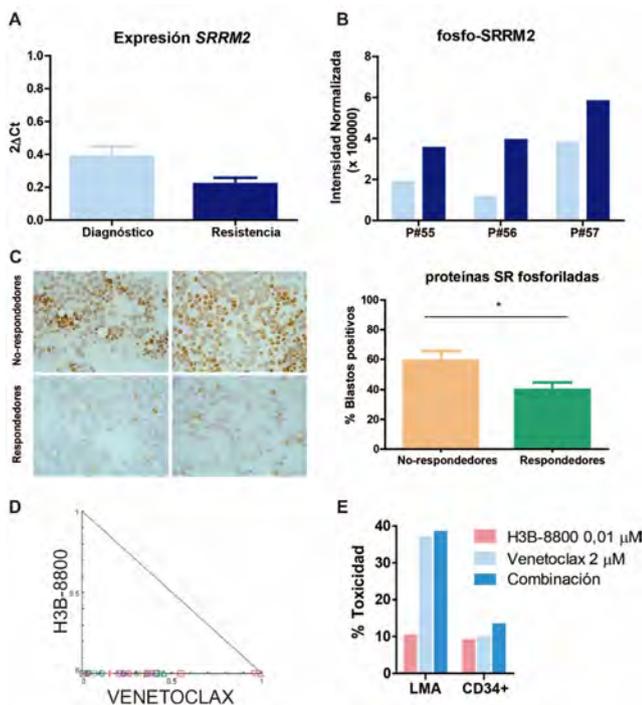


Figura 1. (A) Valores de 2 Ct para la expresión de *SRRM2* en muestras pareadas (diagnóstico vs resistencia) de médula ósea de pacientes de LMA (n=7). (B) Niveles de proteína *SRRM2* fosforilada en muestras pareadas (diagnóstico vs resistencia) de 3 pacientes de LMA. (C) Estudios inmunohistoquímicos de proteínas SR fosforiladas en pacientes no-respondedores y respondedores al tratamiento con citarabina (n=64). (D) Isoblograma normalizado para la combinación de H3B-8800 con Venetoclax *ex vivo* en un paciente de LMA (E) Porcentaje de toxicidad de H3B-8800, Venetoclax o su combinación *ex vivo* en un paciente de LMA y en precursores hematopoyéticos de dos donantes sanos. * P ≤ 0,05.

GAPDH y piruvato quinasa revertido por el pretratamiento de Olaparib, al igual que con la G6PDH, donde los cambios fueron más pronunciados. Los datos de ECAR detectados mediante Seahorse también confirmaron la caída de la capacidad glicolítica producida por WIN-55 y su reversión con Olaparib. La adición de nicotinamida mononucleótida (NAM), un precursor de NAD+, revirtió la pérdida de viabilidad producida por WIN-55, indicando la delección de de NAD+ contribuye al efecto proapoptótico de los derivados cannabinoides. Es importante señalar que los niveles de expresión de PARP1 fueron superiores en pacientes y líneas de LMA en comparación con las células sanas, lo que podría explicar el efecto selectivo de WIN-55 sobre las células tumorales. Por último, confirmamos la translocación de AIF del la mitocondria al núcleo, confirmando que WIN-55 induce muerte celular via PARTHANATOS y la inhibición de PARP1 lo revierte.

Conclusiones: WIN-55 ejerce un efecto antileucémico selectivo a través de la sobreactivación de PARP1, afectando los niveles de parilación normales en enzimas de la glicólisis y pentosas fosfatos, dando lugar a la translocación de AIF al núcleo y el agotamiento del NAD+ celular, que se reverte en presencia de la inhibición de PARP1 con Olaparib.

Conflictos de interés: Patente licenciada.

CO-081

LA COMBINACIÓN DEL ANÁLISIS GENÓMICO Y LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL MEJORA LA ESTRATIFICACIÓN DE LOS PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA DE TIPO T (LAL-T) TRATADOS SEGÚN PROTOCOLOS PETHEMA

González Gil C¹, Morgades de la Fe M², Fuster Tormo F¹, Montesinos Fernández P³, Torrent Catarineu A², Diaz Beya M⁴, Coll Jordà R⁵, Hermosín Ramos L⁶, Mercadal Vilchez S⁷, González Campos J⁸, Artola Urain MT⁹, Vall-llovera Calmet F¹⁰, Tormo Díaz M¹¹, Gil Cortes C¹², Barba Sunol P¹³, Novo García A¹⁴, Bernal del Castillo T¹⁵, Orfao A¹⁶, Ribera Santasusana JM^{1,2}, Genescà Ferrer E¹

¹Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, Campus ICO-Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona; ²Departamento de Hematología Clínica, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona; ³Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia; ⁴Servicio Hematología Clínica, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona; ⁵Instituto Catalán de Oncología, Hospital Josep Trueta, Girona; ⁶Servicio Hematología Clínica, Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera; ⁷Servicio Hematología Clínica, Hospital Duran i Reynals-ICO, Hospitalet del Llobregat; ⁸Servicio Hematología Clínica, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; ⁹Servicio Hematología Clínica, Hospital Universitario de Donostia, Donostia; ¹⁰Servicio Hematología Clínica, Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa; ¹¹Hospital Clínic Universitario. Instituto de investigación INCLIVA. Valencia; ¹²Servicio Hematología Clínica, Hospital General de Alicante, Alicante; ¹³Servicio Hematología Clínica, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, Barcelona; ¹⁴Servicio Hematología Clínica, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca; ¹⁵Servicio Hematología Clínica, Hospital Central de Asturias, Oviedo; ¹⁶Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CSIC/USAL), Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Instituto Bio-Sanitario de Salamanca, CIBERONC, Salamanca

Introducción: La enfermedad medible residual (EMR) es útil para estratificar y definir el tratamiento de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LAL). No obstante, no permite realizar una predicción precisa a nivel individual de cada paciente, por ello cabe explorar qué aportan los estudios genéticos.

Objetivo y Métodos: Se realizó TDS (*targeted deep sequencing*) en DNA al diagnóstico de 111 pacientes adultos con LAL-T tratados con protocolos PETHEMA ([NCT00853008], [NCT01540812]), y se evaluó el impacto pronóstico de las mutaciones en la supervivencia global (SG) y la incidencia acumulada de recaída (IAR).

Resultados: A nivel individual, las mutaciones en JAK3, DNMT3A, N/KRAS, IL7R, MSH2 o U2AF1 se asociaron con mayor resistencia al tratamiento y a una menor SG (SG a 5 años para pacientes mutados vs no mutados de: JAK3, 11% vs 46% (p=0,033); DNMT3A, 13% vs 43% (p=<0,0001); N/KRAS, 24% vs 42% (p=0,007); IL7R, 30% vs 41% (p=0,041); MSH2, 20% vs 41% p=0,026; U2AF1, 25% vs 50%, p=0,021). De acuerdo a la posible implicación funcional de las mutaciones, los pacientes con mutaciones en JAK3, IL7R, N/KRAS y MSH2 se agruparon en un Grupo de Resistencia (GR), mientras que los que mostraban mutaciones en los genes DNMT3A y U2AF1 se incluyeron en un Grupo asociado a Envejecimiento (GE), al estar mutados con mayor frecuencia en pacien-

tes mayores (14% de pacientes ≤35 años vs 86% en >36 años, p=0,0033) y con inmunofenotipo ETP-ALL (p=0,0005), sugiriendo una posible relación con la hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP). Ambos grupos identificaban a pacientes con una respuesta al tratamiento similar y por ello se agruparon bajo el nombre de Genética Mal Pronóstico (GMP). En el análisis univariante se observó que tanto la GMP como la EMR al día +35 identificaban pacientes con LAL-T con una SG significativamente acortada (GMP: HR=3,038 (1,712;5,392), p <0,001; EMR a día +35: HR=3,552 (1,873;6,736), p <0,0001), sin afectar a la IAR. El análisis multivariante confirmó el valor predictivo para la SG de ambas variables (GMP: HR=2,684 (1,407;5,120), p=0,003; EMR a día+35: HR=2,420 (1,220;4,797), p=0,011). Así, su combinación permitía definir tres grupos de riesgo con diferente probabilidad de SG a 3 años que oscilaba entre el 62% [46%-78%] (bajo riesgo: EMR al día +35<0,1% y GMP-negativo) y el 18% [0%-39%] (alto riesgo: EMR al día +35≥0,1% y GMP-positivo) (Figura 1).

Conclusiones: La presencia de mutaciones en los genes JAK3, IL7R, DNMT3A, N/KRAS, MSH2 y/o U2AF1 constituye un factor pronóstico adverso con valor independiente de la EMR en adultos con LAL-T, contribuyendo a mejorar la estratificación de riesgo de estos pacientes en el momento del diagnóstico.

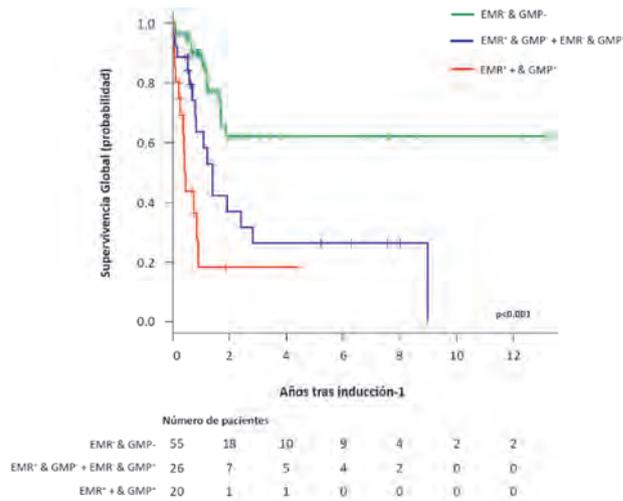


Figura 1. Estratificación de pacientes adultos con LAL-T de acuerdo a la EMR al día +35 y la variable GMP. Línea verde: SG de pacientes con EMR al día +35<0.1% y GMP-negativo (SG-3-años [IC 95%] de 62% [46%;78%]); línea azul: SG para el grupo de pacientes con EMR al día +35≥0.1% y GMP-negativo o con EMR al día +35<0.1% y GMP-positivo (SG-3-años [IC 95%] 27% [7%;47%]); línea roja: SG de pacientes con EMR al día +35≥0.1% y GMP positivo (SG-3-años [CI 95%] 18% [0%;39%]).

CO-082

CARACTERIZACIÓN TRANSCRIPCIONAL DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA AL DIAGNÓSTICO EN EL PACIENTE MAYOR CON IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS GRUPOS PRONÓSTICOS

Villar Sara¹, Ariceta Beñat², Agirre Xabier³, Ayala Rosa⁴, Martínez-Cuadrón David⁵, Bergua Juan Miguel⁶, Vives Susana⁷, Lorenzo Algarra Jesús⁸, Tormo Mar⁹, Martínez Pilar⁴, Serrano Josefina¹⁰, Simoes Catia³, Herrera Pilar¹¹, Alfonso-Piérrola Ana¹², Calasanz Maria José², Paiva Bruno³, Martínez-López Joaquín⁴, Prósper Felipe¹³, Montesinos Pau⁵

¹Clinica Universidad de Navarra, Pamplona; ²CIMA LAB Diagnostics, Universidad de Navarra, Pamplona; ³Centro de Investigación Biomédica Aplicada, Pamplona; ⁴Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ⁵Hospital Universitario i Politècnic la Fe, Valencia; ⁶Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres; ⁷ICO Badalona- Hospital Germans Trias i Pujol; ⁸Hospital General de Albacete, Albacete; ⁹Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia; ¹⁰Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; ¹¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; ¹²Clinica Universidad de Navarra; ¹³Clinica Universidad de Navarra, Pamplona

Introducción: La LMA afecta principalmente a pacientes de edad avanzada, no candidatos a tratamiento intensivo. La introducción de nue-

vos tratamientos ha mejorado el pronóstico en este grupo de pacientes, pero la supervivencia a largo plazo continúa siendo desfavorable. La información citogenética y molecular ha permitido establecer los diferentes grupos de riesgo genético de la ELN, con valor pronóstico en pacientes *fit* candidatos a tratamiento intensivo, aunque su validez en pacientes mayores parece menos consistente. Sin embargo, la caracterización del transcriptoma en la LMA podría aportar valor pronóstico adicional, complementando la información genética. En este trabajo hemos analizado el transcriptoma de la LMA con el objetivo de identificar grupos pronósticos que mejoren la clasificación actual en paciente mayor.

Métodos: Se realizó RNA-seq en 224 muestras al diagnóstico de pacientes con LMA > 65 años, pertenecientes al ensayo clínico FLUGAZA-PETHEMA. Los blastos se seleccionaron mediante citometría de flujo (MFC) y posteriormente se realizó extracción de RNA, preparación de librerías según protocolo MARSeq y secuenciación NGS en secuenciador NextSeq500 (Illumina). A continuación, se alineó con el genoma de referencia y se obtuvieron los *counts* de cada muestra. El análisis estadístico y el hierarchical clustering se realizó con R.

Resultados: El análisis del transcriptoma completo de las muestras de LMA mostró 3 grupos transcriptómicos, que no mostraban ninguna asociación con las alteraciones genéticas de riesgo establecidos en la LMA (Figura 1). El análisis de supervivencia de estos 3 grupos mostró una ventaja para el grupo 2 (13 meses respecto a 3 y 5 meses en los grupos 1 y 3). Se estudió el perfil transcripcional en los pacientes de LMA con una supervivencia superior o inferior al año, en cada uno de los distintos grupos genéticos (FLT3 mut, NPM1 mut, RUNX1 mut, IDH1 mut, IDH2 mut, TET2 mut, cariotipo complejo). Este análisis mostró un perfil transcripcional diferente en los pacientes con una supervivencia mayor de un año para los pacientes con FLT3-ITD o con cariotipo complejo. Entre las funciones celulares diferencialmente activadas se encuentra la vía de la IL-7, habiéndose descrito su implicación en la respuesta inmune antitumoral en leucemias agudas.

Conclusiones: El análisis del transcriptoma proporciona perfiles transcripcionales concretos que permiten definir nuevos grupos pronóstico en la LMA y refinar el impacto pronóstico de las mutaciones en FLT3 y cariotipo complejo en los pacientes mayores con esta neoplasia. Los pacientes de estos grupos genéticos con supervivencia superior al año muestran perfil transcripcional diferencial con implicación de la vía de la IL-7.

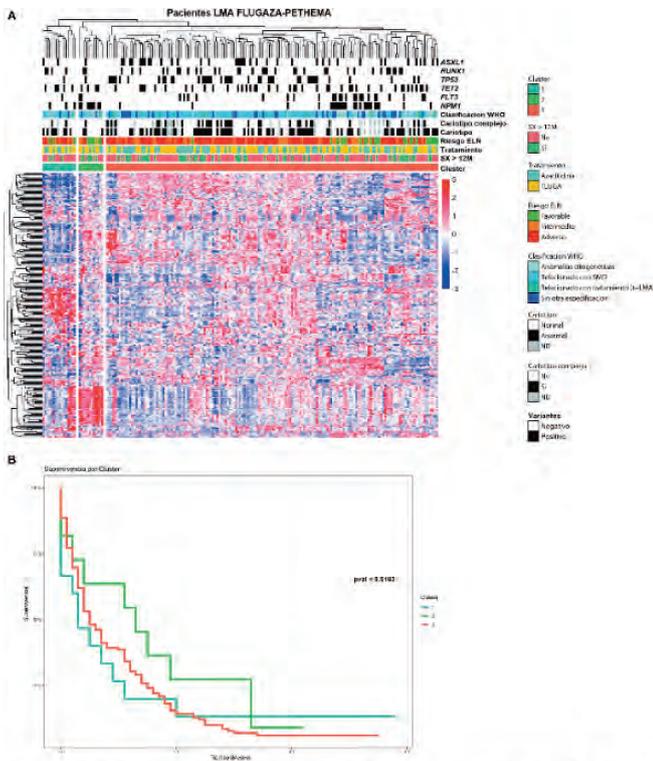


Figura 1. Análisis del transcriptoma completo de los pacientes de LMA pertenecientes al ensayo clínico FLUGAZA. (A) En el heatmap se muestra la existencia de 3 grupos diferentes, sin observarse ninguna asociación significativa en las alteraciones de riesgo genético establecidas para la LMA. (B) Análisis de supervivencia entre los 3 diferentes grupos transcripcionales identificados, observándose una ventaja en la supervivencia para los pacientes de LMA del grupo 2.

Figura 1.

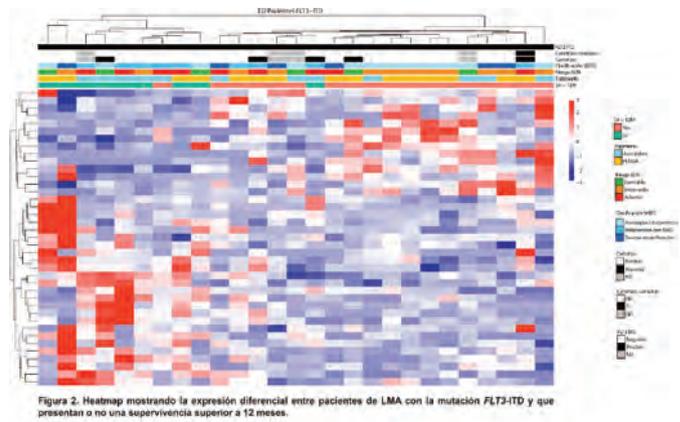


Figura 2.

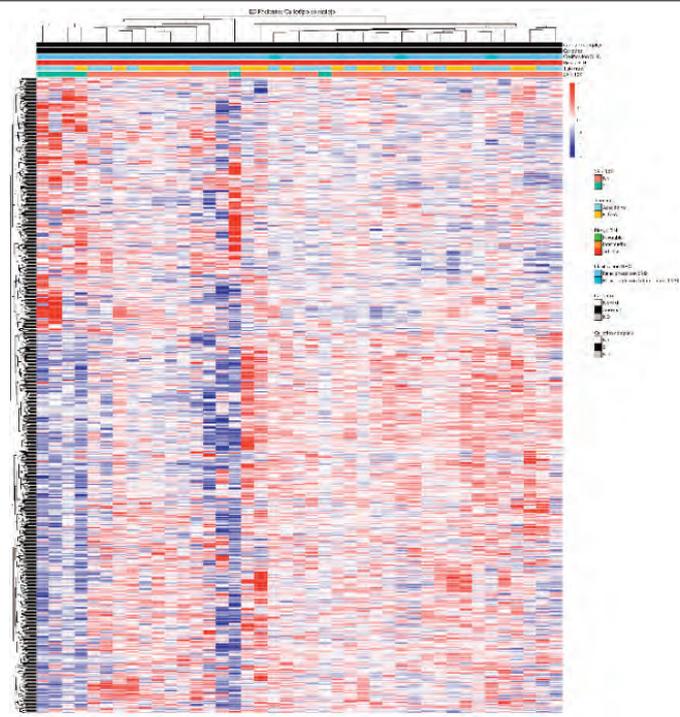


Figura 3.

Figura 3.

CO-083

LAS MUTACIONES DE RAS EMPEORAN EL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON LMA DE RIESGO GENÉTICO ADVERSO: ESTUDIO RETROSPECTIVO EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL

Colmenares Gil R¹, Poza Santaella M¹, Álvarez Sánchez-Redondo N¹, Gil Manso R¹, Gil Alós D¹, Íñiguez García R¹, Zamanillo Herreros I¹, Vera Guerrero E¹, López Muñoz MN¹, Hidalgo Soto M¹, Martínez Sánchez P¹, Rapado Martínez I¹, Ayala Díaz R¹, Martínez López J¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: Las mutaciones de RAS se consideran eventos oncogénicos, y se han relacionado con el pronóstico de tumores sólidos y neoplasias hematológicas. La familia RAS está formada por tres proteínas: NRAS, KRAS y HRAS. Las mutaciones de RAS ocurren en un 15-40% de los casos de leucemia mieloide aguda (LMA) pero su significado pronóstico no está claro; esta mutación no se emplea en las escalas habituales para valorar el riesgo de la LMA.

Métodos: Se estudiaron los casos de leucemia mieloide aguda, con

riesgo genético adverso según ELN (2017) tratados con esquemas de quimioterapia intensiva ("3+7") en inducción en los que se estudió la presencia de mutación de NRAS y KRAS desde 2008 hasta 2020, comparando dos grupos de pacientes: aquellos con mutación en NRAS o KRAS y aquellos sin mutación NRAS o KRAS. Se empleó para el análisis estadístico SPSS versión 25: se empleó la prueba de chi-cuadrado o test exacto de Fisher para comparar variables cualitativas, t de Student para comparar medias y log rank para compara la curva de supervivencia.

Resultados: Se analizaron un total de 49 casos. El 59,2% eran mujeres, con una media de edad de 54 años, sin diferencias significativas entre el grupo RAS mutado y el grupo RAS no mutado. El 22,4% de pacientes tenían NRAS mutado y el 8,2% KRAS mutado. 7 pacientes recibieron un trasplante alogénico, y 17 pacientes un trasplante autólogo. El 21,9% de los pacientes con mutación RAS estaban en respuesta completa tras la inducción, frente al 73,8% de los pacientes sin mutación RAS, aunque la diferencia no fue significativa. Se analizó la presencia de otras mutaciones en ambos grupos: la mutación más frecuente en los pacientes del grupo RAS fue TET2 (66,7%), mientras que la mutación más frecuente en el otro grupo fue TP53 (38,2%); no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos respecto a la concurrencia de otras mutaciones con RAS. En el análisis de supervivencia, con una media de seguimiento de 23 meses, los pacientes con mutaciones RAS presentaron una mediana de supervivencia de 11 meses frente a los 20 meses en pacientes sin mutaciones en RAS, siendo la diferencia estadísticamente significativa (p = 0,042).

Tabla 1.

		Total	Mutación RAS	No mutación RAS		
Sexo	Varón	20	40,8%	9	45,0%	p = 0,070
	Mujer	29	59,2%	6	20,7%	
Recurrencia	Si	21	42,9%	9	42,9%	p = 0,871
	No	28	57,1%	6	21,4%	
Trasplante	Si	24	49,0%	8	33,3%	p = 0,886
	No	25	51,0%	7	28,0%	
Trasplante alogénico	Si	7	14,3%	4	57,1%	p = 0,117*
	No	42	85,7%	11	26,2%	
Respuesta inducción	RC	32	65,3%	7	21,9%	p = 0,072
	No RC	17	34,7%	8	47,1%	
Muerte en inducción	Si	9	18,4%	5	56,8%	p = 0,084*
	No	40	81,6%	10	25,0%	
Primera consolidación (n=27)	"3+7"	19	38,8%	4	21,1%	p = 0,594*
	Citarabina	8	16,3%	2	25,0%	

Características de los pacientes del estudio. Se empleó la prueba chi-cuadrado excepto en aquellos casos marcados con *, en los que se empleó el test exacto de Fisher. RC: respuesta completa.

Tabla 2.

	Pacientes con la mutación		RAS mutado	RAS no mutado	Valor de p	
ASXL1	5	2	13,3%	3	8,8%	p = 0,489
CBL	4	2	13,3%	2	5,9%	p = 0,357
DNMT3A	9	3	20,0%	6	17,6%	p = 0,567
ETV6	4	3	20,0%	1	2,9%	p = 0,079
EZH2	5	3	20,0%	2	5,9%	p = 0,160
FLT3	15	4	26,7%	11	32,4%	p = 0,989
IDH1	12	2	13,3%	10	29,4%	p = 0,202
IDH2	5	2	13,3%	3	8,8%	p = 0,489
JAK2	11	3	20,0%	8	23,5%	p = 0,550
KDM6A	5	0	0,0%	5	14,7%	p = 0,146
KIT	6	2	13,3%	4	11,8%	p = 0,605
KMT2A	7	2	13,3%	5	14,7%	p = 0,638
NPM1	5	1	6,7%	4	11,8%	p = 0,511
RUNX1	8	2	13,3%	6	17,6%	p = 0,532
SF3A1	3	0	0,0%	3	8,8%	p = 0,325
SF3B1	2	0	0,0%	2	5,9%	p = 0,477
TET2	17	10	66,7%	7	20,6%	p = 0,199
TP53	18	5	33,3%	13	38,2%	p = 0,502
UZAF1	3	2	13,3%	1	2,9%	p = 0,218
VHL	2	1	6,7%	1	2,9%	p = 0,523
ZRSR2	3	1	6,7%	2	5,9%	p = 0,675

Conclusiones: Hasta ahora la mutación RAS no se ha incluido en las principales escalas de estratificación del riesgo en LMA; la mayoría de estudios no son concluyentes a este respecto. En este estudio se ha concluido que, en pacientes de riesgo genético adverso, la presencia de mutaciones RAS empeora el pronóstico, con tendencia a presentar peor respuesta al tratamiento de inducción; no obstante, hay que tener en cuenta las limitaciones del mismo, dado que es un estudio retrospectivo y se trata de un grupo de pacientes que recibieron tratamiento intensivo. En la actualidad no hay ningún fármaco aprobado para el tratamiento

de LMA que tenga como diana principal alguna mutación en RAS, aunque sí se ha demostrado que algunos fármacos con otras dianas (FLT3) también tienen efecto sobre genes RAS; si se confirmara con más estudios este hallazgo, podría ser interesante avanzar en este sentido.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

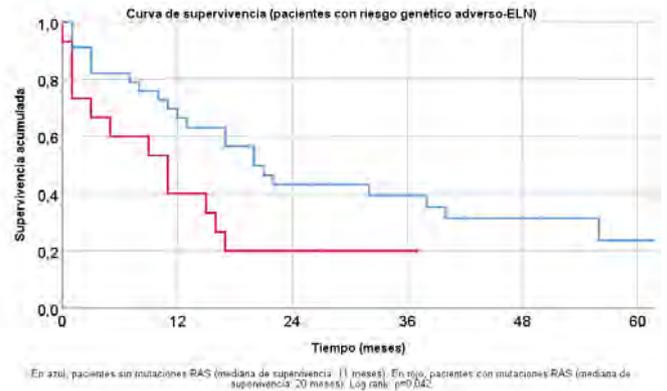


Figura 1.

CO-084

ANÁLISIS DEL ADN TUMORAL LIBRE EN PLASMA (ctDNA) POR NGS COMO PREDICTOR TEMPRANO DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA

Martínez Señarís D¹, Varela Gómez MR¹, Torres Carrete JP¹, Debén Ariznavarreta G¹, Martínez Laperche C², Concha López A³, López Fernández MF¹, Noriega Concepción V¹

¹Comp.Hospitalario Univ.de A Coruña; ²Departamento de Biología molecular H. G. U. Gregorio Marañón, Madrid; ³Bioancho A Coruña, Gerencia de Gestión Integrada de A Coruña

Introducción: Para el diagnóstico y clasificación pronóstica de la Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA), se utilizan diferentes técnicas, entre las que los nuevos modelos de secuenciación masiva (NGS) aportan avances importantes en cuanto a sensibilidad y profundidad de análisis. La utilización de nuevas fuentes de ADN como el ADN libre en plasma (cfDNA), puede contribuir a la detección precoz de recaídas o análisis de respuesta a tratamiento.

Pacientes, material y métodos: Análisis retrospectivo, en el que se incluyeron un total de 7 pacientes (UPN A-G) con diagnóstico reciente de Leucemia Mielocítica Aguda (LMA) no promielocítica, que recibieron tratamiento quimioterápico de inducción con Idarrubicina-Citarabina (esquema clásico 3+7), en un periodo comprendido entre 2018 y 2019. Todos los pacientes, tenían realizado un análisis mutacional por NGS de manera asistencial en la Médula ósea del diagnóstico (Protocolo PETHEMA PCR-LMA), antes de iniciar la quimioterapia de inducción. De estos 7 pacientes, se realizó el análisis del mismo panel de genes por NGS en cfDNA, en muestras al diagnóstico y en diferentes momentos tras el inicio de la quimioterapia de inducción, siempre dentro de los primeros 28 días. El total de muestras de cfDNA analizadas fue de 16 (Tabla 1).

Resultados: Análisis cuantitativo de cfDNA. La cantidad de cfDNA (ng/mcrl) en plasma, detectado al diagnóstico varió desde 4,35 ng/μl hasta 240ng/μl con una media de 71,38ng/ μl y una mediana de 52ng/ μl. En todos los pacientes salvo en el paciente B, la cantidad de cfDNA disminuye en las muestras sucesivas durante la inducción con respecto a la del diagnóstico. Sin embargo, en el paciente B, el cfDNA al diagnóstico es de 10,7ng/ μl, aumentando hasta 74ng/ μl en medio del tratamiento (día 4 de tratamiento), para descender a partir del día 8 de tratamiento.

Análisis mutacional en MO y cfDNA. En 6 de los 7 se identificaron alteraciones genéticas mediante NGS al diagnóstico, tanto en médula como en cfDNA al diagnóstico. La media de mutaciones halladas por paciente fue de 3,8 (rango 0 a 6). En el paciente E no se detectaron mutaciones en el estudio molecular mediante NGS (ni en MO ni en cfDNA), pero sí un reordenamiento MLL mediante FISH (Tabla 1). En esos 6 pacientes, el 77% de las alteraciones detectadas en el estudio de

MO, se detectaron en cfDNA. Sin embargo, en 4 pacientes se observaron alteraciones en cfDNA que no se vieron en médula; así como en 5 pacientes se detectaron alteraciones en MO que no se detectaron en cfDNA (Tabla 2).

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos.

Paciente	A	B	C	D	E	F	G
Edad	61	65	34	54	41	62	37
Sexo	Varón	Varón	Mujer	Varón	Varón	Varón	Varón
Riesgo_LMA	Intermedio	Intermedio	Favorable	Intermedio	Desfavorable	Desfavorable	Intermedio
Tipo_LMA	Secundaria	No secundaria	No secundaria	No secundaria	Secundaria	No secundaria	Secundaria
EMR inducción	Positiva	Positiva	Negativa	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
FISH	no alteraciones	no alteraciones	Inv.16	no alteraciones	Reordenamiento MLL	Reordenamiento MLL	no alteraciones
BIOLOGÍA_ML	no alteraciones	no alteraciones	no alteraciones	no alteraciones	CEBPA	no alteraciones	no alteraciones
CARIOTIPO	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Complejo	Normal
Batuta	No	Si	No	Si	Si	Si	Si
Genes alterados cfDNA	ASXL1, EZH2, TET2, SF3B1	TET2, CEBPA	KRAS, KIT	TET, IDH2, SRSF2		NRAS, PTPN11, ZRSR2, DNMT3A	KRAS, CKIT, NRAS, WT1, ETV6
Genes alterados MO	EZH2, TET2	TET2, CEBPA, SMC1A	CKIT, BCORL2	TET, IDH2, SRSF2, MPL, RUNX1		TET, PTPN11, ZRSR2, DNMT3A	KRAS, NRAS, WT1, NF2

Tabla 2. Mutaciones según paciente y detección en plasma (cfDNA) y médula al diagnóstico.

Paciente	Mutación	cfDNA	MO
A	ASXL1_c.1912_1928del	si	no
A	EZH2_c.1581del	si	si
A	TET2_c.2273_282del	si	si
A	SF3B1_c.1986C>G	si	no
B	TET2_c.1441C>T	si	si
B	TET2_c.2255:226del	si	si
B	CEBPA_c.913C>T	si	si
B	SMC1A_c.1756C>T	no	si
C	KRAS_c.183A>C	si	no
C	CKIT_c.1252_1258del	si	si
C	BCORL1_c.3874C>T	no	si
D	TET2_c.4399del	si	si
D	IDH2_c.419G>A	si	si
D	SRSF2_c.284_307del	si	si
D	MPL_c.646A>G	no	si
D	RUNX1_c.86T>C	no	si
F	TET2_c.3632G>A	no	si
F	NRAS_c.35G>C	si	no
F	PTPN11_c.225_226delinsAA	si	si
F	ZRSR2_c.332G>A	si	si
F	DNMT3A_c.2339T>C	si	si
F	DNMT3A_c.2500A>G	si	si
G	KRAS_c.37G>T	si	si
G	CKIT_c.101C>T	si	no
G	NRAS_c.182A>C	si	si
G	WT1_c.1137_1141dup	si	si
G	WT1_c.1230_1231insGATCG GTCTG	si	si
G	ETV6_c.1119_1122del	si	no
G	NF1_c.2033dupC	no	si

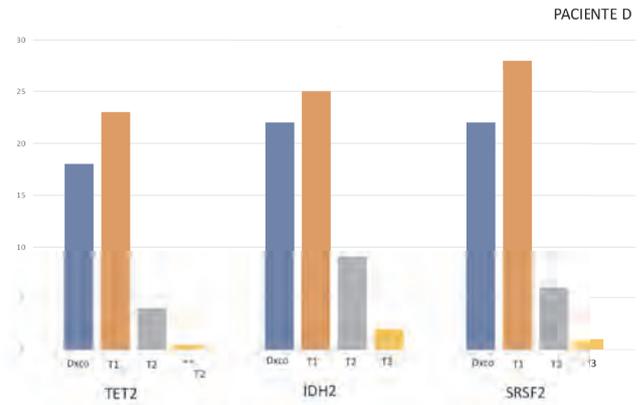


Figura 1. %VAF de mutaciones por NGS en cfDNA, al diagnóstico y en 2 momentos durante la inducción quimioterápica: T1, T2 y T3 en el paciente D.

Seguimiento VAF en cfDNA. En primer lugar, no existen diferencias significativas entre las VAF detectadas en MO y cfDNA en el momento del diagnóstico, en las diferentes mutaciones detectadas. Para el seguimiento de la enfermedad, se analizaron las VAF de las diferentes mutaciones en cfDNA en los diferentes momentos del tratamiento. En general, el %VAF de cada una de las mutaciones disminuye de manera progresiva una vez iniciado el tratamiento quimioterápico. A modo de ejemplo, los pacientes B y D, donde se realizó análisis mutacional en al menos 3 momentos durante el tratamiento, se observa como el %VAF de cada una de las mutaciones va descendiendo, a medida que avanza el tiempo desde el inicio de la quimioterapia.

Conclusiones. Se trata de un estudio piloto de factibilidad, con la limitación del número y secuencia temporal de muestras, del análisis retrospectivo y de que el análisis de NGS por cfDNA y MO se realizó en laboratorios diferentes. Aún así, podemos concluir, que en los pacientes con LMA: La cantidad de cfDNA (ng/mcrl) puede ser un marcador de respuesta al tratamiento, observándose como su concentración descendiendo rápidamente tras el inicio del tratamiento. Este hecho podría aportar información precoz respecto a la respuesta al tratamiento. El análisis mutacional NGS en muestras de cfDNA es factible en pacientes con LMA, pese a bajas concentraciones de ADN. El resultado del análisis mutacional por NGS en cfDNA tiene una alta concordancia con el realizado en MO, y puede ser una alternativa más accesible. El seguimiento del %VAF de cada una de las mutaciones presentes al diagnóstico puede ser utilizado como marcador de respuesta o refractariedad al tratamiento, y podría ser utilizado como marcador de Enfermedad Residual.

Conflictos de interés: Se declara ausencia de conflictos de interés.

CO-085

EFFECTO SINÉRGICO DE NUEVOS INHIBIDORES HDACS CON FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Gimenez-Camino Naroa¹, San José-Enériz Edurne¹, Miranda Estíbaliz¹, Garate Leire¹, Pineda-Lucena Antonio¹, Oyarzabal Julen¹, Agirre Xabier¹, Prósper Felipe²

¹CIMA, Centro de Investigación Médica Aplicada; ²CUN, Clínica Universidad de Navarra

Introducción: La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es una enfermedad clonal heterogénea caracterizada por un descontrol en la proliferación de los precursores mieloides que han perdido su capacidad de diferenciación, lo que deriva en una acumulación de progenitores mieloides inmaduros. A pesar de los avances recientes y la aprobación de nuevos fármacos en los últimos años, el fracaso del tratamiento sigue siendo alto, en particular en pacientes de edad avanzada, y de ahí la necesidad clínica urgente de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.

Métodos y Resultados: Recientemente, nuestro grupo ha desarrollado diversos inhibidores epigenéticos que presentan una alta eficacia diferenciadora en LMA. De todos los inhibidores epigenéticos, seleccionamos el CM-444 y CM-1758 como compuestos líderes, los cuales resultaron ser pan-inhibidores de las desacetilasas de histonas (HDAC)

tras su caracterización bioquímica. Pero además, observamos que su capacidad diferenciadora está mediada por la acetilación de proteínas no histónicas, relacionadas con la diferenciación mielóide, como MLL2, EP300 o BRD4. Tras el análisis del transcriptoma completo (RNA-Seq) de células de LMA tratadas con CM-444 y CM-1758 observamos cambios en la expresión de genes relacionados con la quimiosensibilización celular, como *ALOX5*, *EPBH6*, *ATP7B*, *BCL2L2*, *SIRT7*, *MAFG* o *STARD13*. Estos resultados sugerían que nuestros inhibidores epigenéticos, además de promover la diferenciación mielóide, podrían mejorar la eficacia de la quimioterapia convencional que se emplea habitualmente para el tratamiento de la LMA. Primero, validamos los cambios de expresión de estos genes mediante Q-RT-PCR en diferentes líneas celulares de LMA tratadas con CM-444 y CM-1758. Posteriormente, estudiamos el potencial sinérgico de CM-444 y CM-1758 con diferentes agentes quimioterápicos (Doxorubicina (DOXO), 5-azacitidina (5-AZA), Decitabina, Citarabina), demostrando un efecto sinérgico significativo entre nuestros inhibidores y la DOXO o 5-AZA. Además observamos que los tratamientos combinados no modificaban la expresión de los genes de quimiosensibilización tras el tratamiento únicamente con nuestros inhibidores epigenéticos (Figura 1).

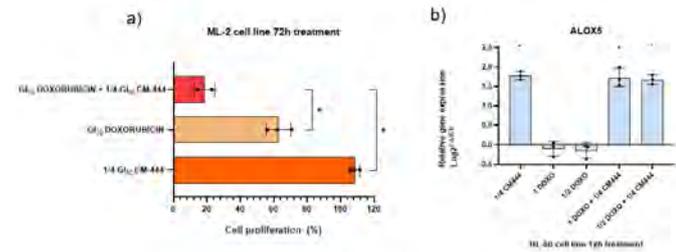


Figura 1. Efecto sinérgico entre CM-444 y DOXO en la línea celular ML-2. a) La disminución en la proliferación celular en la línea celular ML-2 tras 72h de tratamiento de combinación de CM-444 y el fármaco quimioterápico DOXO. b) La expresión del gen *ALOX5* en la línea celular HL-60 se mantiene alto tras el tratamiento combinado con CM-444 y 5-AZA, tal y como ocurre con el tratamiento único con CM-444.

Conclusiones: Por un lado, hemos desarrollado y caracterizado nuevas pequeñas moléculas epigenéticas, CM-444 y CM-1758, con una efectiva actividad inhibitoria frente a HDACs y proteínas no histónicas y que presentan una alta capacidad de diferenciar las células de LMA tanto *in vitro* como *in vivo*. Por otro lado, hemos validado el alto efecto sinérgico entre CM-444 y CM-1758 y fármacos quimioterápicos empleados en la clínica para el tratamiento de la LMA, posiblemente debido a que nuestros inhibidores epigenéticos producen cambios específicos en la expresión de genes, como *ALOX5*, que quimiosensibilizan a las células de LMA. Estos resultados sugieren que la combinación de nuestros inhibidores HDAC en combinación con la quimioterapia convencional podría mejorar significativamente la respuesta de los pacientes de LMA.

Financiación: Este estudio cuenta con las ayudas del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), cofinanciadas por FEDER: PI16/02024, PI17/00701, PI19/01352 Y PI20/01306, CIBERONC CB16/12/00489, Cancer Research UK [C355/A26819] Y FC AECC YAIRC bajo el programa Accelerator Y MEET-AML (ERAPERMED2019-290).

CO-086

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON DELECCIÓN 7Q: INCIDENCIA Y VALOR PRONÓSTICO DE LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS DEL GEN EZH2 Y DE LAS MUTACIONES GENÉTICAS

Martín Castillo Iván¹, Villamón Ribate Eva¹, Calabuig Muñoz Marisa¹, García García Francisca¹, Abellán Sanchez Rosario², Meseguer Naturil Rut¹, Fernández-Delgado Manuel³, Ortiz Gavilán Pilar¹, Martínez Gandía Jaime², Domingo Paricio Fernando¹, Solano Vercet Carlos¹, Tormo Díaz Mar¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA.; ²Servicio de Bioquímica y Patología Molecular. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA.; ³Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Castellón.

Introducción: En la leucemia mielóide aguda (LMA) la delección 7q [del(7q)] es una alteración cromosómica recurrente con un punto de ruptura variable que puede ocasionar la delección del gen *EZH2* (7q36.1). Este gen es un importante regulador epigenético a nivel de histonas y su haploinsuficiencia sería uno de los mecanismos implicados en la leucemogénesis.

Objetivos: Evaluar en pacientes con LMA y del(7q) la incidencia y valor pronóstico de las delecciones cromosómicas de *EZH2* y de las mutaciones genéticas.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó una cohorte de 53 pacientes diagnosticados entre 1997 y 2020 de LMA con del(7q). El análisis cromosómico de *EZH2* se realizó mediante FISH (sonda XL 7q22/7q36, Metasystems: 7p11-q11.1, centrómero, aqua; 7q22, *KMT2E*, orange; *EZH2*, 7q36, green). Se exploró en 6 muestras la estructura de la del(7q) mediante el array *SurePrint G3 Human CGH Array kit 8x60K* (Agilent). En 20 pacientes con muestra de ARN se estudió la expresión de *EZH2* comparándola con la de 10 controles sanos y utilizando *GAPDH* como gen control. Se analizó el estado mutacional de los genes: *ASXL1*, *CALR*, *CBL*, *CEBPA*, *DNMT3A*, *EZH2*, *FLT3*, *IDH1*, *IDH2*, *JAK2*, *KIT*, *NPM1*, *RUNX1*, *SETBP1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *TP53*, *U2AF1*. En el análisis estadístico (SPSS v.20), un P-valor <0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

Tabla 1. Características principales de la serie.

Total	N=53	%
Edad, mediana*	71 (15-88)	
< 70 años	25	47
≥ 70 años	28	53
Sexo		
Hombre	28	53
Mujer	25	47
Leucocitos (x10⁹/L), mediana*	4,6 (0,7-94,6)	
Hemoglobina (g/dL), mediana*	8,8 (5,3-13,3)	
Plaquetas (x10⁹/L), mediana*	49 (8-760)	
Blastos MO (%), mediana*	29 (16-97)	
LDH (U/L)	471 (112-7710)	
Tratamiento intensivo		
QT	13	25
QT+TPH	13	25
Tratamiento no intensivo		
Azacitidina	21	39
Decitabina	2	4
Tratamiento paliativo	4	7
Recaidas	12	23

*rango; MO: médula ósea; LDH: lactato deshidrogenasa; QT: quimioterapia; TPH: trasplante progenitores hematopoyéticos.

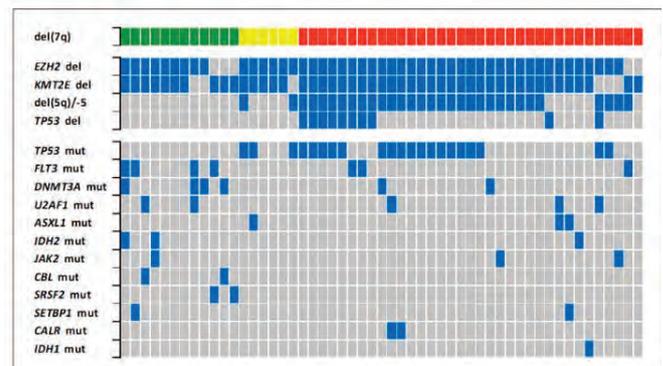


Figura 1. Alteraciones cromosómicas más frecuentes y mutaciones genéticas encontradas en los 53 pacientes de la serie. Cada columna representa un paciente. En verde los casos con del(7q) como alteración única, en amarillo los casos del(7q) con una alteración cromosómica adicional y en rojo los casos con del(7q) en el contexto de un cariotipo complejo. En azul las alteraciones encontradas.

Figura 1. Alteraciones cromosómicas más frecuentes y mutaciones genéticas encontradas en los 53 pacientes de la serie. Cada columna representa un paciente. En verde los casos con del(7q) como alteración única, en amarillo los casos del(7q) con una alteración cromosómica adicional y en rojo los casos con del(7q) en el contexto de un cariotipo complejo. En azul las alteraciones encontradas.

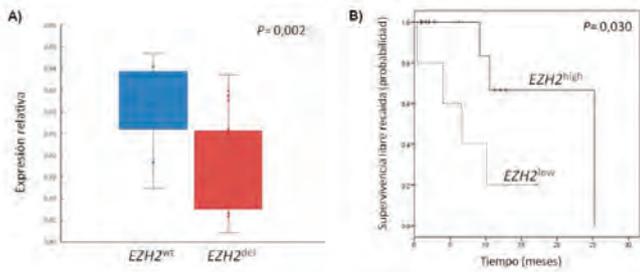


Figura 2. (A) Niveles de expresión relativa de EZH2 (gen control, GAPDH) entre los controles sanos y los pacientes con delección cromosómica de EZH2. (B) Curva de supervivencia libre de recaída obtenida en los pacientes con menor expresión de EZH2 respecto a los pacientes con mayor expresión.

Figura 2. (A) Niveles de expresión relativa de EZH2 (gen control, GAPDH) entre los controles sanos y los pacientes con delección cromosómica de EZH2. (B) Curva de supervivencia libre de recaída obtenida en los pacientes con menor expresión de EZH2 respecto a los pacientes con mayor expresión.

Resultados: Las características generales de la serie se muestran en la Tabla 1. La mediana de supervivencia global (SG) de la serie fue de 4 meses. Las alteraciones cromosómicas más frecuentemente asociadas a la del(7q) fueron -5/del(5q) (58%) y delección de TP53 (*TP53^{del}*, 19%). Mediante FISH se detectó delección cromosómica de *EZH2* (*EZH2^{del}*) en 48 pacientes (91%; Figura 1). El análisis por CGH array confirmó la heterogeneidad del punto de ruptura de la del(7q), así como su impacto en *EZH2* y en otros genes de regulación de la hematopoyesis como *CUX1* (7q22.1) y *LUC7L2* (7q34). Los niveles de expresión de *EZH2* fueron significativamente menores en pacientes *EZH2^{del}* comparados con controles sanos (mediana, 0,014 *EZH2^{del}* vs 0,032 *EZH2^{wr}*, $P=0,002$; Figura 2A). Los pacientes con menor expresión de *EZH2* (<0,010) mostraron respecto a los pacientes con mayor expresión un mayor nivel de blastos (mediana, 36% vs 19%, $P=0,008$) y una menor supervivencia libre de recaída (mediana, 7 vs 25 meses, $P=0,030$; Figura 2B). Cuarenta pacientes (76%) de la serie presentaron ≥ 1 mutación genética (Figura 1). Las mutaciones en *TP53* (*TP53^{mut}*) fueron las más frecuentes (40%) y se asociaron junto a *TP53^{del}* con cariotipos complejos (88% *TP53^{mut/del}* vs 46% *TP53^{wr/wr}*, $P=0,001$). Las mutaciones en *U2AF1* ($n=5$, p.Q157P, 9%) se asociaron a un menor nivel de plaquetas (mediana, $26 \times 10^9/L$ vs $53 \times 10^9/L$, $P=0,031$) y determinaron una menor SG (mediana, 1 vs 4 meses, $P=0,019$).

Conclusiones: En la serie de LMA con del(7q) analizada fue frecuente la delección cromosómica de *EZH2* y derivó en una menor expresión del gen. Los pacientes con menor expresión de *EZH2* mostraron un peor resultado clínico. La coexistencia de del(7q) con otras alteraciones citogenéticas y mutacionales de pronóstico desfavorable determinó una baja supervivencia en la serie sugiriendo la elección para estos pacientes de nuevas terapias o la inclusión en un ensayo clínico.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

CO-087

VALIDACIÓN DE LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DE RIESGO GENÉTICO ELN2017 DE LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA EN VIDA REAL

Aparicio Pérez Clara¹, Gómez García María², Salas Hernández Francisco¹, González Teomiro Ana Camila¹, Paumard Rodríguez Elena¹, Fernández Camacho Inmaculada¹, Yébenes Manuel², Janusz Kamila², Sánchez García Joaquín¹, Serrano López Josefina¹

¹Hospital Universitario Reina Sofía; ²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica (IMIBIC)

Introducción: La leucemia aguda mieloblástica (LAM) es una neoplasia clonal heterogénea. La estratificación pronóstica de riesgo resulta crucial para adecuar/individualizar el tratamiento. El objetivo de este trabajo es analizar las mutaciones detectadas mediante *Next Generation Sequencing* (NGS) y comprobar los cambios en la estratificación pronóstica que supone la incorporación de la clasificación propuesta por *European LeukemiaNet 2017* (ELN2017) respecto al sistema *Medical Research Council* (MRC) y ELN2010 en vida real.

Pacientes y Métodos: Incluimos 80 pacientes adultos, mediana edad 68 años (25-87) diagnosticados de LMA de forma consecutiva

entre Junio-17 a Dic-20 en HURS-Córdoba, y estudiados en la PLATA-FOLMA diagnóstica PETHEMA. NPM1 y FLT3-ITD se determinaron por análisis curva melting y técnica estándar PCR-EC según Thiede et al (Blood 2002) en ABI 3130 Analyzer (Thermofisher) y el cálculo de ratio se realiza sobre el área de picomutado/área pico no mutado. Para NGS se empleó el panel comercial Myeloid Solution™ (Sophia Genetics) KAPA Kit amplificación de librerías y Secuenciación en plataforma ILLUMINA Myseq. El análisis de variantes se realizó mediante software DDM (Sophia Genetics). Se analizaron las variables clínico-biológicas, citogenético-moleculares y se estableció el riesgo pronóstico según la clasificación MRC, ELN2010 y ELN2017.

Resultados. El 98% de los pacientes presentaron al menos una mutación detectada mediante NGS, con una mediana de 3 (1-6) mutaciones al diagnóstico. En la Tabla 1 se recoge la incidencia de mutaciones agrupadas por grupos funcionales de genes, siendo las más frecuentes en genes implicados en Metilación DNA 54% y Vías Señalización/Kinasas 48%. Las más prevalentes fueron *IDH1/2* (27%), *FLT3* (23%), *TP53* (22%), *ASXL1* (20%) seguidas de *NPM1* (16%). Los mayores de 60 años, presentaron mayor porcentaje de mutaciones desfavorables *ASXL1* (26%), *TP53* (26%), *RUNX1* (18%), respecto a los jóvenes (8%, 8%, 12%) sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ($P=0,118$, $P=0,272$ y $P=0,357$, respectivamente). Las mutaciones *NPM1* (29%) y *FLT3* (33%) fueron significativamente más frecuentes en pacientes más jóvenes ($P=0,04$), que en >60 años (11% y 16%, respectivamente) (Figura 1). El estudio citogenético (MRC) detectó alteraciones cromosómicas en el 46% de los pacientes; en el 65% si se añaden las técnicas de PCR (considerando ELN2010) y en el 86% empleando NGS (según ELN2017) ($P<0,001$). Así, un 59,6% de pacientes catalogados dentro del grupo de riesgo intermedio según MRC cambia de grupo pronóstico si los estratificamos según ELN2017: 36.2% pasaron a ser redefinidos como de riesgo desfavorable y 23.4% como favorable. Además, se identificaron mutaciones potencialmente "accionables" (*FLT3*, *IDH1/IDH2*) en el 46% de los pacientes. El análisis de SG según ELN2017, mostró diferencias estadísticamente significativas ($P=0,032$) entre los 3 grupos de riesgo cuando analizamos la serie global (Figura 2a) (F: 59%; INT: 31%; D: 16%), con medianas de supervivencia no alcanzadas en el grupo favorable y 14 y 6 meses en el grupo intermedio y desfavorable, respectivamente. Al analizar los pacientes que reciben tratamiento intensivo ($n=47$) (Figura 2b) existen diferencias de supervivencia entre los 3 grupos aunque no se alcanza la significación estadística (Test Logrank, $P=0,15$).

Tabla 1.

Tabla 1: Tabla de frecuencia mutaciones NGS agrupadas por grupos funcionales

Grupo funcional	Mutación	Frecuencia
Vías Señalización/Kinasas	FLT3, KRAS, NRAS, KIT, PTPN11 y NF1	48,6%
Modificadores Epigenéticos:		
- Metilación DNA	DNMT3A, IDH1/2, TET2,	54%
- Modificadores Cromatina	ASXL1, EZH2 y MLL/KMT2A	21%
Nucleofosmina	NPM1	20%
Factores Transcripción	CEBPA, RUNX1 y GATA2	19%
Supresores Tumores	TP53	20%
Complejo Spliceosoma	SRSF2, U2AF1, SF3B1 y ZRSR2	24%
Fusiones F.Transcripción	RUNX1/RUNX1T1 MYH11/CBF	6,2%

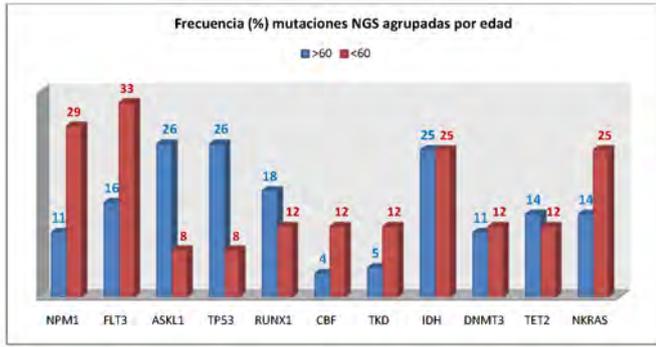


Figura 1: Descriptivo de mutaciones detectadas mediante NGS en la serie global agrupadas por grupo de edad

Figura 1.

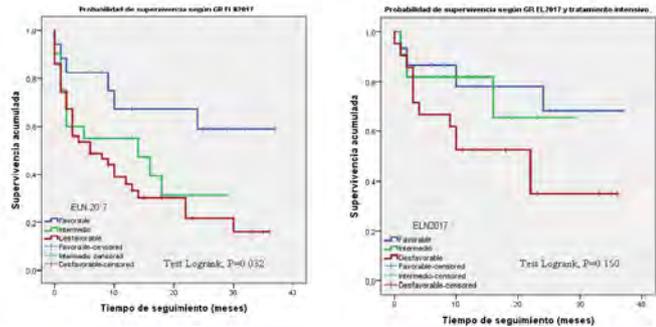


Figura 2a: Curvas de Supervivencia según ELN2017

Figura 2b: Curvas de Supervivencia según Cytogenetic Response (ELN2017)

Figura 2.

Conclusiones: NGS evidencia su utilidad detectando más alteraciones clínicamente relevantes que las técnicas citogenéticas convencionales y PCR, y estratifica un mayor grupo de pacientes como desfavorables. Nuestros resultados validan el significado pronóstico de la clasificación ELN2017 en vida real, tanto en la serie global como en candidatos a QT intensiva. Un 46% de nuestros pacientes podrían beneficiarse de tratamientos dirigidos contra mutaciones específicas.

CO-088

AZACITIDINA FRENTE A DECITABINA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE NUEVO DIAGNÓSTICO: RESULTADOS DEL REGISTRO LMA DE PETHEMA

Labrador Jorge¹, Martínez-Cuadrón David², De la Fuente Adolfo³, Rodríguez-Veiga Rebeca², Serrano Josefina⁴, Tormo Mar⁵, Pérez-Simón José-Antonio⁶, Ramos Fernando⁷, Bernal Teresa⁸, López-Pavía María⁹, Trigo Fernanda¹⁰, Martínez-Sánchez María-Pilar¹¹, Rodríguez-Gutiérrez Juan-Ignacio¹², Rodríguez-Medina Carlos¹³, Gil Cristina¹⁴, García-Belmonte Daniel¹⁵, Vives Susana¹⁶, Foncillas-García María-Ángeles¹⁷, Pérez-Encinas Manuel¹⁸, Novo Andrés¹⁹, Recio Isabel²⁰, Rodríguez-Macías Gabriela²¹, Bergua Juan-Miguel²², Sanz Miguel-Ángel², Montesinos Pau on behalf of PETHEMA group²

¹Complejo Asistencial Universitario de Burgos, Burgos; ²Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia; ³MD Anderson Cancer Center Madrid, Madrid; ⁴Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; ⁵Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia; ⁶Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ⁷Hospital Universitario de León, León; ⁸Hospital Universitario Central Asturias, ISPA, IUOPA, Oviedo; ⁹Hospital General de Valencia, Valencia; ¹⁰Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal; ¹¹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ¹²Hospital Universitario Basurto, Bilbao; ¹³Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria; ¹⁴Hospital General Universitario de Alicante, Alicante; ¹⁵Hospital Sanitas La Zarzuela, Madrid; ¹⁶Hospital Germans Trias i Pujol-ICO, Badalona; ¹⁷Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain; ¹⁸Hospital Clínico Universitario de Santiago

de Compostela, Santiago de Compostela;¹⁹Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca; ²⁰Complejo Asistencial de Ávila, Ávila; ²¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; ²²Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres

Introducción: Los agentes hipometilantes (AHM), decitabina (DEC) y azacitidina (AZA), han permitido tratar a más pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) de edad avanzada. Ambos han demostrado su eficacia tanto en monoterapia como en combinación con terapias dirigidas. Sin embargo, hay pocos datos comparativos directos de AZA y DEC en el contexto de ensayo clínico o de estudios de vida real en primera línea de tratamiento, y no conocemos qué grupo de pacientes podría beneficiarse de cada uno.

Métodos: Realizamos un estudio retrospectivo para comparar los resultados clínicos en vida real entre AZA y DEC en pacientes con LMA no elegibles para quimioterapia intensiva incluidos en el registro de PETHEMA, y comparamos las variables clínicas asociadas a respuesta y supervivencia global (SG) entre AZA y DEC.

Resultados: Se incluyeron 626 pacientes para este análisis entre 2006 y 2019. 487 (78%) recibieron AZA y 139 (22%) recibieron DEC. Las características basales fueron comparables en ambos grupos (Tabla 1), excepto el % blastos de médula ósea (44% vs 34% en el grupo de DEC comparado con el de AZA, p=0,010). No hubo diferencias en la tasa de RC, RC/RCi ni RG (RC/RCi + RP): 18%, 20,5% y 32% con AZA frente a 23%, 25% y 39,5% con DEC (p=0,20; p=0,27 y p=0,12). La DEC se asoció con mayor RC/RCi que AZA en pacientes con ECOG ≥ 2 (OR 0,266), blastos en la médula ósea < 50% (OR 0,532), LMA secundaria (OR 0,453) y citogenética adversa (OR 0,383). La DEC se asoció con una mayor RG que AZA en pacientes con ECOG ≥ 2 (OR 0,301), leucocitos < 10 x10⁹/L (OR 0,543) y blastos en la médula ósea < 50%. La mortalidad a los 120 días fue del 25,4% tras AZA y del 27,1% tras DEC, p=0,70. No lograr una RG supuso una mortalidad significativamente mayor a los 120 días con ambos AHM (OR 8,85 y 8,22 para AZA y DEC, respectivamente). Los pacientes con leucocitos ≥ 10 x10⁹/L y aquellos con un filtrado glomerular estimado (FGe) ≥ 45 mL/min/1,73m² tuvieron una mayor mortalidad a los 120 días con DEC que con AZA (OR 2,108 y 2,414, respectivamente). Con una mediana de seguimiento de 12 meses, la mediana de SG fue de 10,4 meses (IC 95%: 9,2 - 11,7) para AZA frente a 8,8m (6,7 - 11,0) para DEC (p = 0,455). Los pacientes ≥ 80 años (HR 1,534), con leucocitos ≥ 10 x10⁹/L (HR 1. 463), recuento de plaquetas <20x10⁹/L (HR 1,984) y aquellos con FGe ≥ 45 mL/min/1,73m² (HR 1,464) se beneficiaron del tratamiento con AZA en comparación con DEC. No se observaron diferencias en la mediana de supervivencia libre de evento entre AZA y DEC, 4,9 (IC 95%: 4,1 - 5,6) frente a 5,3 meses (IC 95%: 4,2 - 6,4) (p=0,824). Sin embargo, los pacientes tratados con DEC tuvieron una mediana de supervivencia libre de recaída mayor que los tratados con AZA (25,6 frente a 17,5 meses, p=0,027)

Conclusión: Nuestro estudio aporta datos de vida real sobre los resultados de los pacientes con LMA tratados con AZA en comparación con DEC en una gran cohorte retrospectiva con seguimiento a largo plazo. Además, identificamos por primera vez algunas características basales que podrían beneficiarse de AZA o DEC en términos de respuesta, mortalidad a 120 días y SG. Estos hallazgos podrían ayudarnos a elegir el AHM más apropiado en monoterapia o para nuevas combinaciones en desarrollo.

CO-089

ESTUDIO FENOTÍPICO DE CÉLULAS NK INFILTRADAS EN MÉDULA ÓSEA (BINK) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA

Mestre-Durán Carmen¹, Hidalgo Sandra², Ferreras Cristina¹, Uranga Cecilia, Navarro-Zapata Alfonso¹, Calvo Carlota³, Clares-Villa Laura¹, Martín-Cortázar Carla¹, Aguilar Yurena³, Al-akioui Karima¹, Escudero Adela⁴, Pernas Alicia⁴, Galán Victor⁵, Guerra Pilar⁵, Galvez Eva M⁶, González Berta⁵, Ramírez-Labrada Ariel⁷, Pardo Julian⁸, Pérez-Martínez Antonio⁹

¹Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España; ²Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS-Aragón), Biomedical Research Centre of Aragon (CIBA), 50009 Zaragoza, Spain.; ³Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS-Aragón), Biomedical Research Centre of Aragon (CIBA), 50009 Zaragoza, Spain. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.; ⁴Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España;

⁵Departamento Hematología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ⁶Nanoscience Institute of Aragon (INA), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), University of Zaragoza, 50018 Zaragoza, Spain; ⁷Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS-Aragón), Biomedical Research Centre of Aragon (CIBA), 50009 Zaragoza, Spain. Unidad de nanotoxicología e inmunotoxicología experimental (UNATI). Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS-Aragón), Biomedical Research Centre of Aragon (CIBA), 50009 Zaragoza, Spain.; ⁸Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS-Aragón), Biomedical Research Centre of Aragon (CIBA), 50009 Zaragoza, Spain. Aragon I+D Foundation (ARAID), Zaragoza, Spain.; ⁹Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España. Departamento Hematología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Introducción: La leucemia es el cáncer más común en la población pediátrica. Aproximadamente el 20% de los pacientes con leucemia linfóide aguda (LLA) y el 40% con leucemia mieloide aguda (LMA) recaen de la enfermedad. Es de vital importancia en el contexto de la recaída el estudio de la pérdida de la inmunovigilancia y el papel que presentan las células NK en este contexto. Para tratar de disminuir las tasas de recaída de la enfermedad. El objetivo de este estudio es evaluar el fenotipo y papel de las células NK infiltradas en médula ósea (BiNK) en pacientes con LLA y LMA.

Métodos: Se recogieron células mononucleares de médula ósea (BMMCs) procedentes de pacientes pediátricos con LLA-B (n=16) y LMA (n=4) en el Hospital Universitario La Paz. Se monitorizaron y analizaron las BiNK en el diagnóstico, seguimiento y recaída de la enfermedad. Se analizó su fenotipo mediante citometría de flujo, comprobando la expresión en superficie de los siguientes receptores activadores e inhibidores: CD56, CD3, CD16, NKG2D, NKp44, NKp46, CD69, CD57, TIM-3, LAG-3, PD-1. Se examinaron también 3 ligandos de las células BiNK presentes en las células blásticas de los pacientes: PD-1, LAG-3 y TIM-3. Se estudió además la capacidad funcional de las células BiNK a través del ensayo de degranulación CD107a, por citometría de flujo.

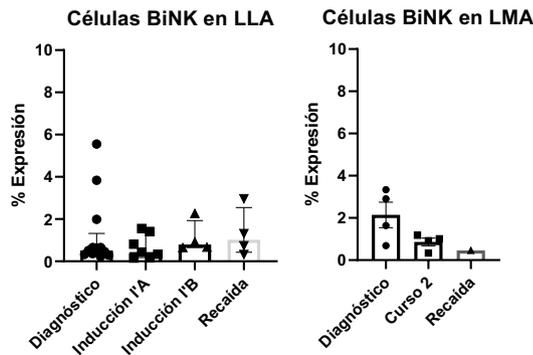


Figura 1. Expresión de células BiNK en la médula ósea de pacientes con LLA y LMA. Análisis de la infiltración de las células NK en médula ósea mediante citometría de flujo. Las células BiNK fueron localizadas mediante la expresión superficial de CD56 y la ausencia de CD3 en la superficie de estas. Observamos una disminución de la infiltración en pacientes con LMA.

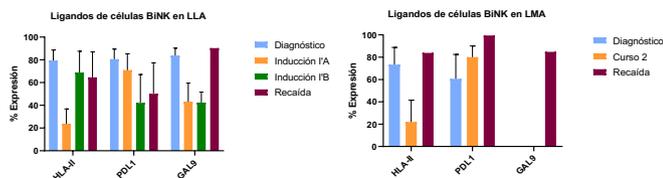


Figura 2. Expresión de ligandos de células BiNK en blastos de pacientes con LLA y LMA. Análisis de la expresión de ligandos de las células BiNK presentes en las células blásticas mediante citometría de flujo. Se observó una disminución de la expresión de HLA-II y PDL1, y el mantenimiento de la expresión de Galectina 9 en la recaída respecto al diagnóstico en pacientes con LLA. En los pacientes con LMA se mantuvo la expresión de HLA-II y aumentó la expresión de PDL1 en los blastos en recaída respecto al diagnóstico.

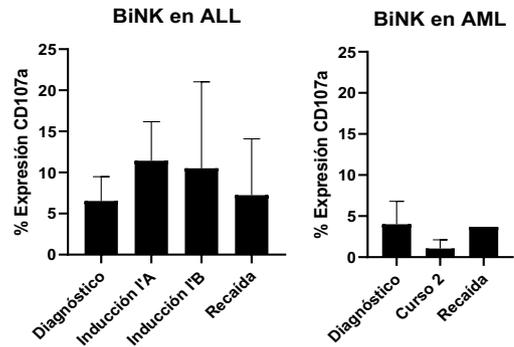


Figura 3. Capacidad de degranulación de las células BiNK en pacientes con LLA y LMA. Análisis de la expresión de CD107a de las células BiNK mediante citometría de flujo. Se observó un mantenimiento de la capacidad degranulativa en ambos tipos de leucemia. Sin embargo, se obtuvieron valores $\leq 5\%$ de degranulación. Las células BiNK presentan escasa capacidad degranulativa en pacientes con LLA y AML

Resultados: Los pacientes con LLA mostraron niveles similares de células BiNK en las diferentes fases del estudio, mientras que los pacientes con LMA presentaron una menor infiltración de las células BiNK durante el seguimiento y recaída de la enfermedad (Figura 1). Al diagnóstico se observa una alta expresión de los receptores activadores NKp46, NKG2D y CD57, mientras que los receptores inhibidores muestran una baja expresión en LLA y LMA. Los ligandos de los receptores inhibidores de células BiNK se encuentran altamente expresados en las células blásticas en pacientes con LLA y LMA (Figura 2). Durante el seguimiento de la enfermedad, la subpoblación CD56⁺ CD16⁻ en las células BiNK de pacientes con LMA presentan una reducción de los receptores activadores. En el contexto de la recaída, las células BiNK muestran una expresión disminuida de NKG2D en pacientes con LLA y LMA. Los receptores inhibidores mantienen una expresión baja a excepción la LMA en recaída, donde se observa un aumento de la expresión de TIM-3 en las células BiNK. Esto se corresponde con una elevada expresión de su ligando, Galectina-9, en las células blásticas. No obstante, los ligandos analizados disminuyen respecto al diagnóstico en los pacientes con LLA, a excepción de Galectina-9. La capacidad degranulativa de las células BiNK se mantiene en los pacientes con LLA y LMA en recaída respecto al diagnóstico (Figura 3).

Conclusión: Las células BiNK procedentes de pacientes con leucemia aguda muestran gran heterogeneidad en la expresión de receptores. Los pacientes con LMA presentan una menor infiltración de células BiNK, así como una escasa capacidad degranulativa en el diagnóstico y recaída de la enfermedad.

CO-090

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR AVANZADA DE LA LEUCEMIA AGUDA PEDIÁTRICA EN SITUACIÓN DE REFRACTARIEDAD O RECAÍDA

Galán-Gómez Víctor¹, Matamala Nerea¹, Ruz-Caracuel Beatriz¹, Guerra-García Pilar¹, Ochoa-Fernández Bárbara¹, Valle-Simón Paula¹, Pérez-Martínez Antonio¹, Escudero Adela¹

¹Hospital Universitario La Paz

Introducción: La leucemia aguda constituye el cáncer más frecuente en la edad pediátrica. Aunque con los tratamientos actuales la tasa de supervivencia es superior al 90% en algunos casos, aproximadamente un 20% de estos pacientes serán refractarios a las terapias convencionales o sufrirán recaída, con escasas alternativas terapéuticas. Este dato pone de manifiesto la necesidad de encontrar nuevas estrategias diagnóstico-terapéuticas que permitan identificar biomarcadores pronósticos y dianas terapéuticas que mejoren la supervivencia de estos pacientes. El objetivo de este estudio es realizar la caracterización molecular avanzada en pacientes menores de 18 años de edad diagnosticados de leucemia aguda en situación de refractariedad o recaída.

Métodos: Se analizaron 28 + 28 muestras de ADN y ARN procedentes de médula ósea de 26 pacientes pediátricos en situación de refractariedad o recaída. Además, se recogieron datos clínicos y se realizó estudio molecular mediante secuenciación masiva (NGS) empleando

un panel de genes customizado asociado a leucemia aguda infantil, *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA) y PCR cuantitativa (qPCR).

Resultados: La mediana de edad de los pacientes fue de 7.31 años (rango 0,54-16,92). Hubo un total de 9 pacientes femeninos (34,62%) y 17 masculinos (65,38%). La mediana desde el diagnóstico hasta la recaída/refractoriedad fue 16,67 meses (rango 3,43-111,07) con un seguimiento de 45,73 meses (rango 6,13-147,20). Fallecieron un total de 10 pacientes (38,5%). El diagnóstico más frecuente fue leucemia aguda linfoblástica B (n = 18; 69,23%), seguida de leucemia aguda linfoblástica T (n = 4; 15,4%), leucemia aguda mieloblástica (n = 3; 11,54%) y leucemia aguda de fenotipo mixto (n = 1; 3,85%). Un total de 23 pacientes (88,46%) sufrieron recaída de su enfermedad de base frente a 3 (11,54%) que padecieron enfermedad refractoria. Los estudios de qPCR mostraron sobreexpresión del gen *CRLF2* en 3 pacientes (11,5%). El estudio de alteraciones en el número de copias (CNVs) mediante MLPA reveló deleciones o duplicaciones en 9 pacientes (34,6%). Empleando NGS se detectó la presencia de 32 variantes clasificadas como oncogénicas o probablemente oncogénicas en un total de 18 pacientes (69%). Los genes más frecuentemente mutados por NGS están relacionados con las vías *RAS*, *PI3K-AKT*, *MAPK* y *JAK-STAT*, y fueron: *FLT3* (n=4; 15%) y *WT1* (n=4; 15%), *KRAS* (n=3; 12%), *PHF6* (n=3; 12%) y *PTPN11* (n=3; 12%), *PTEN* (n=2; 8%), *KMT2D* (n=2; 8%) y *NRAS* (n=2; 8%). Estas mutaciones y vías de señalización celular alteradas se han relacionado con un peor pronóstico de la enfermedad. De la misma manera, algunas de estas variantes son candidatas a la administración de tratamientos dirigidos.

Conclusiones: La caracterización molecular avanzada en las leucemias agudas pediátricas en situación de recaída o refractoriedad constituye una herramienta de gran utilidad para la selección de "biomarcadores" que pueden tener implicaciones diagnósticas, pronósticas, terapéuticas y de monitorización de la enfermedad. Las nuevas técnicas de caracterización molecular, especialmente la NGS, son esenciales para lograr una mejor clasificación y estratificación de los pacientes pediátricos, permitiendo la selección de pacientes de alto riesgo.

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

CO-091

PONATINIB Y QUIMIOTERAPIA EN ADULTOS JÓVENES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA CON CROMOSOMA FILADELFIA (LAL PH+). RESULTADOS DEL ENSAYO CLÍNICO PONALFIL CON SEGUIMIENTO MEDIANO DE 2 AÑOS

Ribera Santasusana, JM¹, García-Calduch O¹, Martínez P², Montesinos P³, Esteve J⁴, Torrent A¹, Esteban D⁴, García-Fortes M⁵, Alonso N⁶, Ribera J, González-Campos J⁷, Bermúdez A⁸, Mercadal S⁹, Martínez-López J², García-Sanz R¹⁰

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

Introducción: Los inhibidores de tirosincinasa han mejorado el pronóstico en la LAL Ph+. HiperCVAD y ponatinib han proporcionado buenos resultados (Jabbour E, et al, Lancet Haematol. 2018;5:e618-e627). El grupo PETHEMA ha completado el ensayo PONALFIL, que combina ponatinib con quimioterapia estándar de inducción y consolidación seguida de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH). Se presentan los resultados con un seguimiento mediano de 2 años.

Métodos: PONALFIL (NCT02776605) incluye ponatinib (30 mg/d) y quimioterapia inducción (vincristina, daunorubicina y prednisona) y consolidación (metotrexato, ARA-C, mercaptopurina, etopósido) seguidos de aloTPH. Se analizó la respuesta morfológica (RC), respuesta molecular completa (RMC) o mayor (RMM) tras la inducción y antes del aloTPH, la supervivencia libre de evento (SLE), la supervivencia global (SG) y la toxicidad.

Resultados. La edad mediana fue 50 (20-59) años y 14 pacientes eran mujeres. Un paciente presentaba infiltración del SNC. Medianas de leucocitos 6,4x10⁹/L (0,6-359,3), Hb 90 g/L (63-145), plaquetas 38x10⁹/L (11-206), isoforma p190 en 20 pacientes (56%), p210 en 9 (38%), p230

en 1. Se obtuvo RC en todos los pacientes, 2 se excluyeron del ensayo tras la inducción por toxicidad. Se obtuvo RMC en 14/28 (50%) y RMM en 5/28 (18%). Las frecuencias de RMC y RMM tras la consolidación fueron 16/24 (67%) y 7/24 (29%). Dos pacientes se excluyeron tras la consolidación, por toxicidad y refractoriedad molecular, respectivamente. Se efectuó aloTPH a 26 pacientes. Los eventos post TPH fueron: fallecimiento por EICH (n=1), exclusión por EICH grave y posterior recaída (n=1) y recaída (n=1). El estudio molecular a 3 meses post-TPH demostró RMC en todos los pacientes. Con una mediana de seguimiento de 22,3 meses (8,7, 46,0) las probabilidades de SLE y SG a 2 años fueron del 89% (IC95%, 77%-100%) y 96% (89%-100%) (Figura 1 A y B). Se registraron 107 acontecimientos adversos (AA) en 20 pacientes, de los que 21 fueron graves y motivaron el abandono del ensayo en 3 enfermos (trombosis de la arteria central de la retina, infección abdominal grave y EICH grave, respectivamente) Los AA más frecuentes fueron hematológicos (28%), infecciosos (7%), gastrointestinales (14%) y hepáticos (11%). Solo se registraron eventos cardiovasculares en 2 pacientes (angina de pecho y trombosis retiniana, respectivamente).

Conclusiones. Los resultados del ensayo PONALFIL, con una mediana de seguimiento de 2 años, indican una alta eficacia antileucémica, con toxicidad aceptable.

Conflictos de interés: Financiado en parte con 2017 SGR288 (GRC) Generalitat de Catalunya y Fundación "la Caixa".

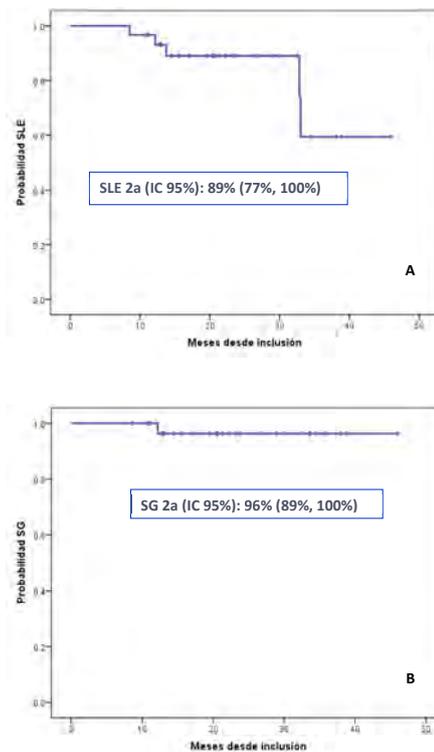


Figura 1. Supervivencia libre de evento (A) y supervivencia global (B) de los 30 pacientes incluidos en el ensayo PONALFIL.

CO-092

EFICACIA Y TOXICIDAD DE LA UTILIZACIÓN DE INOTUZUMAB (INO) EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA (LAL) RESISTENTE O EN RECAÍDA (R/R). ESTUDIO DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL PROGRAMA DE USO EXPANDIDO DE INO

Ribera Santasusana, JM¹, García-Calduch O¹, Montesinos P², Rodríguez-Veiga R², García-Fortes M³, Hernández-Rivas JM⁴, Báez A⁵, Oiarzabal I⁶, González-Campos J⁷, Méndez JA⁸, Zudaire M⁹, Villalón L¹⁰, López-Godino O¹¹, Gil C¹², Vicent A¹³, Saldaña R¹⁴, Valero M¹⁵

¹ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras (IJC) (Badalona); ²Hospital Universitario La Fe (Valencia); ³Hospital Virgen de la Victoria (Málaga); ⁴Hospital Universitario de Salamanca (Salamanca); ⁵Complejo Asistencial de Ávila (Ávila); ⁶Hospital Universitario de Araba (Álava); ⁷Hospital Virgen del Rocío (Sevilla); ⁸Complejo Hospitalario de

Ourense (Orense);⁹Complejo Hospitalario de Navarra (Pamplona);¹⁰Hospital Universitario Fundación de Alcorcón (Alcorcón);¹¹Hospital Morales Meseguer;¹²Hospital General Universitario de Alicante (Alicante);¹³ICO-Hospital Joan XXIII (Tarragona);¹⁴Hospital Universitario de Jerez de la Frontera (Jerez de la Frontera);¹⁵Hospital Arnau de Vilanova (Valencia)

Introducción: InO se aprobó para LAL CD22+ R/R a partir de los resultados del ensayo fase III INO-VATE. Hay pocos estudios sobre la eficacia y toxicidad de InO en vida real en pacientes con similares características a los incluidos en el citado ensayo clínico. El objetivo del estudio fue analizar la eficacia y seguridad de InO en pacientes incluidos en el programa de uso expandido (junio 2013-abril 2018) previo a la aprobación de InO en España (código del estudio FJC-INO-2018-01).

Métodos: Se incluyeron pacientes con LAL CD22+ R/R (incluyendo LAL Ph+ resistente a ≥ 2 ITK), ECOG ≤ 2 , bilirrubina $< 1,5$ LSN, AST y ALT $< 2,5$ LSN y creatinina $\leq 1,5$ LSN. Se excluyeron los pacientes en recaída en SNC no controlada, TPH alogénico (aloTPH) en los 6 meses previos, EICH aguda o crónica de grado ≥ 2 , antecedentes de hepatopatía crónica o de hepatitis B o C o infección por el VIH. Se analizó la respuesta al tratamiento, su duración (DRC), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG).

Tabla 1. Principales acontecimientos adversos (AE) en los pacientes tratados con InO.

	Total	Grados 3-5
AE (n)	28	17 (grado 5: 5)
Pacientes (n)	16/34 (47%)	13/34 (38%)
Hepático	8/34 (24%)	3 (grado 5: 2)
Síndrome obstrucción sinusoidal	0*	0*
Infección	6/34 (18%)	6 (grado 5: 2)
Hematológico	5/34 (15%)	4
Gastrointestinal	3/34 (9%)	1
Renal	1/34 (3%)	1
Hemorragia	2/34 (6%)	2 (grado 5: 1)
Neurológico	1/34 (3%)	0
Cardíaco	1/34 (3%)	0
Psiquiátrico	1/34 (3%)	0

*SOS en 3/10 pacientes con ulterior aloTPH

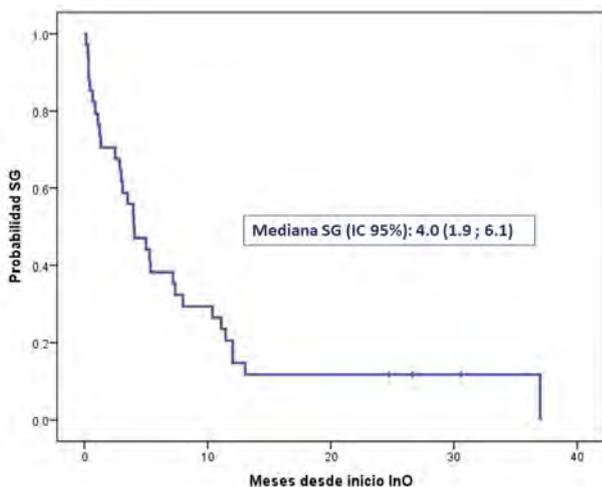


Figura 1. Supervivencia global de los 34 pacientes de la serie.

Resultados. Se analizaron 34 pacientes tratados en 16 centros. Características de la LAL: edad mediana 43 años (límites 19-73), 21 varones, LAL Ph+ 5 (15%), blastos MO $\geq 50\%$, 15/33 (45%), > 2 líneas de

tratamiento previas a InO 25 (73%), TPH previo 20/34 (59%), intervalo entre la primera RC (RC1) y la administración de InO < 12 meses 16/33 (49%). La LAL se hallaba en actividad en el momento de recibir InO en 16/34 pacientes (47%). La mediana de ciclos de InO administrados fue de 2 (1-6). Cinco pacientes (15%) fallecieron durante el tratamiento, 1 se retiró del estudio por toxicidad excesiva, 7 (21%) fueron resistentes y 21 (64%) obtuvieron la RC. Diez pacientes (29%) recibieron un aloTPH. Las medianas de DRC, SLP y SG fueron de 4,7, 3,5 y 4 meses respectivamente (Figura 1) (mediana de seguimiento 26m). El aloTPH previo, intervalo RC1-InO ≥ 12 meses y la enfermedad en recaída (vs. refractaria) se asociaron de forma significativa a mayor DRC, SLP y SG.

Hubo 5 eventos adversos (EA) fatales (insuficiencia hepática [n=2], infección [n=2], hemorragia [n=1]) (Tabla 1). Los EA grado 3-4 más frecuentes fueron hematológicos (citopenias), infecciones y hepatotoxicidad. Ocurrió SOS de grado 3-4 en 3 pacientes durante el TPH ulterior.

Conclusiones. Se confirmó la eficacia de InO en pacientes con LAL R/R con características de muy mal pronóstico, peores que las del ensayo pivotal. La toxicidad fue notable, destacando la hematológica, las infecciones y la hepática, incluyendo SOS en pacientes que recibieron un ulterior aloTPH.

Conflictos de interés: Financiado en parte con 2017 SGR288 (GRC) Generalitat de Catalunya y Fundación "la Caixa".

CO-039

LA IMPORTANCIA DE LA CARGA DE ENFERMEDAD TRAS LA INDUCCIÓN Y PREVIO AL TRASPLANTE EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA QUE RECIBEN TRASPLANTE ALOGÉNICO

Núñez-Torrón Stock Claudia¹, Jiménez Chillón Carlos¹, Martín Moro Fernando¹, Marquet Palomanes Juan¹, Luna de Abia Alejandro¹, Sáez Marín Adolfo Jesús¹, Corona de la Puerta Magdalena¹, Sánchez-Tornero de la Cruz Adrián¹, González Rodríguez Alberto¹, Rubio Lopes-García Lucía¹, China Rodríguez Anabelle¹, García Gutiérrez Valentín¹, Velázquez Kennedy Kyra¹, Moreno Jiménez Gemma¹, López Jiménez Javier¹, Herrera Puente Pilar¹

¹Hospital Ramón y Cajal

Introducción: La respuesta al tratamiento quimioterápico tanto por citología como por técnicas más sensibles como la citometría es uno de los parámetros más influyentes en la supervivencia de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Los pacientes con Enfermedad Mínima Residual (EMR) detectable o en aquellos con Enfermedad Activa (EA) detectada tras la inducción o previo al Trasplante Alogénico (AloTPH) representan un grupo de alto riesgo.

Objetivos: Analizar el impacto en la Supervivencia Global (SG) y Supervivencia Libre de Evento (SLE) de la carga de enfermedad pretrasplante en un grupo de pacientes que recibieron Trasplante Alogénico (AloTPH) en un centro. Además hemos analizado la influencia de la respuesta al final de la inducción y el impacto de la misma en aquellos trasplantados en Remisión Citológica (RC) con EMR $< 0.1\%$ previo al trasplante.

Métodos: Hemos analizado 103 pacientes que recibieron Trasplante Alogénico (AloTPH) en un centro entre los años 2008 y 2020 en los que conocíamos tanto el estado de la enfermedad previa al trasplante como tras el tratamiento de inducción (1-2 ciclos). Dividimos la cohorte en tres grupos según la enfermedad PreTPH: Grupo 1) Pacientes en Remisión Citológica con EMR $< 0.1\%$ por citometría, Grupo 2) RC con EMR $\geq 0.1\%$ y Grupo 3) pacientes con EA ($\geq 5\%$ de blastos por citología). Hemos analizado la SLE y SG postrasplante con el método de Kaplan Meier y la Incidencia Acumulada de Recaída (IAR) con el test de Gray.

Resultados: Las características basales de la población se reflejan en la Tabla 1. La mediana de seguimiento fue de 13 meses (0-140). La SLE al año (SLE-1a) fue del 49% La SG al año (SG-1a) del 57.5%, con una IAR-1a del 27%. En un primer lugar hemos analizado el impacto de la supervivencia postrasplante según los diferente grupos establecidos. Los pacientes del Grupo 1 tuvieron una SLE significativamente mejor que los pacientes del Grupo 2 (p=0.04) y que el grupo 3 (p<0.001)(Figura 1A). Respecto a la SG no hubo diferencias entre Grupo 1 y Grupo 2 (p=0.2) aunque si fue significativamente mejor que los del Grupo 3 (p<0.001) (Figura 1B). La IAR-1 fue del 14% vs 48% vs 50% (p<0.001). Posteriormente hemos analizado el impacto en la supervivencia postrasplante en función de la respuesta a la inducción. La SLE y la SG postrasplante fueron mejores en los pacientes con EMR- frente a los pacientes en RC con EMR+ (p=0.05 y p=0.002) al igual que frente a los

pacientes con EA a final de la inducción (p=0.002 y p=0.008). Hemos estratificado al Grupo 1 en función de la mejor respuesta a la inducción (EMR- o EMR+/EA) realizando un análisis según los siguientes grupos: A) Pacientes con EMR- tras la inducción y PreTPH, B) Pacientes con EMR+/EA tras la inducción que alcanzan EMR- PreTPH. Comparando ambos grupos no hubo diferencias ni en la SLE (SLE-1 Grupo A 69% vs Grupo B 54%, p=0.5) como en la SG (Grupo A 69% vs Grupo B 61%, p=0.8).

Conclusiones: Los pacientes con EA o EMR+ previo al trasplante son un grupo de alto riesgo debido a una elevada incidencia de recaída postrasplante. Aunque los pacientes con EA y EMR+ tras la inducción presentan peor pronóstico, aquellos que consiguen la negativización EMR- pretrasplante presentan una supervivencia similar al grupo con EMR- desde el inicio de la quimioterapia.

Conflictos de interés: Ningún autor presenta conflicto de interés.

Tabla 1. Características basales de la población.

Variable	RC EMR- n=63	RC EMR+ n=22	EA n=18
Sexo varón, n(%)	34 (54%)	16 (72.7%)	8(44.4%)
Edad al trasplante, mediana (min-máx)	54 (21-69)	52 (28-67)	54 (20-65)
Clasificación OMS, n (%)			
Anomalías genéticas recurrentes	18 (28.6%)	5 (22.7%)	3 (16.7%)
Cambios asociados a mielodisplasia	16 (25.4%)	11 (50%)	11 (61.1%)
Asociada a terapia	8 (12.7%)	2 (9.1%)	1 (5.6%)
NMPC Ph- en fase blástica	1 (1.6%)	1 (4.5%)	1 (5.6%)
Sin otras especificaciones	20 (31.7%)	3 (13.6%)	2 (11.1%)
Clasificación ELN			
Riesgo Favorable	12 (19%)	3 (13.6%)	0 (0%)
Riesgo Intermedio	37 (58.7%)	11 (50%)	10 (55.6%)
Riesgo Adverso	14 (22.2%)	8 (36.4%)	8 (44.4%)
Mejor respuesta tras la inducción 1-2 ciclos			
RC EMR-	34 (54%)	5 (22.7%)	1 (5.6%)
RC EMR+	28 (44.4%)	16 (72.7%)	8 (44.4%)
EA	1 (1.6%)	1 (4.5%)	9 (50%)
Intensidad del Acondicionamiento, n (%)			
Mieloblástico	39 (61.9%)	14 (63.6%)	6 (33.3%)
Intensidad Reducida	24 (38.1%)	7 (31.8%)	7 (38.9%)
Secuencial	0 (0%)	1 (4.5%)	5 (27.8%)
Tipo de donante n (%)			
Emparentado HLA idéntico	22 (34.9%)	7 (31.8%)	3 (16.7%)
Haploidéntico	23 (36.5%)	8 (36.4%)	8 (44.4%)
No Emparentado	18 (28.6%)	7 (31.8%)	7 (38.9%)
Tiempo desde dx al TPH, días mediana (min-máx)	176 (77-1067)	134 (6-622)	168.5 (84-1047)

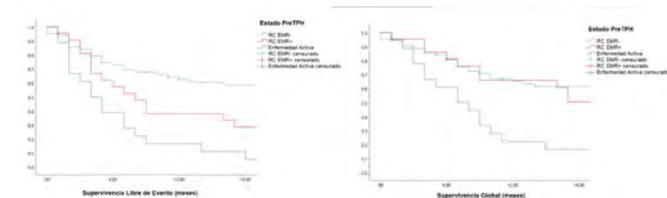


Figura 1. A. SLE en función del estado preTPH. B. SG en función del estado preTPH.

CO-094

FACTORES DE RIESGO E IMPACTO PRONÓSTICO DEL INGRESO EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS EN LOS PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN TRATAMIENTO INTENSIVO

Ramil López Guillermo¹, Oñate Hospital Guadalupe¹, Garrido Díaz Ana¹, García Cadenas Irene¹, Esquirol Sanfeliu Albert¹, Martino Bofarull Rodrigo¹, Sierra Gil Jorge¹

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción: La quimioterapia (QT) intensiva continúa siendo estándar de tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) en pacientes de hasta 70 años sin comorbilidades destacables. Pese a que se realiza una selección inicial de pacientes en base al criterio médico, son frecuentes las complicaciones graves e incluso el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). El objetivo del presente estudio retrospectivo fue identificar los factores de riesgo de ingreso en la UCI du-

rante la QT intensiva e investigar el impacto de dicho ingreso en la aplicabilidad del trasplante hematopoyético alogénico (aloTPH) en los casos con indicación.

Tabla 1. Características de los pacientes del grupo UCI y no UCI. (SMD: síndrome mielodisplásico, SP: sangre periférica, MO: médula ósea, LDH: lactato deshidrogenasa). 1Ingesta de ≥3 unidades alcohólicas diarias. 2Porcentaje de blastos en relación al total de leucocitos. 3Porcentaje de blastos en relación al total de granulocitos.

	No UCI (n=127)	Grupo UCI (n=29)	p
Sexo, femenino, n (%)	66 (52%)	8 (42%)	0,5
Edad, mediana años (rango)	57 (20-74)	60 (20-71)	0,6
Etnia caucásica, n (%)	119 (95%)	27 (93%)	0,8
ECOG ≥ 2, n (%)	9 (7%)	15 (54%)	<0,001
Historia clínica	n (%)		p
Tabaquismo	32 (26%)	15 (52%)	0,011
Alcoholismo ¹	7 (6%)	3 (10%)	0,4
Tratamiento ≥2 fármacos	44 (35%)	15 (52%)	0,1
Hipertensión arterial	40 (32%)	8 (28%)	0,8
Dislipemia	17,3%	13,8%	0,8
Diabetes mellitus	19 (15%)	6 (21%)	0,2
Neumopatía	23 (18%)	6 (22%)	0,8
Arritmia	1 (1%)	2 (7%)	0,029
Insuficiencia cardíaca	8 (6%)	3 (10%)	0,4
Enfermedad tiroidea	8 (6%)	0 (0%)	0,4
Hepatopatía	5 (4%)	3 (10%)	0,1
Patología digestiva	8 (6%)	7 (25%)	0,002
Cáncer previo	14 (11%)	2 (7%)	0,7
Tratamiento QT/RT previo	9 (7%)	0 (0%)	0,2
SMD previo	7 (6%)	0 (0%)	0,3
Datos analíticos	mediana (rango)		p
Hemoglobina, g/L	89 (43-161)	89 (42-108)	0,2
Recuento de plaquetas x10 ⁹ /L	68 (2-404)	61 (17-314)	0,9
Recuento de leucocitos x10 ⁹ /L	6,87 (0,27-261)	8,89 (0,41-233)	0,006
% Blastos en SP ²	20 (0-95)	20 (2-90)	0,8
% Blastos en MO ³	51 (22-95)	53 (33-95)	0,6
Creatinina, mg/dL	0,77 (0,51-1,75)	0,98 (0,57-5,85)	0,003
Bilirrubina, mg/dL	0,66 (0,12-5,83)	0,79 (0,28-12)	<0,001
LDH, UI/L	321 (91-5109)	411 (184-9216)	0,003
Ácido úrico, mg/dL	4,28 (2,1-13,4)	5,28 (2,1-16,39)	0,069

Métodos: Se analizaron todos los pacientes consecutivos con LMA que recibieron QT intensiva en un solo centro en un período de 10 años (2012 a 2021). Las pautas de QT consistieron en una antitríclina, daunorrubicina o idarrubicina en bolus IV 3 días asociada a citarabina 200 mg/m² en infusión continua IV 7 días. El análisis de mortalidad tuvo en cuenta, entre otros, las escalas *Charlson Comorbidity index*, *Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index* (HCT-CI) y *Treatment Related Mortality* (TRM). Para analizar el impacto del ingreso en UCI sobre la supervivencia global (SG) y la probabilidad de recibir un aloTPH, se hizo un análisis de "landmark" adaptado que incluyó como casos a los supervivientes de la UCI y como controles los pacientes vivos censurados por la mediana de supervivencia al alta de UCI.

Resultados: El estudio incluyó 156 pacientes. Veintinueve pacientes (18.6%) ingresaron en la UCI; de ellos, el 67,9% tras la inducción y principalmente por fallo respiratorio (46,4%). Las características clínico-biológicas de los pacientes trasladados a UCI se resumen en la Tabla 1. Al comparar el grupo con necesidad de UCI vs el resto, se observó una asociación significativa con un ECOG basal ≥2 (p<0,001), el tabaquismo (p=0,011) y las enfermedades digestivas (p=0,02). Los valores de leucocitos, creatinina, bilirrubina o lactato deshidrogenasa al diagnóstico también fueron significativamente mayores en el grupo UCI. Las escalas de riesgo Charlson, HCT-CI y TRM mostraron su capacidad para pre-

decir complicaciones graves con diferencias significativas entre ambos grupos (Figura 1) pero solo TRM mantuvo su valor predictivo en el multivariado (OR 4,98; IC 1,92-12,96; p=0,001). La mortalidad en la UCI fue del 31% y la mediana de SG tras el alta, de 31 días (rango). En el análisis andmark adaptado, se observan diferencias en la SG tras el ingreso en UCI (mediana supervivientes UCI vs control censurado; 18 vs 67 meses). Figura 2A) sin alcanzar significación, probablemente por el limitado tamaño de la cohorte. Si bien no se hallaron diferencias en la distribución del riesgo ELN-17 entre los grupos, la tasa de trasplantes recibidos fue significativamente menor para los supervivientes (72% vs 33%; p=0,003, Figura 2B).

Conclusión: Alrededor del 20% de pacientes con LAM tratados con QT intensiva presentan complicaciones graves que necesitan traslado a UCI. Las comorbilidades, y no la edad, se asocian a la aparición de estos problemas que parecen predecirse mediante los scores Charlson, HCT-CI y especialmente TRM. El ingreso en la UCI se asocia a una menor SG posterior y a menor probabilidad de recibir un aloTPH. Deberá explorarse en futuros estudios si los pacientes con alto riesgo de complicaciones se pueden beneficiar de esquemas de menor intensidad para alcanzar la remisión completa y proceder al aloTPH.

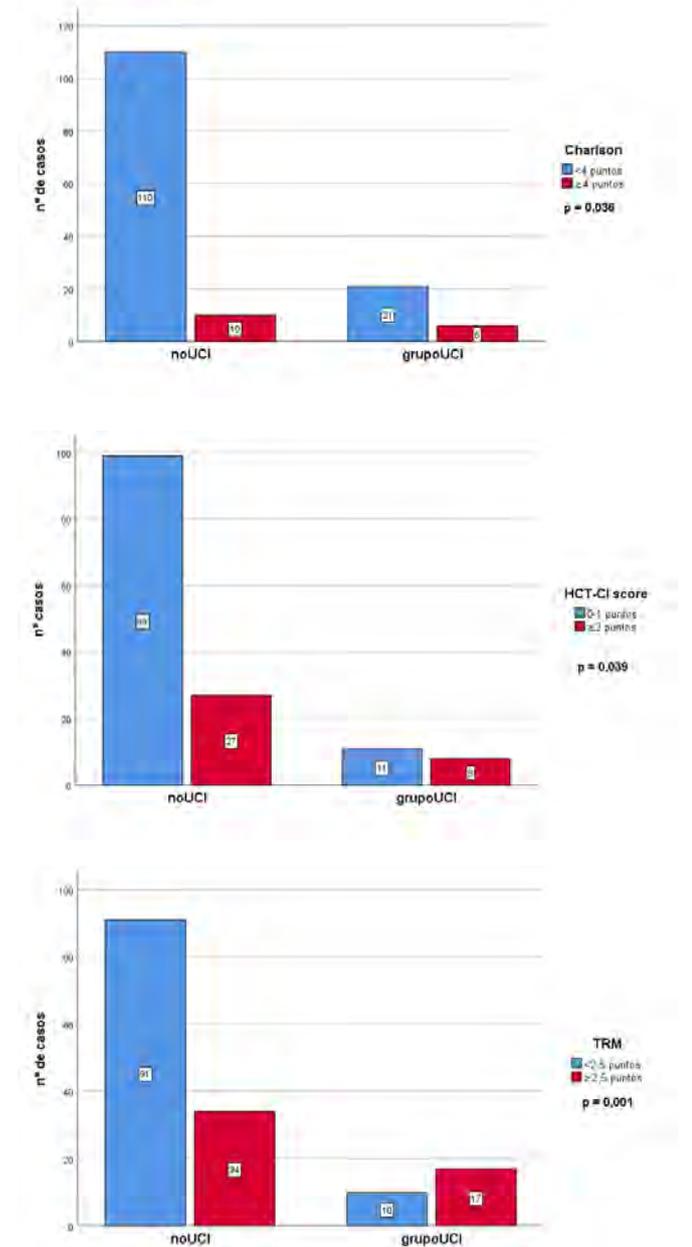


Figura 1. Aplicación de las distintas escalas de riesgo y comparación entre el grupoUCI y noUCI.

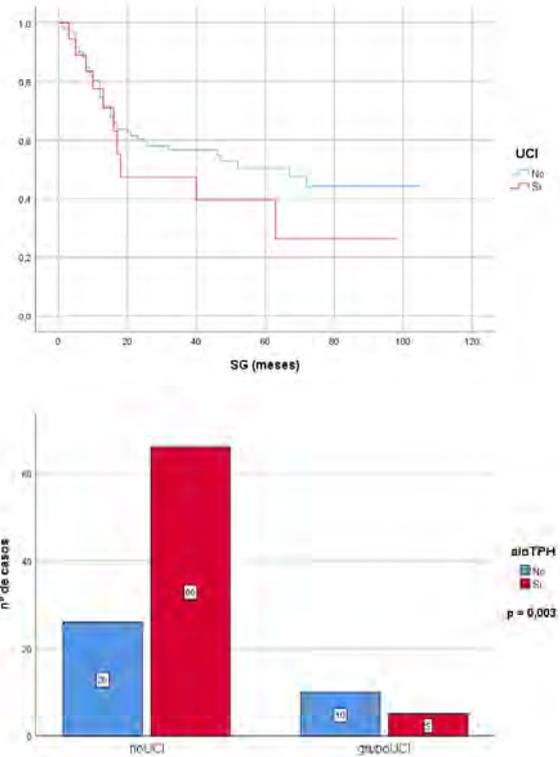


Figura 2. A. Análisis landmark adaptado de la SG en el grupo UCI (rojo) [día 0, el día de alta vivos de la UCI] y no UCI (azul) [día 0, vivos en el día 31]. B. Número de pacientes con indicación de aloTPH que finalmente lo recibieron, comparativa entre el grupo no UCI y grupo UCI.

CO-095

ACALABRUTINIB ± OBINUTUZUMAB FRENTE A OBINUTUZUMAB + CHLORAMBUCIL EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA SIN TRATAMIENTO PREVIO: SEGUIMIENTO 4 AÑOS ELEVATE-TN

Yánez San Segundo Lucrecia¹, Jeff P Sharman², Miklos Egyed³, Wojciech Jurczak⁴, Alan Skarbnik⁵, John M Pagel⁶, Manali Kamdar⁷, Talha Munir⁸, Gillian Corbett⁹, Laura Maria Fogliatto¹⁰, Yair Herishanu¹¹, Versha Banerji¹², Steven Coutre¹³, Patricia Walker¹⁴, Karin Karlsson¹⁵, Paolo Ghia¹⁶, Ann Janssens¹⁷, William G Wierda¹⁸, Priti Patel¹⁹, Min Hui Wang²⁰, John C Byrd²⁰

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España; ²Willamette Valley Cancer Institute and Research Center, Eugene, Oregon, Estados Unidos; ³Somogy County Mór Kaposi General Hospital, Kaposvár, Hungría; ⁴Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Cracovia, Polonia; ⁵Novant Health Cancer Institute, Charlotte, Carolina del Norte, Estados Unidos; ⁶Swedish Cancer Institute, Center for Blood Disorders and Stem Cell Transplantation, Seattle, Washington, Estados Unidos; ⁷University of Colorado Cancer Center, Aurora, Colorado, Estados Unidos; ⁸Haematology, Haematological Malignancy Diagnostic Service (HMDS), St. James's Institute of Oncology, Leeds, Reino Unido; ⁹Tauranga Hospital, Tauranga, Nueva Zelanda; ¹⁰Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil; ¹¹Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel; ¹²Departments of Internal Medicine, Biochemistry & Medical Genetics, Max Rady College of Medicine, Rady Faculty of Health Sciences, University of Manitoba and CancerCare Manitoba, Winnipeg, Canadá; ¹³Stanford University School of Medicine, Stanford, California, Estados Unidos; ¹⁴Peninsula Health and Peninsula Private Hospital, Frankston, Melbourne, Australia; ¹⁵Skåne University Hospital, Lund, Suecia; ¹⁶Università Vita-Salute San Raffaele and IRCCS Ospedale San Raffaele, Milán, Italia; ¹⁷University Hospitals Leuven, Lovaina, Bélgica; ¹⁸Department of Leukemia, Division of Cancer Medicine, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, Estados Unidos; ²⁰AstraZeneca, South San Francisco, California, Estados Unidos

Introducción: Los primeros resultados del estudio ELEVATE-TN (NCT02475681) con una mediana de seguimiento de 28,3 meses demostraron una eficacia superior de acalabrutinib (A) ± obinutuzumab (O) en comparación con O + clorambucilo (Clb) en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) sin tratamiento previo (Sharman et al. Lancet 2020;395:1278-91). Presentamos los resultados actualizados tras 4 años de seguimiento.

Métodos: Los pacientes recibieron A±O o O+Clb. Se permitió el cambio a A en los pacientes que progresaron en O+Clb. Se evaluó la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador (INV), la tasa de respuesta global (TRG) INV, la supervivencia global (SG) y la seguridad.

Resultados: Se aleatorizaron 535 pacientes (A+O, n=179; A, n=179; O+Clb, n=177). Edad media 70 años; un 63% de los pacientes tenía IGHV no mutado y un 9% tenía del(17p). Con una media de seguimiento de 46,9 meses (rango 0,0–59,4; corte de datos: 11 septiembre 2020), la mediana de la SLP para los pacientes A+O y A no se alcanzó (NA) frente a 27,8 meses para los pacientes O+Clb (ambos $P < 0,0001$). En pacientes con IGHV no mutado, la mediana de la SLP fue NA para los brazos de A+O y A frente a 22,2 meses de los pacientes con O+Clb (ambos $P < 0,0001$). En pacientes con del(17p), la mediana de la SLP fue NA para A+O y A frente a 17,7 meses para O+Clb ($P < 0,005$). Las tasas estimadas de SLP a 48 meses fueron 87% para A+O, 78% para A, y 25% para O+Clb. La mediana de SG fue NA en cualquier brazo de tratamiento con una tendencia hacia la significación en el brazo de A+O (A+O frente a O+Clb, $P = 0,0604$); las tasas estimadas de SG a 48 meses fueron del 93% (A+O), 88% (A) y 88% (O+Clb). La TRG fue significativamente mayor con A+O (96,1%; IC del 95% 92,1–98,1) frente a O+Clb (82,5%; IC del 95% 76,2–87,4; $P < 0,0001$); la TRG con A fue del 89,9% (IC del 95% 84,7–93,5; $P = 0,035$ frente a O+Clb). Las tasas de respuesta completa /respuesta completa con recuperación hematológica incompleta (RC/RCi) fueron más altas con A+O (26,8%/3,9%) en comparación con O+Clb (12,4%/0,6%); con A el 10,6%/0,6% tenía RC/RCi. Los eventos adversos comunes (EA) y EA de interés se muestran en la tabla. Las tasas generales de interrupción del tratamiento fueron del 25,1% (A+O), 30,7% (A) y 22,6% (O+Clb); los motivos más frecuentes fueron EA (12,8%; 12,3%; 14,7%, respectivamente) y progresión de la enfermedad (4,5%; 7,8%; 1,7%). La mayoría de los pacientes (77,4%) completaron el tratamiento con O+Clb.

Conclusiones: Con un seguimiento medio de 46,9 meses (~4 años), se mantiene la eficacia y seguridad de A+O y A en monoterapia, con un aumento de las RC desde el análisis intermedio (del 21% al 27% [A+O] y del 7% al 11% [A]) y bajas tasas de abandono del tratamiento.

Tabla 1. Eventos adversos comunes (EA) y EA de interés

	A+O (n=178)		A (n=179)		O+Clb (n=169)	
	Cualquier grado	≥3	Cualquier grado	≥3	Cualquier grado	≥3
EA frecuentes (en ≥30% de los pacientes [cualquier grado] en cualquier grupo), n (%)						
Diarrea	73 (41,0)	9 (5,1)	72 (40,2)	1 (0,6)	36 (21,3)	3 (1,8)
Dolor de cabeza	71 (39,9)	2 (1,1)	68 (38,0)	2 (1,1)	20 (11,8)	0
Neutropenia	60 (33,7)	55 (30,9)	22 (12,3)	20 (11,2)	76 (45,0)	70 (41,4)
Náuseas	41 (23,0)	0	41 (22,9)	0	53 (31,4)	0
Reacción relacionada con la infusión	25 (14,0)	5 (2,8)	0	0	68 (40,2)	10 (5,9)
EA de especial interés, n (%)						
Sangrado	84 (47,2)	5 (2,8)	75 (41,9)	5 (2,8)	20 (11,8)	0
Hipertensión	14 (7,9)	6 (3,4)	13 (7,3)	5 (2,8)	7 (4,1)	6 (3,6)
Fibrilación auricular	7 (3,9)	1 (0,6)	11 (6,1)	2 (1,1)	1 (0,6)	0

CO-096

LA PRESENCIA DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN LA VÍA DE LA AUTOFAGIA INFLUYE SOBRE EL RIESGO A DESARROLLAR LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: UN ESTUDIO EN EL CONTEXTO DEL CONSORCIO INTERNACIONAL CRUCIAL

Moñiz Ana¹, Cabrera-Serrano Antonio José¹, Sánchez-Maldonado José Manuel¹, García Paloma², Cañadas-Garre Marisa¹, Hernández-Mohedo Francisca³, González-Sierra Pedro Antonio³, Clavero Esther³, Bernal Mónica³, Moratalla Lucía³, López-Fernández Elisa³, Romero Antonio³, López-Nevot Miguel Ángel³, Rodríguez-Sevilla Juan José⁴, Marcos-Gragera Rafael⁵, Benavente Yolanda⁶, Espinet Blanca⁴, Llorca Javier⁷, Moreno Víctor⁶, Casabonne Delphine⁶, Jerez Andrés⁸, Alcoceba Miguel⁹, San José Silvia⁶, Jurado Manuel³, Sainz Juan¹

¹GENYO. Centro de Genómica e Investigación Oncológica; ²Hospital Clínico San Cecilio; ³Hospital Universitario Virgen de las Nieves; ⁴Hospital del Mar; ⁵Universidad de Girona; ⁶Instituto Catalán de Oncología; ⁷Universidad de Cantabria; ⁸Hospital Morales Meseguer; ⁹Hospital Universitario de Salamanca

Antecedentes: La leucemia linfática crónica (LLC) es la leucemia más común entre los adultos en los países occidentales y permanece como una enfermedad incurable. A pesar de la información proporcionada por los estudios de asociación de genoma completo (GWAS), el componente genético subyacente a la LLC no se ha descifrado por completo y quedan por descubrir múltiples marcadores de susceptibilidad. La expresión de genes relacionados con la autofagia se ha asociado con la presencia de cáncer (1,2) y se ha observado que esta vía influye sobre la respuesta inmune frente a tumores a múltiples niveles, incluyendo señales para activar la fagocitosis de las células tumorales, la presentación de antígenos en MHC de clase I y II (3,4) y la activación, desarrollo y mantenimiento de las células T y B (5).

Objetivos: Teniendo en cuenta estos antecedentes, investigamos si 31 variantes genéticas en genes relacionados con la autofagia podrían influir en el riesgo de desarrollar LLC en una población de 1285 casos de CLL y 1386 sanos reclutados a través del consorcio CRuCIAL (Consortium for Research in Chronic lymphocytLeukemia). Tras el análisis de equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE), se realizó un análisis de regresión logística ajustado por edad, género y país de origen y se estableció el valor de significación estadística en 0.00053 (0.05/31SNPs/3 modelos de herencia). La caracterización funcional de los marcadores más interesantes se realizó en la población del Human Functional Genomic Project (n=530) donde se correlacionaron los SNPs seleccionados con niveles de citoquinas tras la estimulación in vitro de PBMCs con LPS, PHA, Pam3Cys, CpG y B. burgdorferi y E. coli. Además, correlacionamos los marcadores genéticos con valores absolutos de 91 poblaciones de células inmunes de sangre periférica, 103 proteínas séricas inflamatorias, 7 hormonas esteroideas y el flujo de autofagia medido por western blot.

Resultados: Todos los SNPs seleccionados estaban en HWE. El análisis de regresión logística mostró que los polimorfismos KLHDC7Brs140522, TP63rs75715827, NAMPTrs62481378, ATG5rs12527992, BIRC6rs12992095 se asociaban con el riesgo a desarrollar LLC ($P < 0.05$). La asociación más fuerte se encontró para el SNP KLHDC7Brs140522 que permanecía significativa tras la corrección por múltiples comparaciones. Cada copia del alelo KLHDC7Brs140522A aumentaba el riesgo de LLC en un 25% (OR = 1.25, $P = 0.0001$) mientras que cada copia de los alelos TP63rs75715827C y NAMPTrs62481378A aumentaba el riesgo de la enfermedad en un 41 y 36%, respectivamente (OR=1.41, $P = 0.0034$ y OR=1.36; $P = 0.0044$). Los datos funcionales nos permitieron descartar que el efecto biológico de estos marcadores esté mediado por la modulación de los niveles de citoquinas, proteínas séricas, hormonas esteroideas o poblaciones celulares del sistema inmune. Los análisis del flujo de autofagia están todavía en desarrollo.

Conclusión: Este estudio sugiere que los genes KLHDC7B, TP63 y NAMPT están implicados en determinar el riesgo a desarrollar LLC y señala un efecto modesto de genes como ATG5 and BIRC6. Estudios adicionales serán necesarios para esclarecer el papel funcional de dichos marcadores.

Bibliografía

- [1] Maiuri et al. Cell Death Differ, 2009;
- [2] Tsuchihara et al. Cancer Lett 2009;
- [3] Jia et al. J Immunol 2011;
- [4] Nimmerjahn et al. Eur J Immunol 2003;
- [5] Arsov et al. J Immunol, 2011.

Síndromes Mielodisplásicos

CO-097

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR Y CITOGENÉTICA DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS A PARTIR DE ADN CIRCULANTE

García-Gisbert Nieves¹, Merchán Brayan², García-Ávila Sara², Salido Marta³, Fernández-Rodríguez Concepción⁴, Fernández-Ibarrondo Liemi¹, Camacho Laura⁴, Gibert Joan, Lafuente Marta¹, Longarón Raquel⁴, Espinet Blanca³, Andrade-Campos Marcio, Arenillas Leonor³, Calvo Xavier³, Besses Carles, Salar Antonio², Bellosillo Beatriz⁴

¹Grupo de Investigación Clínica Aplicada en Neoplasias Hematológicas, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona; ²Universidad Pompeu Fabra, Barcelona; ³Departamento de Hematología, Hospital del Mar, Barcelona; ⁴Grupo de Investigación Traslacional en Neoplasias Hematológicas, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona; ⁵Departamento de Patología, Hospital del Mar, Barcelona

Introducción: Los estudios moleculares y citogenéticos son esenciales para establecer el correcto diagnóstico, pronóstico y manejo de pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD). El análisis del ADN circulante (cfDNA) se ha descrito como una técnica útil para detectar anomalías moleculares en SMD, pero hay información limitada sobre la detección de alteraciones citogenéticas.

Objetivo: Analizar las anomalías moleculares y citogenéticas del cfDNA mediante *next generation sequencing* (NGS) en pacientes con SMD.

Pacientes y métodos: Se recogieron muestras de médula ósea (MO) y sangre periférica (SP) de 68 pacientes con SMD, de nuevo diagnóstico o sin tratamiento previo (Tabla 1) y muestras de SP de 21 controles. Se secuenciaron en paralelo muestras de MO y cfDNA utilizando un panel de 48 genes asociados a neoplasias mieloides (QIAsseq Custom DNA Panels, Qiagen), que incluye las regiones cromosómicas más frecuentemente alteradas en SMD. 19/68 (27.9%) casos presentaban alteraciones citogenéticas al diagnóstico, dos de ellos con alteraciones poco frecuentes en SMD, no cubiertas por el panel (+14, 9q-). Seis casos presentan pérdida del cromosoma Y como única alteración, no cubierta por el panel de NGS. Las alteraciones en el número de copias se confirmaron por microarrays genómicos (CMA) (CytoScan 750K/OncoScan, ThermoFisher).

Tabla 1. Pacientes con SMD incluidos en el estudio.

Subtipo SMD	Pacientes (n=68)
SMD-DU	1
SMD-DM	36
SMD-SA-DU	4
SMD-SA-DM	16
SMD-del(5q)	2
SMD-EB-1	5
SMD-EB-2	2
SMD-inclasificable	2

(SMD-DU: SMD con displasia unilínea, SMD-DM: SMD

con displasia multilínea, SA: sideroblastos en anillo,

SMD-EB: SMD con exceso de blastos)

Resultados: La cantidad de cfDNA total obtenida fue superior en los pacientes con SMD (mediana 58,7 ng/ml) que en el grupo control (mediana: 32,4 ng/ml) ($P < 0,022$). La secuenciación de MO y cfDNA mostró un perfil mutacional similar (185/199 mutaciones, concordancia 93,0%). Los genes más frecuentemente mutados fueron *TET2*(44,1%), *SF3B1*(36,8%), *ASXL1*(20,6%), *SRSF2*(16,2%), *DNMT3A*(20,6%),

ZRSR2(13,2%) y *U2AF1*(13,2%). Se observó una excelente correlación en las frecuencias alélicas (VAF) obtenidas en cfDNA y en MO ($r_s=0,795$, $P < 0,001$). La VAF de las mutaciones en *SF3B1* fue significativamente superior en cfDNA que en MO ($P=0,025$). Se detectaron alteraciones citogenéticas mediante NGS en 9/68 SMD, tanto en MO como en cfDNA. 8/11 (73%) casos con cariotipo alterado fueron detectables mediante NGS. Los 3 casos no detectados (dos casos con +8 y un caso con 5q-) presentaban un cariotipo alterado en pocas metafases, y tampoco fueron detectables por CMA. En un paciente sin metafases en el cariotipo, se detectó la alteración 20q- mediante NGS, y se confirmó por CMA. Los resultados obtenidos mediante NGS y CMA fueron concordantes, aunque la sensibilidad del cariotipo o FISH fue superior. Todas las alteraciones citogenéticas detectadas por NGS en MO también se detectaron en cfDNA (concordancia de 100%).

Conclusiones: El análisis de cfDNA permite caracterizar las alteraciones moleculares en pacientes con SMD. Las alteraciones citogenéticas fueron detectables en la mayoría de los casos por NGS tanto en MO como en cfDNA, aunque con una sensibilidad menor que por cariotipo/FISH.

Agradecimientos: ISCIII, PI16/0153, PI19/0005, 2017SGR205, PT20/00023 y Xarxa de Banc de Tumors de Catalunya.

CO-098

CARACTERIZACIÓN DE ALTERACIONES TRANSCRIPCIONALES EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO CON DELECCIÓN 5Q

Berastegui Nerea¹, Ainciburu Marina¹, Alfonso Ana², Vilas-Zornoza Amaia¹, San Martín, Patxi¹, Lamo de Espinosa Jose³, San Julián Mikel³, Díaz-Mazquiarán Aintzane³, Acha Pamela⁴, Jimenez Tamara⁵, López Felix⁵, Molero Antonieta⁶, Montoro Maria Julia⁶, Hernáez Mikel⁷, Díez-Campelo María⁵, Valcarcel David⁶, Solé Francesc⁴, Ezponda Teresa¹, Prósper Felipe⁸

¹Area de Oncología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, IDISNA, Pamplona, Spain; ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, CIBERONC.; ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, CIBERONC./ Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain; ⁴Area de Oncología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, IDISNA, Pamplona, Spain/Programa de Biología Computacional, CIMA Universidad de Navarra, España; ⁵MDS Research Group, Josep Josep Carreras Leukaemia Research Institut, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁶Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca; ⁷Departamento de Hematología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; ⁸Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, CIBERONC/Programa de Biología Computacional, CIMA Universidad de Navarra, España; ⁸Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, CIBERONC / Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

Introducción: los síndromes mielodisplásicos (SMD) se caracterizan por una diferenciación ineficiente, causada por alteraciones en los primeros pasos de la hematopoyesis, a nivel de célula madre hematopoyética (HSC) o progenitor mielóide temprano. Entre los SMD, aquellos con delección 5q aislada (SMD del(5q)) representan el 10-15% de los pacientes y se caracterizan por anemia, trombocitemia, presencia de megacariocitos monolobulados y bajo riesgo de progresión a LMA. Trabajos previos basados en el estudio de células CD34+ han comenzado con la identificación de genes y vías que pueden estar implicados en el fenotipo de SMD del(5q). Sin embargo, el conocimiento de su patogénesis molecular sigue siendo incompleto. En este trabajo, nos planteamos llevar a cabo un análisis transcripcional más profundo con el fin de identificar, en diferentes subpoblaciones de células progenitoras de pacientes con SMD del(5q), genes y vías relevantes para el desarrollo de esta enfermedad.

Métodos: las HSCs, progenitores mieloides comunes (CMPs) y de eritrocito-megacariocito (MEPs) se aislaron mediante FACS a partir de 6 pacientes con SMD del(5q), 11 pacientes de SMD de bajo riesgo según IPSS-R que presentaban anemia y cariotipo normal, así como 12 de donantes sanos de edad avanzada. Ningún paciente recibió tratamiento previo a la extracción de la muestra. Los perfiles transcripcionales de las células se determinaron mediante MARSeq y los análisis se llevaron a cabo en el entorno estadístico R/Bioconductor.

Resultados: un análisis de componente principal para cada tipo celular analizado, mostró cómo las muestras de pacientes con SMD (del(5q) o sin del(5q)) tendían a agrupar separadas de los donantes sanos,

indicando mayores diferencias transcripcionales entre células sanas y de SMD, que entre ambos tipos de SMD. En línea con estos resultados, los SMD del(5q) y sin del(5q) compartían un grupo de genes diferencialmente expresados (DEG) con respecto a los donantes sanos; sin embargo, la mayoría de las lesiones eran específicas de cada subtipo de enfermedad, sugiriendo la existencia de un patrón de expresión específico del los SMD del(5q). En estos pacientes se encontraron un gran número de DEG con respecto a los donantes sanos (HSCs: 1.598, CMPs: 1.930, MEPs: 806), la mayoría de ellos mostrando una pérdida de expresión en los pacientes, incluyendo genes codificados en la región de 5q comúnmente delecionada en esta enfermedad, como *RPS14*, *EGR1*, *NR3C1* o *ANXA6*. Aunque algunos genes se encontraban desregulados en dos o tres de los subtipos celulares en estudio, la mayoría, mostraban alteraciones exclusivas en sólo uno de ellos. Curiosamente, estudios de ontología funcional mostraron como los procesos desregulados en los tres tipos celulares eran muy semejantes. Los genes reprimidos en SMD del(5q) estaban enriquecidos en procesamiento de RNA ribosomal, ensamblaje de ribosomas, regulación de la traducción mitocondrial y en chaperonas de hemoglobinas, sugiriendo una traducción deficiente, previamente descrita para este subtipo de SMD, y una biosíntesis del grupo hemo aberrante en estos pacientes. Los genes sobreexpresados se relacionaban principalmente con procesos de *splicing*, y de transporte y estabilidad del RNA, sugiriendo que, tal y como ocurre en otros casos de SMD, los pacientes con del(5q) podrían tener una alteración del procesamiento del RNA asociada a una eritropoyesis ineficiente.

Conclusiones: el estudio de subpoblaciones de células madre y progenitoras tempranas pone de manifiesto alteraciones de expresión hasta el momento desconocidas que podrían tener una implicación en el fenotipo de pacientes con del(5q).

Financiación: Instituto de Salud Carlos III co-financiado por FEDER (PI17/00701, PI20/01308).

Conflictos de interés: No hay conflictos de interés.

CO-099

LA CONCURRENCIA DE MUTACIONES EN LAS VÍAS DEL SPLICING Y DE LAS COHESINAS SE ASOCIA CON UN PEOR PROGNÓSTICO EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Martín-Izquierdo M¹, Díez-Campelo M², Sánchez-Real J³, Hernández-Sánchez A², Hernández-Sánchez JM¹, Janusz K⁴, López-Cadenas F², Tormo M⁵, Megido M⁶, Olivier C⁷, Madinaveitia-Ochoa A⁸, Dávila J⁹, Santos-Mínguez S¹, Miguel-García C¹, Gutiérrez V², Corral F², Benito R¹, Hernández-Rivas JM¹, Ramos F², Abáigar M³

¹Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, Centro de Investigación del Cáncer-Universidad de Salamanca (IBMCC, USAL-CSIC), Genética Molecular en Oncohematología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL); ²Hematología, Hospital Universitario de Salamanca; ³Hematología, Hospital Universitario de León; ⁴Biología Celular en Hematología, Instituto Maimonides de Investigación Biomédica de Córdoba; ⁵Hematología, Hospital Clínico de Valencia, Instituto de Investigación INCLIVA, Valencia; ⁶Hematología, Hospital del Bierzo, Ponferrada; ⁷Hematología, Hospital General de Segovia; ⁸Hematología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; ⁹Hematología, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila

Introducción: Gracias a la secuenciación masiva, se ha avanzado mucho en la caracterización molecular de los síndromes mielodisplásicos (SMD), identificando que el 90% de los pacientes tiene al menos una mutación y que, aproximadamente, el 40% tiene 2 o 3 alteraciones. Sin embargo, los estudios que analizan la concurrencia de mutaciones y su relevancia clínica actualmente son escasos.

Objetivos: Identificar concurrencias de mutaciones en pacientes con SMD mediante análisis de secuenciación masiva y analizar su relación con las características clínicas para determinar el valor clínico y pronóstico de dichas concurrencias.

Pacientes y métodos: Se han analizado un total de 418 muestras de pacientes con SMD por secuenciación masiva mediante la estrategia de captura de secuencia con un panel personalizado de 117 genes mieloides. Además, se ha realizado un análisis integrativo de vías y genes con el fin de identificar concurrencias de mutaciones.

Resultados: La mediana de edad fue de 75 años (rango 29.4-92.2), con un 58.9% de varones. Los diagnósticos OMS 2017 más frecuentes fueron SMD-DM (28%), SMD-SA-DM (18%), SMD-EB-2 (16%) y

SMD-EB-1 (15%). En cuanto al IPSS-R, la mayoría de los pacientes pertenecían a las categorías de riesgo muy bajo (27%) y bajo (44%), mientras que el 15%, 8% y 6% eran de riesgo intermedio, alto o muy alto, respectivamente. La mediana de seguimiento fue de 2,3 años (rango 0,01-15,6), periodo en el que fallecieron el 49% de los pacientes y el 29% progresó a leucemia aguda mieloblástica (LAM). El estudio de secuenciación junto con el análisis integrativo de vías de señalización identificó una fuerte asociación entre las mutaciones en los genes de las cohesinas y genes implicados en el *splicing* ($p < 0,0001$) y, principalmente, con el gen *SRSF2* ($p < 0,0001$). En concreto, se identificaron un total de 38 pacientes (38/418, 9,1%) que presentaban concurrencia de mutaciones en estas vías. Con el fin de caracterizar clínica y biológicamente los pacientes con la concurrencia de mutaciones cohesinas-*splicing*, estudiamos la asociación de estas mutaciones con las características clínicas de los pacientes. Se observó una mayor frecuencia de la concurrencia cohesinas-*splicing* en pacientes de subtipos con exceso de blastos ($p = 0,045$), detectándose en un 16,4% de los SMD-EB-1 y en un 16,4% de los SMD-EB-2. Además, la concurrencia cohesinas-*splicing* se asoció con un mayor porcentaje de blastos en médula ósea (4,0% vs 1,4%, $p = 0,008$). Respecto al impacto clínico, los pacientes que presentaron la concurrencia cohesinas-*SRSF2* presentaron una menor supervivencia global que los pacientes que tenían mutaciones solo en una de estas vías (dobles mutantes vs *SRSF2*^{MUT} vs cohesinas^{MUT}: 18,3 vs 45,1 vs 40,1 meses, $p = 0,031$). Del mismo, los enfermos con doble mutación presentaron un menor tiempo hasta la progresión a LAM que los pacientes con solo mutación en *SRSF2*, pero similar a los pacientes con solo mutación en las cohesinas (14,5 vs 56,6 vs 18,6 meses, respectivamente, $p < 0,0001$) (Figura 1).

Conclusiones: La concurrencia de mutaciones en las vías del *splicing*, principalmente *SRSF2*, y de las cohesinas es frecuente (9,1%) en los SMD. Además, se asocia con la presencia de un exceso de blastos en la médula ósea y con una menor supervivencia global y un menor tiempo hasta la progresión a LAM.

Financiación: JCyL-EDU/556/2019(MMI);PI17/01741;PI20/00970.

Conflicto de intereses: NO.

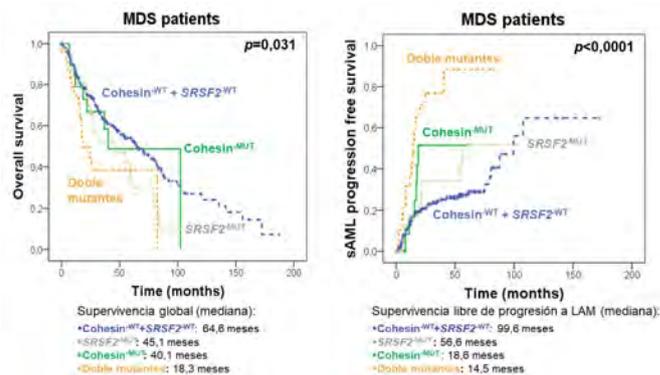


Figura 1. Curvas para la supervivencia global y supervivencia libre de progresión a LAM en pacientes con SMD en función de la presencia o no de mutaciones en los genes del *splicing* y de las cohesinas.

CO-100

CARACTERIZACIÓN DE LAS ALTERACIONES TRANSCRIPCIONALES Y DE VÍAS REGULATORIAS GÉNICAS ASOCIADAS A LA DIFERENCIACIÓN MIELOIDE ABERRANTE EN LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Díaz-Mazkarian Aintzane¹, De la Fuente Jesús², Serrano Guillermo, Berastegui Nerea³, Ainciburu Marina³, Alfonso Ana⁴, Vilas-Zornoza Amaia³, San Martín Patxi³, Lamo de Espinosa Jose, San Julián Mikel, Acha Pamela⁵, Solé Francesc⁵, Jimenez Tamara⁶, López Félix⁶, Díez-Campelo María⁶, Montoro Julia⁷, Molero Antonieta⁷, Valcarcel David⁷, Ezponza Teresa³, Hernaez Mikel⁸, Prósper Felipe⁹

¹CIMA Universidad de Navarra / IdiSNa; ²TECNUN Universidad de Navarra; ³CIMA Universidad de Navarra / IdiSNa / CIBERONC; ⁴Clínica Universidad de Navarra / CIBERONC; ⁵Instituto de Investigación contra la

Leucemia Josep Carreras, Universidad Autónoma de Barcelona; ⁶Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL; ⁷Hospital Universitario Vall d'Hebron; ⁸CIMA Universidad de Navarra / IdiSNA / CIBERONC / Universidad de Illinois; ⁹Clínica Universidad de Navarra / IdiSNA / CIBERONC

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de neoplasias hematológicas caracterizadas por presentar hematopoyesis ineficaz debida a la maduración y diferenciación defectuosa de las células madre hematopoyéticas (HSCs) y otros progenitores mieloides tempranos. Hasta el momento actual, los estudios moleculares de los SMD se han centrado principalmente en las alteraciones genómicas, pero dichas lesiones no consiguen explicar de forma completa el desarrollo de esta enfermedad. Con el fin de determinar los factores implicados en la diferenciación anormal de las HSC en los SMDs, hemos comparado las alteraciones transcripcionales que ocurren a lo largo de dos trayectorias de diferenciación mieloide: la que da lugar a monocitos y granulocitos (HSC→CMP→GMP), y la que da lugar a megacariocitos y eritrocitos (HSC→CMP→MEP).

Metodología: Las HSCs y células progenitoras tempranas (CMPs, GMPs, MEPs) se aislaron mediante FACS a partir de un grupo de donantes de edad avanzada (mediana de 70 años, n=12) y de pacientes con SMD no tratados (n=32). Los perfiles transcripcionales de las células se determinaron mediante RNA-Seq. Inicialmente, se determinaron los genes diferencialmente expresados entre células normales y células con SMD mediante el método DESeq2. En segundo lugar, se identificaron genes con una dinámica de expresión alterada durante el proceso de diferenciación en los SMD mediante un análisis estadístico novedoso que denominamos análisis de disrupciones. Finalmente, con el objetivo de identificar las redes reguladoras de genes (GRN) mecanísticamente alteradas en células de SMD, se utilizó el algoritmo TraRe desarrollado por nuestro grupo.

Resultados: Los estudios de expresión diferencial mostraron 1.299 y 1.536 genes diferencialmente expresados para las trayectorias de diferenciación a GMP y a MEP respectivamente, de los cuales 18 y 13 eran comunes entre los 3 tipos celulares, indicando que estos genes estaban alterados durante todo el proceso de diferenciación. Además, se identificaron 817 genes diferencialmente expresados compartidos por ambas trayectorias, lo que indicaba alteraciones comunes en la diferenciación a ambos linajes. Los análisis de disrupciones mostraron 587 y 840 genes con una dinámica alterada en células de SMD respecto a células sanas a lo largo de la diferenciación a GMP o MEP. La gran mayoría de estos genes presentaban una disrupción global positiva o negativa, es decir, una expresión en cada paso de la diferenciación progresivamente menor o mayor que lo esperado. El análisis funcional sugirió que estos genes participan en procesos biológicos de gran relevancia para la diferenciación mieloide y la función de células inmunes maduras, como: 1) la activación de neutrófilos, granulocitos y leucocitos; 2) la respuesta a citoquinas; 3) la respuesta del sistema inmune; 4) la hemopoyesis; o 5) la migración y adhesión celular. Los estudios de GRNs permitieron la identificación de factores de transcripción que presentaban una actividad alterada y que podrían ser claves para en el comportamiento de las células de SMD.

Conclusiones: Este trabajo ofrece una nueva aproximación en el estudio de la patogénesis molecular de los SMD, y pone de manifiesto alteraciones transcripcionales y de GRNs a lo largo de la diferenciación mieloide previamente no descritas. Dichas lesiones podrían ser claves para entender la hematopoyesis ineficaz de estos pacientes y podrían representar potenciales dianas terapéuticas para los mismos.

Financiación: Instituto de Salud Carlos III co-financiado por FEDER (PI17/00701, PI20/01308).

Conflictos de interés: No hay conflicto de intereses.

CO-101

DISCREPANCIAS EN EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD) Y LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) SEGÚN LA OMS 2016 ES REPRODUCIBLE EL LÍMITE DE 20% DE BLASTOS?

Font Patricia¹, Loscertales Javier², Muñoz Novas Carolina³, Lopez Rubio Montserrat⁴, Bermejo Alfredo⁵, Ricard Pilar⁶, Seri Cristina⁷, Soto Carlos⁸, Garcia Alonso Luis⁹, Piris Villaespesa Miguel¹⁰, Perez Segura Gloria¹¹, Ballesteros Monica¹, Benavente Celina¹², Gomez Rojas Sandra¹³, Garcia Herce Cristina², Castilla Lucia¹⁴, Cedena Teresa¹¹, Ortuzar Ariana¹, Jimenez Chillón Carlos¹⁰, Bellón Jose Maria¹⁵, Villarubia

Jesús¹⁰, Diez Martín Jose Luis¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón; ²Hospital Universitario De La Princesa; ³Hospital Universitario Infanta Leonor; ⁴Hospital Universitario Príncipe De Asturias; ⁵Hospital Universitario De Fuenlabrada; ⁶Hospital Universitario Fundación Alcorcón; ⁷Hospital Central De La Defensa Gomez Ulla; ⁸Fundación Jimenez Diaz; ⁹Hospital Universitario De Getafe; ¹⁰Hospital Universitario Ramon Y Cajal; ¹¹Hospital Universitario 12 De Octubre; ¹²Hospital Clínico San Carlos; ¹³Hospital Universitario Doce De Octubre; ¹⁴Hospital Universitario Príncipe De Asturias; ¹⁵Fundación De INVESTIGACION GREGORIO MARAÑÓN

Introducción: La frontera entre SMD y LMA es aún tema de debate. La OMS 2016 redujo el umbral de la FAB, de 30% a 20% de blastos medulares (BM), porque los pacientes con LMA oligoblásticas mostraban similares respuestas a quimioterapia intensiva. El mejor conocimiento de la biología de ambas enfermedades demuestra que en muchos casos las LMA y los SMD de alto riesgo (AR) comparten perfil genético, como ocurre con las LMA con cambios relacionados con mielodisplasia (CRM). En la actualidad existen nuevos tratamientos menos tóxicos, adecuados para pacientes con SMD-AR y LMA, especialmente mayores. El criterio de 20% BM es subjetivo y rígido, pero sigue usándose en ensayos clínicos y vida real para discriminar artificialmente a pacientes que podrían manifestar el espectro de la misma entidad biológica. El tratamiento de los pacientes con SMD o LMA se basa ampliamente en esta distinción arbitraria. Nuestro grupo tiene amplia experiencia en el estudio de la disparidad del diagnóstico de SMD según la OMS. El objetivo del estudio actual fue evaluar la concordancia del diagnóstico morfológico entre SMD con exceso de blastos tipo 2 (EB-2) y LMA, para el umbral de 20% BM.

Métodos: Se examinaron 120 extensiones medulares de pacientes previamente diagnosticados por la OMS 2016 de SMD-EB2, LMA o neoplasias mieloides relacionadas con tratamiento (NMRT), con BM < 40%, leucocitos <25x10⁹/L y <20% de blastos en sangre periférica (SP). Era necesario disponer de cariotipo y/o FISH para los SMD y el diagnóstico de LMA debía seguir las recomendaciones de la ELN 2017 en cuanto a inmunofenotipo, citogenética y biología molecular. El estudio de mutaciones por técnicas de secuenciación masiva (NGS) era recomendable pero no imprescindible. La proporción de muestras por categoría quedó a criterio del investigador. Las muestras procedían de 12 centros y se evaluaron por 12 citólogos expertos. Cada uno revisó 20 muestras y cada muestra fue revisada por dos citólogos independientes. El 2º observador evaluó las muestras de forma ciega para todos los datos de laboratorio, excepto los recuentos en sp. La concordancia entre investigadores se evaluó con el índice Kappa Cohen.

Resultados: Fueron evaluables por el 2º observador 116/120 muestras: 55 SMD EB2, 44 LMA CRM, 8 NMRT, 4 LMA NOS, 2 LMA NPM1+, 2 LMA RUNX1-RUNX1T1, 1 LMA BCR-ABL1. 79 casos disponían de NGS. Se hallaron discrepancias según la OMS 2016 en 34/116 casos (29.3%). 14 SMD-EB2 (1 NPM1+) se clasificaron como LMA-CRM por el 2º observador; 16 LMA como SMD-EB2, 3 SMD EB-2 como EB1 y un caso con LMA como SMD-EB1. El perfil genético y/o molecular de los casos discrepantes fue heterogéneo. Para el umbral de 20% BM, las discrepancias fueron 31/116 (26.7%, I Kappa 0.46, concordancia moderada). La concordancia entre los casos con SMD-EB2 y LMA CRM fue moderada-débil (I Kappa 0.42, discrepancias en 28/98 casos, 28.6%)

Conclusión: En nuestra experiencia, el umbral del 20% BM no permitió una buena separación entre los pacientes con SMD y LMA, con concordancia casi débil para las LMA CRM. Una inadecuada clasificación tiene implicaciones cruciales en el manejo de estos pacientes. Es necesario incorporar factores genéticos y moleculares al diagnóstico morfológico para mejorar la definición de ambas entidades.

Financiación: Estudio Promovido y Financiado por la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (Grupo Madrileño De Smd, Club Citológico). Agradecimientos: Ángel Cedillo, Secretaría Técnica Amhh.

CO-102

IMPACTO CLÍNICO DE LAS MUTACIONES EN TP53 EN SMD EN ADULTOS JÓVENES SEGÚN SU ESTADO ALÉLICO

Gámez Irene¹, Chen Liang Tzu Hua¹, Carrillo Tornel Salvador¹, Liquori Alessandro², Santiago Balsera Marta², Cifuentes Rosa¹, Ibáñez Mariam², Senent Leonor², Ortuño Francisco José¹, Such Esperanza², Cervera Jose²,

Teruel-Montoya Raúl¹, Sanz Guillermo², Jerez Andrés¹

¹Hospital Morales Meseguer, Murcia; ²Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

Introducción: Al igual que en la mayoría de las neoplasias, el gen de la proteína supresora de tumores p53 (TP53) se encuentra mutado con frecuencia en los síndromes mielodisplásicos (SMD). Estas mutaciones se asocian con un peor pronóstico, rápida transformación a leucemia mieloide aguda mieloide, mayor resistencia al tratamiento y menor supervivencia. Recientemente, el estado mutacional bialélico o monoalélico de las lesiones adquiridas en TP53 ha sido relacionado con cursos clínicos distintos.

Métodos: Incluidos 102 pacientes con diagnóstico de novo de SMD entre 16-60 años, sin disfunción orgánica previa; 73 en el Hospital Morales Meseguer y 29 del Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Exoma completo secuenciado mediante HiSeq4000-NovaSeq6000-Illumina en muestras pareadas tumor-germinal. Profundidad media 100x, 150 millones de lecturas por muestra y calidad Q30a>95%. Análisis de las variantes mediante pipeline propio: eliminando intrónicas, sinónimas y aquellas con frecuencia en la población >1%. Las variantes adquiridas detectadas y las deleciones por FISH y/o citogenética convencional por paciente, nos llevaron a considerar: una lesión, estado monoalélico; más de una lesión, estado bialélico.

Resultados: Entre los 102 pacientes con SMD analizados mediante exoma, 14 presentaban alguna alteración adquirida (mutación y/o deleción) en TP53 y, entre ellos, 5 presentaban más de una alteración, considerándolos casos bialélicos (38%). La edad de nuestra cohorte es más joven que la de otros estudios similares, con una mediana de 49 años (16-60), frente a 71 años (63-78) en el estudio pivotal de Bernard et al. Demostramos que las mutaciones en TP53 se relacionan directamente con un mayor recuento de leucocitos, citogenética anormal y la categoría de riesgo muy alto del Índice Pronóstico Internacional Revisado (IPSS-R). El estado mutacional bialélico de TP53 es un factor pronóstico independiente del IPSS-R en cuanto a la supervivencia en el análisis multivariante, con un riesgo relativo de 3,04 (IC 1,07-8,64; p 0,037).

Conclusión: A pesar de una frecuencia menor de alteraciones bialélicas en TP53 en nuestra cohorte de SMD en adultos jóvenes, considerar el estado alélico de las lesiones en TP53 se muestra también fundamental en la predicción del curso evolutivo en esta cohorte, independientemente de los datos clínicos y analíticos que conforman los actuales índices pronósticos.

CO-103

ESTUDIO DE LA ARQUITECTURA CLONAL DE 29 LEUCEMIAS MIELOIDE AGUDA SECUNDARIAS A SMD O SMD/NMP MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA

Atance Mireia¹, Perlado Sara¹, Carralero Carmen¹, Soto Carlos¹, Corti M^aJose¹, Blas Carlos¹, Alonso-Domínguez Juan Manuel¹, Mata Raquel¹, Castaño Tamara¹, Serrano Juana¹, Perez M^aangeles¹, Arquero Teresa¹, López-Lorenzo Jose Luis¹, Velasco Alberto², Naya Daniel³, Martos Rafael⁴, Llamas Pilar¹, Salgado Rocío¹

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; ²Hospital Universitario Rey Juan Carlos; ³Hospital Universitario Infanta Elena; ⁴Hospital Universitario General de Villalba

Introducción: El estudio de la evolución clonal de neoplasias ha permitido la detección de clones que adquieren nuevas mutaciones responsables de la progresión de la enfermedad, de la resistencia al tratamiento, así como de variantes que puedan ser diana de terapias dirigidas. El objetivo del estudio fue determinar la arquitectura clonal de pacientes afectados de leucemia mieloide aguda secundaria (LMAsec) a un síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y conocer su implicación clínica y biológica.

Pacientes y Métodos: Se han estudiado 65 muestras de médula ósea de 29 pacientes que evolucionaron a LMAsec (n=23 SMD, n=5 LMMC, n=1 SMD/NMP). El 72,4% (21/29) habían recibido tratamiento antes de la transformación a LMA: ocho pacientes con Eritropoyetina (8/21, 38%), dos con Hidroxiurea (2/21, 9,5%) uno con Lenalidomida (1/21, 4,7%) y once de ellos con terapia hipometilante (5-Azacitidina) (11/21, 52,4%). Se han analizado 39 genes relacionados con neoplasia mieloide mediante un panel customizado de secuenciación masiva (ThermoFisher, Life Technologies) en 21 muestras (11 pacientes) y en otras 46 muestras (23 pacientes) con un panel comercial de 30 genes (Myeloid

Sophia, Sophia Genetics). De todos los pacientes se recogieron los datos clínico-biológicos para su posterior análisis.

Resultados: En 27/29 pacientes (93,1%) se detectó, al menos, una mutación en la muestra de inicio con una media de 3 mutaciones (0-7), siendo los genes más mutados TET2 (19,7%), ASXL1 (11,6%), RUNX1 (10,5%). Se detectó la adquisición de nuevas mutaciones en un 75,9% de los casos analizados (22/29) siendo mayoritarias las que afectan a los genes de la vía RAS (KRAS, NRAS, PTPN11 y KIT) en un 50% (11/22) junto con IDH1/2 y RUNX1 (ambos 4/22, 18,2%). En total, 72,4% pacientes (21/29) presentaron variantes patogénicas en genes de la familia RAS e IDH1/2 al diagnóstico o en la transformación leucémica. De los 22 pacientes que han resultado exitus (75,9%), 20 de ellos habían adquirido nuevas mutaciones en la transformación leucémica (90,9%) y tan sólo 6 pacientes fallecidos (26,1%) no presentaban alteraciones en los genes de la familia RAS o IDH1/2. La asociación con el resto de variables clínico-biológicas se encuentra actualmente en proceso.

Conclusiones: La aparición de nuevas mutaciones durante la evolución de neoplasias mieloides es un evento frecuente apareciendo en un 75,9% de los casos de nuestra serie. Los genes más alterados en las muestras al inicio del estudio son: TET2, ASXL1 y RUNX1. A excepción de TET2, principal gen de la vía de metilación del ADN, ASXL1 y RUNX1 se observan en estadios avanzados de la enfermedad. Los genes más mutados en la transformación, tanto en pacientes tratados como en no tratados fueron los genes de la vía RAS e IDH1/2. Tal y como se describe en la literatura, estos datos sugieren que la presencia de mutaciones en estos genes se asocian con clones más agresivos y a una peor supervivencia libre de transformación a LMA. Su detección podría permitir a los pacientes beneficiarse de tratamientos dirigidos con inhibidores de MEK y de IDH1/2.

CO-104

LOS EVENTOS INFECCIOSOS DURANTE EL TRATAMIENTO CON AGENTES HIPOMETILANTES REDUCEN LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO Y EMPEORAN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LOS PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE ALTO RIESGO Y LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA: ANÁLISIS FINAL

Vilorio Marques Laura¹, Mora Elvira², Gutiérrez Lorena³, Rey Bua Beatriz⁴, Jiménez Lorenzo Maria Jose⁵, Vara Pampliega Miriam⁶, Molero Antonieta⁷, Calabuig Marisa⁸, Aparicio Pérez Clara⁹, Chen-Liang Tzu-Hua¹⁰, Cedená María Teresa¹¹, Díaz Santa Johana Alejandra¹², Hernández Francisca¹³, Díez Angulo Rosana¹⁴, Padilla Conejo Irene¹⁵, Díaz Varela Nicolás¹⁶, Urrutia Andoni¹⁷, Gómez Nuñez Marta¹⁸, Muñoz Carolina¹⁹, Pérez Saenz M Ángeles²⁰, Escolano Cristian²¹, Gil Pérez Ángela²², Lerma Verdejo Ana²³, Aguilar Carlos²⁴, Asensi Pedro², Díez Campelo María⁴, Xicoy Blanca⁵, Valcárcel David⁷, Benlloch Luis²⁵, Bernal Teresa²⁶

¹Instituto de Investigación del Principado de Asturias (ISPA); ²Hospital Universitario La Fe, Valencia; ³Hospital Universitario de Canarias; ⁴Hospital Universitario de Salamanca; ⁵Institut Català de Oncologia; ⁶Hospital Universitario Cruces; ⁷Hospital Universitari Vall d'Hebron; ⁸Hospital Clínico Universitario de Valencia; ⁹Hospital Universitario Reina Sofía Córdoba; ¹⁰Hospital Universitario Morales Meseguer; ¹¹Hospital Universitario Doce de Octubre; ¹²Institut Català de Oncologia Girona; ¹³Hospital Universitario Virgen de las Nieves; ¹⁴Hospital Universitario Miguel Servet; ¹⁵Complejo Asistencial Universitario de León; ¹⁶Hospital Universitario Santiago de Comp; ¹⁷Clinica Universitaria de Navarrs; ¹⁸Hospital Universitario Parc Tauli; ¹⁹Hospital Infanta Leonor; ²⁰Fundación Jiménez Díaz; ²¹Hospital Universitario de Getafe; ²²Hospital Universitario Guadalajara; ²³Hospital Nuestra Señora del Prado; ²⁴Hospital General Santa Bárbara de Soria; ²⁵Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos; ²⁶Hospital Universitario Central de Asturias

Introducción y objetivos: Los agentes hipometilantes (AHM) son considerados fármacos poco tóxicos en términos de riesgo infeccioso. El impacto de los eventos infecciosos (EI) sobre el cumplimiento terapéutico y la supervivencia global de los pacientes no está adecuadamente descrito.

Población: Se incluyeron neoplasias mieloides que cumplían criterios de tratamiento con HMA y fueron tratados con éstos en primera línea: Síndromes Mielodisplásicos (SMD) de alto riesgo, Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC) con >10% blastos en MO y Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA).

Análisis estadístico: Los datos se presentan como mediana y rango

intercuartílico (RIC). La incidencia acumulada de infección (IAI) se calculó con la muerte como evento competitivo. Los factores predictivos de infección se analizaron con un modelo multivariante de Cox de riesgos proporcionales. Las diferencias en SG en función de los EI se analizaron mediante una regresión de Cox con la infección como covariable tiempo-dependiente.

Resultados: Se incluyeron 412 pacientes, que recibieron 4521 ciclos. 325 tenían un diagnóstico (dx) de SMD, 26 LMMC y 61 LAM. Al dx, 153 (37%) presentaron citogenética desfavorable, 102 (25%) intermedia y no evaluable 8 (2%). En SMD el IPSS-R fue bajo en 6 pacientes (2%), intermedio en 74 (23%) y alto en 238 (73%) al inicio del tratamiento. La mediana de días desde el dx hasta el inicio del tratamiento fue 34 (16-89). Del total de pacientes, 387 (94%) recibieron azacitidina y 25 (6%) decitabina. La mediana de ciclos administrados fue 6 (4-13). Un 24% de los pacientes (101/412) recibió menos de 4 ciclos y 41% (167/412) menos de 6. Se reportaron 512 EI, 483 bajo tratamiento con HMA. La mediana de días desde el inicio del ciclo hasta el EI fue 15 (7-22). La IAI en los 30 días desde el inicio del primer ciclo fue del 31%, y descendió a 13-15% en ciclos 4 a 6 y a menos del 2% tras el sexto. Los factores predictivos de infección fueron: diagnóstico OMS LAM (OR=1.51, IC95%=1.14-2), blastos en MO \geq 30% (OR=1.64, IC95%1.03-2.62), citogenética desfavorable (OR=1.51 IC95% 1.23-1.86), hemoglobina (Hb) al inicio del ciclo inferior a 9 g/dl (OR=1.47, IC95%1.19-1.81) y ciclos 1-3 frente a 4-6 (OR=1.74, IC95%1.39-2.19), mientras que un mayor recuento de plaquetas resultó protector (OR=0.99, IC95%0.99-0.99). 60%(313/483) de los EI requirieron ingreso hospitalario para uso de antibióticos intravenosos. Se observó correlación significativa entre EI y mayor número de transfusiones de hematíes (β =1.55, IC95% 1.26-1.84, $P<0.001$) y plaquetas (β =1,24, IC95% 0.97-1.53, $P<0.001$). 50%(83/167) de los pacientes con infección experimentaron retrasos durante los 3 primeros ciclos en comparación con 30%(64/213) en pacientes sin infección $P=0.001$. Además, 32%(60/186) pacientes que recibieron menos de 4 ciclos habían experimentado al menos un EI frente a 18%(40/226) en pacientes sin infección, $P=0.001$. La mediana de ciclos fue inferior en pacientes que sufrieron alguna infección en los 6 primeros ciclos (mediana=6, RI 4-10 vs 8, RIC 5-17) respectivamente, $P=0.001$. Se contabilizaron 84 infecciones graves (que causan la suspensión del tratamiento o muerte)(17%) de las cuales 40 y 66 ocurrieron antes del cuarto o sexto ciclo de tratamiento. En el análisis de SG, fueron factores predictivos de peor SG presentar alguna infección durante los 6 primeros ciclos (HR=1.63, IC 95%=1.22-2.18), citogenética desfavorable (HR=1.61, IC95%=1.23-2.11), blastos MO $>$ 30% (HR=2.14, IC 95%=1.15-3.98), recuento de plaquetas inferior a 80 G/l (HR=1.4, IC95%=1.06-1.86) y recibir menos de 4 y 6 ciclos, (HR=1.63, IC95%=1.06-2.49) y (HR=1.83, IC95%=1.24-2.69) respectivamente.

Conclusión: Las infecciones que ocurren durante los 6 primeros ciclos de tratamiento con HMA impactan negativamente en la SG de los pacientes como consecuencia de una menor adherencia al tratamiento.

Medicina Transfusional y Miscelánea

CO-105

MUTACIONES CONCURRENTES EN ZRSR2 Y TET2 CAUSAN ANOMALÍAS COMPATIBLES CON SMD EN UN MODELO DE RATÓN

García-Ruiz Cristian¹, Martínez-Valiente Cristina¹, Senent Leonor², Cerdón Lourdes³, Martín-Herreros Beatriz¹, Boluda-Navarro Mireia¹, Morote-Faubel Mireya¹, Fernández-Blanco Beatriz¹, González-Sáiz Elvira³, Avetisyan Gayane¹, Santiago Balsera Marta⁴, González-Romero Elisa¹, Ibáñez Company Mariam³, Liquori Alessandro³, Mora Elvira⁵, Such Taboada Esperanza⁶, Sanz Santillana Guillermo⁶, De la Rubia Javier⁵, Gutiérrez-Adán Alfonso⁷, Cervera Zamora José⁸, Sanjuan-Pla Alejandra¹

¹Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia; ²Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia; ³Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ⁴Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia; ⁵Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia; ⁶Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia; ⁷Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia; ⁸Dpto. Reproducción Animal, Instituto Nacional de Investigaciones agrarias (INIA), Madrid; ⁹Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia, Spain

Introducción: Las mutaciones en factores de *splicing* y en genes reguladores epigenéticos son las alteraciones genéticas más frecuentes en pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD). Alrededor del 25% de éstos presentan mutaciones en ambas rutas, hecho que sugiere un posible mecanismo de cooperación entre ambas vías en la patogénesis de este subtipo de SMD. Mutaciones en el factor de *splicing* menor *ZRSR2* se asocian a un porcentaje mayor de blastos en médula ósea (MO), a un alto riesgo de transformación a LMA y a una supervivencia global más corta. Habitualmente, *ZRSR2* aparece en concurrencia con el regulador epigenético *TET2*, sin embargo, el impacto de ambas mutaciones en el sistema hematopoyético y su relación con los SMD han sido escasamente estudiados.

Métodos: Se estableció un modelo murino *Zrsr2* mutante (*Zrsr2^{mut/m}*) en nuestro laboratorio utilizando la tecnología CRISPR/Cas9. Para obtener los ratones dobles mutantes (DM) para *Zrsr2* y *Tet2* se cruzaron ratones mutantes *Zrsr2^{mut/m}* con ratones *Tet2* KO (*Tet^{-/-}*). La morfología celular se evaluó en frotis de sangre periférica y citospin de médula ósea (MO). Para el estudio de la funcionalidad de las células madre/progenitoras hematopoyéticas (HSPC) llevamos a cabo ensayos de formación de colonias y trasplantes competitivos de MO. Finalmente, se realizó la secuenciación del ARNm en HSPC para estudiar cambios en la expresión génica e identificar alteraciones en los patrones de *splicing*.

Resultados: El estudio del inmunofenotipo indicó una alteración global de la hematopoyesis en los ratones DM, observándose una expansión del compartimento Lin⁻Sca-1⁺c-kit⁺ (LSK), acompañado del aumento en las LT-HSC y la reducción en las ST-HSC. Asimismo, se detectó una alteración en la diferenciación mielo-eritroide, identificando un gran incremento de los progenitores pre-GM acompañado por una reducción de GMP. Similarmente, los progenitores eritroides pre-CFU-E se encontraban expandidos y los CFU-E reducidos de manera significativa. Ensayos de formación de colonias confirmaron un aumento en los progenitores mieloides y eritroides en MO de ratones DM. Cabe destacar que un subgrupo de estos ratones DM (25%) presentaba un fenotipo más marcado, incluyendo citopenia periférica, leucocitosis, esplenomegalia y hematopoyesis extramedular. También se observaron algunas características displásicas incluyendo anomalías en los eritrocitos, la presencia de plaquetas gigantes, así como anomalías en la línea monocítica y granulocítica. Los trasplantes competitivos de MO indicaron una alteración en la capacidad de injerto de *Zrsr2^{mut/m}*. Por el contrario, las células DM mostraron el rescate de este fenotipo y una mejora en la capacidad de injerto en comparación con los controles. El análisis transcriptómico en células LSK de ratones DM permitió identificar 2952 genes expresados diferencialmente y 43.272 eventos de *splicing* aberrante. El evento de *splicing* alternativo más común fue el salto de exón (71%), mientras que la retención de intrones fue menos frecuente (7%). El análisis de enriquecimiento funcional en términos GO mostró que las vías más significativamente desreguladas están relacionadas con la función del ribosoma, la inflamación y la migración/motilidad celular.

Conclusiones: Las mutaciones concurrentes en *ZRSR2* y *TET2* alte-

ran la hematopoyesis normal y causan una diferenciación mieloide y eritroide defectuosa. Alrededor del 25% de estos ratones mostraron algunos rasgos displásicos compatibles con SMD. El análisis del transcrito reveló una desregulación global en la expresión génica acompañada por *splicing* alternativo aberrante.

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

CO-106

EFICACIA Y SEGURIDAD A LARGO PLAZO DE FOSTAMATINIB, UN INHIBIDOR ORAL DE LA TIROSINA-CINASA ESPLÉNICA, EN EL TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA IMMUNE Y LA ARTRITIS REUMATOIDE

Alvarez-Román Maria-Teresa¹, Tong Sandra², Numerof Robert³, Datangel Jane⁴, Masuda Esteban⁵

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; ²Dept. of Clinical Science, Rigel Pharmaceuticals, Inc., South San Francisco, United States; ³Medical Affairs, Rigel Pharmaceuticals, Inc., South San Francisco, United States; ⁴Drug Safety, Rigel Pharmaceuticals, Inc., South San Francisco, United States; ⁵Department of Research, Rigel Pharmaceuticals, Inc., South San Francisco, United States

Introducción: Fostamatinib es un inhibidor oral de la tirosina-cinasa esplénica (SYK, por sus siglas en inglés), indicado para el tratamiento de la trombocitopenia inmune (PTI) crónica en adultos. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia de fostamatinib en una cohorte de pacientes europeos con PTI y obtener datos de seguridad a largo plazo de pacientes con PTI y artritis reumatoide (AR).

Métodos: En la PTI se analizaron dos estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, y un estudio abierto de extensión a largo plazo. La dosis inicial fue de 200 mg/día, y tras cuatro semanas se aumentó a 300 mg/día en el 88% de los pacientes. En AR se analizaron trece estudios fase 2-3 con dosis de 100-150 mg/día (n=1232) o de 200-300 mg/día (n=2205).

Resultados: Se incluyeron 146 pacientes con PTI (60% mujeres; mediana de edad 53 años), tratados durante una media de 19 meses (rango <1-62), equivalente a 229 pacientes-años de seguimiento. Un 73% eran de origen europeo y fueron tratados previamente con agonistas de los receptores de la trombopoyetina (TPO-RA, por sus siglas en inglés) (45%), rituximab (32%) o sometidos a esplenectomía (35%). La tasa de respuesta, definida como un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$ en cualquier momento durante el tratamiento, se alcanzó en un 54% (58/107) de los pacientes europeos tratados con fostamatinib. Asimismo, se obtuvieron tasas de respuesta del 78% (18/23), 67% (22/33), 53% (9/17) y 36% (4/11), en segunda, tercera, cuarta y quinta línea de tratamiento, respectivamente (Figura 1). Con respecto a la seguridad a largo plazo de todos los pacientes con PTI tratados con fostamatinib (146), se reportaron efectos adversos (EA) en el 87% de los pacientes (63% leves y moderados). En pacientes tratados durante más de un año (n=58) se comparó la incidencia de diarrea, hipertensión y niveles elevados de enzimas hepáticas cada tres meses. La frecuencia de EA y la utilización de terapia de rescate disminuyeron durante el segundo, tercer y cuarto trimestre. Tras cinco años de exposición a fostamatinib, sólo el 0,7% de los pacientes tuvieron eventos tromboembólicos. En AR se incluyeron 3437 pacientes (83% mujeres; mediana de edad 54 años) tratados durante una media de 18 meses (rango <1-81), equivalente a 5134 pacientes-años de seguimiento. Se notificaron EA en el 86% de los pacientes (73% leves y moderados). Aunque la exposición total a fostamatinib (823 años) fue mayor que a placebo (367 años), sólo se observaron un 26% más de EA con fostamatinib (68%) que con placebo (54%). Los EA más comunes en PTI y AR, respectivamente, fueron diarrea (36% y 24%), hipertensión (22% y 19%) y náuseas (19% y 8%). Los EA epistaxis (19% y 0,5%), petequias (15% y 0,3%), equimosis (12% y 2%) y astenia (10% y 2%) se asociaron con la PTI, pero no con AR. Un tercio de los pacientes con AR recibieron 100-150 mg/día frente a los pacientes con PTI (200-300 mg/día), sugiriendo que los EA podían estar relacionados con la dosis.

Conclusiones: El tratamiento con fostamatinib fue eficaz en pacientes con PTI, especialmente como segunda línea de tratamiento. En total, más de 4000 pacientes recibieron fostamatinib con un seguimiento de hasta 81 meses (6,8 años) demostrando un perfil de seguridad consistente, seguro, tolerable, sin nuevas alertas de seguridad, y sin toxicidad acumulada ni eventos tromboembólicos significativos a largo plazo.

Financiación: Este estudio está financiado por Rigel Pharmaceutical.

Conflictos de interés: M.T. Alvarez-Román ha recibido honorarios de Takeda, Bayer, CSL-Behring, Grifols, Novo Nordisk, Sobi, Octapharma, BioMarin, Novartis, Amgen and Pfizer por participar en Comités de Expertos y simposios.

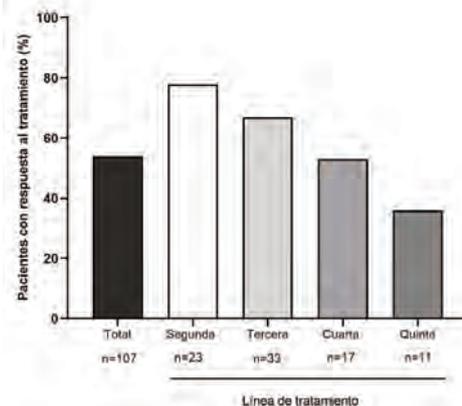


Figura 1. Tasa de respuesta, definida como un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$ en cualquier momento durante el tratamiento, en pacientes europeos tratados con fostamatinib: respuesta total y como tratamiento de segunda, tercera, cuarta y quinta línea.

Figura 1.

CO-107

ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS AL DIAGNÓSTICO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES DE ≥ 60 AÑOS VS. < 60 AÑOS CON PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA ADQUIRIDA. RESULTADOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE PT (REPTT)

Francés Aracil Eva¹, Fernández Zarzoso Miguel¹, Mingot Castellano M Eva², Gómez Seguí Inés³, Pascual Izquierdo Cristina⁴, Guerra Domínguez Luisa⁵, Gotteris Vicedo Rosa⁶, García Candel Faustino⁷, Del Orbe Barreto Rafael Andrés⁸, Avila Idrovo Laura Francisca⁹, Del Río Garma Julio¹⁰, Vicuña Andrés Isabel¹¹, García-Arroba Peinado Jose¹², Zalba Marcos Saioa¹³, Vidan Estévez Julia María¹⁴, González Arias Elena¹⁵, Campuzano Saavedra Verónica¹⁶, García Gala José María¹⁷, Ortega Sanchez Sandra¹⁸, Martínez Nieto Jorge¹⁹, Fernández Docampo Marta²⁰, Sanchez Fernández M²¹ Soledad²¹, Solé Rodríguez María²², Hernández Luis²³, De la Rubia Comos Javier³

¹H. Doctor Peset; ²H. U. Virgen del Rocío; ³Hospital Universitario La Fe; ⁴H. G. U. Gregorio Marañón; ⁵H. Negrín; ⁶H. Clínico Valencia; ⁷H. U. Virgen de la Arrixaca; ⁸H. Cruces; ⁹H. U. de Canarias; ¹⁰Complejo Hosp. de Orense; ¹¹H. U. de La Princesa; ¹²H. Joan XXIII; ¹³H. Navarra; ¹⁴H. de León; ¹⁵H. G. de Villalba; ¹⁶H. U. de Burgos; ¹⁷H. Central de Asturias; ¹⁸ICO - Bellvitge - Duran i Reinalts; ¹⁹H. Clínico San Carlos; ²⁰Complejo H. U. A Coruña; ²¹Fundación Jiménez Díaz; ²²H. Juan Ramón Jiménez; ²³H. G. U. de Alicante

Introducción: La púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTTa) es una enfermedad de debut agudo que aparece en torno a la cuarta década asociada a un déficit de ADAMTS13 secundario al desarrollo de autoanticuerpos anti-ADAMTS13. El tratamiento consiste en la combinación de recambios plasmáticos (RP), inmunosupresión y caplacizumab. La información sobre las características de esta enfermedad en pacientes mayores es limitada.

Métodos: Estudio multicéntrico, retrospectivo, de pacientes con PTTa incluidos en el registro español de PTT (REPTT) entre los años 2002-2020. Según la edad al diagnóstico se agruparon en adultos jóvenes (<60 años; mediana 42 (extremos, 14-59)) y mayores (≥ 60 años; mediana 67 (extremos, 60-84)). Los criterios de respuesta utilizados fueron los del International Working Group for TTP de 2017.

Resultados: Se identificaron 206 pacientes, 38 (18,4%) de ≥ 60 años y 168 (81,6%) de <60. Las características al diagnóstico se muestran en las Tablas 1 y 2. Un total de 204 pacientes recibieron tratamiento con RP, 167 de <60 años y 37 de ≥ 60 años. Se asociaron corticoides en 157 (93,5%) y 35 (92,1%) pacientes de <60 y ≥ 60 años, respectivamente y

se administró rituximab y caplacizumab en 70 y 37 pacientes <60 años y en 21 y 11 ≥60 años, respectivamente (p = ns). La mediana (extremos) de RP durante el episodio agudo (incluyendo la exacerbación en aquellos que la presentaron) fue 16 (3-73) y 20 (4-64) en <60 años y ≥60 años, respectivamente (p = ns). Dos pacientes (uno en cada grupo) no recibieron tratamiento por muerte precoz. Globalmente, 140 (88,1%) y 28 (82,4%) pacientes de los grupos <60 y ≥60 alcanzaron respuesta completa (RC). La mediana (extremos) de días hasta la respuesta fue de 11 (2-163) en <60 y 17 (2-95) ≥60 (p = ns). En el grupo <60 años, 14 (13,5%) pacientes presentaron refractariedad, 12 (85,7%) de los cuales alcanzaron RC posterior. En el grupo de ≥60 años, 5 (25%) pacientes fueron refractarios y 4 (80%) alcanzaron RC posterior. Finalmente, se observaron más exacerbaciones en los pacientes ≥60 años (29,4% vs 46,9%; p = 0,04). De los pacientes que recibieron caplacizumab, 27 (73%) del grupo <60 años alcanzaron RC y 10 (27%) sufrieron una exacerbación, todos los cuales respondieron posteriormente. En el grupo de mayor edad, 6 (54,5%) pacientes lograron RC, 4 (36,4%) presentaron exacerbación con posterior respuesta y 1 paciente (9,1%) falleció sin alcanzarla. Doce (5,8%) de los 208 pacientes fallecieron, 8 (4,8%) en el grupo <60 años y 4 (10,5%) en el grupo ≥60 años. La mediana (extremos) de supervivencia global fue de 16 (0-192) meses y 24 (0-151) meses en el grupo de <60 y ≥60, respectivamente (p = ns). Las causas de muerte fueron eventos tromboticos (4; 2 en cada grupo), infecciones (3; 2 <60 años), parada cardiorrespiratoria (3; todos <60 años) y los 2 pacientes restantes fallecieron por fracaso multiorgánico (≥60 años) y hemorragia digestiva (<60 años).

Conclusiones: Los pacientes ≥60 años con PTTa presentan mayor probabilidad de fracaso renal y de sufrir una exacerbación. No se observaron diferencias significativas en el tiempo hasta alcanzar respuesta ni en la supervivencia global.

CO-108

USO DE CAPLACIZUMAB EN ESPAÑA, ANÁLISIS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE PÚRPURA TRÓMBOTICA TROMBOCITOPÉNICA (REPTT)

Mingot Castellano María Eva¹, Kerguelen Ana², García-Arroba Peinado Jose³, Cid Joan⁴, Jimenez María Moraima⁵, Gomez Seguí Ines⁶, Martín Paz⁷, Goterris Rosa⁸, Hernandez Luis⁹, Tallón Inma¹⁰, Varea Sara¹¹, Viejo Aurora², Fernández Docampo Marta¹², García Muñoz Nadia¹³, Vara Miriam¹⁴, Fernandez Miguel¹⁵, García Candel Faustino¹⁶, Paciello Maria Liz¹⁷, Del Rio Garma Julio¹⁸, Pascual Izquierdo Cristina¹⁹

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ²Hospital Universitario La Paz, Madrid; ³Banc de Sang i Teixits, Barcelona; ⁴Hospital Clinic, Barcelona; ⁵Hospital Vall d Hebron, Barcelona; ⁶Hospital Universitario La Fe, Valencia; ⁷Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid; ⁸Hospital Clínico de Valencia; ⁹Hospital General de Alicante; ¹⁰Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla; ¹¹HM San Chinarro, Madrid; ¹²Complejo Hospitalario Universitario A Coruña; ¹³Hospital de Bellvitge, Barcelona; ¹⁴Hospital de Cruces, Bilbao; ¹⁵Hospital Dr. Peset, Valencia; ¹⁶Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia; ¹⁷Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid; ¹⁸Complejo Hospitalario Universitario de Ourense; ¹⁹Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Introducción: La púrpura trombocitopénica trombótica autoinmune (PTTa) es una microangiopatía trombótica poco frecuente, producida por anticuerpos anti-ADAMTS13. El tratamiento de la PTTa incluye recambios plasmáticos (RP) e inmunosupresores (corticoides y rituximab). En la actualidad se dispone además de caplacizumab, inhibidor de la interacción entre el Factor Von Willebrand y las plaquetas. Su uso disminuye el tiempo a la respuesta clínica y la tasa de recurrencias y exacerbaciones. Nuestro objetivo fue analizar de forma retrospectiva el perfil de seguridad y eficacia de caplacizumab en pacientes con PTTa en nuestro medio.

Métodos: Se recogieron los datos demográficos, clínicos y analíticos de los pacientes incluidos en el Registro Español de PTT (REPTT) que recibieron caplacizumab desde julio de 2018 a noviembre de 2020, dentro del programa MAP (Medical Access Program) de Sanofi®.

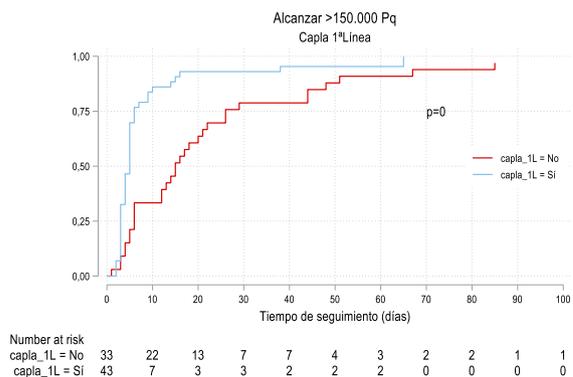
Resultados: Se trata de una serie de 78 pacientes, tratados 35 centros. Las características de los pacientes se describen en la tabla 1. Todos los pacientes recibieron tratamiento corticoideo, utilizada en el 83% de los casos metilprednisolona 1 mg/kg/d. La mediana de recambios plasmáticos (RP) utilizados fue de 12 (RIQ, 7-19). Se administró rituximab en el 82% de los casos, en primera línea en 33 de los 64 pacientes. La mediana de días desde el diagnóstico de PTT hasta el inicio de caplaci-

zumab fue de 5 días (RIQ, 2-11 días), mediana de duración de 35,5 días (RIQ, 31-40). La tasa de respuestas clínicas fue del 94%, mediana de tiempo hasta alcanzarla de 6 días (RIQ, 4-16), incluyendo sujetos tratados por exacerbación.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Sexo femenino. Número (%)	57 (73%)
Edad. Media +/- desviación estándar en años	46,3 ± 14
Primer episodio debut PTT	50 (64%)
Clinica al diagnóstico	
Síndrome anémico. Número (%)	41 (52,6%)
Afectación neurológica. Número (%)	44 (56,4%) total
	22 (50%) focalidad neurológica
	11 (25%) cefalea
	11 (25%) Otras
Afectación cardiaca (SCACEST). Número (%)	2 (2,6%)
Troponina elevada	22/44 evaluables
Diátesis hemorrágica. Número (%)	46 (59%)
	40 (87%) hemorragia mucho-cutánea
	5 (9%) menorragia
Insuficiencia renal. Número (%)	20 (25,6%)
Analítica al diagnóstico	
Hemoglobina (g/dL)	9,45 ± 2,7
Plaquetas (x10⁹/L)	18,2 ± 16,9
Leucocitos (x10⁹/L)	9,1 ± 3,6
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	2,1 ± 1,6
Lactato deshidrogenasa (U/L)	1234 ± 1034
Creatinina (mg/dL)	1,03 ± 0,37
INR	1,08 ± 0,08
ADAMTS13 %	0,7 ± 1,8
INHIBIDOR ADAMTS13 UB	13,3 ± 22,9

Figura 1. Análisis de supervivencia: Alcanzar respuesta clínica en pacientes tratados con caplacizumab en primera línea vs caplacizumab usado en refractariedad o exacerbación.



En la Figura 1. se objetiva como caplacizumab en 1º línea permite alcanzar respuesta clínica con mayor celeridad que el uso en recaída o exacerbación. La tasa de refractariedad fue 5% (dos pacientes tratados con caplacizumab en 1º línea, 1 tras exacerbación y 1 por refractariedad). El uso de rituximab no aceleró la remisión clínica (Figura 2). La mediana de tiempo de hospitalización fue de 15,5 días (RIQ, 11-26), la mediana de ingreso de UCI fue 1 día (RIQ, 0-4). El 85% de los pacientes

presentaron niveles de ADAMTS13 superior a 10% en una mediana de tiempo de 26,5 días (RIQ, 19 a 43). El 34% de los sujetos han presentado eventos adversos relacionados con el uso de caplacizumab. Entre los frecuentes destacan trombocitosis (22%) y hemorragias (58%). Los cuadros hemorrágicos han sido leves/moderados, los más frecuentes gingivorragias (57%) y metrorragias (13%). Con una mediana de seguimiento de 226,5 días (RIQ, 145 a 422 días), la tasa de recaídas fue del 11% y la de mortalidad del 3,85% (2 pacientes tratados con caplacizumab en primera línea, 1 por refractariedad). Se han descrito complicaciones a largo plazo en 19 pacientes: Depresión (32%), afectación neurológica (32%) e hipertensión arterial (10,5%)

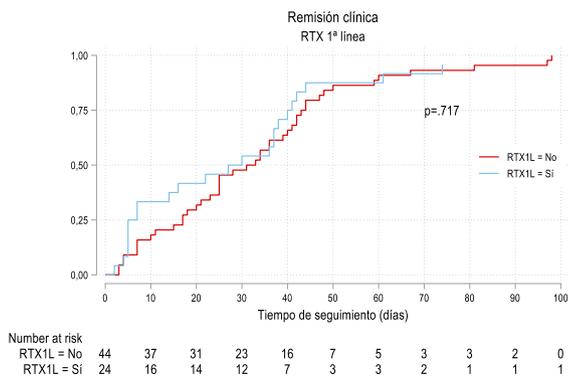


Figura 2. Análisis de supervivencia: Alcanzar respuesta clínica en pacientes tratados con y sin rituximab.

Conclusiones: El tratamiento con caplacizumab es seguro y eficaz. El uso de Caplacizumab en primera línea mejora los resultados del uso en exacerbaciones o recaídas. Los fenómenos hemorrágicos son frecuentes y leves en nuestra serie. La normalización de los niveles de ADAMTS13 se produce antes de los 30 días de la suspensión de RP en la mayoría de los casos.

CO-109

ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA EN NIÑOS CON ENFERMEADES NO MALIGNAS: ALTA INCIDENCIA DE QUIMERISMO MIXTO SIN REPERCUSIÓN EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Benítez-Carabante M¹, Valero-Arrese L¹, Bueno Sánchez D², Fernández Gómez A¹, Silva Hernández M², Uría Oficialdegui L¹, Alonso García L¹, Sissini L², Mozo del Castillo Y², Pérez Martínez A², Díaz de Heredia C¹

¹Hospital Universitario Vall d'Hebron; ²Hospital Infantil Universitario La Paz

Introducción: El uso de regímenes de intensidad reducida (IR) en niños con enfermedades no malignas ha permitido el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en pacientes con comorbilidades moderadas o graves. Sin embargo, esta práctica se ha relacionado con mayor incidencia de quimerismo mixto (QM). El objetivo de este estudio es analizar la incidencia de QM en pacientes con enfermedades no malignas que recibieron un acondicionamiento de IR y demostrar que su presencia no influye de forma negativa en la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE).

Métodos: Estudio retrospectivo que incluye pacientes pediátricos con enfermedades no malignas que recibieron un primer TPH con un acondicionamiento de IR entre enero 2013 y diciembre 2019. Objetivo principal: SLE. Objetivos secundarios: injerto, fallo de injerto, incidencia de quimerismo mixto, enfermedad injerto contra receptor (EICR) aguda y crónica, SG, SLE+EICRc

Resultados: Se incluyeron un total de 78 pacientes con una mediana de seguimiento de 28 meses, afectos de inmunodeficiencia primaria (41), anemia aplásica adquirida grave (23) y fallo medular congénito (14). El 78% de los pacientes presentaba algún tipo de comorbilidad moderada / grave (Tabla 1). La mediana de injerto de neutrófilos fue de 19 días (14-22). Siete pacientes presentaron un fallo de injerto primario. Un total de 40 pacientes (51%) presentaron QM en algún momento del post trasplante, de los cuáles 5 (12%) acabaron desarrollando un fallo de injerto secundario. La incidencia de EICRa grado III-IV a día +100 fue del 19% (11.4-32.2, 95% CI) y de EICRc a los 2 años del 15% (8.31-26.19, 95% CI). Al año y 3 años post trasplante, la SG fue del 83% (72.65-89.82, 95% CI) y 77% (66.0-85.27, 95% CI), la SLE del 79%

(67.62-86.39, 95% CI) y 70% (58.00-79.85, 95% CI) y la SLE+EICRc del 79% (67.62-86.39, 95% CI) y 62% (49.12-73.34, 95% CI). No existieron diferencias significativas en SG en pacientes con QM y quimera completa [87% (71.86-94.47, 95% CI) vs 72% (52.0-85.1, 95% CI), p0.25] ni en SLE [82% (66.5-90.9, 95% CI) vs 72% (52.0-85.1, 95% CI), p 0.49] (Figura 1). La inmunodeficiencia primaria como enfermedad de base, la médula ósea como fuente de progenitores y la depleción T in vivo con alemtuzumab se asociaron con mayor incidencia de QM en el análisis univariante.

Conclusiones: Los niños con enfermedades no malignas acondicionados con regímenes de acondicionamientos de IR presentan una alta tasa de QM sin que influya de forma negativa en la SG y SLE.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Variable		Total
Paciente		
- Sexo, n (%)	Masculino	41 (52,6%)
	Femenino	37 (47,4%)
- Edad al trasplante en años, mediana (rango)		6,5 (0,2-17)
- Enfermedad de base	IDP	41 (52,6)
	AAG	23 (29,5%)
	FMC	14 (17,9%)
- Comorbilidades previas, n (%)		61 (78,2%)
	Infecciosa	56 (71,8%)
	Sistema nervioso central	14 (17,9)
	Pulmonar	20 (25,6%)
	Renal	6 (7,7%)
	Cardíaca	4 (5,1%)
Trasplante		
- Tipo de donante, n (%)	HLA idéntico	50 (64,1%)
	- No emparentado	32 (41%)
	- Hermano	16 (20,5%)
	- Otro familiar	2 (2,5%)
	HLA no idéntico	28 (35,9%)
	- No emparentado	11 (14,1%)
	- SCU	8 (10,3%)
	- Haploidéntico	7 (9%)
	- Familiar	2 (2,5%)
- Fuente de progenitores, n (%)	Médula ósea	57 (73,1%)
	Sangre periférica	12 (15,4%)
	SCU	9 (11,5%)
- Acondicionamiento, n (%)	CyFlu ± ICT bajas dosis	33 (42,3%)
	BuFlu	23 (29,5%)
	TreoFlu ± ICT	9 (11,6%)
	FluMel	7 (9%)
	Otros	6 (7,7%)
- Depleción T, n (%)		77 (98,7%)
	In vivo	66 (84,6%)
	- Timoglobulina	43 (58,9%)
	- Alemtuzumab	30 (41,1%)
	Ex vivo	11 (14,1%)

Abreviaturas: inmunodeficiencia primaria (IDP), anemia aplásica grave (AAG), fallo medular congénito (FMC), sangre de cordón umbilical (SCU), ciclofosfamida + fludarabina (CyFlu), irradiación corporal total

Tabla 1. Características de los pacientes y del TPH.

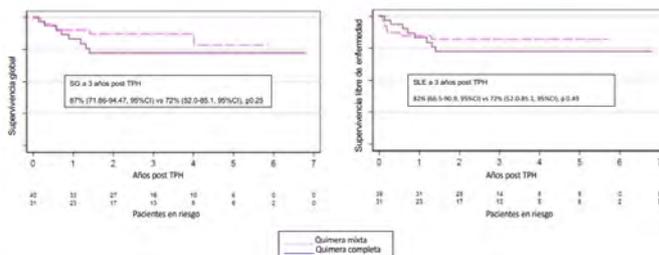


Figura 1. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en pacientes con quimera mixta y pacientes con quimera completa del donante.

CO-110

DISQUERATOSIS CONGÉNITA: HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD A TRAVÉS DEL ESTUDIO UNA COHORTE DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Uria-Oficialdegui M Luz¹, Navarro Noguera Samuel², Rodríguez Vigil Carmen³, Blazquez Cristina⁴, Murillo San-Juan Laura¹, Alonso Laura¹, Benitez-Carabante M Isabel¹, Salinas J Antonio², Diaz-de-Heredia Cristina¹

¹Hospital Universitario Vall d Hebron; ²Hospital Universitario Son Espases; ³Hospital Universitario Miguel Servet; ⁴Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera

Objetivos: La disqueratosis congénita (DC) es una enfermedad hereditaria ultra-rara (incidencia anual 1/1.000.000 recién nacidos) caracterizada por afectación somática, insuficiencia medular y mayor predisposición al cáncer. El objetivo de este estudio es describir la historia natural de la enfermedad de una cohorte de pacientes afectados de DC diagnosticados en la edad pediátrica.

Material y métodos: Estudio longitudinal realizado en pacientes afectados de DC seguidos desde el diagnóstico en un centro de tercer nivel.

Resultados: Catorce pacientes, 8 niños y 6 niñas. La mediana de edad al diagnóstico fue 8.5 años (3-17). Todos presentaron manifestaciones hematológicas al diagnóstico con una mediana de edad de 3 años (1 mes-14 años). La triada clásica cutáneo-mucosa se hallaba presente en 10 pacientes en la primera década de la vida. Todos presentaron manifestaciones extra-hematológicas de la enfermedad y 7 variantes graves (6 Síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson y 1 Síndrome Revesz). En 12 pacientes se constató una longitud telomérica por debajo del percentil 1 y se identificó el gen afecto (mutaciones en el gen *TERT* (5), en *RTEL1* (4), en *TINF2* (2) y en *DKC1* (1)). Trece pacientes evolucionaron a insuficiencia medular con pancitopenia a una mediana de edad de 8 años (rango 3-18). Ocho recibieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), la mediana de edad al TPH fue 6 años (3-18). La mediana de seguimiento de la cohorte fue de 7 años (2-19). Cinco pacientes fallecieron, la mediana de edad al fallecimiento fue de 13 años (6-20), 3 pacientes fallecieron post-TPH (1 por mortalidad tóxica relacionada con el trasplante y 2 por infecciones) y 2 como consecuencia de complicaciones de la DC (uno por hemorragia intracraneal y otro por insuficiencia respiratoria secundaria a fibrosis pulmonar). Nueve pacientes continúan vivos, la mediana de edad es de 18 años (6-30). Los 5 pacientes que recibieron un TPH presentan recuentos hematológicos normales, los cuatro restantes presentan progresión del fallo medular. En cuanto a las manifestaciones extra-hematológicas 3 desarrollaron afectación pulmonar, 3 hepática y 5 estenosis esofágica que requirió intervención médica. Hasta el momento no se ha observado el desarrollo de mielodisplasia ni transformación maligna.

Conclusiones: En nuestra cohorte las manifestaciones hematológicas se iniciaron en la infancia/adolescencia y a lo largo del seguimiento muchos pacientes desarrollaron manifestaciones extra-hematológicas. La morbimortalidad es elevada. El seguimiento multidisciplinar de los pacientes y una adecuada transición de la atención pediátrica a la edad adulta son fundamentales para asegurar un manejo integral del paciente.

Tabla 1. Mutación asociada y manifestaciones clínicas.

Tabla 1. Mutación asociada y manifestaciones clínicas

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Mutación genética	Alteración del gen TERT	Alteración del gen RTEL1	Alteración del gen TINF2	Alteración del gen DKC1	Alteración del gen TERT	Alteración del gen RTEL1	Alteración del gen TINF2	Alteración del gen DKC1	Alteración del gen TERT	Alteración del gen RTEL1	Alteración del gen TINF2	Alteración del gen DKC1	Alteración del gen TERT	Alteración del gen RTEL1
Variedad clínica severa														
Cutáneo-mucosa	X	X	X	X	X	X				X	X			X
Alteración hematológica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Insuficiencia medular														X
Trasplante de progenitores hematopoyéticos		X	X	X	X	X								
Fallecimiento														X
Fallecimiento post-TPH														X
Fallecimiento por infección														X
Fallecimiento por hemorragia intracraneal														X
Fallecimiento por insuficiencia respiratoria														X
Enfermedad pulmonar														X
Enfermedad hepática														X
Estenosis esofágica														X
Enfermedad hematológica														X
Enfermedad extra-hematológica														X
Enfermedad pulmonar														X
Enfermedad hepática														X
Enfermedad hematológica														X
Enfermedad extra-hematológica														X
Enfermedad pulmonar														X

SHH: Síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson; SR: Síndrome Revesz; BC1: Enfermedad de la cromatina

CO-111

TRANSFUSIÓN PRE-HOSPITALARIA DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES EN LOS HEMS (HELICOPTER EMERGENCY MEDICAL SERVICES) DEL 112 SOS ARAGÓN. RESULTADOS TRAS 17 MESES DE EXPERIENCIA

Domingo Jose María¹, Guillén Yesica², Rivera Sergio¹, Anoro Gabriel², Perez Ana¹, Bargo Albert², Cardiel Juan Carlos², Baztan Itziar², González Nicolas³

¹Banco De Sangre Y Tejidos De Aragón; ²Helicoptero 112 Sos Aragón; ³Hospital Obispo Polanco, Teruel

Introducción: Las situaciones clínicas derivadas de una hemorragia masiva constituyen una causa importante de muerte en el mundo, especialmente en el paciente traumático ya que esta representa un 40% de la mortalidad. Uno de los aspectos más importantes a la hora de abordarlas es tratar de reponer la masa eritrocitaria lo antes posible. Con este fin se planteó en el año 2019 la posibilidad de disponer en cada uno de los helicópteros del H-112 SOS ARAGÓN de 2 concentrados de hematíes (CH) para transfusión y así evitar los casos de exanguinación previa a la llegada al hospital. Tras la colaboración de los centros arriba detallados se aprobó el procedimiento en diciembre de 2019.

Métodos: Desde el BSTA y de manera conjunta con el H-112 tras un periodo de prueba de un año se elaboró un procedimiento que garantizara tanto la conservación de los CH como su trazabilidad, respetando todos los elementos de seguridad transfusional. Se utiliza el Índice de Shock (IS) como predictor de hemorragia masiva y estandarización de criterios para transfusión. Los CH siempre se transfunden a una temperatura de 36°C a través de un calentador de fluidos testado para hemocomponentes y un equipo con filtro de microagregados estándar. Se transportan en una nevera exclusiva que se verifico en el periodo de pruebas. En caso de utilización del CH se devuelve la unidad transfundida, un segmento tubular de la misma y un tubo de EDTA del paciente para pruebas de compatibilidad y se repone con 1 CH de larga caducidad. En caso de no utilización, 9 días antes de la caducidad, se reponen los CH, analizando la hemoglobina libre como indicador de hemólisis y todos los requisitos establecidos en el CAT-2019 sobre readmisión de unidades. Tanto en las bases del H-112 como en los propios helicópteros se garantiza la conservación entre 2 y 6 °C, con registros de temperatura continuos y notificación en caso de alerta.

Tabla 1. Mutación asociada y manifestaciones clínicas.

Pacientes	Nº CH	Sexo	Edad	Diagnóstico	ATX
1	1	Masculino	42	Politrauma	1g
2	1	Masculino	50	Politrauma	1g
3	2	Femenino	33	Trauma abdominal	1g
4	1	Masculino	88	Amputación Brazo	1g
5	1	Masculino	83	Sospecha hemorragia abdominal	1g
6	2	Masculino	40	Semi amputación brazo derecho	1g
7	1	Masculino	42	Politrauma	1g
8	1	Masculino	65	Herida arma fuego extremidad inferior	1g
9	2	Masculino	57	Herida con sierra en ESD	1g
10	2	Femenino	62	Politrauma	1g

Resultados: Desde enero de 2020 hasta marzo de 2021 se han enviado 57 unidades de CH de grupo O neg. Se han devuelto antes de su caducidad 40 unidades, siendo todas ellas válidas. En 2 ocasiones se han registrado temperaturas por encima de 8 °C (9,3 y 9,8), remitiendo las unidades(3) para evaluación y considerándose aptas. Se han transfundido 14 unidades a 10 pacientes, con los siguientes diagnósticos y características. Se ha realizado las pruebas de compatibilidad a los pacientes transfundidos, resultando todas ellas negativas. No se ha observado ningún efecto adverso agudo ni retardado asociado a la administración de CH.

Comentarios y Conclusiones: -El procedimiento de transporte y conservación de CH en el H-112 es eficaz y seguro. - La transfusión pre-hospitalaria de CH a pacientes con hemorragia masiva mejora su abordaje terapéutico y genera oportunidades pronósticos favorables, permitiendo el traslado a un centro útil para la atención final de estos pacientes. - Se está evaluando la posibilidad de añadir al arsenal terapéutico del H-112 viales de fibrinógeno y de CCP para mejorar la hemostasia de estos pacientes también en el periodo pre-hospitalario.

CO-112

TRANSFUSIÓN PROFILÁCTICA DE PLAQUETAS EN DOMICILIO EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS EN SEGUIMIENTO POR UNA UNIDAD DE HOSPITALIZACIÓN A DOMICILIO

Delgado-Pinos VE¹, Gómez-Centurión I¹, Pérez-Corral AM¹, Juárez-Salcedo LM¹, Bailén-Almorox R¹, Oarbeascoa-Royuela G¹, Anguita-Velasco J¹, Kwon M¹, Díez-Martín JL¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Introducción: Los programas de hospitalización a domicilio son efectivos y seguros, mejoran la experiencia del paciente con su enfermedad y disminuyen el riesgo de infecciones nosocomiales y el tiempo de hospitalización. Los pacientes oncohematológicos requieren soporte transfusional en el contexto de aplasia post quimioterapia o post trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), entre otras situaciones. La experiencia previa en cuanto a la eficacia y seguridad de la transfusión profiláctica de plaquetas en domicilio es limitada.

con un recuento de plaquetas por debajo de $20 \times 10^9/L$ ó $<40-50 \times 10^9/L$ en caso de terapia anticoagulante concomitante. Todos los pacientes recibieron una llamada por parte de enfermería previo a la visita a domicilio para corroborar la ausencia de fiebre o hemorragia activa (criterios de exclusión) y en todos los casos se administró pre medicación con paracetamol, dexclorfeniramina e hidrocortisona previo a la transfusión.

Resultados: Se realizaron 70 transfusiones en 24 pacientes, con una mediana de 2,9 transfusiones por paciente (rango 1-10). Las características generales de los pacientes y las transfusiones se detallan en la Tabla 1. El 46% de los pacientes correspondían al programa de control clínico y analítico tras alta hospitalaria precoz, el 25% recibieron seguimiento por la UHD dentro del programa de TPH autólogo con alta domiciliaria precoz, 5 pacientes (21%) estaban seguimiento post TPH alogénico con alta precoz, 1 paciente (4%) recibió quimioterapia en domicilio y 1 paciente (4%) estaba en seguimiento por aplasia post consolidación por leucemia mieloide aguda. La media del ICR a la hora de la transfusión fue de 13,25 (rango: -0,5 a 22) y de 7,68 (rango: -8,7 a 36,7) a las 24 horas. No hubo efectos adversos transfusionales reportados en ninguno de los procedimientos. Ningún paciente dentro del programa presentó eventos hemorrágicos.

Conclusiones: En nuestra experiencia, la transfusión profiláctica de plaquetas en domicilio resultó en un procedimiento seguro y eficaz. El rendimiento transfusional fue adecuado y no se reportaron reacciones transfusionales ni eventos hemorrágicos.

Tabla 1. Características generales de los pacientes que recibieron transfusión profiláctica de plaquetas en domicilio y rendimiento transfusional.

Número de pacientes, n	24
Mediana de edad, años (rango)	55 (20-80)
Sexo femenino, n (%)	12 (50%)
Patología de base, n (%)	
Leucemia mieloide aguda	8 (33,3%)
Linfoma no Hodgkin B	7 (29,2%)
Mieloma Múltiple	5 (20,8%)
Otros	3 (12,5%)
Leucemia linfoblástica aguda	1 (4,2%)
Tipo de episodio, n (%)	
Control clínico analítico (alta precoz de hospitalización)	11 (46%)
Seguimiento post TPH autólogo (alta precoz)	6 (25%)
Seguimiento post TPH alogénico (alta precoz)	5 (21%)
Administración de Azacitidina en domicilio	1 (4%)
Aplasia post consolidación en pacientes con LMA	1 (4%)
Número de episodios transfusionales totales, n	70
ICR hora, mediana (rango)	13,25 (-0,5 - 22)
ICR 24 horas, mediana (rango)	7,68 (-8,7 - 36,7)
Complicaciones transfusionales	0

ICR: Incremento corregido del recuento de plaquetas

LMA: Leucemia mieloide aguda

TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Métodos: Análisis retrospectivo de las características clínicas y del rendimiento transfusional de los pacientes oncohematológicos ingresados en la Unidad de Hematología Domiciliaria (UHD) de nuestro centro y que requirieron administración profiláctica de plaquetas en domicilio entre Julio de 2020 y Abril de 2021. Se analizó el incremento corregido del recuento de plaquetas (ICR) = (Recuento post transfusión – Recuento pre transfusión) ($\times 10^9$) x Superficie corporal (m^2) / Plaquetas transfundidas ($\times 10^{11}$). Se considera refractariedad plaquetaria si, repetidamente, el ICR a la hora de la transfusión es $< a 7,5 \times 10^9/l$ o a las 24 h es $< a 4,5 \times 10^9/l$. Los pacientes debían cumplir los criterios de inclusión generales de la UHD (estabilidad clínica, criterios geográficos y de disponibilidad de cuidador, ausencia de autoanticuerpos, transfusión previa de plaquetas en hospitalización sin reacción adversa grave y ausencia de refractariedad plaquetaria), ser portadores de un catéter venoso central y firmar el consentimiento informado específico para la transfusión de plaquetas en domicilio. Las transfusiones se indicaron

Eritropatología

CO-113

RESPUESTA DE LOS ERITROCITOS A LOS CAMBIOS OSMÓTICOS MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO

Sánchez Villalobos M¹, Beltrán Videla A¹, Algueró Martín MC¹, Salido Fierrez E¹, Martínez Muñoz I¹, Leal Rubio JD¹, Serrano Jara C¹, Heredia Cano A¹, Navarro Almenzar B¹, Fernández Poveda E¹, Funes Vera C¹, Moraleda Jiménez JM¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: Los hematíes sufren cambios reológicos ante diversas situaciones (estrés, membranopatías congénitas...). La técnica empleada para estudiar la deformabilidad del hematíe es la ectacitometría/LO-RRCA® de gradiente osmótico, sin embargo, la disponibilidad de esta técnica es la práctica clínica habitual es limitada. Aunque se ha estudiado la fragilidad osmótica eritrocitaria mediante citometría de flujo (CMF), no existen estudios que evalúen la deformabilidad eritrocitaria mediante esta técnica.

Objetivo: Evaluar la respuesta de los eritrocitos ante las distintas osmolaridades simulando la prueba de ectacitometría de gradiente osmótico.

Metodología: Se estudiaron 5 muestras normales de hematíes de sangre periférica (sp) y de 9 concentrados de hematíes (CH) clasificados según la caducidad en grupo 1 (caducidad <1 semana) y grupo 2 (donación <1 semana). Tanto a las sp como a los CH se les realizó un hemograma para determinar el recuento de eritrocitos y se realizó una dilución en suero fisiológico (SF) 0,9% para obtener la misma concentración de partida de dilución madre (DM). La fórmula empleada para normalizar las muestras fue la siguiente:

$$DM = 130 / (\text{Eritrocitos} \times 10^6 / \mu\text{l}) \text{ en } 1000 \mu\text{l de suero fisiológico } 0,9\%$$

De la DM se realizó una segunda dilución de trabajo en un tubo de citometría con 10ul de DM en 400ul SF.

La CMF se realizó en un citómetro Gallios (Beckman-Coulter). El protocolo de adquisición se ajustó con los parámetros de Forward-Scatter (FSC) y Side-Scatter (SSC) de forma logarítmica para poder distinguir bien la región de eritrocitos, aunque se mantuvieron activos los parámetros de lineales. Además en el protocolo se activó la parada por tiempo 600s, y en él se indicaron ventanas de adquisición, cada 30 segundos, realizando una pausa con rotación y añadiendo 100ul de H₂O destilada en cada parada. Con esto obtenemos en cada punto 308, 246, 205, 176, 136, 123 y 112 mOsm/Kg.

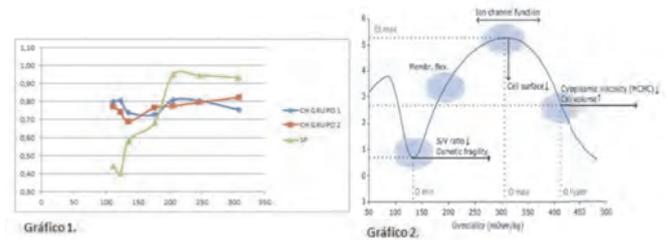


Gráfico 1 y 2.

Tabla 1.

Osmolaridad	CH GRUPO 1	CH GRUPO 2	SP
308	0,75	0,82	0,93
246	0,80	0,80	0,94
205	0,81	0,77	0,95
176	0,73	0,76	0,68
136	0,74	0,69	0,59
123	0,80	0,74	0,40
112	0,80	0,77	0,45

Resultados: Los resultados obtenidos de la variación del FSC se representan en las siguientes figuras. La Figura 1 corresponde a un CH y la Figura 2 a una sp. De cada punto a estudiar se recogieron dos parámetros el Forward-Scatter heigh el Side-Scatter heigh, ambos en escala lineal, para calcular el índice de elongación (IE) mediante la siguiente fórmula: $IE = (FSC - SSC) / (FSC + SSC)$. Los resultados se muestran en la Tabla 1 para cada tipo de muestra. En el Gráfico 1 se representa la variación con respecto a la osmolaridad para los tres grupos de muestras y en el Gráfico 2 la comparativa con una curva de ectacitometría normal.

Conclusiones: Mediante CMF se puede observar la evolución de los cambios estructurales de los eritrocitos en función de la osmolaridad del medio. Observamos que el comportamiento en los diferentes grupos es distinto, siendo los eritrocitos de sp los que tardan más en reaccionar a los cambios osmóticos y tienen más capacidad elástica, ya que son los que poseen el índice de elongación máximo (EImax) más pequeño. Se observa que la curva hipoosmolar, sobre todo en sp, recuerda a la curva de bajada de la ectacitometría, con el pico de EImax al mismo nivel, aunque el ratio (FSC-SSC)/(FSC+SSC) es distinto. Con estos datos nos planteamos en el futuro estudiar mediante CMF la deformabilidad del hematíe en diversas situaciones clínicas y comparar la técnica con otras estandarizadas como la ectacitometría de gradiente osmótico.

CO-114

CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

Lobo Olmedo A¹, Del Orbe Barreto RA¹, Vara Pampliega M¹, Aranguren Del Castillo L¹, Alonso Varela M¹, Arana Berganza P¹, García Ruiz JC¹

¹Hospital Universitario Cruces

Introducción: La Esferocitosis Hereditaria (EH) es producida por alteraciones de los genes que codifican el complejo vertical de proteínas la membrana eritrocitaria, entre ellos ANK1 (Anquirina), SPTB (b-espectrina), SPTA1 (a-espectrina), SLC4A1 (Banda 3) y EBP42 (Proteína 4.2), siendo el patrón de herencia autosómico dominante en un 75% de casos, mientras que el 25% restante se debe a herencia autosómica recesiva (SPTA1) o alteraciones "de novo".

Objetivo: Debido a la heterogeneidad genética mencionada, nuestro objetivo ha sido estudiar si existe una correlación genotipo-fenotipo en esta patología, estableciendo la relación entre el gen afecto y parámetros clínicos y analíticos.

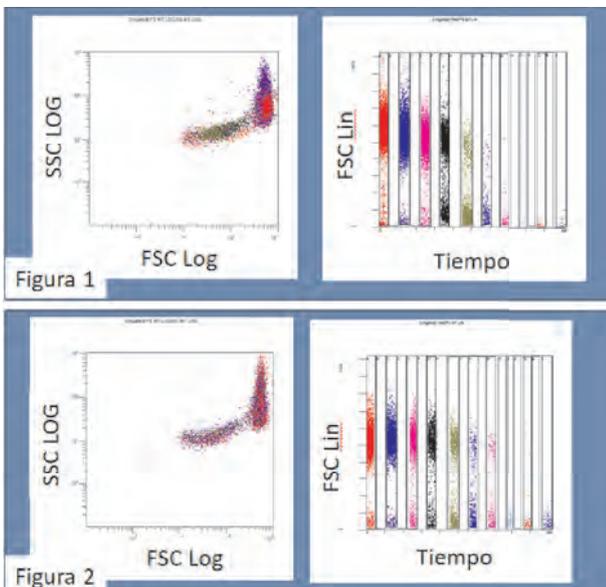


Figura 1 y Figura 2.

Paciente y Métodos: Se han recogido de forma retrospectiva datos de 19 pacientes con diagnóstico de EH en nuestro centro.

Tabla 1. Características clínicas y analíticas de los pacientes.

Característica	Cohorte (n=19)
Sexo	
- Femenino	9
- Masculino	10
Hemoglobina (g/dL)	
- Media	14
VCM (fl)	
- Media	87,5
CHCM (g/dL)	
- Media	36,3
Reticulocitos (*10 ³ /μL)	
- Media	236
Test de EMA	
- Alterado (ratio ≤0.8)	9
- No alterado/zona gris (>0.8)	3
- No realizado	7
Resistencia osmótica por citometría de flujo	
- Positiva	7
- Negativa	0
- No realizada	12
Gen afecto	
- ANK1	5
- SPTA	5
- SPTB	0
- SLC4A1	2
- No conocido	7
Necesidad transfusional	
- Si	5
- No	14
Esplenectomía	
- Si	10
- No	9
Sobrecarga férrica	
- Si	7
- No	10
- No conocido	2

VCM: volumen corpuscular medio; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media.
 Necesidad transfusional: ≥ 1 concentrado de hemáties.
 Test EMA: alterado ≤0.8
 Resistencia osmótica por citometría de flujo (porcentaje de hemáties residuales tras choque osmótico): valor de referencia normal >45%.

Tabla 2. Relación entre gen afecto y características clínicas y de laboratorio.

N=18	Gen	Variante	Herencia	EMA ratio	R.O. (%)	Transfusión	Esplenect.	Sobrecarga férrica
1	SPTA1	c.2671C>T (p.Arg891Ter) c.5572C>G (p.Leu1858Val); c.6531-12C>T*	AR	0,96		Si	No	Si
2	ANK1	c.4095_4096insC (p.Cys1366Leufs*Ter10)	AD	0,8	34,81	No	Si	Si
3	ANK1	c.4095_4096insC (p.Cys1366Leufs*Ter10)	AD	0,8	17,81	No	Si	No
4	ANK1	c.2234delG (p.Gly745Aspfs*Ter6)	AD	0,76	32,6	Si	No	Si (moderada o manifiesta)
5	SPTA1	c.2909C>A (p.Ala970Asp)**	AR	0,64	32,2	No	Si	No
6		c.5572C>G (p.Leu1858Val); c.6531-12C>T*	AD	0,74	22,3	No	Si	Si
7	SLC4A1	c.1250T>C (p.Leu417Pro)	AD	0,76	19	No	Si	Si
8			AD	0,7	39,6	No	No	Si
9	SPTA1	c.2909C>A (p.Ala970Asp)**	AR			No	No	No
10	SPTA1	c.5572C>G (p.Leu1858Val); c.6531-12C>T*	AR	1		No	No	No
11	SLC4A1	c.1469G>A (p.Arg490His)	AD	0,88		No	No	No
12	ANK1	c.1295_1295delC (p.Ala432fs*)	AD			No	Si	No
13	ANK1	c.1295_1295delC (p.Ala432fs*)	AD	0,78		No	Si	No
14	SPTA1	c.2909C>A (p.Ala970Asp)**	AR	0,6		Si	No	No
15						No	Si	No
16	SPTA1	c.2173C>T (p.Arg725Ter)		0,91		No	No	No
17			AD			Si	No	No
18			AD	0,62		No	Si	Si
19			AD			Si	Si	No

*αLELY; **L-Bughill;
 Esplenect.: Esplenectomía; R.O.: resistencia osmótica por citometría de flujo (porcentaje de hemáties residuales).

Resultados: Las características clínicas y analíticas de los pacientes se muestran en la Tabla 1, y la relación entre gen afecto y variables clí-

nicas o de laboratorio se muestran en la Tabla 2. 13/19 (68%) pacientes tenían diagnóstico molecular realizado mediante NGS¹. El 53 % de los pacientes habían sido esplenectomizados, predominantemente aquellos afectados con variantes en el gen de la Anquirina, y el 26% presentó requerimiento transfusional (previo a esplenectomía). Se observó sobrecarga férrica no debida a transfusiones en 6/19 pacientes, de ellos 4 habían sido esplenectomizados, y portaban variantes en ANK1 y SLC4A1. De los pacientes con sobrecarga férrica no esplenectomizados, uno de ellos presentaba variantes en SPTA1. En relación a los parámetros de laboratorio, a 12/19 (63%) pacientes se les realizó test de eosinmaleimida (EMA) y a 7/19 (39%) medición de resistencia osmótica por citometría de flujo (eritrocitos residuales tras choque osmótico). 4/12 (33%) pacientes presentaron un test de EMA negativo o en zona gris, de los cuales 3 eran alteraciones del gen SPTA1 y 1 caso de SLC4A1. El test de resistencia osmótica por citometría de flujo fue positivo en todos los casos estudiados, independientemente del gen afecto. En uno de los casos se detectó la asociación de variantes en heterocigosis en ANK1 con el haplotipo -Bughill (SPTA1), presentando esta paciente una clínica más agresiva.

Conclusiones: La mayor accesibilidad del estudio molecular de EH mediante NGS en los últimos tiempos podrá ayudarnos a reconocer patrones clínicos en esta patología en función del gen afecto. Además, la NGS puede ser un elemento importante que resulte de ayuda a la hora de diagnosticar EH en las que el test de EMA resulta negativo.

Bibliografía

1. Del Orbe Barreto R, Arrizabalaga B, De la Hoz AB, García-Orad Á, Tejada MI, García-Ruiz JC, Fidalgo T, Bento C, Manco L, Ribeiro ML. Detection of new pathogenic mutations in patients with congenital haemolytic anaemia using next-generation sequencing. Int J Lab Hematol. 2016 Dec;38(6):629-638. doi: 10.1111/ijlh.12551. Epub 2016 Jul 17. PMID: 27427187.
2. Tole S, Dhir P, Pugi J, Drury LJ, Butchart S, Fantauzzi M, Langer JC, Baker JM, Blanchette VS, Kirby-Allen M, Carcao MD. Genotype-phenotype correlation in children with hereditary spherocytosis. Br J Haematol. 2020 Nov;191(3):486-496. doi: 10.1111/bjh.16750. Epub 2020 May 20. PMID: 32436265.

CO-115

TRASTORNO DEL DESARROLLO INTELECTUAL ASOCIADO A PERSISTENCIA HEREDITARIA DE LA HEMOGLOBINA FETAL. PRIMER CASO DESCRITO EN ESPAÑA DE SÍNDROME DE DIAS-LOGAN

Prior Carmona Ana Victoria¹, Muñoz Cabello Beatriz², Jiménez Casilla María José³, Delgado Fenoll María³, Jiménez Jambriña Margarita¹, Pérez-Simón José Antonio¹, Payán-Pernía Salvador³

¹Unidad de Gestión Clínica (U.G.C.) de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR), Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS/CSIC), Sevilla, España.; ²Unidad de Neuropediatría, U.G.C. de Pediatría y Áreas Específicas, HUVR, Sevilla, España.; ³Unidad de Eritropatología, U.G.C. de Hematología y Hemoterapia, HUVR, Sevilla, España

Introducción: El gen BCL11A codifica un represor transcripcional y se expresa sobre todo en el cerebro (en cuyo desarrollo juega un papel importante), en los linfocitos B, y en la serie eritroide. En los eritroblastos reprime la expresión de los genes HBG1/2, que codifican para la globina γ. El factor de transcripción eritroide KLF1 promueve la expresión de BCL11A y de HBB, el gen de la globina β. De esta forma, ambos juegan un papel fundamental en el “switch” de hemoglobina (Hb) fetal (α₂γ₂) a Hb del adulto (α₂β₂). Variantes genéticas en BCL11A se relacionan con persistencia hereditaria de la Hb fetal (PHHF); la disrupción de la expresión de BCL11A mediante terapia génica para aumentar los niveles de Hb fetal (F) está en estudio en drepanocitosis y talasemia. Mutaciones en heterocigosis en BCL11A que producen haploinsuficiencia dan lugar al síndrome de Días-Logan (OMIM #617101), descrito en 2016. Se trata de un trastorno del desarrollo intelectual con PHHF y rasgos dismórficos.

Métodos: El aumento de Hb F se puso de manifiesto mediante el test de Kleihauer–Betke y la electroforesis capilar (Capyllarys 2 Flex Piercing, Sebia). El diagnóstico molecular se realizó mediante secuenciación por NGS del exoma, empleando la plataforma Illumina NovaSeq y el kit de captura Agilent SureSelect Human All Exon V6. La interpretación de las variantes se realizó según las recomendaciones más recientes del American College of Medical Genetics and Genomics.

Resultados: Se trata de una mujer de 17 años en seguimiento por

Neurología Pediátrica desde los 2 años de edad por retraso del desarrollo psicomotor, con dificultades para el aprendizaje y limitación de la motricidad gruesa y fina, y discapacidad intelectual. El cuadro se acompaña de hiperlaxitud articular, hipotonía leve, pie valgo, torsión externa tibial bilateral, escápulas aladas, estrabismo convergente del ojo izquierdo, micrognatia y microcefalia leve. Es autónoma para las actividades básicas de la vida diaria; sabe leer y realizar operaciones sencillas. Los padres no son consanguíneos y tienen otras dos hijas mayores sanas. El cariotipo, el estudio de síndromes microdelecionales y de síndrome X frágil resultaron normales. Recientemente, la secuenciación del exoma identificó una variante patogénica en BCL11A, no descrita previamente: c.161del (NM_022893.4). Esta variante produce una alteración del marco de lectura y aparición prematura de un codón de terminación, resultando una proteína trunca de 77 aminoácidos en lugar de los 836 del transcrito canónico: p.Asn54ThrfsTer24. Posteriormente se evaluó el aumento de la hemoglobina fetal, que fue del 7.7%; el test de Kleihauer-Betke puso de manifiesto un patrón heterocelular. La cifra de Hb y los índices eritrocitarios resultaron normales. El estudio de segregación puso de manifiesto que ninguno de los progenitores presentaba la mutación, compatible con un origen *de novo*.

Conclusiones: El síndrome de Días-Logan se caracteriza por retraso psicomotor y discapacidad intelectual con características dismórficas variables y PHHF. La determinación de Hb F es un procedimiento sencillo y barato que puede orientar en el diagnóstico de pacientes con discapacidad intelectual y fenotipo compatible con síndrome de Días-Logan.

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

CO-116

PAPEL DEL ESTUDIO GENETICO DE LAS HIPOVITAMINENIAS B12 NO DEFICITARIAS

Remacha Sevilla Angel F¹, Rodríguez-Santiago Benjamín², Baena Gimeno Manel², Léoz Allegratti M^a Pilar³, Serra Ferrer Marta³, Ranera Novellón Laura³, Guerrero López Laura³, Carmona Labrada Cindy⁴, Bufi Roig Paula⁴

¹Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CSUR Eritropatología Hereditaria (Hospital Sant Joan de Déu – Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Barcelona; ²Servicio de Genética, Hospital de Sant Pau, Barcelona; ³Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ⁴Servicio de Hematología. Hospital de Sant Pau, Barcelona

Introducción: Un nivel bajo de vitamina B12 en suero (HIPOB12) no es equivalente a déficit de B12. No es infrecuente encontrar HIPOB12 sin signos clínicos de déficit y, además, con metabolitos normales (homocisteína y ácido metilmalónico normales). En estudios de población se han observado polimorfismos genes de proteínas implicada en el transporte o metabolismo de la B12 y se han relacionado con los niveles circulantes de B12, con diferencias étnicas¹. Entre estos genes están: la cubilina (CUBN), el factor intrínseco gástrico (GIF), la transcobalamina 1 (TCN1), la fucosil-transferasa 2 (FUT2) y la transcobalamina 2 (TCN2). El estudio de un exoma clínico permite disponer de esto datos en todos los pacientes estudiados por diferentes causas (neuromusculares, cardíacas, etc.) y usarlos como referencia.

Objetivos: Estudiar genéticamente 4 casos con HIPOB12 no deficitaria.

Métodos: Los 4 casos están reflejados en la tabla 1. En los 4 casos se realizó estudio de exoma clínico (Mendelioma V4 NGS SANTPAU) y análisis selectivo de 21 genes del metabolismo de la vitamina B12 y del folato, incluidos los anteriores. Además, se estudiaron los polimorfismos de los genes: cubilina (CUBN), factor intrínseco gástrico (GIF), transcobalamina 1 (TCN1), fucosil-transferasa 2 (FUT2) y transcobalamina 2 (TCN2) en los 4 casos y en los 732 individuos estudiados con el exoma clínico anterior por causas no relacionadas con el metabolismo de la vitamina B12 y del folato.

Resultados: En ninguno de los 4 casos estudiados con HIPOB12 se observaron mutaciones clínicamente relevantes en los 21 genes incluidos en el panel. Sin embargo, los 4 presentaban polimorfismos en varios de los genes. Estos polimorfismos, en general, fueron muy prevalentes en los 732 individuos estudiados (Tabla 1). Es de destacar que algunos de estos 4 compartían polimorfismos.

Conclusiones: Ninguno de los 4 casos presentaron anomalías relevantes en los genes del panel. Sin embargo, todos presentaban una com-

binación de los polimorfismos ya descritos como relacionados con los niveles basales de vitamina B12. Dado que ninguno de los 4 presentaba signos clínicos de déficit B12 y que los niveles bajos de B12 eran repetitivos, esto sugiere un papel de estos polimorfismos, como sucede en otras situaciones muy frecuentes (p.e. S. Gilbert e hiperbilirrubinemia indirecta, Neutropenia étnica y gen DARC). Es de resaltar el poder diagnóstico de exoma clínico en este tipo de estudios sobre polimorfismos, al disponer de una amplia población de referencia.

Tabla 1. Estudio del exoma clínico en 4 pacientes con hipovitaminemias B12 no deficitarias. Cubilina (CUBN), factor intrínseco gástrico (GIF), transcobalamina 1 (TCN1), fucosil-transferasa 2 (FUT2) y transcobalamina 2 (TCN2).

SNP	Gen	Genotipo	Frecuencia Alélica (%)	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
rs1801222	CUBN	A-G	70		G/G	G/G	G/G
rs35211634	GIF	T-C	2,7	T/C			
rs34324219	TCN1	C-A	8,7				
rs34528912	TCN1	C-T	4				
rs516316	FUT2	G-C	41,9	G/C	G/C		
rs516246	FUT2	C-T	42,6	C/T	C/T		
rs492602	FUT2	A-G	43	A/G	A/G		
rs601338	FUT2	G-A	43	G/A	G/A		
rs602662	FUT2	G-A	46,5	G/A	G/A		
rs1801198	TCN2	G-C	55,5	C/C		C/C	C/C
Vitamina B12 (pmol/l) (normal >150)				127	110	82	109
Homocisteína (µmol/l) (normal < 15,5)				8,5	8,5	10	9,6
Acido metilmalónico (µmol/l) (normal <0,4)				0,3	0,3	0,2	0,2

Bibliografía

- Hu Y, Raffield LM, Polfus LM, et al. NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine Consortium. A common TCN1 loss-of-function variant is associated with lower vitamin B12 concentration in African Americans. Blood. 2018; 131:2859-2863.

CO-117

ERITROPOYESIS CON RESTRICCIÓN DE HIERRO EN GESTANTES CON Y SIN ANEMIA. ANÁLISIS DESCRIPTIVO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

García Aparicio MP¹, Moraleda Jiménez JM², Salido Fierrez EJ², Prieto Sánchez MT², Blanquer Blanquer M²

¹Hospital General Universitario Santa Lucía; ²Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: Las gestantes desarrollan con frecuencia estados carenciales y, como consecuencia de éstos, hasta un 38% desarrollan anemia ferropénica. Estos déficits de micronutrientes pueden afectar a la salud de la madre, al curso de la gestación y al desarrollo fetal. En los últimos años se han incorporado nuevos parámetros diagnósticos hematimétricos y algoritmos de estudio (Thomas-plot) que permiten afinar en el diagnóstico correcto.

Objetivos: Investigar la presencia de diversos estados ferodeficitarios (secuestro férrico y restricción férrica) con y sin anemia, en una población de gestantes en el segundo trimestre del embarazo.

Tabla 1.

N: 125		
DÉFICIT HIERRO (N (%): 79 (63%))	NO SECUESTRO FÉRRICO: 25 (20%)	SECUESTRO FÉRRICO: 54 (43%)
RESTRICCIÓN FÉRRICA (N (%): 9 (7%))	7 Anemia ferropénica: 6 No anemia: 1	2 Anemia ferropénica + inflamación crónica: 1 No anemia: 1
NO RESTRICCIÓN FÉRRICA (N (%): 70 (56%))	18 Anemia no ferropénica: 10 No anemia: 8	52 Anemia inflamación crónica: 13 No anemia: 39

Material y métodos: Se trata de un estudio transversal y descriptivo realizado en un hospital de tercer nivel sobre una población de 125 ges-

tantes en el segundo trimestre del embarazo, recogidas mediante un muestreo consecutivo entre febrero y mayo de 2021 con la aprobación del Comité de Ética de Investigación de nuestro centro. A las gestantes que otorgaron su consentimiento se les amplió en la analítica del 2º trimestre: hemoglobina reticulocitaria (Hb-ret) y receptor soluble de transferrina (sTfR) y se calculó el índice sTfR/log ferritina. El proceso de estudio se realizó siguiendo el algoritmo adjunto (Figura 1). Las definiciones se han extraído de la literatura científica (ver bibliografía).

Resultados: Los resultados se muestran en Tabla 1.

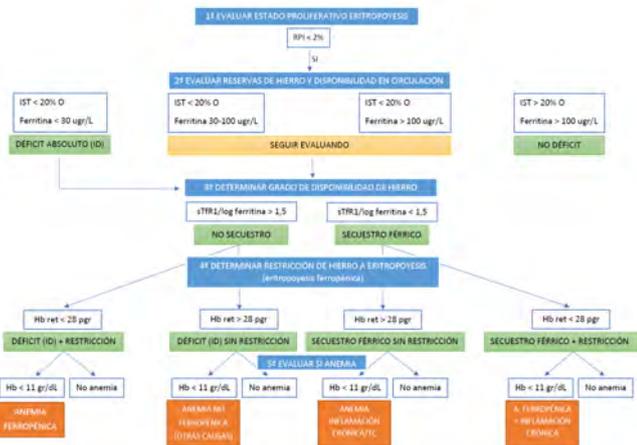


Figura 1. RPI: Índice reticulocitario. IST: índice de saturación de transferrina. sTfR1: receptor soluble de transferrina. Hb ret: hemoglobina reticulocitaria.

Conclusiones: La mayoría de las gestantes con déficit de hierro tienen un patrón de secuestro férrico (43%). Llama la atención que hay un 7% de gestantes con restricción férrica, de las cuales 2 no tienen anemia (1,6% del total) y que serían subsidiarias de tratamiento con hierro (eritropoyesis ferropénica). Para evaluar adecuadamente a estas pacientes, es necesario incorporar a la evaluación de rutina parámetros que nos informen de la actividad eritropoyética, como son los reticulocitos y la Hb-ret.

Conflictos de interés: Los autores declaran ausencia de conflictos de interés.

Bibliografía

- Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. Clin Chem. 2002 Jul;48(7):1066-76.
- Ginzburg YZ. New diagnostic tools for delineating iron status. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019 Dec 6;2019(1):327-336.
- Fertrin KY. Diagnosis and management of iron deficiency in chronic inflammatory conditions (CIC): is too little iron making your patient sick? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020 Dec 4;2020(1):478-486.
- Kumar U, Chandra H, Gupta AKJ. Role of Reticulocyte Parameters in Anemia of First Trimester Pregnancy: A Single Center Observational Study. J Lab Physicians. 2020 Mar;12(1):15-19.

CO-118

LA HEPCIDINA EN EL ESTADO FERRODEFICITARIO. UTILIDAD EN LA DIFERENCIACION ENTRE ESTADO FERRODEFICITARIO Y NORMALIDAD

Remacha Sevilla Angel F¹, Serra Ferrer Marta¹, Léoz Allegretti M^a Pilar¹, Sánchez García Jana², Cerda Gordillo Natalia², Pérez Cases Anna², Ranera Novellón Laura², Guerrero López Laura³, Bufí Roig Paula³

¹Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CSUR Eritropatología Hereditaria (Hospital Sant Joan de Déu – Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Barcelona; ²Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ³Servicio de Hematología. Hospital de Sant Pau, Barcelona

Introducción: Un grupo de expertos de la OMS definieron el estado ferropénico (FD) por una ferritina sérica (FT) <math>< 15</math> µg/L, dada la dificultad de diferenciar entre FD y normalidad teórica (NT)¹. La función

de la hepcidina (HEP) es regular el metabolismo férrico: en el déficit disminuye y en la sobrecarga aumenta. Así se produce una mayor o menor absorción intestinal /liberación desde los macrófagos de Fe. Por lo tanto, la dosificación de hepcidina podría ser de ayuda en esta diferenciación.

Objetivo. Evaluar el papel de la HEP y otros parámetros del metabolismo férrico en la diferenciación entre FD y NT.

Metodología: Se evaluó la hepcidina (HEP) mediante un inmunoensayo comercial en pacientes (ver Tabla 1) con anemia ferropénica (AF) (n= 23) (Hb <math>< 120</math> g/l o 130 g/l y FT <math>< 30</math> µg/l), con FD (n=24) (no anemia y Ft <math>< 15</math> µg/l) y NT (n=70) (no anemia y FT > 15 µg/l). En el grupo de NT aproximadamente la mitad tuvieron entre 15 y 60 µg/l de FT y los demás entre 60 y 300 µg/l). En todos los pacientes se recogieron datos del hemograma con reticulocitos, metabolismo férrico, incluyendo saturación de la transferrina (SAT), FT y receptor de la transferrina (TFR). También se calculó la ratio TFR/logFT, considerándose dos puntos de corte (1 y 2)². Los grupos se compararon entre sí, usando un ANOVA con corrección de Bonferroni. También se efectuó un estudio diagnóstico entre los grupos NT y FD usando la regresión logística y curva ROC. Los cálculos se efectuaron mediante el programa estadístico SPSS.

Resultados: Los datos de la TFR, TFR/logFt y HEP en cada uno de los grupos están reflejados en la Tabla 1. Como era de esperar, la HEP fue inferior en la AF y el FD que en la NT, pero la AF no se diferenció de la FD. Considerando los grupos NT y FD juntos se observaron diferencias en múltiples variables, en la regresión logística la HEP, el TFR y el TFR/logFt fueron las más significativas. En las curvas ROC el valor global diagnóstico para diferenciar NT de FD fueron de 92,5%, 88% y 97%, respectivamente. Se definieron los puntos de corte de 3,4 ng/ml para la HEP, 2,1 mg/l para el TFR. Aplicando los puntos de corte anteriores y los del TFR/logFT de 1 y 2 en el grupo NT, se observó que entre un 18 y un 30 % de las mujeres tendrían FD y entre un 8 y un 18% de los hombres también. El grupo de personas del grupo NT por debajo de estos niveles bajos tenían una FT y una SAT más bajas.

Tabla 1. Valores de hepcidina y receptor soluble de la transferrina (TFR) y de la ratio TFR/logaritmo de la ferritina sérica (TFR/logFT) en los pacientes estudiados (anemia ferropénica, AF; estado ferropénico, FD y normalidad teórica, NT).

	TFR mg/ml	TFR/Logft ratio	Hepcidina ng/ml
AF (n=23)	7,5±5,7	7,6±5,2	1,9±3.3
FD(n=24)	4,2±1.2	5±3.1	1,4±0.8
NT(n=70)	2,7±0,8	1,5±0,6	9,6±7,8

Conclusión: Tanto el estudio del TFR, de la HEP como el ratio TFR/logFt sugieren que un grupo importante de casos considerados normales (aproximadamente un 20%) tienen características similares a los FD. Es de resaltar, el valor del TFR y de la HEP para diferenciar estos casos. Aunque se necesitan más estudios de confirmación, se abre la posibilidad de realizar estudios de intervención en estas personas para valorar la repercusión clínica del posible estado ferropénico.

Bibliografía

1. WHO/CDC. Assessing the iron status of populations. Second edition 2015.
2. Thomas C, Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. Lab Hematol. 2005;11(1):14-23.

CO-119

RECAMBIOS ERITROCITARIOS AGUDOS EN ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

González Rodríguez Alberto¹, Corona De Lapuerta Magdalena¹, Sánchez-Tornero De La Cruz Adrián¹, Tenorio Nuñez María Concepción¹, Jiménez Martín Ana¹, Vallés Carboneras Ana¹, Velázquez Kennedy Kyra¹, Moreno Jiménez Gemma¹, Jiménez López Javier¹

¹Hospital Ramón Y Cajal

Introducción y objetivos: La anemia de células falciformes clínica-

mente se caracteriza por anemia hemolítica crónica y crisis agudas vasooclusivas recurrentes. El manejo terapéutico puede variar entre los diferentes pacientes, siendo en ocasiones necesario la realización de *recambios eritrocitarios* para una disminución rápida de los niveles de hemoglobina S (Hb S). El objetivo de este trabajo es valorar las diferentes indicaciones del recambio eritrocitario en situaciones agudas, sus principales complicaciones, así como su efectividad desde un punto de vista clínico.

Material y métodos: Se recogen retrospectivamente los pacientes con diagnóstico de anemia de células falciformes en seguimiento en un hospital de tercer nivel de enero de 2015 a diciembre de 2020. Se realiza un estudio descriptivo de aquellos pacientes que han requerido recambio eritrocitario agudo durante este periodo, excluyendo aquellos que lo hayan necesitado como optimización previo a una intervención quirúrgica o como profilaxis previo a un viaje en vuelo. Para el recambio, se seleccionaron hemocomponentes Hb S negativos, de menos de 15 días y que respetaban al menos fenotipo Rh y Kell. Cuando fue posible por disponibilidad se respetó también los fenotipos Kidd, Duffy, S y s.

Tabla 1.

RECAMBIOS ERITROCITARIOS AGUDOS	
Número de procedimientos realizados (n)	13 (100%)
Catéter venoso empleado:	
• Shaldon femoral	13(100%)
Equipo empleado:	
• Spectra Optia®	9 (69.2%)
• Spectra Cobe®	4 (30.8%)
Tipo de hemoglobinopatía:	
• Hemoglobinopatía S homocigota	12 (92.3%)
• Hemoglobinopatía SC	1 (7.7%)
Indicaciones guías ASFA:	
▪ Accidente cerebrovascular (ACVA)	2 (15.4%)
▪ Síndrome torácico agudo (STA)	4 (30.8%)
▪ Fallo multiorgánico (FMO)	1 (7.7%)
▪ Priapismo	6 (46.1%)
Mediana de concentración Hb S (%):	
▪ Pre-recambio	68.4 %
▪ Post-recambio	31.6%
▪ Diferencia	37.4%
Mediana de hemoglobina (g/dl)	
▪ Basal	8.5 g/dl
▪ Post-recambio	9.4 g/dl
Mediana de hematocrito post-recambio (%)	28 %
Mediana de volemias procesadas (ml)	3014 ml
Rango de concentrados de hematías utilizados en la reposición	2-6
Eventos adversos (EA) notificados:	
➢ Dolor punto de inserción CVC	5 (38.7%)
➢ Parestesias	1 (7.7%)
➢ Aloimmunización	1 (7.7%)
➢ Infecciones	0
➢ Trombosis	0
Eficacia desde el punto de vista clínico:	
➢ Positiva	12 (92.3%)
➢ Negativa	0
➢ Sin cambios	1 (7.7%)

Resultados: Durante este periodo se realizaron un total de 13 recambios eritrocitarios agudos (n = 13). En el 69.2% de los casos para el recambio eritrocitario se utilizó el equipo *Spectra Optia®*, y en el 30.8% restante el *Spectra Cobe®*. El acceso central utilizado en el 100% de los procedimientos fue mediante colocación de shaldon femoral. Todos los pacientes estaban diagnosticados de hemoglobinopatía S homocigota, excepto uno de ellos que era una hemoglobinopatía SC. Las indicaciones para su realización por orden de frecuencia fueron priapismo (46.1%), síndrome torácico agudo (30.8%), accidente cerebrovascular (15.4%), y fallo multiorgánico (7.7%). La mediana de hemoglobina S pre-recambio eritrocitario fue de 68.4%, la de hemoglobina S post-recambio eritrocitario del 31.6% y, la mediana de diferencia entre ambas de 37.4%. La mediana de volemias procesadas fue de 3014ml. Entre los

eventos adversos inmediatos durante el procedimiento, el más frecuente fue el dolor en la zona de inserción del catéter en 5 de ellos (38.5%), seguido de parestesias en 1 de ellos (7.7%) y aloimmunización eritrocitaria en 1 de ellos (7.7%). No se documentaron infecciones ni trombosis asociadas a catéter venoso central. Los resultados clínicos fueron positivos en 12 (92.3%) de los pacientes, no siendo así en 1 caso (7.7%), en el que no hubo mejoría clínica (Tabla 1).

Conclusión: La terapia transfusional sigue siendo importante en el manejo de las complicaciones de la drepanocitosis. En nuestro centro los resultados fueron positivos en un alto porcentaje de pacientes desde el punto de vista clínico, con resolución de la sintomatología y sin secuelas posteriores con la realización de un único recambio eritrocitario, sin evidencia de complicaciones graves asociadas al procedimiento.

Conflicto de interés: Ninguno de los autores declara conflicto de interés en la realización de este trabajo.

CO-120

EVENTOS TROMBÓTICOS Y OTRAS COMPLICACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDADES DE CÉLULAS FALCIFORMAS

Corona de Lapuerta Magdalena¹, González Rodríguez Alberto¹, Sánchez Tornero Adrián¹, Astibia Beatriz¹, Jiménez Ana¹, Moreno Gemma¹, López Jiménez Javier¹, Tenorio Nuñez María¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: Los eventos trombóticos en pacientes con enfermedad de células falciformes son complicaciones frecuentes a través de mecanismos aún poco definidos. Las trombosis pueden ser tanto arteriales como venosas y en ocasiones recurrentes, lo que constituye un factor de morbilidad y mortalidad precoz. El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia de los eventos trombóticos en pacientes con enfermedad de células falciformes e identificar factores de riesgo asociados.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con enfermedad de células falciformes en un hospital de 2018 a 2020 (n=26). Se describen las complicaciones trombóticas de los pacientes desde el diagnóstico hasta el momento del estudio, segregando la población en dos grupos (Sí Trombosis y No Trombosis).

Tabla 1. Características basales de la población.

	Sí Trombosis (n= 8)	No Trombosis (n=18)	p
Varón n (%)	3 (42,86%)	8 (44,44%)	>0.05
Edad mediana(rango)	27 (10-57)	28 (7-54)	>0.05
Raza n (%)			>0.05
• Hispana	3 (37,5%)	11 (61,11%)	
• Caucásica	1 (12,5%)	1 (5,56%)	
• Negra	4 (50%)	6 (33,33%)	
Enfermedad falciforme			>0.05
• S homocigota	6 (75%)	15 (83,33%)	
• S/beta	1 (12,5%)	1 (5,56%)	
• SC	1 (12,5%)	2 (11,11%)	
Hb F mediana(rango)	9,8 (1,4-21)	9,6 (2,2-32)	>0.05
Recambios eritrocitarios crónicos n (%)	2 (25%)	-	0.011
Recambios eritrocitarios agudos n (%)	6 (75%)	7 (38,89%)	0.035
Hidroxiurea/Crizanlizumab (n/n)	6 (75%)	15 (83,33%)	>0.05
Insuficiencia renal crónica y proteinuria n (%)	3 (37,5%)	1 (5,56%)	0.037
Cardiopatía n (%)	3/7 (42,86%)	-	0.004
Sobrecarga férrica hepática n (%)	2/6 (33,33%)	2/17 (11,76%)	>0.05
Retinopatía n (%)	-	1 (5,6%)	>0.05
Necrosis avascular fémur n (%)	2/5 (40%)	5 (27,8%)	>0.05
Priapismo n (%)	1/2 (50%)	2/7 (28,57%)	>0.05
Hipertensión pulmonar n (%)	2/7 (28,57%)	1/18 (5,56%)	>0.05
Crisis aplásicas n (%)	1/6 (16,67%)	-	>0.05
Síndrome torácico agudo n (%)	3/7 (42,29%)	8/18(44,44%)	>0.05
Fallo multiorgánico n (%)	1/6 (16,67%)	-	>0.05
Éxitus n (%)	1 (12,5%)	1 (5,55%)	>0.05
Trasplante alogénico n (%)	3 (37,5%)	-	0.06

Resultados: Se reclutan 26 pacientes. Las características basales se

recogen en la Tabla 1. Se describen 20 eventos tromboticos: 5 ACVA, 1 IAM, 2 TVP, 3 TEP, 2 trombosis asociadas a catéter, 2 trombosis venosas en otras regiones y 5 trombosis arteriales (Figura 1).

COMPLICACIONES TROMBÓTICAS

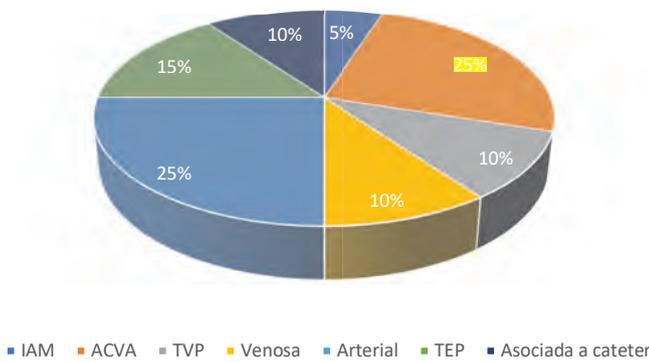


Figura 1. Complicaciones tromboticas.

El 72% de los pacientes con trombosis ha realizado algún recambio eritrocitario agudo y el 34,6% se encontraban con recambios crónicos, frente al 30% y 5% de los No-Trombosis respectivamente ($p0.011$ y $p0.035$). El grupo con eventos tromboticos presentaba también mayor tasa de cardiopatía (42,8% en Sí-Trombosis y no descrita en No-Trombosis, $p0.017$), así como de 37,5% de proteinuria frente 5,56% en el No-Trombosis ($p0.037$). Otras complicaciones como hipertensión pulmonar o sobrecarga férrica hepática mostraban una incidencia que tendía a ser superior en el primer grupo, sin ser significativa. Un paciente con trombosis presentó fallo multiorgánico, 3 recibieron un trasplante alogénico y 1 falleció. Se describió 1 éxito en el grupo No-Trombosis.

Conclusiones: En esta serie no se encuentra correlación entre el tipo de hemoglobinopatía, los niveles de HbF o el tratamiento con hidroxiurea o crizanlizumab y el desarrollo de trombosis. Existe un incremento de eventos tromboticos entre los pacientes que se someten a recambios eritrocitarios, tanto agudos como crónicos, en probable relación al aumento de las trombosis asociadas a catéter y la indicación de recambio eritrocitario urgente en ACVA y IAM. En este estudio, los pacientes con eventos tromboticos presentan más cardiopatía e insuficiencia renal o proteinuria, además de una tendencia superior en otras complicaciones, impresionando de que puedan pertenecer a un grupo de mayor riesgo de complicaciones graves que les haga más susceptibles a situaciones de gravedad (FMO, éxitus) o indicación de trasplante alogénico.

Conflictos de interés: No se declara ninguno por parte de ningún autor.

Biología Hematológica: Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular

CO-121

IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS VARIANTES EN LÍNEA GERMINAL IMPLICADAS EN SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN A NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS MEDIANTE EL EMPLEO DE SECUENCIACIÓN DE EXOMA COMPLETO

Andrés-Zayas C¹, Suárez-González J, Rodríguez-Macías G², Dorado N², Osorio S², Font López P², García-Ramírez P³, Carbonell Muñoz D², Chicano Lavilla M², Muñoz Sevilla P², Bastos-Oreiro M², Kwon M², Díez-Martín JL², Buño Borde I⁴, Martínez-Laperche C

¹Unidad de Genómica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, España.;

²Departamento de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.; ³Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, España.; ⁴Unidad de Genómica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, España. Departamento de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción: Las nuevas técnicas de secuenciación masiva han permitido detectar diferentes alteraciones moleculares en línea germinal asociadas con el desarrollo de neoplasias hematológicas (NH). El objetivo de este estudio es identificar variantes constitucionales a través de secuenciación de exoma completo en pacientes con fuertes antecedentes familiares y/o personales onco-hematológicos.

Métodos: Se incluyeron 10 casos índices con diagnóstico de NH y fuertes antecedentes familiares onco-hematológicos (muestras de los pacientes en remisión completa). Además, 6 de ellos contaban con muestra pareada de otro familiar también afecto. Se procedió a la preparación de librerías con el Twist Human Core Exome Kit + Twist Human RefSeq Panel (Twist Bioscience). La secuenciación se llevó a cabo por secuenciación masiva (NextSeq; Illumina). Para el análisis bioinformático se utilizó la plataforma SOPHiA DDM™ y el grado de patogenicidad de cada variante se estableció en base al score del American College of Medical Genomics (ACMG) 2015. En el análisis realizado se estableció como criterio que la variante estuviera presente en heterocigosis u homocigosis en ambos familiares afectados. Se confirmaron las variantes sugestivas mediante secuenciación Sanger y a los pacientes con análisis genético negativo se amplió al estudio de CNV mediante la técnica de SNP array (CytoSNP-12v2.1 array; Illumina)

Tabla 1. Variantes detectadas en las 6 familias analizadas. Dos familias presentan variantes patogénicas o probablemente patogénicas en genes ya descritos en la literatura asociados a predisposición a cáncer (ID 4 y 5). Dos familias presentan variantes patogénicas o probablemente patogénicas en nuevos genes candidatos (ID 1 y 3). Dos familias no presentan ninguna variante sugestiva en los genes analizados (ID 2 y 6). **Abreviaturas:** NH: neoplasia hematológica; LH: Linfoma de Hodgkin; SMD: síndrome mielodisplásico; LMA: leucemia mieloide aguda; LLC: leucemia linfática crónica; SMD: síndrome mielodisplásico; VP: variante patogénica; VPP: variante probablemente patogénica.

ID	NH	Parentesco	Gen	Consecuencia	cDNA	Proteína	ACMG	Antecedentes familiares	Predisposición a cáncer
1	LH	Madre e hija	NFATC2	splice_acceptor	c.1101-1G>A	p.(?)	VP	Si	No
2	SMD y LMA	Hermanos			Análisis negativo			Si	
3	LLC	Hermanas	TC2W	nonsense	c.1327C>T	p.(Arg443*)	VPP	Si	No
4	LMA	Hermanos	CHEK2	missense	c.478A>G	p.(Arg160Gly)	VP	Múltiples tumores sólidos	Colorectal, mama
5	SMD	Hermanos	RAD54L	frameshift	c.863del	p.(Gly288Glufs*28)	VPP	Múltiples tumores sólidos	Mama, colorectal, linfoma
6	SMD y Neutropenia	Padre e hijo			Análisis negativo			Si	

Tabla 2. Variantes detectadas en los 4 casos índices. Dos presentan variantes patogénicas o probablemente patogénicas en genes ya descritos en la literatura asociados a predisposición a cáncer (ID 13 y 14). Dos no presentan ninguna variante sugestiva en los genes analizados (ID 15 y 16). Abreviaturas: NH: neoplasia hematológica; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; TE: trombocitemia esencial; PV: policitemia vera; VP: variante patogénica; VPP: variante probablemente patogénica.

ID	NH	Gen	Consecuencia	cDNA	Proteína	ACMG	Antecedentes familiares	Predisposición a cáncer
13	LLA/LMA	GATA1	no-start	c.19-679_221-48delinsTC	p.(?)	VP	No	Si
14	TE	MSH4	missense	c.56C>A	p.(Ser19*)	VPP	Si	Si
15	PV, LMA			Análisis negativo			Si	
16	LMA secundaria			Análisis negativo			Si	

Resultados: Las características genéticas aparecen reflejadas en la Tabla 1 y Tabla 2. **Cohorte 1:** Dentro de los casos en los que se contaba con muestra pareada, 2 no presentaron ninguna variante patogénica (VP) o probablemente patogénica (VPP) en ninguno de los genes analizados. De las 4 familias restantes se encontraron VP o VPP en genes implicados en el desarrollo de cáncer: *NFATC2* (c.1101-1G>A), *TC2N* (c.949C>T), *CHEK2* (c.478A>G) and *RAD54L* (c.863del) (Tabla 1). Tanto *NFATC2* como *TC2N* se proponen como genes candidatos relevantes en estas enfermedades por su implicación en procesos de proliferación celular y metabolismo celular. **Cohorte 2:** Dentro de los 4 casos índice en los que no se contaba con muestra pareada de ningún familiar afecto, hubo dos pacientes en los que no se detectó ninguna VP o VPP en ningún gen que pudiera explicar el fenotipo. Los 2 pacientes restantes presentaban VP o VPP en genes con funciones conocidas en predisposición a cáncer: *GATA1* (c.-19-679_221-48delinsTC), *MSH4* (c.56C>A). (Tabla 2). De manera global 6 de los 10 casos índice (60%) presentaban alguna VP o VPP en genes relacionados con el desarrollo de cáncer, ninguna de ellas en genes recurrentemente mutados en neoplasias mieloides de origen germinal como *CEBPA*, *RUNX1*, *GATA2*, entre otros. En cuanto al análisis de CNV, no se detectó ninguna alteración cromosómica en línea germinal en ninguno de los pacientes estudiados por la técnica de SNP array.

Conclusiones: Ampliar a secuenciación de exoma completo (WES) en casos seleccionados resulta una estrategia útil para la identificación de variantes de predisposición en línea germinal en este subgrupo de pacientes. El empleo de técnicas de WES permite identificar nuevas variantes en genes conocidos así como proponer nuevos genes candidatos que nos permita ampliar el conocimiento sobre los síndromes de predisposición al desarrollo de NH. Aquellas familias que presentan resultados negativos en el análisis de exoma completo pero con clara agregación familiar, serían candidatos a ampliar el estudio a genoma completo.

Conflictos de interés: Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

CO-122

ESTUDIO DE CONCORDANCIA EN LA CATEGORIZACIÓN DE VARIANTES NO CANÓNICAS DEL GEN JAK2

Guzmán-Giménez C¹, Ruiz JC², Ayala R³, Bilbao C⁴, Cabezón M⁵, Fernández C⁶, Garrote M⁷, Ibañez M⁸, Larrayoz MJ⁹, Liquori A¹⁰, Luna I¹¹, Martín I¹², Salgado R¹³, Santiago M¹⁴, Sargas C¹⁵, Teruel R¹⁶, Zamora L⁵, Gómez-Casares M⁴, Bellosillo B⁶, Mora E¹¹, Hernández-Boluda JC¹², Álvarez-Larrán A¹⁷, Cervera J¹¹, Such E¹¹

¹Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia; ²Facultad de Psicología. Universidad de Valencia.; ³Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ⁴Hospital U. De Gran Canarias Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canarias; ⁵Instituto Catalán de Oncología, Badalona; ⁶Hospital del Mar, Barcelona; ⁷spital Clinic de Barcelona; ⁸Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de Oncología (CIBERONC); ⁹CIMA LAB Diagnostics- Universidad de Navarra; ¹⁰Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de Oncología (CIBERONC).; ¹¹Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia.; ¹²Hospital Clínico de Valencia; ¹³Servicio Hematología. Hospital U. Funda-

ción Jiménez Díaz, Madrid; ¹⁴Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia.; ¹⁵Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia.; ¹⁶Unidad de Hematología y Oncología Médica. Hosp. Univ. Morales-Meseguer. Murcia; ¹⁷Hospital Clinic de Barcelona

Introducción: La mutación canónica *JAK2* p.V617F y las mutaciones en el exón 12 están bien descritas en neoplasias mieloides. Sin embargo, el número de variantes de *JAK2* con posible relevancia clínica cada día es mayor. El "American College of Medical Genetics and Genomics" (ACMG) recomienda categorizar las variantes de acuerdo a los siguientes criterios: presencia en base de datos poblacionales y clínicas, datos computacionales, datos funcionales, datos de segregación, relevancia del gen alterado para el diagnóstico, pronóstico o tratamiento y predicción de patogenicidad mediante algoritmos *in silico*. Sin embargo, la categorización final depende en no poca medida de la interpretación subjetiva del observador. Para establecer la concordancia en la categorización se han analizado 15 variantes no canónicas en el gen *JAK2* por 16 genetistas de diferentes centros españoles.

Métodos: Todas las variantes fueran analizadas por el panel *Myeloid Solution by SOPHiA Genetics*® que incluye 30 genes. Se seleccionaron 15 variantes en el gen *JAK2* encontradas en la rutina diagnóstica en 12 pacientes con neoplasias mieloproliferativas (NMP), 3 Síndromes Mielodisplásicos (SMD) y una Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). Para valorar la concordancia de la interpretación se enviaron para su análisis a 16 observadores distintos (3 de ellos especialistas en genética germinal y 13 en genética oncohematológica). La categorización se hizo de acuerdo a los criterios del ACMG: patogénica, probablemente patogénica, de significado incierto (VUS) y probablemente benigna. Para estimar el acuerdo de múltiples observadores se ha utilizado el coeficiente generalizado de Kappa de Cohen (*k*) junto con su intervalo de confianza (CI). En un primer paso, se realizó una categorización sin contar con los datos clínicos ni mutaciones acompañantes del paciente, para posteriormente, realizar una segunda interpretación teniendo en cuenta estos datos. Además, se ha calculado una prueba de ji-cuadrado para evaluar si había diferencias en la distribución de las categorías asignadas a entre la primera y la segunda clasificación de los casos.

Resultados: La frecuencia alélica (VAF) media de la serie fue del 45,4% (extremos: 1,6-99,1%). Tan sólo en una de las variantes (c.901G>C) la concordancia entre observadores fue del 100% (VUS). En siete de las variantes (47%) se observó una concordancia igual o superior al 75%. Por el contrario, el resto de las variantes mostró una notable dispersión en el grupo asignado: dos de ellas (13%) fueron categorizadas por distintos observadores en alguna de las cuatro categorías posibles, mientras que 9 (60%) lo fueron en tres grupos diferentes (Tabla 1). La segunda revisión de los casos contando con los datos clínicos y moleculares completos supuso la reclasificación de categoría de siete de las variantes, por al menos un observador. En la Tabla 2 aparece el valor de *k* para la primera y segunda clasificación, junto con el grado de acuerdo para cada una de las categorías. Se observa un acuerdo de concordancia significativo, aunque en un grado débil en ambas clasificaciones (Tabla 3), ya que los valores de *k* son similares. Además, se ha calculado el ji-cuadrado para determinar si la asignación de las categorías era independiente entre las dos clasificaciones realizadas. El resultado ha mostrado que las dos clasificaciones no son independientes ($\chi^2=0,26$; $p=0,966$) demostrando que no ha habido variación en la asignación de los casos a las distintas categorías entre la clasificación inicial y la final. Cinco de las variantes afectaban a pacientes jóvenes (35-62 años) con sospecha de NMP y que no presentaron mutaciones en ninguno de los otros genes analizados. En todos ellos, la frecuencia alélica (VAF) se situó entre el ~47% y 99%, sugiriendo un potencial origen germinal.

Conclusiones: La concordancia en la asignación de patogenicidad en las variantes no convencionales de *JAK2* fue baja entre los distintos observadores. La baja frecuencia poblacional, el escaso valor predictivo positivo de los algoritmos estándar de predicción utilizados en la práctica clínica y la ausencia en la mayor parte de los casos de estudios funcionales, explican en parte estas discrepancias. La posible existencia de variantes somáticas y germinales en un mismo gen, así como la ausencia de estudios en muestra germinales y/o de segregación contribuyen a dificultar la clasificación de variantes de acuerdo a los criterios actuales.

Tabla 1.

Tabla 1. Segunda categorización con datos clínicos y mutaciones acompañantes.

Edad	Dx	Variante			Patogénica N (%)	Probablemente patogénica N (%)	Variante de significado incierto N (%)	Probablemente Benigna N (%)
		cDNA	Proteína	VAF				
79	SMD	c.901G>C	Gly301Arg	20,3%			16 (100%)	
72	SMD	c.2624C>A	Thr875Asn	1,6%	3 (19%)	12 (75%)	1 (6%)	
70	LMMC	c.2501G>A	Gly834Asp	49,8%			14 (87%)	2 (13%)
57	SMD	c.1729G>C	Glu577Gln	51,1%		9 (56%)	7 (44%)	
69	NMP	c.1691G>T	Arg564Leu	49,3%	4 (25%)	8 (50%)	4 (25%)	
83	NMP	c.2048G>A	Arg683Lys	6,3%	1 (6%)	13 (81%)	1 (6%)	1 (6%)
69	NMP-PV	c.3200A>G	Asn1067Ser	84,1%			12 (75%)	25%
69	NMP-PV	c.1612_1616del CACAAinsTT	His538_Lys539 delinsLeu	12,5%	7 (44%)	8 (50%)	1 (6%)	
51	NMP-TE	c.1249G>A	Gly417Ser	35,3%	1 (6%)	4(25%)	11 (69%)	
74	NMP-MF	c.1853G>A	Cys618Tyr	82,2%	2 (13%)	12 (75%)	2 (13%)	
37	NMP-PV*	c.1711G>A	Gly571Ser	48,8%	3 (19%)	11 (69%)	1 (6%)	1 (6%)
35	NMP*	c.2171T>C	Ile724Thr	45,2%		3 (19%)	12 (75%)	1 (6%)
49	NMP*	c.2538G>C	Glu846Asp	46,4%	1 (6%)	12 (75%)	3 (19%)	
52	NMP*	c.3323A>G	Asn1108Ser	99,1%	3 (19%)		9 (56%)	4 (25%)
62	NMP-TE*	c.2984T>C	Phe995Ser	49,3%		10 (63%)	6 (37%)	

Abreviaturas: SMD, síndrome mielodisplásico; LMMC, leucemia mielomonocítica crónica; NMP, neoplasia mieloproliferativa; PV, policitemia vera; TE, trombocitemia esencial.

*Pacientes que no presentaron variantes adicionales en los 30 genes analizados.

Tabla 2.

Tabla 2. Valor de kappa para la primera y segunda clasificación.

	1ª clasificación	2ª clasificación
Coefficiente global (k)	0,298 (p<0,001)	0,303 (p<0,001)
Categoría 1	0,104	0,104
Categoría 2	0,346	0,345
Categoría 3	0,362	0,383
Categoría 4	0,079	0,084

Tabla 3.

Tabla 3. Valoración de la magnitud de kappa.

Valor de K	Fuerza de la concordancia
< 0.20	Pobre
0.21 – 0.40	Débil
0.41 – 0.60	Moderada
0.61 – 0.80	Buena
0.81 – 1.00	Muy buena

CO-123

ENRIQUECIMIENTO DE REGIONES GENÓMICAS PARA SECUENCIACIÓN DE LECTURAS LARGAS POR NANOPOROS EN EL DISPOSITIVO MINION

De la Morena-Barrio Belén¹, Padilla Jose¹, Garrido Pedro¹, Riquelme Rosa¹, Bravo-Pérez Carlos¹, Miñano Antonia¹, Vicente Vicente¹, De la Morena-Barrio Maria Eugenia¹, Corral Javier¹

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

Introducción: La secuenciación de tercera generación basada en nanoporos permite obtener en tiempo real grandes lecturas de ADN genómico sin manipular de hasta 2,5MB, lo que facilita la detección y caracterización de variantes estructurales (VEs) (>50pb), definir grandes

haplotipos, e identificar modificaciones epigenéticas. Como limitaciones, esta tecnología presenta una alta tasa de errores condicionada por la baja profundidad, incluso con la plataforma más avanzada PromethION (16-30x) y un alto coste (2800€). El objetivo fue desarrollar métodos de enriquecimiento de regiones específicas del genoma para aumentar la profundidad de secuenciación en zonas de interés con el dispositivo MinION.

Métodos: El estudio se realizó en 6 pacientes (P1-P6) con deficiencia de antitrombina y 1 (P7) con déficit de FXI con VEs que afectaban al gen *SERPINC1* y *F11*, respectivamente, detectadas por MLPA. El estudio empleó el dispositivo MinION y la flowcell R.9, tras hacer la librería con el kit SQK-LSK109 (ONT). El enriquecimiento se realizó con dos aproximaciones: 1) Enriquecimiento experimental: amplificaciones de gran tamaño (LR-PCR) dirigidas por un solo oligonucleótido al gen de interés. 2) Enriquecimiento informático en tiempo real: selección de la región de interés utilizando la herramienta de *readUntil* implementada en la plataforma MinKnow. Para el análisis informático de los datos, se desarrolló una pipeline específica que empleó la herramienta *sniffles* para llamar variantes. En algunos casos, las variantes fueron detectadas manualmente mediante el visualizador *IGV*.

Resultados: El método de enriquecimiento experimental mediante LR-PCR permitió obtener una profundidad media de 186x en el gen de interés, en 38 minutos de media de uso de la flowcell y con un coste de 257€/muestra. La longitud media de lectura fue de 1.508pb (Tabla 1/Figura 1 y 2). Este sistema caracterizó las VEs parciales, pero no las deleciones completas del gen. El método de enriquecimiento informático obtuvo una profundidad media de 3,3x en la región genómica de interés (3MB), la longitud media de lectura fue de 4.732pb (Tabla1/Figura 1 y 2). El tiempo de uso de la flowcell fue de 20 horas y su coste de 491€/muestra. Las VEs, independientemente del tipo o extensión, fueron detectadas mediante *sniffles* en todos los casos excepto en uno, que se detectó manualmente debido a la poca profundidad obtenida. Todas las VEs fueron definidas completamente sin necesidad de otra metodología (CGHa), siendo la extensión máxima de 534Kb y caracterizando a nivel nucleotídico el punto de ruptura. Esto permitió el diseño de primers para validación, y la identificación de microhomologías o elementos repetitivos implicados. Además, permitió la definición de los haplotipos asociados a cada alelo y la identificación de metilación en el ADN.

Tabla 1. Métricas de secuenciación en cada aproximación.

Parámetro	Enriquecimiento Experimental	Enriquecimiento <i>In silico</i> (3Mb)	Secuenciación Genómica sin enriquecimiento
Longitud media (pb)	1.508	4.732	2.831
Profundidad media	185	3,30	2,96
Tiempo medio	38 min	20 horas	48 horas
Coste(€)	257	491	850

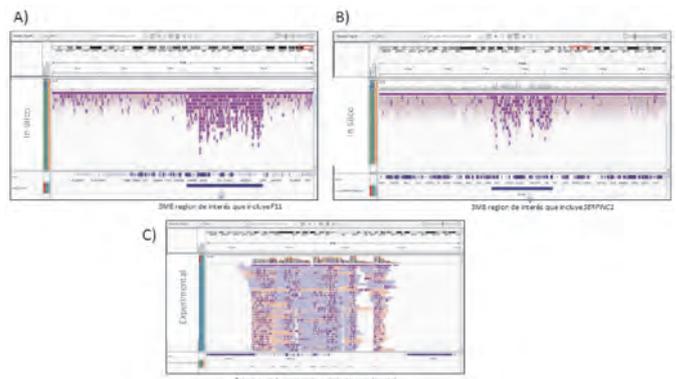


Figura 1. Región enriquecida de A) *F11* enriquecida *in silico* B) *SERPINC1* enriquecida *in silico* C) *SERPINC1* enriquecida experimentalmente.

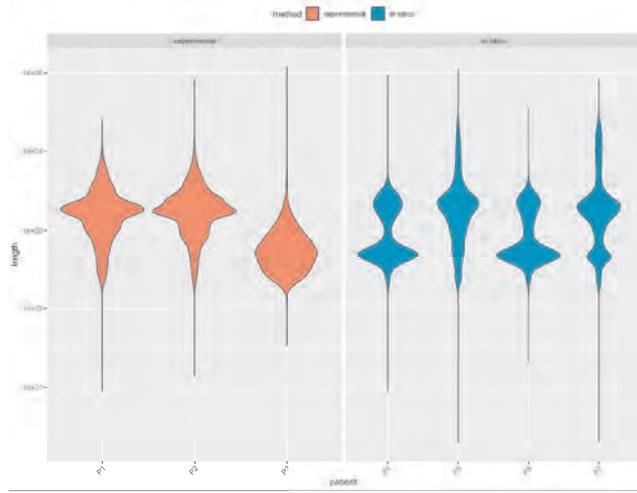


Figura 2. Representación de la longitud de lectura por cada experimento de todos los datos generados por cada carrera de nanoporo en cada caso.

Conclusiones: Implementamos dos nuevas aproximaciones: experimental e informática que enriquecen la secuenciación de una región genómica específica de interés, aumentando su profundidad comparado con la secuenciación genómica directa. Estas aproximaciones permiten el análisis de VEs de potencialmente cualquier región de interés de manera más económica y rápida usando un dispositivo sencillo como el MinION.

Financiación: Fundación Séneca 20261/FPI/17; Fundación Séneca-19873/GERM/15; ISCIII-CM20/00094; SETH Emergentes 2018; FI19/00048.

CO-124

RECLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA EN LA LLA B-OTHER MEDIANTE UN PANEL DIRIGIDO DE SECUENCIACIÓN MASIVA

Hidalgo-Gómez Gloria¹, Tazón-Vega Bárbara¹, Velasco Pablo², Murillo Laura², Murciano Thais², Martínez-Morgado Noemí², Blanco Adoración¹, Palacio-García Carlos¹, Saumell Silvia¹, Barba Pere¹, Díaz de Heredia Cristina², Bosch Francesc¹, Sánchez de Toledo Josep³, Ortega Margarita⁴

¹Servicio de Hematología, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Experimental Hematology, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO); ²Servicio de Oncología y Hematología pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona; ³Departamento de Relaciones Institucionales, Institut Català de Oncologia, Hospitalet de Llobregat, Barcelona; ⁴Servicio de Hematología, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Experimental Hematology, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO); ⁵Servicio de Hematología, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona

Introducción: En la leucemia linfoblástica aguda (LLA) el 70% de los casos presentan alteraciones genéticas recurrentes, mientras que el 30% restante denominado LLA B-other constituyen un grupo genético muy heterogéneo. Presentan reordenamientos de *CRLF2*, *EPOR*, *JAK2*, *ABL*-quinasas, *DUX4*, *ZNF384*, *MEF2D*, *ETV6*, *IGH* y mutaciones y reordenamientos de *PAX5*. Estas nuevas entidades genéticas son de difícil diagnóstico con las técnicas utilizadas en la rutina diaria, por lo que se requieren técnicas más eficaces para su detección. Con el fin de mejorar la estratificación de los pacientes con LLA e identificar nuevas dianas terapéuticas, es necesario un correcto diagnóstico de estas entidades.

Objetivo: Identificación de las nuevas entidades genéticas en LLA B-other mediante un panel dirigido de secuenciación masiva.

Paciente y Métodos: De los 108 pacientes pediátricos diagnosticados de LLA-B en nuestro centro, entre enero-2014 y diciembre-2020, e incluidos en el protocolo de tratamiento LLA/SEHOP-PETHEMA 2013, 37 fueron clasificados como LLA B-other. Se han incluido en el estudio 12 pacientes con anomalías genéticas conocidas y 33 LLA B-other. Se utilizó el panel dirigido OncoPrint Childhood Cancer Research Assay (ThermoFisher Scientific), que incluye 203 genes implicados en el cáncer infantil y permite analizar mutaciones puntuales, fusiones, cambios en el número de copias y expresión génica. Las librerías se prepararon de manera automática mediante el Ion Chef y se secuenciaron en el se-

cuenciador S5, con una cobertura media de 2600x. La alineación y detección de variantes se realizó en Ion Reporter con el genoma de referencia humano (hg19). Las variantes se revisaron manualmente con Integrated Genome Viewer y se clasificaron según el software VAR-SOME23.

Resultados: En todos los pacientes de LLA-B con alteraciones genéticas ya conocidas, se confirmaron las fusiones detectadas por las técnicas convencionales: cuatro *ETV6-RUNX1*, dos *BCR-ABL1*, dos *KMT2A* reordenados (*KMT2A-AFF1* y *KMT2A-MLLT3*) y dos *TCF3-PBX1*. De las 33 LLA B-other, se pudieron reclasificar 20 pacientes. Doce tenían reordenamientos de la entidad *BCR-ABL1-Like*: 11 presentaban la fusión *P2RY8-CRLF2* y uno la fusión *ETV6-ABL1*. Cuatro pacientes tenían reordenamientos en *ZNF384*, dos con *EP300* y dos con *TCF3*. Cuatro presentaban alteraciones de *PAX5*, dos tenían el reordenamiento *PAX5-CBFA2T2* y en dos casos se detectó la mutación P80R (Figura 1).

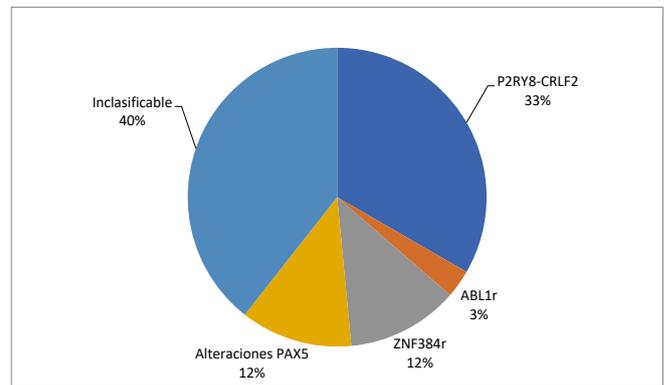


Figura 1. Nuevas entidades detectadas en las LLA B-other mediante el panel de secuenciación dirigida OncoPrint Childhood Cancer Research Assay: fusión *P2RY8-CRLF2* (n=11), reordenamientos de *ZNF384* (n=4), alteraciones en *PAX5* (n=4) y reordenamientos de *ABL1* (n=1). Se consideraron aquellas fusiones que representaban $\geq 0.1\%$ de los transcritos.

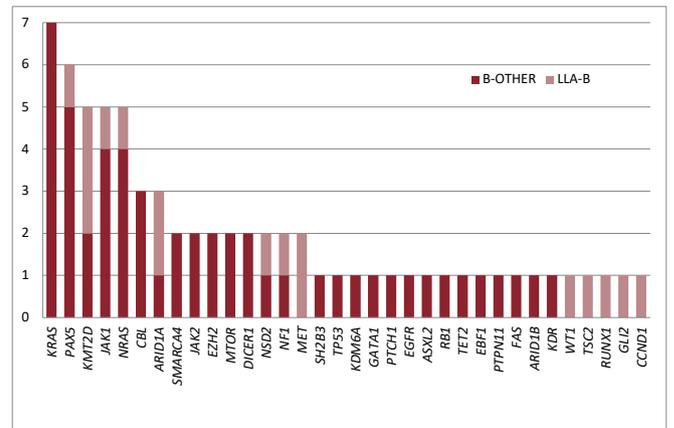


Figura 2. Mutaciones patogénicas detectadas mediante el panel de secuenciación dirigida OncoPrint Childhood Cancer Research Assay. La cobertura media fue de 2600x. Se consideraron todas aquellas variantes con una frecuencia alélica (VAF) ≥ 0.01 .

En lo referente a la carga mutacional, se detectó una tasa de mutación del 95% con alguna variante patogénica en el 81% de estos casos. Los genes mutados con mayor frecuencia fueron: *KRAS* (9%), *KMT2D* (8%), *PAX5* (8%), *JAK1* (6%) y *NRAS* (6%) (Figura 2). Además, se encontraron asociaciones de diversas mutaciones con la entidad genética subyacente: las mutaciones en *JAK1/2* se observaron con mayor frecuencia en las LLA *BCR-ABL1-like* y las mutaciones en *EZH2* solo estaban presentes en los casos con *ZNF384* reordenado.

Conclusiones: Es necesario añadir los estudios de NGS en la rutina habitual del laboratorio, ya que estas técnicas permiten la detección de las nuevas entidades genéticas en la LLA B-other. El panel utilizado nos ha permitido reclasificar el 60% de estos pacientes. De distinta forma a lo descrito, se ha detectado un porcentaje muy elevado de reordena-

mientos *ZNF384* (12% en nuestra serie vs 6% reportado en la literatura). En tres pacientes se ha identificado posibles dianas terapéuticas (reordenamientos de *ABL1* y la mutación en *PAX5* P80R), que responden a inhibidores de tirosin-quinasa. Como limitaciones, el panel no detecta reordenamientos de IGH.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

CO-125

DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT DE PIRUVATO QUINASA MEDIANTE TÉCNICA DE EXOMA CLÍNICO

Morente Constantín Estefanía¹, Bernal Sánchez Mónica¹, Lamarca Eraso Laura¹, Peláez Pleguezuelos Irene¹, Jurado Chacón Manuel¹

¹Hematología y Hemoterapia Hospital Virgen de las Nieves de Granada

Introducción: La deficiencia de piruvato quinasa (PK) de los hematíes es la causa más común de anemia hemolítica no esférica hereditaria y la anomalía enzimática más frecuente de la vía glucolítica. Esta eritroenzimopatía es de herencia autosómica recesiva y se produce por mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en el gen *PKLR* (cromosoma 1). Su prevalencia es baja, si bien está infraestimada. Supone una anomalía en el mecanismo antioxidante y la producción energética de los hematíes, predisponiendo a un síndrome hemolítico crónico de frecuente inicio neonatal.

GEN	TRANSCRITO (RefSeq ID)	cDNA	PROTEÍNA	EXÓN	CIGOSIDAD (VF %)	SIGNIFICADO CLÍNICO	BASES DE DATOS
<i>PKLR</i>	NM_000298.5	c.1318G>T	p(Gln440*)	9	46,9	Patogénica	OMIM609712; rs77145576
<i>PKLR</i>	NM_000298.5	c.1529G>A	p(Arg510Gln)	10	51	Probablemente patogénica	OMIM609712; rs13403872

VF: variant frequency (frecuencia de la variante).

*Clasificación del American College of Medical Genetics and Genomics¹.



Figura 1.

Material y Métodos: Presentamos el caso de una paciente de 4 años con anemia hemolítica, con padres sanos y sin hermanos. Al nacimiento requirió exanguinotransfusión en la Unidad de Cuidados Intensivos por hiperbilirrubinemia severa. El cuadro se catalogó como esfereocitosis hereditaria, puesto que las resistencias osmóticas eritrocitarias resultaron patológicas. Ha requerido múltiples transfusiones (con necesidad de tratamiento quelante del hierro por sobrecarga férrica) y presenta esplenomegalia y retraso en el crecimiento. Se solicitó exoma clínico para conocer el mecanismo genético de la anemia, puesto que su comportamiento estaba siendo de curso agresivo. Se identificó una mutación *non-sense* en heterocigosis (VF: 46,9%), patogénica según los estándares del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) y según Clinvar, consistente en un cambio de guanina por timina en la posición

1318 del gen *PKLR* (exón 9), lo cual da lugar a codón de stop y a una proteína truncada y, por tanto, con función alterada. Dicha mutación se encuentra descrita en la literatura. También se identificó una mutación *missense* en heterocigosis (VF: 51%) en el gen *PKLR* (exón 10), consistente en un cambio de guanina por adenina en la posición 1529. Esta mutación es patogénica según Clinvar y probablemente patogénica según los estándares del ACMG y también se encuentra descrita en la literatura. Por tanto, el diagnóstico de esfereocitosis que tenía previamente establecido la paciente no se confirmó (ausencia de mutaciones relacionadas con dicha patología), siendo el diagnóstico compatible con una anemia por déficit de PK, producida por dos mutaciones en el gen *PKLR* (heterocigosis compuesta). Si bien estas mutaciones están descritas en la literatura por separado, no hemos encontrado ningún caso en el que coexistan ambas mutaciones en el mismo paciente. Existen tratamientos en estudio para el déficit de PK, que incluyen el mitapivat (AG-348) y la terapia génica. En casos muy graves, se puede plantear el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Conclusiones: Las técnicas de secuenciación masiva han revolucionado el diagnóstico de los trastornos de la serie roja. El abordaje diagnóstico mediante exoma clínico permite conocer el origen genético de muchas anemias de origen congénito que previamente no quedaban bien identificadas o en un diagnóstico de presunción. Esto permite al paciente, además del consejo genético, beneficiarse de un adecuado tratamiento y de la inclusión en ensayos clínicos para hemopatías con pocas opciones terapéuticas.

CO-126

SECUENCIACIÓN DE GENES COMPLETOS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES DE SPlicing EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

Morote-Faubel Mireya^{1*}, Liquori Alessandro^{2*}, Ibáñez Mariam², Boluda-Navarro Mireia¹, Fernández-Blanco Beatriz¹, González-Romero Elisa¹, Martínez-Valiente Cristina¹, García-Ruiz Cristian¹, González-Sáiz Elvira², Santiago-Balsera Marta³, Sargas-Simarro Claudia¹, Llop-García Marta⁴, Barragan Eva⁴, Montesinos-Fernández Pau⁵, Such Esperanza⁵, Avetisyan Gayane¹, Sanjuán-Pla Alejandra¹, Senent Leonor³, Sanz Guillermo³, De la Rubia Javier⁶, Cervera Jose⁷

¹Grupo de Investigación en Hematología, IIS La Fe, Valencia; ²Grupo de Investigación en Hematología, IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ³Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia; ⁴Grupo de Investigación en Hematología, IIS La Fe, Valencia; ⁵Grupo de Investigación en Hematología, IIS La Fe, Valencia; ⁶Grupo de Investigación en Hematología, IIS La Fe, Valencia; ⁷Grupo de Investigación en Hematología, IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC). *Igual contribución

Introducción: El estudio de las bases moleculares de la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) se reduce fundamentalmente al análisis de las mutaciones encontradas en las regiones codificantes del genoma. Sin embargo, el empleo de las tecnologías de "Next-Generation Sequencing" (NGS) ha permitido el mapeo y análisis de mutaciones situadas también en regiones menos estudiadas como las regiones intrónicas profundas, regiones promotoras, de *splicing* y las "no traducidas" (UTR). Este estudio evalúa las alteraciones genéticas detectadas en estas regiones menos exploradas, en genes relevantes para la leucemogénesis que se asocian al subgrupo genómico "cromatina-espliceosoma".

Métodos: Para ese estudio se empleó un panel dirigido a la captura de la región genómica completa de 57 genes seleccionados por su relevancia en la patogénesis de la LMA y otras neoplasias mieloides. Se secuenciaron 24 pacientes con LMA *de novo* procedente del Biobanco del Hospital La Fe de Valencia. Las variantes identificadas se clasificaron funcionalmente empleando diferentes herramientas de análisis *in silico* con las que poder inferir su posible efecto sobre el *splicing* de los genes implicados: SpliceAI (*value* >0,2), regSNP_intron (Prob>0,5), MES-SWA (*diff* >15%, aceptor/donador > 3) y Human Splicing Finder (CV>65 y DiffCVwt-CVmut> 10%). Para la validación funcional de dichas variantes, se están empleando ensayos de tipo *minigene* y la herramienta bioinformática ExpPasy (<https://web.expasy.org/>).

Resultados: El análisis bioinformático de los 24 pacientes detectó un total de 217.788 variantes, de las cuales un 75% correspondían a cambios de un solo nucleótido (SNVs). De las 3.906 SNVs únicas detectadas con frecuencia poblacional (MAF) < 1%, un 96% (3.845) afectaban a regiones intrónicas, mientras que el restante 4% se distribuía en regiones UTR y codificantes del genoma con 66 variantes, respecti-

vamente. El análisis de estas variantes y de su contexto genómico mediante herramientas de predicción permitió la selección de 8 SNVs por su posible efecto sobre el *splicing*. Entre estas, 2 afectaban a regiones codificantes de los genes *DDX1* y *DNMT3A*, 5 se localizaban en las regiones intrónicas de *FLT3*, *STAG1*, *DNTM3A* y *ZRSR2* y una en la región UTR de *STAG2*. Cada una de ellas se encontraba en un paciente diferente. Se ha iniciado el estudio funcional para la variante c.551A>T en *DDX1*. El análisis de la RT-PCR del *minigene* en gel de agarosa sugiere la presencia de un transcrito aberrante caracterizado por la inclusión de 35 pb adicionales procedentes del intrón 11, lo que daría lugar a la modificación de la pauta de lectura de la proteína.

Conclusiones: A falta de estudios adicionales que permitan confirmar el efecto de la variante c.551A>T en la función de la proteína *DDX1*, los análisis bioinformáticos y de *minigene* sugieren un posible efecto patogénico de la variante mediante la alteración del *splicing* del gen.

CO-127

EL ANÁLISIS COMPUTACIONAL DE LA HEMATOPOYESIS MEDIANTE SINGLE CELL RNA-SEQ REVELA ALTERACIONES ASOCIADAS CON ENVEJECIMIENTO Y PATOLOGÍA MIELOIDE

Ainciburu Marina¹, Ezponda Teresa¹, Berastegui Nerea,¹ Alfonso-Pierola Ana², Vilas-Zornosa Amaia¹, San Martín-Uriz Patxi¹, Alignani Diego³, Lamo de Espinosa Jose², San Julián Mikel, Jimenez Tamara⁴, López Félix⁴, Molero Antonieta⁵, Montoro Julia⁵, Serrano Guillermo⁵, Diaz-Mazkarian Aintzane⁷, Lasaga Miren⁸, Gomez-Cabrero David⁸, Díez-Campelo María⁴, Valcarcel David⁵, Hernaez Mikel⁶, Romero Juan Pablo¹, Prósper Felipe⁹

¹Hemato-Oncología, CIMA, Universidad de Navarra, IDISNA, Pamplona, España / CIBERONC; ²Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España / CIBERONC; ³Unidad de citometría de flujo, CIMA, Universidad de Navarra, Pamplona, España / CIBERONC; ⁴Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca, España; ⁵Departamento de Hematología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España; ⁶Programa de biología computacional, CIMA, Pamplona, España; ⁷Hemato-Oncología, CIMA, Universidad de Navarra, IDISNA, Pamplona, España / Programa de biología computacional, CIMA; ⁸Unidad de bioinformática traslacional, NavarraBiomed, Pamplona, España; ⁹Hemato-Oncología, CIMA, Universidad de Navarra, IDISNA, Pamplona, España / CIBERONC / Clínica Universidad de Navarra

Introducción: La hematopoyesis temprana consiste en un continuo de células progenitoras, en el cual las células madre hematopoyéticas (HSC) se diferencian de forma gradual y se encaminan hacia linajes específicos. Se conoce que, durante el envejecimiento, ocurren alteraciones en este sistema y se produce un incremento en el riesgo de desarrollar patologías mieloides. Esto sugiere una predisposición de las células hematopoyéticas envejecidas a adquirir lesiones adicionales. Una de las patologías más relacionadas con la edad son los síndromes mielodisplásicos (SMD), caracterizados por una hematopoyesis ineficiente y que, a su vez, se asocian con un riesgo alto de desarrollar leucemia mieloide aguda (LMA). Hemos realizado un estudio de la transcripción a nivel de célula única, con el que pretendemos profundizar en el análisis de las sucesivas lesiones que tienen lugar al inicio de la hematopoyesis y que pueden distinguir el envejecimiento fisiológico del desarrollo de patologías.

Métodos: Se han aislado células CD34+ de la médula ósea de 5 donantes jóvenes sanos, 3 donantes mayores sanos, un paciente con SMD y un paciente con LMA, ambos no tratados. Se han creado librerías de secuenciación a partir del ARN de células individuales con la plataforma Chromium de 10X Genomics. Por último, se ha realizado un análisis computacional exhaustivo de los datos obtenidos, en el cual se han estudiado las poblaciones celulares encontradas, se han analizado trayectorias de diferenciación y se han creado redes de regulación génica.

Resultados: Hemos establecido métodos de análisis que nos han permitido confirmar cambios ya descritos asociados al envejecimiento, tales como un incremento en el número de HSC o la pérdida del linaje linfoide. Además, hemos detectado activación de vías de señalización relacionadas con inflamación y estrés celular, así como defectos en la diferenciación y cambios en la regulación génica. Utilizando estas herramientas, hemos profundizado en el estudio personalizado de la hematopoyesis patológica. En la muestra de un paciente con SMD, hemos detectado a lo largo de la diferenciación de HSC a células progenitoras eritroides, perturbaciones en la dinámica de expresión de genes involu-

crados en la eritropoyesis. Por otro lado, en la muestra de LMA, se ha encontrado actividad específica de factores de transcripción, tales como ZSCAN18 o GFI1, implicados en el desarrollo de leucemias, y que por tanto podrían tener un papel clave en el fenotipo de esta enfermedad.

Conclusiones: Hemos demostrado que las tecnologías de célula única nos permiten realizar una disección in silico de la hematopoyesis y detectar alteraciones implicadas en patología, que pueden ser el objeto de exploraciones adicionales y posibles dianas para restablecer la funcionalidad.

Financiación: Instituto de Salud Carlos III co-financiado por FEDER (PI17/00701, PI20/01308).

Conflictos de interés: No hay conflictos de interés.

CO-128

DESCRIPCIÓN DE LA COMPLEJIDAD CELULAR DEL MICROAMBIENTE DE LA MÉDULA OSEA HUMANA MEDIANTE TECNOLOGÍA OMICA Y BIOLOGÍA DE SISTEMAS

Calvo Arnedo Isabel¹, Cenzano Armendáriz Itziar², Ye Jin³, Viñado Solanas Ana Cristina², Martínez de Morentin Xabier⁴, Lasaga Goyeneche Miren⁴, Planell Picola Nuria⁴, Vilas Zornoza Amaia², SanMartin Uriz Patxi², Miñana Barrios Marta⁵, Sancho González Ignacio⁵, Tegner Jesper³, Gomez-Cabrero David⁶, Saez Ochoa Borja², Prosper Cardoso Felipe⁷

¹Centro de Investigación Médica Aplicada and IDISNA, Pamplona, Spain; ²Centro de Investigación Médica Aplicada and IDISNA, Pamplona, Spain; ³King Abdullah University of Science and Technology, Thuwal, Saudi Arabia; ⁴Navarrabiomed, Complejo Hospitalario de Navarra (CHN), Universidad Pública de Navarra (UPNA), IDISNA, Pamplona, Spain; ⁵Hospital Reina Sofía de Tudela, Spain; ⁶King Abdullah University of Science and Technology, Thuwal, Saudi Arabia. Navarrabiomed, Complejo Hospitalario de Navarra (CHN), Universidad Pública de Navarra (UPNA), IDISNA, Pamplona, Spain. King's College London Dental Institute, London, United Kingdom; ⁷Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

Introducción: La importancia del microambiente de la médula ósea (MO) en la regulación de la hematopoyesis normal, así como en el desarrollo, progresión y resistencia a tratamientos en neoplasias hematológicas, se ha demostrado sobre todo mediante el uso de modelos pre-clínicos. Estos estudios sugieren que entender la relación entre el parénquima (hematopoyesis) y el mesénquima (estroma) es fundamental para desarrollar tratamientos eficaces para lo que hoy en día son neoplasias hematológicas sin cura. La introducción de tecnologías de secuenciación masiva y la implementación de herramientas computacionales, ha permitido avanzar de forma muy significativa en este campo, en especial en ratón. Sin embargo, el conocimiento de la composición y heterogeneidad celular del microambiente medular humano es muy limitado. Por tanto, este trabajo, pretende describir la composición del microambiente medular humano mediante un enfoque de biología de sistemas basado en técnicas multi-ómicas de célula única.

Métodos: En el presente trabajo se han empleado una diversidad de técnicas: (1) citometría de flujo multiparamétrica, (2) tecnologías "multi-ómicas de secuenciación de ARN de célula única" (sc-RNAseq) y (3) nuevos métodos de análisis computacional y modelado matemático de sistemas biológicos. Además de utilizar como muestras, aspirados medulares procedentes de la cresta ilíaca de cuatro jóvenes adultos sanos (20-30 años de edad).

Resultados: La secuenciación a nivel de célula única del microambiente de la MO humana nos ha permitido la identificación de poblaciones celulares de endotelio y mesénquima caracterizadas por la expresión de marcadores canónicos. Genes como *PECAM1* (*CD31*) o *CD9* en el caso del endotelio y la expresión de *CXCL12* o *LEPR* entre otros, en las células mesenquimales. Para alcanzar la resolución necesaria que nos permita una descripción más profunda de la heterogeneidad de dichas poblaciones, integramos el conocimiento generado previamente del microambiente de la MO de ratón con los datos obtenidos en células humanas. Este análisis nos ha permitido identificar en el microambiente medular humano la expresión de genes cuyos ortólogos de ratón definen las diferentes subpoblaciones y estadios endoteliales y mesenquimales de la MO. Además, algunos de los genes conservados entre especies corresponden a genes que definen las funciones biológicas de los diferentes estadios celulares del microambiente medular. Asimismo, la integración de los datos nos ha permitido definir similitudes en los patrones de diferenciación de las células mesenquimales entre ambas especies.

Conclusiones: En resumen, nuestro trabajo ayuda a definir la diversidad de los componentes del microambiente de la medula ósea humana gracias a la utilización de las tecnologías multi-ómicas de célula única y biología de sistemas. Además, por primera vez, mostramos el alto grado de conservación entre especies con respecto a la heterogeneidad y complejidad de las poblaciones mesenquimales y endoteliales de la MO. El empleo del conocimiento y métodos de análisis computacional desarrollados en este trabajo, aplicados al estudio del microambiente medular en enfermedades hematológicas, permitirá no solo comprender la biología y mecanismos de resistencia de las células tumorales, sino también el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Estos estudios ya se están llevando a cabo en el laboratorio con especial interés en Síndrome Mielodisplásico y Mieloma Múltiple.

Financiación: Trabajo financiado por CE, H2020-MSCA-IF (837491) y Fundación AECC (AIO16163636SAEZ).

Conflictos de interés: Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Síndromes Mieloproliferativos Crónicos

CO-129

ANÁLISIS DE LA FORMACIÓN DE TRAMPAS EXTRACELULARES DE NEUTRÓFILOS EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

Cuenca-Zamora Ernesto José¹, García Gisbert Nieves², De Los Reyes-García Ascensión María⁵, Andrade-Campos Marcio², Guijarro-Carrillo Pedro Jesús⁵, Vicente Vicente,⁵ Álvarez-Larrán Alberto³, Bellosillo Beatriz⁴, Teruel-Montoya Raúl¹, Ferrer-Marín Francisca⁵

¹Unidad de Hematología y Oncología Médica. Hosp. Univ. Morales-Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca, Murcia, España. CIBERER (U-765); ²Grupo de Investigación Clínica Aplicada en Neoplasias Hematológicas-Hospital del Mar-IMIM, Barcelona, España. Universidad Pompeu Fabra, Barcelona, España; ³Departamento de Hematología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España; ⁴Departamento de Patología, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona, España; ⁵Unidad de Hematología y Oncología Médica. Hosp. Univ. Morales-Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca, Murcia, España. CIBERER (U-765). UCAM. Murcia, España

Introducción: Recientemente se ha sugerido que la NETosis juega un papel en la patogenia de la trombosis asociada a las Neoplasias Mieloproliferativas crónicas (NMPC). Los neutrófilos de estos pacientes, bajo estimulación, producen más NETs (trampas extracelulares de neutrófilos) que controles sanos (Wolach, O., 2018). En condiciones basales, los resultados son, sin embargo, contradictorios. Mientras unos autores sostienen que no hay diferencias en los marcadores específicos de NETosis entre pacientes con NMP con y sin trombosis (Oyarzún, C., 2016 y Wolach, O., 2018), Guy y col (2019) los encuentra significativamente más elevados, especialmente en aquellos con trombosis esplénicas. Las limitaciones de estos trabajos incluyen un pequeño tamaño muestral, la inclusión de pacientes bajo tratamiento citorreductor o el enriquecimiento de pacientes con trombosis. En este estudio pretendemos dilucidar si los marcadores de NETosis son un buen biomarcador de trombosis en una serie amplia y representativa de pacientes con NMPCs.

Métodos: Muestras de plasma recogidas en EDTA de pacientes diagnosticados de NMP en el H. Morales-Meseguer (Murcia) y H. del Mar (Barcelona) en el momento del diagnóstico o previo a cualquier tratamiento citorreductor (n=133). Sus características fenotípicas y genotípicas se presentan en la Tabla 1. De la cohorte estudiada, 34 (25,95%) de los 113 pacientes han sufrido trombosis arterial (n=30) y/o venosa (n=4). De ellas, 27, 5 y 2 fueron previas, en la presentación, o posteriores al diagnóstico, respectivamente. Evaluamos DNA libre circulante (cfDNA) (marcador inespecífico de NETs) usando SYTOX™Green, (ThermoFisher) (n=92) y complejos citH3-DNA (marcador específico de NETs) mediante ELISA usando anti-citH3 (Abcam) y anti-DNA conjugado con peroxidasa (Cell Death Detection, Roche) (n=133). Las comparaciones entre grupos se realizaron con la prueba de Mann-Whitney y valores de p<0,05 se consideraron significativos. Antes de aplicar las pruebas estadísticas, se eliminaron los *outliers* utilizando el método ROUT (Q=0,1%).

Resultados: Entre todos los subtipos clínicos, los niveles de NETosis (tanto cfDNA como citH3-DNA) fueron más altos en el grupo de pacientes con MF (Figura 1A-1B). Específicamente, los niveles de citH3-DNA (marcador específico de NETs) fueron significativamente más altos en PV y en MF que en TE o uMPN (Figura 1B). No observamos diferencias en ninguno de los dos marcadores evaluados respecto al genotipo *JAK2* (mutado vs no mutado). Como especulamos, los niveles de cfDNA fueron significativamente más elevados entre los pacientes con trombosis (Figura 2A), sin que este hallazgo pudiera ser derivado de diferencias en la edad (75 (rango 68-84 años) en pacientes con trombosis vs 70 (57-80 años) sin trombosis, p=0,06). Dentro de cada subgrupo de pacientes (PV, TE, MF), los niveles de citH3-DNA fueron similares en los pacientes con o sin trombosis. Resultados similares fueron encontrados en la cohorte global (Figura 2B). Sin embargo en un subanálisis, los pacientes con trombosis esplénica presentaron niveles significativamente más altos de citH3-DNA (0,202±0,095;n=2) que el resto de pacientes con trombosis (0,066±0,067;n=32).

Conclusiones: Nuestros resultados muestran que los niveles de NETs son más altos en pacientes con MF que con PV o TE. Específicamente, se observaron mayores niveles de citH3-DNA en pacientes con

PV respecto a TE, sin encontrar diferencias por mutaciones *driver*. Basalmente, entre pacientes con NMP, los niveles de cfDNA fueron más altos en pacientes con trombosis, no así los de citH3-DNA, descartándose este último como un buen biomarcador de trombosis. Se precisan más estudios para determinar su valor en el grupo de pacientes con trombosis esplénicas.

Financiación: PI18/00316, PI19/0005, 20644/JLI/18.

Tabla 1. Cohorte empleada en el estudio de NETosis.

	N	N=45	N=61	N=19	N=8
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
JAK2+	107	45 (100%)	45 (73,8%)	9 (47,4%)	8 (100%)
CALR+	11	-	7 (11,5%)	4 (21,0%)	-
MPL+	5	-	2 (3,3%)	3 (15,8%)	-
Triple Negativo (TN)	10	-	7 (11,5%)	3 (15,8%)	-

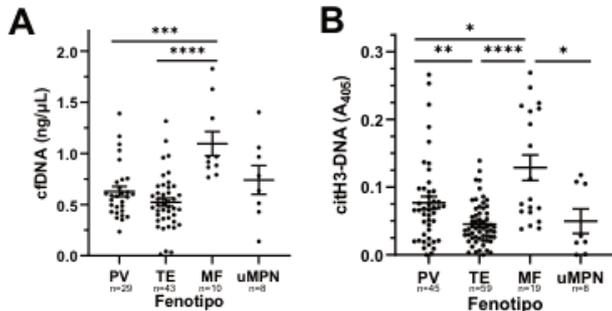


Figura 1. Niveles plasmáticos basales de marcadores de NETosis en pacientes con NMP. (A) Niveles plasmáticos basales de cfDNA en función del fenotipo de la NMP: PV (n=29), TE (n=43), MF (n=10) y uMPN (n=8). (B) Niveles plasmáticos basales de citH3-DNA en función del fenotipo de la NMP: PV (n=45), TE (n=59), MF (n=19) y uMPN (n=8). Las gráficas representan la media±ESM. Se eliminaron los outliers mediante el método de ROUT (Q = 0,1%) y se aplicó la prueba de Mann-Whitney de dos colas para las comparaciones. *: p ≤ 0,05, **: p ≤ 0,01, ***: p ≤ 0,001, ****: p ≤ 0,0001.

Figura 1.

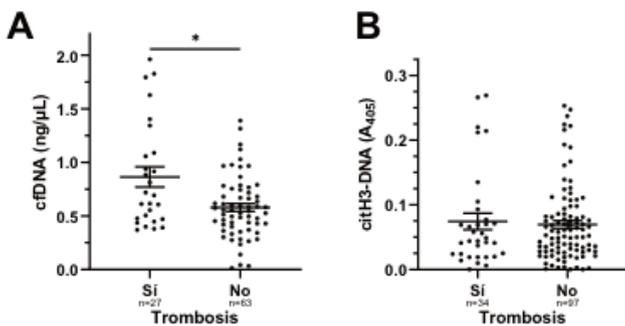


Figura 2. Trombosis y NETosis en pacientes con NMP. (A) Niveles plasmáticos basales de cfDNA de pacientes con NMP en función de que hayan sufrido trombosis (n=27) o no (n=63). (B) Niveles plasmáticos basales de citH3-DNA de pacientes con NMP en función de que hayan sufrido trombosis (n=34) o no (n=97). Las gráficas representan la media±ESM. Se eliminaron los outliers mediante el método de ROUT (Q = 0,1%) y se aplicó la prueba de Mann-Whitney de dos colas para las comparaciones. *: p ≤ 0,05, **: p ≤ 0,01, ***: p ≤ 0,001, ****: p ≤ 0,0001.

Figura 2.

CO-130

EL ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DEL GENOMA IMPLICA A PD-L1 EN LA HERENCIA Y DESARROLLO DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

Carreño Gonzalo¹, Rouco Raquel², Leivas Alejandra¹, Victorino Jesús², Gil Rodrigo¹, Ayala Rosa¹, Manzanares Miguel², Martínez-López Joaquín¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre; ²Centro de Biología Molecular Severo Ochoa

Introducción: Las neoplasias mieloproliferativas Filadelfia negativas

clásicas (NMP) se caracterizan por la proliferación de una o más líneas mieloides, la esplenomegalia, el riesgo aumentado de trombosis y sangrado y la progresión a leucemia mieloide aguda. Aunque se han descrito mutaciones *driver* en la mayoría de los casos todavía no se conocen los determinantes que participan en la adquisición de dichas mutaciones y la progresión de la enfermedad. En este contexto, el haplotipo 46/1 de JAK2, constituido por una serie de polimorfismos no codificantes, explica cerca del 30% del riesgo poblacional de padecer NMP aunque su mecanismo no ha sido dilucidado todavía. La hipótesis de este trabajo fue que el riesgo genético de padecer NMP esporádicas puede estar mediado por regiones reguladoras del genoma y que Las técnicas de conformación cromosómica, que estudian las interacciones y estructura del genoma, pueden ayudarnos a explicar los mecanismos por los median su efecto.

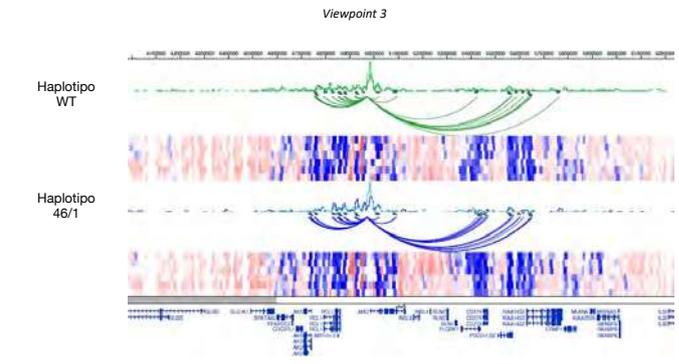


Figura 1. Perfil de interacciones de uno de los viewpoints del haplotipo de JAK2 estudiados.

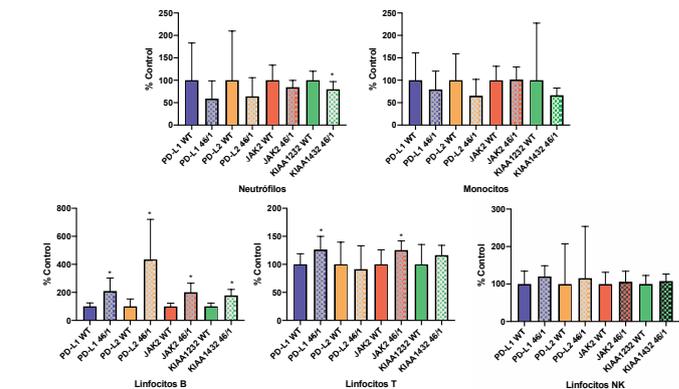


Figura 2. RT-qPCRs de los genes PD-L1, PD-L2, JAK2 y KIAA1432 en distintos haplotipos según el tipo celular en sangre periférica.

Métodos: Se realizó el experimento 4C-seq en neutrófilos de 4 donantes sanos, 2 homocigotos para el haplotipo normal y 2 homocigotos para el haplotipo 46/1. Se diseñaron 12 viewpoints diferentes de los cuales 9 pudieron ser analizados bioinformáticamente. Se hicieron qPCRs para medir los niveles de expresión de genes candidatos en células separadas (neutrófilos, monocitos y linfocitos B, T y NK) por gradiente y *sorting* por citometría de 9 donantes wt-homocigotos y 8 46/1-homocigotos.

Resultados: Se observaron interacciones entre la región de JAK2 y la región donde se encuentran los genes PD-L1 (CD274), PD-L2 (PDCD1LG2) y KIAA1432. Estas interacciones se encuentran a más de 500kb del locus de JAK 2 y parecen ser distintas entre haplotipos, teniendo el haplotipo 46/1 un mayor número de interacciones con las regiones promotoras de dichos genes (Figura 1). Tras esto se estudio la expresión diferencial de estos genes en distintos tipos celulares de sangre periférica. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la expresión de genes en linfocitos B (PD-L1 (109,7% p=0.0037), PD-L2 (335,1% p=0.0037), JAK2 (101,0% p=0.0005), KIAA1432 (78,01% p=0.0003) y linfocitos T (PD-L1 (26,35% p=0.0219) y JAK2 (25,35% p=0.0319) (Figura 2.)

Conclusiones: El estudio de la estructura tridimensional del genoma nos ha permitido identificar la sobreexpresión de PD-L1 como un posible mecanismo a través del cual el haplotipo 46/1 media su efecto.

CO-131

CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-MOLECULAR DE ADULTOS JÓVENES (<45 AÑOS) CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS FILADELFIA-NEGATIVAS

Vélez Patricia¹, Andrade Campos Marcio¹, Fernández-Ibarrondo Lierni², Gibert Joan², Fernández María Concepción³, Díez-Feijóo Ramón¹, Merchán Brayan¹, García-Gisbert Nieves², Arenillas Leonor³, Camacho Laura³, García-Ávila Sara¹, Longarón Raquel³, Salar Antonio¹, Besses Carles², Bellosillo Beatriz³

¹Departamento de Hematología, Hospital del Mar, Barcelona; ²Grupo de Investigación Clínica Aplicada en Neoplasias Hematológicas, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona; ³Departamento de Patología, Hospital del Mar, Barcelona

Introducción: 10-15% de los pacientes con policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP) tienen < 45 años al diagnóstico. Existe escasa información sobre su perfil molecular. Nuestro objetivo fue analizar las características clínicas y moleculares de los adultos jóvenes (<45 años) con NMP (J-NMP).

Material y métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico. La caracterización molecular se realizó en ADN de granulocitos al diagnóstico o antes de tratamiento citorreductor (PCR alelo-específica cuantitativa para *JAK2V617F*, análisis de fragmentos para *CALR* y un panel NGS de 25 genes asociados a patología mielóide). Las mutaciones en *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/2*, *SRSF2* y *U2AF1* se identificaron como mutaciones de significado adverso (MSA). Las alteraciones moleculares se correlacionaron con el diagnóstico, progresión a PV post TE (PVpTE), progresión a MF post PV/TE (MFpPV/TE), inicio de citorreducción y eventos trombóticos mayores (ETM).

Tabla 1. Diagnóstico inicial, conductor molecular y progresión durante el seguimiento.

Diagnóstico	Conductor molecular (% carga alélica al diagnóstico +/-DE)	Progresión (% carga alélica)
PV = 23	<i>JAK2V617F</i> = 21 (41.8% +/- 20%)	MFpPV = 1 (65%)
	<i>Exon-12 JAK2</i> = 1	MFpPV = 1
	<i>JAK2V617F</i> , <i>exon-12</i> negativo = 1	-
TE = 84	<i>JAK2V617F</i> = 45 (13.3% +/- 14%)	PVpTE = 8 (50.6% +/-14%) MF pTE = 1 (48%)
	<i>CALR</i> = 21 Tipo 1: 11; Tipo 2: 7; Tipo 1-like: 1; Tipo 2-like: 2	MFpTE = 4 Tipo 1: 3 Tipo 1-like: 1
	Triple Negativa = 18	MFpTE = 1
MFP = 1	<i>CALR</i> = 1 Tipo 1: 1	-
NMP-i = 1	<i>JAK2V617F</i> = 1 (13%)	-

TE: trombocitemia esencial; PV: policitemia vera; MFP: mielofibrosis primaria; MFpPV/TE: mielofibrosis post PV/TE; PVpTE: policitemia vera post TE; NMP-i: neoplasia mieloproliferativa inclasificable.

Resultados: De las 646 NMP, 109 (17%) fueron J-NMP con edad mediana al diagnóstico 35 años (9-45) y 72 (66.1%) mujeres. 23 pacientes (21%) tenían PV (21 *JAK2V617F*, 1 *JAK2 exon-12* y 1 *JAK2V617F* y *exon-12* negativo). 84 casos (77.1%) tenían TE (45 *JAK2V617F*, 21 *CALR* y 18 triple negativo (TN)). Un paciente tenía MFP (*CALR*) y 1 caso fue no clasificable (ver tabla). La presencia de *JAK2V617F* se asoció con niveles elevados de LDH, menor trombocitosis (p=0,03), mayor frecuencia de ETM al diagnóstico (p=0,001) e inicio de citorreducción (p=0,04). El seguimiento fue de 152 meses, se registraron 16 progresiones (8 a MFpPV/TE y 8 TE *JAK2V617F* a PVpTE), y la SLP fue 305 meses. En los casos *JAK2V617F*, el aumento de la carga alélica acompañó a la progresión. Se registraron 7 ETM durante el seguimiento, 3 en *JAK2V617F*, 2 en *CALR tipo-1*, 1 en *exon-12* y 1 en TN. En 38 (34.8%) casos se inició tratamiento citorreductor, con un tiempo mediano al inicio de terapia

de 251 (172-330) meses. Los pacientes con *JAK2V617F* iniciaron citorreducción más frecuentemente que pacientes con otros genotipos (p=0,04). El panel de NGS se realizó en 102 (93.5%) casos. 41.2% (42) presentaron mutaciones en otros genes, siendo *TET2* (7%), *ASXL1* (6%) y *DNMT3A* (5%) los más frecuentes. Un 28.4% (29) presentaron variantes de significado incierto (VSI), en *TET2* (6%), *SETBP1* (4%), *SH2B3* (5%) y *JAK2* (4%), entre otros. Las mutaciones en *SH2B3* (1 patogénica, 5 VSI) fueron más frecuentes en pacientes *JAK2V617F* y las de *DNMT3A* en pacientes con PV. De los 19 casos TN, en 7 (36.8%) se encontraron una o más variantes patogénicas no canónicas en *MPL*, *JAK2* y *TET2*. De los 8 pacientes (7.8%) portadores de MSA, 3 progresaron (2 *CALR* a MF y 1 TE-*JAK2V617F* a PVpTE).

Conclusiones: 41% de los pacientes J-NMP son portadores de mutaciones en genes no drivers. No hubo correlación entre su presencia y la progresión clonal, eventos trombóticos mayores ni supervivencia global. Las mutaciones de significado adverso no predijeron resultados clínicos importantes. La monitorización de la carga alélica de *JAK2V617F* puede ayudar a predecir la progresión a MFpPV/TE o PVpostTE.

Agradecimientos: ISCIII, P116/0153, P119/005, 2017SGR205, PT20/0026, Gilead 2016 y XBTC.

CO-132

DINÁMICA CLONAL DE JAK2V617F Y MUTACIONES NON-DRIVER EN PACIENTES CON POLICITEMIA VERA Y TROMBOCITEMIA ESENCIAL EN TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA

Fernández-Ibarrondo Lierni¹, Gibert Joan¹, Fernández-Rodríguez Concepción², Camacho Laura², Angona Anna¹, Andrade Marcio¹, García-Gisbert Nieves¹, Arenillas Leonor², Longarón Raquel², García-Pallarols Francesc³, Salar Antonio³, Besses Carles¹, Bellosillo Beatriz²

¹Grupo de Investigación Clínica Aplicada en Neoplasias Hematológicas, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona; ²Grupo de Investigación Clínica Aplicada en Neoplasias Hematológicas, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona; ³Grupo de Investigación Clínica Aplicada en Neoplasias Hematológicas, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona

Introducción: La hidroxiurea (HU) es un tratamiento citorreductor estándar de los pacientes con trombocitemia esencial (TE) y policitemia vera (PV) de alto riesgo de trombosis. Se desconoce su papel respecto a los genes *non-driver* (ND) en la respuesta hematológica (RH) y molecular (RM) al tratamiento. Los objetivos del estudio fueron analizar la dinámica clonal de los genes ND en la RH y RM con HU en una cohorte de pacientes con PV y TE *JAK2V617F* mutados tratados con este fármaco.

Métodos: Se incluyeron 144 pacientes *JAK2V617F* mutados (PV n=73, TE n=71) que iniciaron HU como tratamiento citorreductor de primera línea. Se analizó la muestra basal (antes de tratamiento con HU) y en el momento de mejor respuesta molecular a *JAK2V617F*. La carga alélica de *JAK2V617F* se analizó mediante PCR alelo-específica y la presencia de mutaciones somáticas en genes ND mediante secuenciación masiva utilizando un panel personalizado que incluye 25 genes relacionados con patología mielóide. La RH se definió según criterios de la *European LeukemiaNet* 2009 y la RM de *JAK2V617F* se definió en respuesta completa, mayor, parcial y no respuesta (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de definición de respuesta molecular.

Definición de respuesta molecular en PV y TE	
Respuesta completa	Reducción de carga alélica a niveles indetectables
Respuesta mayor	Reducción del 90% de la carga alélica basal
Respuesta parcial	1) Reducción de ≥ 50% de la carga basal en pacientes con carga alélica basal < 50% 2) Reducción de ≥ 25% de la carga basal en pacientes con carga alélica basal > 50%
No respuesta	Cualquier respuesta que no satisfaga la respuesta parcial

Resultados: Se detectaron un total de 62 mutaciones somáticas en genes *non-driver* en la muestra basal en 38/73 pacientes con PV y en 36/71 pacientes con TE. Se observó respuesta hematológica completa en 102 pacientes (44 PV y 58 TE) y respuesta molecular parcial en 67 casos (35 PV y 32 TE) y molecular mayor o completa en 21 casos (8 PV

y 13 TE). La mediana de duración del tratamiento con HU fue de 45,8 meses (rango: 17,5-189,5) en la PV y de 45,6 meses (rango: 14,6-168,6) en la TE. Los genes más frecuentemente mutados fueron *TET2* (34%), *ASXL1* (12%), *SF3B1* (7%) y *EZH2* (5%) en pacientes con PV, y *TET2* (34%), *ASXL1* (13%), *DNMT3A* (13%) y *SRSF2* (5%) en TE. No se observaron diferencias significativas ni en las respuestas moleculares ni hematológicas en relación a la presencia de mutaciones ND en el momento basal. No se observó modulación de mutaciones en los genes *ASXL1*, *DNMT3A* y *TET2* respecto a la modulación de *JAK2V617F*. En pacientes sin RM de la clona *JAK2V617F*, se observó tanto desaparición como aparición de mutaciones adicionales, lo que sugiere la presencia de clones independientes del clon conductor patogénico. Finalmente, se observó un aumento de la carga alélica o aparición de mutaciones en *TP53*, gen relacionado con progresión, y en otros genes de reparación de ADN: (*PPM1D* y *CHEK2*) en 14 (19,1%) pacientes con PV y 9 (12,6%) con TE.

Conclusiones: 1. Las mutaciones ND pre-tratamiento no se asocian con la RH y la RM de *JAK2V617F* a la HU. 2. La dinámica clonal de las mutaciones ND (disminución, aumento, aparición) no se relaciona con la dinámica evolutiva de *JAK2V617F*. 3. Se observa un aumento o aparición de mutaciones relacionadas con progresión (*TP53*) y otros genes de la vía de reparación del ADN (*CHEK2*, *PPM1D*) durante el tratamiento con HU.

Agradecimientos: Instituto de Salud Carlos III, PI16/0153, PI19/0005, 2017SCR205, PT20/00023 y XBTC.

CO-133

CARACTERIZACIÓN GENÉTICA Y CORRELACIÓN HISTOLÓGICA DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL TRIPLE NEGATIVA

Álamo Moreno José Ramón¹, López Guerra Mónica¹, Garrote Ordeig Marta¹, Palomino Mosquera Alicia¹, Castillo Girón Carlos¹, Rozman Jurado María¹, Álvarez Larrán Alberto¹

¹Hospital Clínic de Barcelona

Introducción y objetivo: Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) crónicas sin mutaciones *driver* en los genes *JAK2*, *CALR* y *MPL* suponen un gran reto diagnóstico, en el que tienen un gran peso la histología medular y la presencia de alteraciones genéticas. Concretamente, en el caso de la trombocitemia esencial (TE), aproximadamente el 10-12% son triples negativas (TE-TN). El objetivo del estudio es la caracterización genética de la TE-TN y su correlación con las alteraciones observadas en la biopsia medular.

Métodos: Se han analizado 26 pacientes diagnosticados de TE en un centro hospitalario entre 1999 y 2020 que no tenían mutación *driver* conocida por técnicas convencionales en los genes *JAK2*, *CALR* y *MPL* (TE-TN). El estudio ha consistido en una revisión histológica a ciegas recogiendo los parámetros con reconocido valor en el diagnóstico diferencial histológico de estas neoplasias (celularidad global, relación mielo-eritroide, características y distribución de los megacariocitos, % de células CD34+, hiperplasia sinusoidal, hematopoyesis intrasinusoidal y grado de fibrosis). El perfil genético se ha estudiado mediante NGS con el panel comercial Oncomine Myeloid Research Assay (Thermo Fisher) que analiza 40 genes a partir de DNA, incluyendo toda la región codificante de 17 genes (*ASXL1*, *BCOR*, *CALR*, *CEBPA*, *ETV6*, *EZH2*, *IKZF1*, *NF1*, *PHF6*, *PRPF8*, *RB1*, *RUNX1*, *SH2B3*, *STAG2*, *TET2*, *TP53* y *ZRSR2*) y las regiones "hotspot" de 23 genes (*ABL1*, *BRAF*, *CBL*, *CSF3R*, *DNMT3A*, *FLT3*, *GATA2*, *HRAS*, *IDH1*, *IDH2*, *JAK2*, *KIT*, *KRAS*, *MPL*, *MYD88*, *NPM1*, *NRAS*, *PTPN11*, *SETBP1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1* y *WT1*). Con la información obtenida del estudio de NGS se aplicó la clasificación molecular de Grinfeld. El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS.

Resultados: La revisión histológica de las BMO fue característica de TE en 17 casos (65%) y de NMP no clasificable en 3 (11.5%), mientras que 6 casos (23%) tenían una histología normal. El estudio de NGS detectó mutaciones en 14 casos (54%). En la Tabla 1 se muestra la clasificación molecular de Grinfeld según los resultados obtenidos por NGS. Algunos hallazgos más propios de la mielofibrosis, como son la localización paratrabecular de megacariocitos (p=0.02), la presencia de agregados densos (p=0.09) y la hiperplasia sinusoidal (p=0.007), se observaron con mayor frecuencia en los pacientes con mutaciones en *TP53* y genes de la cromatina/splicing. En 6 casos (23%) la BMO fue normal, perteneciendo la mayoría de éstos al Grupo 7 (otras mutaciones

driver n=3) y Grupo 8 (sin mutaciones, n=2). Los tres pacientes con BMO compatible con NMP no clasificable se clasificaron molecularmente como NMP con mutación de *TP53*/aneuploidia (n=1), NMP con mutación en genes de cromatina/splicing (n=1) y NMP con otra mutación *driver* (n=1). De los 17 pacientes con histología característica de TE, en 9 (53%) no se detectaron mutaciones; los restantes se correspondieron a los grupos moleculares con mutación en genes de cromatina/splicing (n=5), mutación *MPL* (n=1) y otra mutación *driver* (n=2). De los 9 pacientes con BMO característica de TE que no tenían mutaciones detectables por NGS, uno evolucionó a mielofibrosis.

Tabla 1. Distribución de los casos según la clasificación molecular de Grinfeld.

GRUPO	CLASIFICACIÓN GENÓMICA	Nº DE CASOS/ %
Grupo 1	Neoplasia mieloproliferativa (NMP) con mutación de <i>TP53</i>	2 (8%)
Grupo 2	NMP con mutación en genes de cromatina/splicing	6 (23%)
Grupo 3	NMP con mutación de <i>CALR</i>	No aplica (NA)
Grupo 4	NMP con mutación de <i>MPL</i>	1 (4%)
Grupo 5	NMP con mutación homocigota de <i>JAK2</i>	NA
Grupo 6	NMP con mutación heterocigota de <i>JAK2</i>	NA
Grupo 7	NMP con otra mutación <i>driver</i>	5 (19%)
Grupo 8	NMP sin mutaciones detectables	12 (46%)

Conclusiones: Para el diagnóstico de la TE-TN la histología medular sigue siendo el gold-standard. La NGS permite confirmar la naturaleza clonal de la enfermedad y mejora la evaluación pronóstica de estas neoplasias. Sin embargo, con los paneles actuales que se emplean en la práctica clínica no se detectan mutaciones en una importante proporción de pacientes TN con histología característica de TE.

Conflictos de interés: Los autores no tienen/declaran conflictos de interés.

CO-134

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, CONTROL HEMATOLÓGICO Y COMPLICACIONES EVOLUTIVAS EN 358 PACIENTES CON POLICITEMIA VERA DE BAJO RIESGO TRATADOS CON FLEBOTOMÍAS PROCEDENTES DEL REGISTRO ESPAÑOL DE POLICITEMIA VERA

Triguero Ana¹, Pedraza Alexandra¹, Pérez Encinas Manuel², Mata María Isabel³, Bellosillo Beatriz⁴, Fox Laura⁵, Gómez Montse⁶, García Delgado Regina⁷, Gasior Mercedes⁸, Ferrer Marín Francisca⁹, García Gutiérrez Valentín¹⁰, Angona Anna¹¹, Gómez Casares María Teresa¹², Cuevas Beatriz¹³, Martínez Clara¹⁴, Pérez Raúl¹⁵, Raya José María¹⁶, Guerrero Lucía¹⁷, Murillo Ilda¹⁸, Castillo Carlos¹, Sanz Cristina¹, Hernández Boluda Juan Carlos⁶, Álvarez Larrán Alberto¹

¹Hospital Clínic de Barcelona; ²Hospital Clínic de Santiago de Compostela; ³Hospital Costa del Sol; ⁴Hospital del Mar; ⁵Hospital Vall d'Hebron; ⁶Hospital Clínic de Valencia; ⁷Hospital Virgen de la Victoria; ⁸Hospital La Paz; ⁹Hospital Morales Messeguer; ¹⁰Hospital Ramón y Cajal; ¹¹Hospital Josep Trueta (ICO Girona); ¹²Hospital Doctor Negrín; ¹³Hospital de Burgos; ¹⁴Hospital Santa Creu i Sant Pau; ¹⁵Hospital Virgen de Arrixaca; ¹⁶Hospital Universitario de Canarias; ¹⁷Hospital Río Carrión; ¹⁸Hospital Arnau de Vilanova

Fundamento y objetivo: Los pacientes con policitemia vera (PV) de bajo riesgo realizan un tratamiento conservador basado en el control del hematocrito mediante flebotomías y profilaxis primaria de trombosis con ácido acetilsalicílico a baja dosis. Existen pocos estudios que hayan evaluado el control hematológico, la incidencia de complicaciones y la indicación de citorreducción en pacientes con PV tratados con flebotomías.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 358 pacientes con PV de bajo riesgo (<60 años y sin historia de trombosis) del Registro Español de Policitemia Vera. Se analizó el control clínico y analítico a los 6, 12, 18, 24, 36, 48 y 60 meses desde el inicio del tratamiento con flebotomías en ausencia de citorreducción. Asimismo, se analizó la duración del tratamiento con flebotomías, las indicaciones de citorreducción y la incidencia de trombosis, hemorragia y neoplasias durante el periodo libre de citorreducción.

Resultados: Las características principales de los pacientes en el momento del diagnóstico se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas en el momento del diagnóstico

Edad <50 años, n(%)	171/358 (48)
Sexo varón, n(%)	207/355 (58)
Factores de riesgo cardiovascular, n(%):	
Tabaquismo	104/358 (29)
DM	25/358 (7)
HTA	84/358 (23)
Dislipemia	48/358 (13)
Síntomas relacionados con PV, n(%):	
Hemorragia menor	3/358 (1)
Alteración microvascular	147/358 (41)
Eritromelalgia	33/358 (9)
Cefalea	101/358 (28)
Alteraciones visuales	11/358 (3)
Parestesias	37/358 (10)
Prurito	14/358 (4)
Valores analíticos, mediana (extremos):	
Hemoglobina (Hb) (g/L)	175 (107-240)
Hematocrito (Hto) (%)	53.4 (36-78)
Leucocitos (x10e9/L)	9.8 (2.9-35)
Plaquetas (x10e9/L)	499 (78-1213)
Esplenomegalia palpable, n(%)	
54/358 (15)	
Mutación JAK2, n(%):	
V617F	325/358 (91)
*Alta carga mutacional	51/212 (24)
Exón 12	8/358 (2)

*Homocigoto o carga mutacional ≥50% (disponible en 212 casos)

Tabla 2. Control clínico y analítico durante el periodo de flebotomías.

Seguimiento	Hto < 45%, n (%)	Leucocitos >15x10e9/L, n (%)	Plaquetas >1.000x10e9/L, n (%)	Prurito, n (%)	Síntomas microvasculares, n (%)
Mes 6	52/137 (38)	14/133 (11)	6/135 (4)	29/122 (24)	12/125 (10)
Mes 12	41/106 (39)	10/106 (9)	2/106 (2)	20/95 (21)	13/97 (13)
Mes 18	34/99 (34)	10/99 (10)	1/99 (1)	19/89 (21)	11/91 (12)
Mes 24	29/97 (30)	8/97 (8)	1/97 (1)	19/88 (22)	11/90 (12)
Mes 36	25/81 (31)	9/81 (11)	3/81 (4)	12/70 (17)	6/72 (8)
Mes 48	21/71 (30)	8/69 (12)	4/71 (6)	14/61 (23)	4/64 (6)
Mes 60	17/59 (29)	6/58 (10)	5/59 (8)	15/54 (28)	6/54 (11)

En la Tabla 2 se resume el control de la PV sin citorreducción, reflejando un control inadecuado del Hto mediante sangrías en un 61-70% de los pacientes, leucocitosis $\geq 15 \times 10^9/l$ en un 10% y trombocitosis $\geq 1000 \times 10^9/l$ en un 5%. Además, alrededor del 20% de los pacientes presentaban prurito y un 10% síntomas microvasculares. De los 358 pacientes incluidos, 275 (77%) precisaron iniciar citorreducción, 261 (73%) con hidroxurea y 14 (4%) con IFN. El principal motivo para su inicio fue la trombocitosis (20%), seguido de la edad >60 años (15%) y de los síntomas microvasculares (13%). La mediana de tiempo en abstención de citorreducción fue 4.7 (0.1-30.4) años. La duración del tratamiento con flebotomías en ausencia de citorreducción fue significativamente más larga en los pacientes menores de 50 años (6 años en <50 años frente a 2 años en ≥ 50 años, $p < 0.0001$). Con un seguimiento en abstención de citorreducción de 1659 años-paciente se registraron un total de 14 trombosis (arterial n=9, venosa n=5), 12 hemorragias (mayor n=4, menor n=8) y 4 neoplasias (1 melanoma y 3 carcinomas no cutáneos). La incidencia de complicaciones durante la abstención de citorreducción fue de 0.8% trombosis, 0.2% hemorragias mayores y 0.2% neoplasias, por años/paciente, respectivamente. La mediana de seguimiento teniendo en cuenta el tiempo tras iniciar la citorreducción fue de 8.4 (0.2-39) años. De los 14 fallecimientos observados, ninguno ocurrió durante el periodo de flebotomías. La mitad de los pacientes fallecieron por causas relacionadas con la PV y el otro 50% por otras causas. La mediana de supervivencia estimada por K-M fue de 36.5 años. Se documentó progresión de la enfermedad en 27 (7.5%) pacientes, 26 de ellos a mielofibrosis, 1 a síndrome mielodisplásico y ninguno a leucemia aguda. Cinco de los pacientes que evolucionaron a mielofibrosis (19%) lo hicieron durante el periodo de abstención de citorreducción tras una mediana de 5.8 (4.9-8.9) años desde el diagnóstico.

Conclusiones: La incidencia de complicaciones trombóticas y hemorrágicas fue muy baja en esta serie de pacientes de bajo riesgo tratados con flebotomías, a pesar de que sólo el 30-40% de los pacientes mantenían el Hto <45%. Los datos del presente estudio ponen de manifiesto que los pacientes de bajo riesgo tienen unas necesidades terapéuticas diferentes al resto de pacientes con PV y apoyan el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento.

En representación de Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas. GEMFIN.

CO-135

LA EVOLUCIÓN CLÍNICA Y EL PERFIL MOLECULAR DE LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA OLIGOMONOCÍTICA (LMMC-OM) APOYAN SU CONSIDERACIÓN COMO EL PRIMER PASO EN EL CONTINUO EVOLUTIVO DE LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA (LMMC)

Roman Bravo David^{1,4}, Arenillas Rocha Leonor¹, Asensi Maria Teresa², Garcia-Gisbert Nieves³, Rodriguez Sevilla Juan Jose,⁴ Merchan Ruiz Brayan⁴, Garcia Avila Sara⁴, Bellosillo Paricio Beatriz³, Fernandez-Rodriguez Maria Concepcion,³ Florensa Brichs Lourdes¹, Ferrer del Alamo Ana¹, Calvo Gonzalez Xavier¹

¹Laboratori de Citologia Hematologica, Servei de Patologia, Grup de Recerca Translacional en Neoplasies Hematològiques (GRETNHE), Servei d'Hematologia Clínica, Grup de Recerca Clínica Aplicada en Neoplasies Hematològiques Barcelona; ²Departament de Ciències Experimentals i de la Salut, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona; ³Laboratori de Biologia Molecular, Servei de Patologia, Grup de Recerca Clínica Aplicada en Neoplasies Hematològiques, IMIM Hospital del Mar Research Institute, Barcelona; ⁴Laboratori de Citologia Hematologica, Servei de Patologia, Grup de Recerca Translacional en Neoplasies Hematològiques (GRETNHE), Barcelona

Introducción: Estudios recientes han demostrado que la LMMC-OM y la LMMC tienen un perfil clínico, morfológico, citogenético, molecular e inmunofenotípico similar. La LMMC proliferativa (LMMC-P) es una entidad de mal pronóstico y podría considerarse una etapa final en el continuo proliferativo de la LMMC. Por este motivo es esperable que la LMMC-OM presente un curso clínico más favorable ya que representaría el estadio evolutivo previo a la LMMC displásica (LMMC-D). Con este trabajo se pretende analizar los resultados de supervivencia de 41 LMMC-OM y compararlos con 162 pacientes con LMMC (121 LMMC-D y 41 LMMC-P).

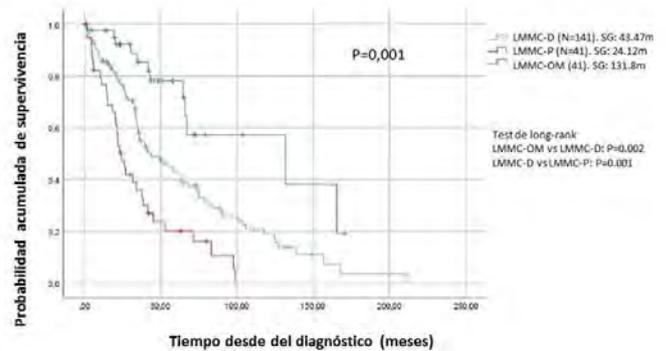


Figura 1.

Resultados: La LMMC-OM demostró una supervivencia global (SG) más prolongada que la LMMC-D y la LMMC-P (Figura 1). La LMMC-OM también mostró una supervivencia libre de progresión a leucemia aguda más prolongada que la LMMC-D (mediana de SG: 131,8 meses frente a 43,47 meses; $P = 0,001$) y la LMMC-P (mediana de SG: 23 meses; $P < 0,01$). Estos resultados se mantuvieron después del ajuste multivariado por CPSS (HR: 0,38, IC del 95%: 0,21-0,70, $P = 0,002$; HR: 2,53, IC del 95%: 1,64-3,91, $P = < 0,001$), CPSS-P (HR: 0,42, IC del 95% 0,23-0,78, $P = 0,005$; HR: 2,82, IC del 95% 1,92-4,14, $P = < 0,001$) y Mayo prognostic model (HR: 0,41, IC 95% 0,23-0,75, $P = 0,04$; HR: 3,45; IC del 95%: 2,29 a 5,20; $P = < 0,001$). Con una mediana de seguimiento de 45 meses, un 30% de las LMMC-OM evolucionó a LMMC-D, mientras que el 29% de las LMMC-D evolucionó LMMC-P, evidenciándose de

forma empírica un continuo evolutivo. No hubo diferencia en la SG entre las LMMC-D que evolucionaron y las que no lo hicieron. Sin embargo, desde el momento de la evolución, éstas tuvieron una supervivencia muy corta (mediana de SG: 10,2 meses). Esto sugiere que, al menos en un elevado número de casos, la evolución a LMMC-P es la última etapa de un continuo biológico que se inicia con la LMMC-OM. Para reforzar esta idea, las mutaciones asociadas a proliferación (*ASXL1* y la vía RAS) se identificaron como factores pronósticos adversos independientes para la SG en nuestra serie (HR *ASXL1*: 2,47, IC 95% 1,13-5,37, P = 0,023; HR vía RAS: 3,91; IC del 95%: 1,74 a 8,77; p = 0,001).

Conclusiones: Los resultados clínicos de la LMMC-OM apoyan su consideración como el primer paso en el continuo proliferativo de la LMMC.

Conflictos de interés: Los autores del presente trabajo no presentan conflicto de intereses.

CO-136

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS Y PRONÓSTICO DE LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA CON Y SIN SIDEROBLASTOS EN ANILLO Y EL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO

Jurado Tapiador Rebeca¹, García Calduch Olga¹, Kaivers Jennifer², Betz Beate², Cid Martínez Paula¹, Schuler Esther², Orna Montero Elisa¹, Cabezón Marco Marta¹, Marcé Torra Silvia¹, De Aguirre Egaña Itziar¹, Jiménez Lorenzo María José¹, Ramírez Serrano José Luis¹, Estrada Barreiras Natalia¹, De Jaureguizar Tetas Alejandro¹, Canelo Vilaseca Marta¹, Germing Ulrich³, Ribera Santasusana Josep Maria¹, Zamora Plana Lurdes¹, Xicoy Cirici Blanca¹

¹Servicio de Hematología del Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona)-Institut Josep Carreras; ²Servicio de Hematología-Oncología e inmunología Heinrich-Heine Universitätsklinikum (Düsseldorf); ³Servicio de Hematología-Oncología e inmunología Heinrich-Heine Universitätsklinikum (Düsseldorf).

Introducción: La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y los síndromes mielodisplásicos con sideroblastos en anillo (SMD-SA) son entidades distintas clasificadas como síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos y síndromes mielodisplásicos, respectivamente. La LMMC se caracteriza por presentar monocitosis y frecuentemente *SRSF2* mutado, mientras que los SMD-SA se caracterizan por presentar sideroblastos en anillo (SA) y mutaciones en *SF3B1*. El objetivo del estudio fue comparar las características clínico-biológicas y el pronóstico de la LMMC, la LMMC-SA y los SMD-SA.

Métodos: Se incluyeron un total de 174 pacientes del Registro de Düsseldorf y del Institut Català d'Oncologia. Se definió el grupo LMMC y SMD-SA según los criterios de la Organización Mundial de la Salud de 2017 y la categoría LMMC-SA cuando presentaba una LMMC con $\geq 15\%$ de SA o $\geq 5-15\%$ de SA con mutación de *SF3B1*. Además, los pacientes inicialmente clasificados como SMD-SA con un 10% de monocitos en sangre periférica y con una cifra absoluta de monocitos entre $0,5-1 \times 10^9/L$ se consideraron LMMC oligomonocíticas y se incluyeron dentro del grupo LMMC-SA. Se analizaron las características clínicas en el momento del diagnóstico y se determinó la mutación *SRSF2* y *SF3B1*. Se analizó la supervivencia global (SG) y la incidencia acumulada de progresión (IAP) a leucemia aguda mieloide (LAM).

Resultados: Las características clínicas y el estado mutacional de los tres grupos se muestra en la Tabla 1. La mediana de la cifra de hemoglobina fue similar en la LMMC-SA y el SMD-SA mientras que la de la cifra de plaquetas era más alta en presencia de SA. Un 45% de los pacientes con LMMC presentaban SA y de estos 22/35 (63%) tenían mutaciones en *SF3B1*. Ocho de 31 (26%) pacientes con SMD-SA presentaban mutación en *SRSF2*. La mediana de seguimiento de la serie fue de 4,2 años (0, 16). La SG de la LMMC fue significativamente menor que la de LMMC-SA (HR 0,46 [IC95% 0,27-0,8]; p=0,006) y la del SMD-SA (HR 0,36 [IC95% 0,22-0,58]; p<0,001), mientras que entre los SMD-SA y las LMMC-SA ésta no difería. La IAP a LAM de la serie global fue del 19% (IC95% 9-30%), mayor en las LMMC, con una IAP del 56% (IC95% 40-70%) (Figura 2).

Conclusiones: La presencia de SA y mutaciones en *SF3B1* son frecuentes en la LMMC. Las LMMC-SA presentan características clínicas similares a los SMD-SA. La presencia de SA mejora el pronóstico de la LMMC.

Tabla 1. Características clínicas y estado mutacional de la población estudiada.

	LMMC (n=54)	LMMC-SA (n=45)	SMD-SA (n=75)	p valor
Sexo n (%)				
Hombre	36/54 (67%)	33/45 (73%)	43/75 (57%)	0,190
Edad (años)				
Mediana [extremos]	69 (41, 93)	74 (45, 87)	72 (32, 88)	0,368
Hemoglobina (g/dL)				
Mediana [extremos]	11,1 (7,5, 16,1)	9,9 (6,8, 14,3)	9,9 (6,6, 13)	0,032
Plaquetas (x10⁹/L)				
Mediana [extremos]	115,5 (7, 446)	218 (24, 452)	240 (23, 753)	<0,001
Leucocitos (x10⁹/L)				
Mediana [extremos]	9,4 (3,3, 60)	5,6 (1,9, 28,5)	5,2 (1,7, 21,3)	<0,001
Monocitos (x10⁹/L)				
Mediana [extremos]	1,7 (0,2, 19,5)	0,7 (0,2, 2,9)	0,4 (0,04, 1,5)	<0,001
Neutrófilos (x10⁹/L)				
Mediana [extremos]	4,3 (0,1, 44,7)	2,7 (0,8, 23,6)	2,8 (0,1, 18,7)	<0,001
FAB, n (%)				
MD	38/54 (70%)	8/45 (18%)	0	
MP	16/54 (30%)	3/45 (7%)	0	-
AR	0	2/45 (4%)	14/75 (19%)	
ARSA	0	32/45 (71%)	61/75 (81%)	
Citogenética, n(%)				
Normal	39/52 (75%)	38/45 (84%)	53/74 (72%)	0,277
Anormal	13/52 (25%)	7/45 (16%)	21/74 (28%)	
Aspirado médula ósea, n (%)				
Hipocelular	0	0	3/68 (4%)	0,154*
Normocelular	9/54 (17%)	14/42 (33%)	18/68 (27%)	
Hiper celular	45/54 (83%)	28/42 (67%)	47/68 (69%)	
Líneas displásicas, n (%)				
1	18/54 (33%)	8/43 (19%)	22/62 (36%)	0,07
2	18/54 (33%)	14/43 (32%)	10/62 (16%)	
3	18/54 (33%)	21/43 (49%)	30/62 (48%)	
Mutación SRSF2, n (%)				
	13/43 (36%)	9/26 (35%)	8/31 (26%)	0,769
Mutación SF3B1, n (%)				
	0	22/35 (63%)	44/59 (75%)	<0,001

* Normal vs hiper celular; MD: mielodisplasia; MP: mieloproliferativa; SMD-SA: Síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo; AR: anemia refractaria; ARSA: anemia refractaria con sideroblastos en anillo; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; LMMC-SA: leucemia mielomonocítica crónica con sideroblastos en anillo; SMD-SA: síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo.

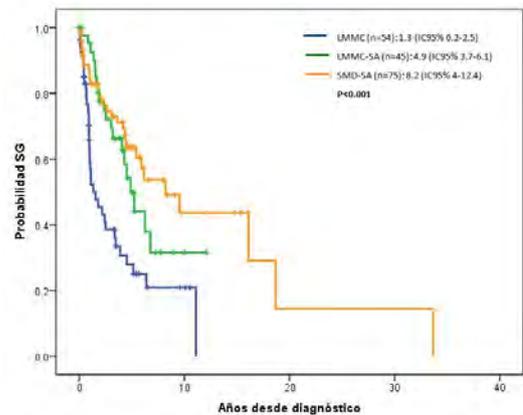


Figura 1. Supervivencia Global de la población estudiada.

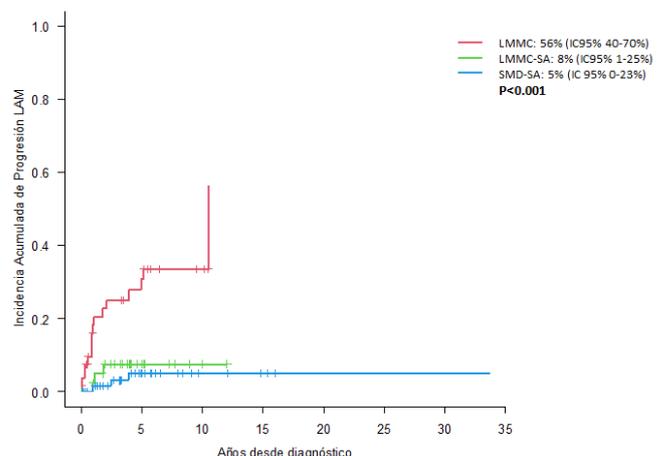


Figura 2. Incidencia Acumulada de Progresión a Leucemia Aguda Mieloide.

COVID-19

CO-137

ANÁLISIS DE LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL Y CELULAR FRENTA A LA INFECCIÓN NATURAL POR SARS-COV-2 EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS CON TRASPLANTE AUTÓLOGO POST-COVID19

Sanchez-Tornero De La Cruz Adrian¹, Vigon Lorena², Galan Miguel², Garcia-Perez Javier², Mateos Elena², Corona Magdalena¹, Rodriguez-Mora Sara², Torres Montserrat², Murciano-Anton Maria Aranzazu³, Perez-Olmeda Mayte⁴, China Rodriguez Anabelle¹, Herrera Puente Pilar¹, Moreno Jimenez Gemma Maria¹, Lopez-Jimenez Javier¹, Coiras Mayte², Garcia-Gutierrez Valentin¹

¹Hospital Universitario Ramon Y Cajal; ²Centro Nacional De Microbiologia, Instituto De Salud Carlos Iii; ³Centro De Salud Pedro Lain Entralgo; ⁴Instituto Nacional Carlos Iii

Introducción y objetivos: Los pacientes oncohematológicos presentan una menor respuesta inmune frente a SARS-CoV-2, tanto a la infección natural como a las vacunas. Sin embargo, la mayoría de los estudios se centran en el análisis de la respuesta humoral, por lo que la información disponible sobre la respuesta celular es limitada. Las recomendaciones actuales contemplan la vacunación frente a SARS-CoV-2 en pacientes sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE), independientemente de si ha habido exposición previa al virus. Estas recomendaciones están basadas en estudios previos con otras vacunas. El objetivo de este trabajo es estudiar la respuesta inmunitaria humoral y celular previa y posterior al TASPE en pacientes con neoplasias oncohematológicas expuestos previamente al SARS-CoV-2.

Tabla 1. Datos clínicos.

Código de paciente	Enfermedad hematológica	Sexo	Edad (años)	Tratamiento previo a COVID-19	Tratamiento post-COVID-19, previo a TASPE	Síntomas COVID-19	Tiempo desde PCR a muestra pretrasplante (meses)	Tiempo desde trasplante a muestra posttrasplante (meses)
TPC_001	MM	Varón	64	Ninguno	VRD	Asintomático	7,7	2,7
TPC_002	LH	Varón	58	ABVD Bv-benda	Bv-benda	Asintomático	3,7	1,2
TPC_003	MM	Varón	70	Ninguno	VRD	Infección respiratoria leve	9,6	1,6
TPC_004	MM	Varón	71	VRD	VRD	Asintomático	1,6	4,0
TPC_005	LH	Varón	35	ABVD	BV-ESHAP	Asintomático	4,4	6,6
TPC_006	LBDCG	Varón	71	R-CHOP R-ESHAP	Pola-benda-R	Infección respiratoria leve	4,7	7,0
TPC_007	MM	Mujer	64	VRD	VRD	Infección respiratoria leve	5,3	6,7
TPC_008	MM	Varón	58	Ninguno	VTD	Infección respiratoria leve	3,1	1
TPC_009	MM	Mujer	56	Ninguno	VRD	Asintomático	7,7	1

ABVD: Adriamicina-Bleomicina-Vinblastina-Dacarbazina; Bv-benda: Brentuximab-Bendamustina; LBDCG: Linfoma B difuso célula grande; LH: Linfoma de Hodgkin; MM: Mieloma Múltiple; Pola-bend-R: Polatuzumab-Bendamustina-Rituximab; R-CHOP: Ciclofosfamida-Vincristina-Doxorubicina-Prednisona; R-ESHAP: Etopósido-Citarabina Cisplatino-prednisona-Rituximab; VRD: Bortezomib-Lenalidomida-Dexametasona; VTD: Bortezomib-Talidomida-Dexametasona

Pacientes, materiales y métodos: Nueve pacientes con exposición previa a SARS-CoV-2 sometidos a TASPE (Tabla 1) y 8 donantes sanos que se recuperaron de COVID-19 leve se reclutaron en el Hospital Ramón y Cajal y en el Centro de Salud Laín Entralgo, respectivamente. Se realizaron estudios de citotoxicidad celular directa específica (CCD) de PBMCs de estos pacientes frente a células Vero E6 infectadas con SARS-CoV-2 pseudotipado. La inducción de apoptosis se midió utilizando un sustrato de caspasa-3 después de 1 hora de incubación con las PBMCs, en las que se analizaron poblaciones de células citotóxicas mediante citometría de flujo. El análisis de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) se realizó cuantificando la unión de anexina V a células Raji como diana de PBMCs.

Resultados: 1) El 66% de los pacientes TASPE no desarrolló niveles detectables de IgG frente a SARS-CoV-2 (Figura 1). En el 33% de pacientes con IgG detectables, los títulos disminuyeron después del TASPE, así como su capacidad neutralizante (Figura 1B,C). 2) Los pacientes TASPE mostraron un mayor nivel de células B inmaduras (9,5 veces; p = 0,0586) y plasmablastos (28,8 veces) en comparación con donantes sanos, mientras que las células naíve y de memoria en reposo disminuyeron 1,7 y 6,9 veces, respectivamente. 3) La CCD específica

contra células infectadas con SARS-CoV-2 se incrementó 1,5 veces en comparación con donantes sanos (Figura 2A). Las poblaciones citotóxicas con fenotipos NK (CD3-CD56 + CD16 +), NKT (CD3 + CD56 + CD16 +) y CD8+ (CD3+CD8+TCR +) aumentaron 1,9- (p=0,0311), 1,9- (p=0,0592) y 1,6 veces, respectivamente (Figura 2B). La CCDA se incrementó 2,1 veces (p=0,0592).

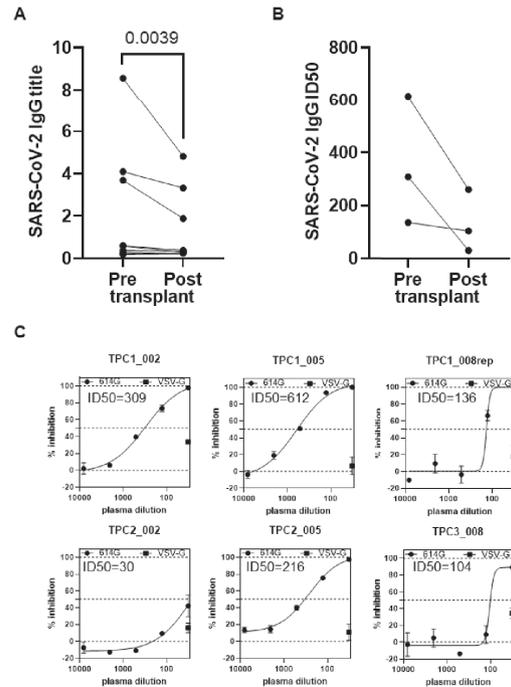


Figura 1. Análisis de los niveles totales de IgG (A) y anticuerpos neutralizantes (B y C) en pacientes sometidos a TASPE tras recuperarse de COVID-19. El panel C muestra los perfiles de neutralización contra la proteína S (D614G) del SARS-CoV-2.

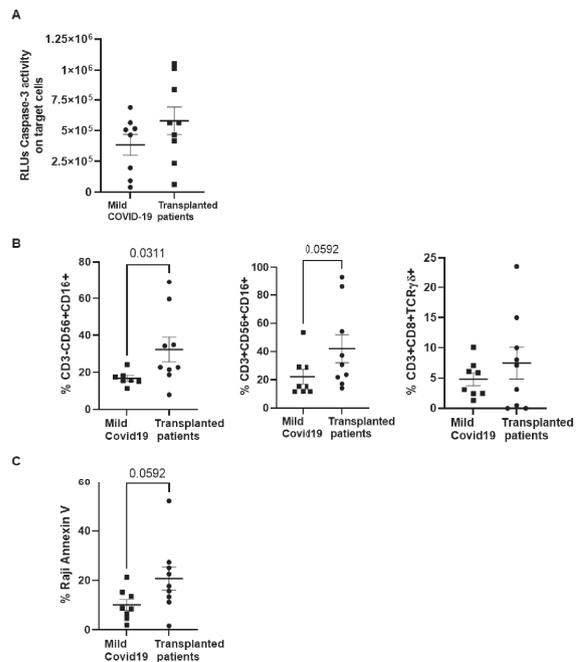


Figura 2. (A) Análisis de CCD de PBMCs de pacientes sometidos a TASPE después de recuperarse de COVID-19 contra células Vero E6 infectadas con SARSCoV-2 pseudotipado, (B) así como de las poblaciones de células citotóxicas. (C) Análisis de CCDA mediante la cuantificación de apoptosis temprana en células Raji recubiertas de rituximab como diana contra las PBMCs de estos pacientes.

Conclusión: Los datos presentados muestran por primera vez la respuesta inmune humoral y celular frente a la infección natural por SARS-Cov-2 en pacientes posteriormente sometidos a TASPE. Dado que los

resultados mostrados podrían ser extrapolables a pacientes previamente vacunados, consideramos que la información es relevante para diseñar estudios en los que deben basarse las recomendaciones de vacunación después del TASPE.

Conflicto de interés: ninguno de los autores declara conflicto de interés a la hora de realizar este trabajo.

CO-138

CARACTERIZACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE TEMPRANA DESARROLLADA EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS TRAS RECIBIR UNA DOSIS DE VACUNA FRENTE A LA COVID-19

Corona de Lapuerta Magdalena¹, Pérez-Olmeda Mayte², Rodríguez-Mora Sara³, García-Pérez Javier³, Vigón Lorena³, Mateos Elena³, Torres Monserrat³, Murciano-Antón María Aranzazú⁴, Blanchard María Jesús¹, Marquet Juan¹, Martín-Moro Fernando¹, Sáez Adolfo¹, Palomo Rumschisky Pablo¹, López Jimenez Javier¹, López-Huertas María Rosa³, Coiras Mayte³, García-Gutiérrez Valentín¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.; ²Servicio de Serología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid; ³Unidad de Inmunopatología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid; ⁴Centro de Salud Pedro Laín Entralgo, Alcorcón, Madrid.

Introducción: Los pacientes oncohematológicos presentan una respuesta inmune variable frente a muchas vacunas, tanto por la inmunodeficiencia propia de la enfermedad como secundaria a los diferentes tipos de tratamiento. La experiencia de vacunación frente a la COVID-19 en estos pacientes es escasa y limitada a estudios de inmunidad humoral. El objetivo de este trabajo es describir la respuesta inmune humoral y celular de cuatro grupos de pacientes con enfermedades oncohematológicas después de la primera dosis de una de las vacunas frente a la infección por SARS-CoV-2.

Materiales y métodos Hemos reclutado 140 pacientes en cuatro grupos según diagnóstico: Leucemia Linfática Crónica (LLC), Leucemia Mielode Crónica (LMC), Mieloma Múltiple (MM) y Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyético (aloTPH). En el momento del análisis se han analizado un total de 37 pacientes cuyas características basales se recogen en la Tabla 1. Las muestras fueron recogidas previas a la vacunación y pasadas 3 semanas de recibir una dosis de una de las vacunas autorizadas por la AEMPS (COMIRNATY (BioNTech-Pfizer), mRNA-1273 (Moderna) o AZD1222 (AstraZeneca)). Se reclutaron 15 donantes sanos que habían sido vacunados con una sola dosis de COMIRNATY hace 3 semanas. Los títulos de IgG frente a SARS-CoV-2 fueron cuantificados mediante Euroimmun-Anti-SARS-CoV-2 ELISA. Se realizaron estudios de citotoxicidad celular directa (CCD) frente a células Vero E6 infectadas con SARS-CoV-2 pseudotipado, midiéndola activación de caspasa-3 después de 1 hora de incubación con PBMCs, en las que se analizaron poblaciones citotóxicas mediante citometría de flujo. El análisis de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) se realizó mediante anexina V en células Raji como diana.

Resultados: 1) Los pacientes con LMC mostraron una respuesta humoral temprana frente a COVID-19 similar a donantes sanos (P<0,0001), mientras que en los otros grupos de pacientes los títulos de IgG eran menores (p<0.0001) (Figura 1). El 81% de pacientes con LLC no desarrollaron títulos detectables de IgG. 2) Los estudios de CCDA mostraron respuestas similares entre grupos y en comparación con donantes sanos vacunados, siendo éstas inferiores a la de sujetos que habían pasado la infección leve. Los pacientes con aloTPH eran el grupo con peor respuesta (p=0.0302) (Figura 2A). 3) Había mayor respuesta CCD entre los grupos de pacientes no expuestos a aloTPH (Figura 2B).

Conclusiones: Nuestros datos muestran diferencias significativas en la respuesta inmune humoral temprana inducida por una única dosis de vacuna frente a SARS-CoV-2 en función de las distintas patologías oncohematológicas analizadas. Se observa por primera vez que la respuesta inmune citotóxica temprana es eficiente en todos los grupos de pacientes, aunque superior en aquellos que no estuvieron expuestos a aloTPH. Estos datos pueden ser útiles para determinar la eficacia de las vacunas frente a COVID-19 en pacientes con enfermedades oncohematológicas. El estudio continúa y se mostrarán los datos de los 140 pacientes en el momento de la presentación.

Conflictos de interés: Ningún autor declara ningún conflicto de interés

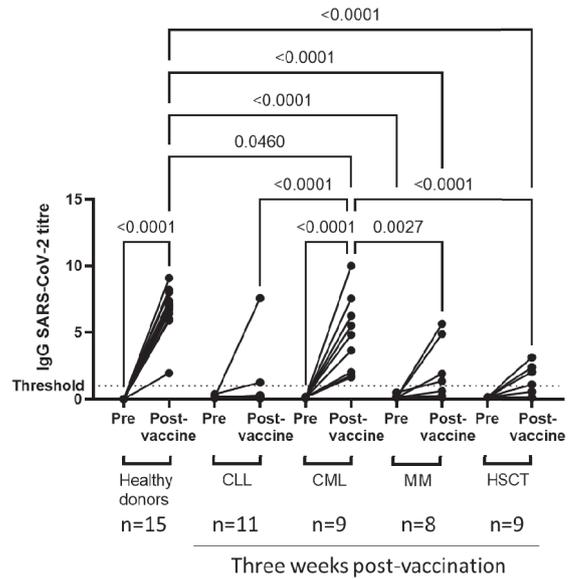


Figura 1. Niveles de IgGs frente a SARS-CoV-2 en los distintos grupos de pacientes y frente a donantes sanos.

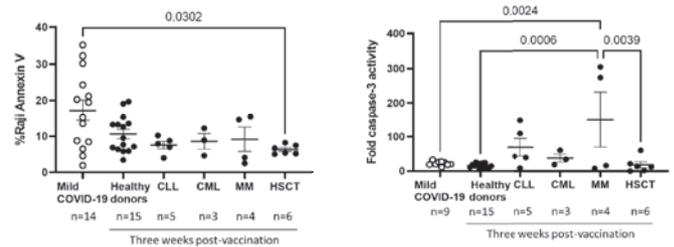


Figura 2 A y B. Respuesta CCDA (2a) y CCD (2b) en los distintos grupos de pacientes y frente a donantes sanos y pacientes que han pasado la COVID-19 de manera leve.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.

	LLC (n=11)	LMC (n=9)	MM (n=8)	TAPH (n=9)
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS				
Edad, mediana (IQR)	65 (64-72)	62 (49-78)	69.5 (57-74)	52 (38-65)
Sexo: Varón, n (%)	8 (72,7)	8 (88,9)	4 (50)	6 (66,7)
Años diagnóstico, mediana (IQR)	5 (2-14)	6 (3-11)	3.5 (1,25-6,25)	4 (3-7)
1ª línea, n (%)	2 (33,3)	7 (77,8)	6 (75)	4 (44,4)
Tipo de tratamiento, n (%)	- Sin tratamiento: 5 (45,5) - Con tratamiento: 6 (54,5)	- ITKs: 4 (44,4) - Tratamiento discontinuado: 5 (55,6)	- Mantenimiento tras TASPE: 4 (50) - No candidato TASPE: 4 (50)	- Inmunosupresión activa: 6 (66,7) - No inmunosupresión: 3 (33,3)
PACIENTES TRASPLANTADOS				
Tipo, n(%)	N/A	N/A	Autólogo: 4 (50)	Alogénico 9 (100)
Meses mediana (IQR)	N/A	N/A	36,5 (24-75)	32 (18-39)
EICH grave activo, n (%)	N/A	N/A	0	7 (77,8)
VACUNAS Y PARÁMETROS ANALÍTICOS				
Vacunas, n (%):				
- AZD1222 (A. Zeneca)	4 (36,4)	2 (22,2)	0	0
- mRNA-1273 (Moderna)	5 (45,5)	5 (55,6)	5 (62,5)	9 (100)
- COMIRNATY (Pfizer)	1 (9,1)	2 (22,2)	3 (37,5)	0
Pre-vacunal, mediana (IQR)x10 ⁹ /ml				
- Neutrófilos	3,5 (1,5-5,1)	3,4 (2,7-3,8)	1,4 (1,2-2,2)	3 (2,7-4,4)
- Linfocitos	19,1 (1,3-65)	2,7 (1,9-2,9)	1,7 (1-2,9)	2,1 (1,4-2,6)
- Monocitos	0,5 (0,3-9,7)	0,5 (0,4-0,7)	0,4 (0,4-0,8)	0,6 (0,4-0,6)
- Plaquetas	114,5 (86-165)	217 (185-323)	148 (128-179)	234 (197-292)
Post-vacunal, mediana (IQR)x10 ⁹ /ml				
- Neutrófilos	3,4 (1,5-4,8)	4,1 (2,5-4,6)	1,7 (1,1-2,3)	3,2 (2,4-5)
- Linfocitos	14,3 (4-89,4)	2 (1,6-2,2)	1,5 (1-2,4)	1,7 (0,9-3,4)
- Monocitos	0,6 (0,4-1,4)	0,5 (0,4-0,6)	0,6 (0,4-0,8)	0,6 (0,4-0,9)
- Plaquetas	133,5 (74-190)	233,5 (191-338)	156 (108-176)	262,5 (206-365)

EICH, Enfermedad injerto contra huesped; IQR, rango intercuartilico; ITK: inhibidor de tirosina kinasas; LLC, Leucemia Linfática Crónica; LMC, Leucemia Mielode Crónica; MM, Mieloma Múltiple; N/A: no aplica; TAPH, Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos.

CO-139

RESULTADOS PRELIMINARES DEL ENSAYO CLÍNICO RELEASE, FASE I/II, CON TERAPIA CELULAR ADOPTIVA CON LINFOCITOS T MEMORIA PARA PACIENTES CON ENFERMEDAD COVID19 MODERADA/GRAVE

Pérez Martínez Antonio¹, Ferreras Puente Cristina², Martín Quirós Alejandro¹, Al-Kaoui Sanz Karima², Guerra García Pilar¹, Pascual Miguel Bárbara², Mestre Durán Carmen², Borobia Alberto¹, Queiruga Parada Javier¹, García Irene¹, Mora Rillo Marta¹, Sánchez Zapardie Elena¹, Gasior Mercedes¹, De Paz Raquel¹, Marcos Antonio¹, Vicario Jose Luis³, Balas Antonio³, Eguizábal Cristina⁴, Solano Carlos⁵, Arribas Jose Ramón¹, Soria Bernat⁶

¹Hospital Universitario La Paz; ²Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ; ³Centro de Transfusiones Comunidad de Madrid; ⁴Instituto de investigación de Biocruces; ⁵INCLIVA, Universidad de Valencia; ⁶Universidad Miguel Hernández

Introducción: La terapia adoptiva con linfocitos T memoria (CD45RA⁺) ha mejorado la supervivencia en el TPH al acelerar la reconstitución inmunológica disminuyendo las infecciones virales, sin provocar enfermedad injerto contra receptor. En muchos de los pacientes que se recuperan de la infección SARS-CoV-2 se observan linfocitos T memoria que liberan interferón, cuando se vuelven a exponer a péptidos virales. La fracción CD45RA⁺ de estos linfocitos podría constituir un tratamiento antiviral en pacientes COVID19 con insuficiencia respiratoria y linfopenia, al contener linfocitos T específicos, sin generar daño inflamatorio dada su baja capacidad aloreactiva.

Métodos: El primer paso fue generar un biobanco de linfocitos T CD45RA⁺ a partir de tres donantes convalecientes de COVID19 mediante el ClineMac Plus Device. La selección de donante se hizo en función de la liberación de interferón y asegurando una diversidad HLA para garantizar al menos que compartiera una molécula HLA con la mayoría de la población española. El segundo fase fue el diseño de un ensayo clínico fase I de escalada de dosis con tres cohortes (1x10⁵/kg, 5x10⁵/kg, y 1x10⁶/kg), para determinar la dosis limitante. En el fase 2, se diseñó como un estudio randomizado entre tratamiento "standard of care" vs "standard of care"+ tratamiento experimental. El objetivo primario fue determinar la eficacia entendida como recuperación de los síntomas a día 14, y como objetivo secundario determinar la recuperación linfocitaria.

Figura 1. Figura representativa de la expresión de IFN-γ en un donante convaleciente y un sujeto control dentro de la población CD45RA⁺ y las subpoblaciones CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺ tras la exposición a los péptidos virales (M, N, S) de SARS-CoV-2

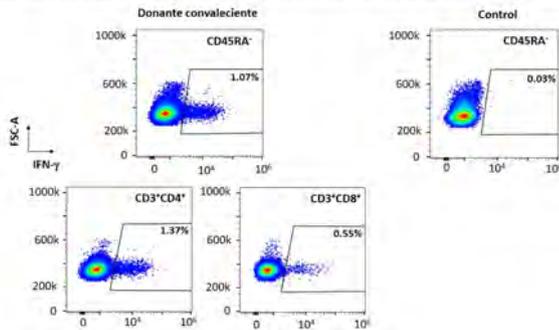


Figura 1.

Resultados: De cada donante se obtuvieron una media de 3.6x10⁹ células totales (rango 2.4-4.4 x10⁹), conteniendo una media de CD3⁺ 2.4 x10⁹/L (rango 1.4-2.98x10⁹/L), CD3⁺CD4⁺ 3x10⁶/L (rango 2.4-3.8 x10⁶/L), que permitieron hacer una 29 alíquotas (rango 22-41) estimando un peso del receptor de 100 kg. En la fase I, unicéntrica, se reclutaron 10 pacientes (5 varones y 6 mujeres) con una media de edad de 57 años (rango 31-70), siendo infundidos 9 de ellos, 3 pacientes por cada cohorte. No se observó ningún efecto adverso, permitiendo determinar la cohorte 3 (1x10⁶/kg) como la dosis recomendada para la fase II. Se observó microquimerismo donante durante las tres semanas post-infusión (0.4%, 0.45% y 0.3% respectivamente). La recuperación linfocitaria fue progresiva en dos semanas tras la infusión tanto en la población CD3⁺ (0.7x10⁹/L a 1.5x10⁹/L), CD4⁺ (0.5x10⁹/L a 0.9x10⁹/L), CD8⁺ (0.1x10⁹/L a 0.6x10⁹/L), y población linfocitaria B (0.11x10⁹/L a 0.3x10⁹/L), sin verse afecta la población NK (0.26x10⁹/L a 0.22x10⁹/L).

Todos los pacientes mejoraron las escalas clínicas NEWS y 7-puntos a la semana de la infusión. La media del tiempo de ingreso fue de 8 días (rango 2-20). Hasta la fecha en la fase II, multicéntrica, se han incluido 27 pacientes (14 control y 13 infundidos) con una media de 55 años (rango 37-77), siendo varones el 89%. Un paciente ha fallecido en el brazo control y se observa una mayor recuperación linfocitaria en el día 3 en el brazo experimental, 1.39x10⁹/L vs 0.78x10⁹/L, p=0.04.

Conclusiones: La infusión de linfocitos T memoria en pacientes con COVID-19 es posible, segura y acelera la recuperación linfocitaria tras la infusión. Aún es necesario completar el reclutamiento para valorar más variables relacionadas con la efectividad.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Figura 2. A) Media del porcentaje de microquimerismo (CD3⁺), y B) recuperación linfocitaria (x 10⁹/L) de los pacientes de la fase I infundidos con linfocitos T memoria para SARS-CoV-2. #Número de paciente.

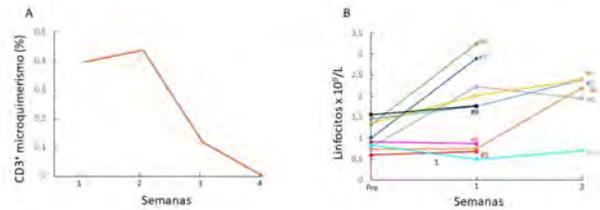


Figura 2.

Figura 3. Mediana de los valores de recuperación linfocitaria (x 10⁹/L) de los primeros 20 pacientes de la fase 2. Se representa la mediana del brazo standard of care y el brazo standard of care plus linfocitos T memoria para SARS-CoV-2. * estadísticamente significativo p< 0,04

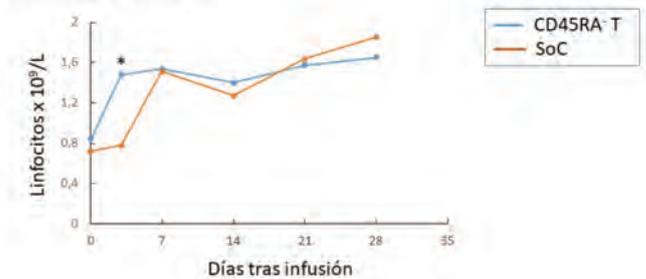


Figura 3.

Síndromes Linfoproliferativos Crónicos

CO-140

IMPACTO DE LA EXPRESIÓN DE SOX4 EN EL PRONÓSTICO DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA. UN ANÁLISIS TRAS 10 AÑOS DE SEGUIMIENTO

Farfán Quiroga Giovanna¹, García Muñoz Ricardo¹, Feliu Sanchez Jesús¹, Hernandez Perez Prisma Montserrat¹, Larreina Perez Javier¹, Alberdi Ballina Jone¹, Dominguez Garrido Elena¹, Larráyoza Maria José², Calasanz Maria José², Nájera Irazu Maria José¹

¹Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja; ²CIMA, Pamplona, Navarra

Introducción: Un modelo animal agresivo de Leucemia Linfática Crónica B (LLC) generado con ratones dnRAG1/ Em-TCL1 con defecto de los reordenamientos secundarios V(D)J iniciados para editar al receptor de células B autorreactivas, muestra una asociación de la sobreexpresión de SOX4 con el pronóstico desfavorable de LLC. Sin embargo se desconoce el papel de SOX4 en la LLC en humanos.

Métodos: Analizamos la expresión del gen SOX4 en 24 pacientes con LLC en el momento del diagnóstico o antes de la primera línea de tratamiento mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se analizaron muestras de pacientes con factores pronósticos conocidos como la mutación de los genes de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas (IGHV) y alteraciones citogenéticas por FISH como la del (13)(q14), del (11)(q22) y/o del (17)(p13). La expresión alta de ARN de SOX4 se definió con un valor >1. Los valores ≤1 fueron considerado bajos. Los niveles medios de SOX4 de la población de estudio se utilizaron como el punto de corte.

Tabla 1. Pacientes y características de la enfermedad.

Características	No.Pacientes	Porcentaje	Mediana (rango)
Edad, años			62 (34 - 81)
Sexo, masculino/femenino	18 / 8	69% / 31%	
Estadio BINET LLC			
A	13	54%	
B	8	33%	
C	3	13%	
Estado mutacional IGHV			
M-CLL	10	42%	
U-CLL	14	58%	
del(17)(p13.1)	3	13%	
del(11)(q22.3)	4	17%	
trisomy 12	2	8%	
Normal FISH	8	33%	
Del(13)(q14.3)	7	29%	
Nº líneas de tratamiento			
0	4	17%	
1	3	13%	
2	7	29%	
3 o más	10	42%	
Muerte durante el seguimiento			
Si	9	37%	
No	15	63%	

LLC: Leucemia linfocítica crónica; IGHV: Inmunoglobulina Heavy chain Variable; M-CLL: LLC con IGHV mutado; U-CLL: LLC con IGHV no mutado.

Resultados: La media de seguimiento fue de 10 años (125 meses, rango de 69 - 241 meses). El valor medio de expresión del gen SOX4 fue 1,6. Once de 24 pacientes (46%) tenían baja expresión de SOX4, mientras que los 13 restantes (54%) tenían alta expresión. La correlación de la expresión de SOX4 con el estado mutacional IGHV reveló que el grupo de LLC no mutada presentó niveles más altos de SOX4 estadísticamente significativos en comparación con el grupo LLC mutada (media 2,3 vs 0,6; p = 0,04). La media de expresión de SOX4 de pacientes con del(13)(q14) fue de 0,6 vs 2 en pacientes con FISH normal vs 0,6 en pacientes con del(11)(q22) vs 3,6 en pacientes con del(17)(p13) (p = 0,03). El producto del gen SOX4 es un componente de la vía que controla la expansión de células pro-B en una etapa que no depende aún de la expresión de la cadena pesada de inmunoglobulina en la superficie por lo que no es susceptible al mecanismo de edición del receptor de cadena ligera. Proponemos que la sobreexpresión de SOX4 podría justificar el aumento de diferenciación de células madre de LLC en células

pro-B y promover la proliferación y rescate de células pre-B autorreactivas en médula ósea. Niveles elevados de SOX4 podrían ser el resultado de la activación crónica de los mecanismos de tolerancia inducidos por la persistente "autoactivación del receptor de células B" en la LLC.

Tabla 2. Expresión SOX4, TTFT, OS y Nº de líneas de tratamientos según alteraciones citogenéticas.

Citogenética FISH/IGHV	Expresión SOX4	TTFT (meses)	Supervivencia global (meses)	Nº líneas de tratamiento
	Med 0.51 DS 0.46	Med 57.32 DS 28.28	Med 127.50 DS 40.35	Med 1.00 DS 1.00
Del (13)(q14.3)/M-CLL+	0.0	35.65	135.65	0
Del (13)(q14.3)/M-CLL+	0.7	78.29	116.63	2
Del (13)(q14.3)/M-CLL	0.5	68.83	68.83	0
Del (13)(q14.3)/M-CLL	0.4	17.11	116.31	2
Del (13)(q14.3)/M-CLL	0.5	100.96	100.96	0
Del (13)(q14.3)/M-CLL	0.1	58.43	162.73	1
Del (13)(q14.3)/M-CLL	1.4	41.98	191.31	2
	Med 2.05 DS 1.73	Med 52.02 DS 37.75	Med 157.30 DS 50.06	Med 2.90 DS 2.03
Normal FISH/ M-CLL	1.0	83.18	240.89	2
Normal FISH/ M-CLL	1.0	24.49	158.88	4
Normal FISH/ U-CLL+	1.4	117.59	117.59	0
Normal FISH/ U-CLL+	2.8	51.41	144.82	6
Normal FISH/ U-CLL	1.2	52.13	214.08	5
Normal FISH/ U-CLL+	3.5	19.67	119.16	2
Normal FISH/ U-CLL	0.1	67.61	168.72	1
Normal FISH/ U-CLL+	5.4	0.46	93.96	3
	Med 0.65 DS 0.52	Med 5.98 DS 7.35	Med 136.30 DS 30.14	Med 3.00 DS 0.82
Del (11)(q22.3)/ M-CLL	0.1	2.98	120.08	2
Del (11)(q22.3)/ U-CLL+	1.1	1.21	143.74	4
Del (11)(q22.3)/ U-CLL	1.1	16.95	175.02	3
Del (11)(q22.3)/ U-CLL+	0.3	2.79	106.18	3
	Med 4.33 DS 4.41	Med 18.92 DS 21.93	Med 126.30 DS 35.35	Med 5.00 DS 1.00
Del (17)(p13.1)/ U-CLL	2.2	13.57	161.74	5
Del (17)(p13.1)/ U-CLL	9.4	43.02	126.08	4
Del (17)(p13.1)/ U-CLL+	1.4	0.16	91.04	6
	Med 1.15 DS 0.21	Med 43.50 DS 53.39	Med 121.2 DS 4.67	Med 1.50 DS 0.71
Trisomía 12/ U-CLL	1.0	5.74	124.52	1
Trisomía 12/ U-CLL	1.3	81.25	117.91	2

Pacientes que murieron durante el seguimiento

I-CLL: LLC con IGHV mutado; U-CLL: LLC con IGHV no mutado.

TTFT: Tiempo hasta la primera línea de tratamiento

IS: Supervivencia global

Med: Mediana; DS: Desviación estándar

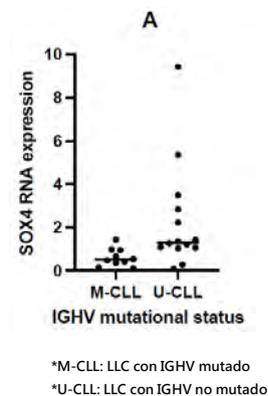


Figura 1. Estado mutacional de IGHV y expresión SOX4

Conclusiones: La sobreexpresión de SOX4 se asocia a LLC no mutada y a anomalías citogenéticas de mal pronóstico como la del (17)(p13) con un curso más agresivo de LLC. Además, se demostró que los niveles bajos de SOX4 estaban asociados con LLC mutada y a anomalías citogenéticas de buen pronóstico como la del(13)(q14).

CO-141

MAPEO ÓPTICO DEL GENOMA: UNA NUEVA TECNOLOGÍA PARA EL ANÁLISIS DE LA COMPLEJIDAD GENÓMICA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC)

Puiggros Anna¹, Ramos-Campoy Silvia², De la Rosa Mireia¹, Mantere Tuomo², Salido Marta¹, Melero Carme², Rodríguez-Rivera María³, Bougeon Sandrine¹, Collado Rosa², Gimeno Eva¹, García-Serra Rocío², Alonso Sara¹, Moro Marco², García-Malo M^a Dolores⁴, Schoumans Jacqueline⁵, Hoischen Alexander⁶, Espinet Blanca⁷

¹Laboratori de Citogenètica Molecular, Servei de Patologia, Hospital del Mar; ²Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Programa de Recerca en Càncer, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona; ³Department of Human Genetics, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Holanda; ⁴Oncogenomic Laboratory, Hematology Service, Lausanne University Hospital, Lausanne, Suïza; ⁵Servicio de Hematología, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia; ⁶Servicio de Hematología, Hospital del Mar; ⁷Grup de Recerca Aplicada en Neoplàsies Hematològiques, Programa de Recerca en Càncer, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona

Introducción: El cariotipo complejo (CK) predice pronóstico adverso en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) tratados con quimioinmunoterapia, aunque su impacto en pacientes tratados con nuevos fármacos todavía no ha sido claramente definido. Actualmente se determina por citogenética con bandas G (CBG) o microarrays genómicos (MG), ambas útiles pero con algunos resultados discordantes (Ramos-Campoy et al, 2021). El mapeo óptico del genoma (OGM) es una nueva tecnología basada en la obtención de imágenes de moléculas de ADN largas (>250Kb) marcadas en sitios específicos que generan un patrón único. Éste permite mapear la ubicación genómica de cada molécula y detectar anomalías cromosómicas numéricas y estructurales con alta resolución y sensibilidad. Los objetivos del trabajo fueron: (i) comparar las alteraciones detectadas por OGM con el resultado de las técnicas convencionales y (ii) analizar la utilidad del OGM en la evaluación de la complejidad genómica en pacientes con LLC.

Tabla 1. Comparativa de las características clínico-biológicas de los pacientes según la complejidad detectada por OGM.

Característica	BC-OGM (n=27)	AC-OGM (n=15)	P-valor
Edad al diagnóstico	66 (37-85)	70 (55-88)	0,386
Hombres	18 (66,7%)	10 (66,7%)	0,637
Estadio Binet B/C	2 (7,4%)	5 (33,3%)	0,077
Momento del análisis por OGM (meses desde el diagnóstico)	4 (0-51)	18 (0-54)	0,623
Alteraciones detectadas por OGM (datos depurados)	6 (2-9)	28 (10-77)	<0,001
Alteraciones en número de copias (CNA)	2 (0-7)	10 (1-29)	0,001
Translocaciones	3 (0-5)	17 (5-48)	<0,001
Complejidad genómica por técnicas estándar			
CK por CBG (≥3 alt.)	7 (25,9%)	11 (73,3%)	0,004
Alta complejidad por CBG (≥5 alt.)	1 (3,7%)	9 (60,0%)	<0,001
Alta complejidad por MG (≥5 alt.)* (n=39)	1 (3,7%)	8 (53,3%)	0,001
Alta complejidad por CBG y/o MG (≥5 alt.)	1 (3,7%)	12 (80%)	<0,001
Presencia de cromotripsis por MG	0 (0%)	8 (53,3%)	<0,001
Alteraciones por FISH			
del(13q)	20 (74,1%)	10 (66,7%)	0,434
Trisomía 12	6 (22,2%)	2 (13,3%)	0,395
del(11q) [ATM]	8 (29,6%)	4 (26,7%)	0,566
del(17p) [TP53]	1 (3,7%)	6 (40,0%)	0,002
Alteraciones en TP53 (mut/del)	1 (3,7%)	7 (46,7%)	0,005
Ausencia de hipermutación IGHV (n=38)	14 (51,9%)	9 (60%)	0,495
Última visita (n=40)**			
Pacientes tratados	14 (51,9%)	12 (80%)	0,069
Tiempo al primer tratamiento (meses, 95% CI)	53 (2,7-83,3)	2 (0,5-11,5)	0,018
Seguimiento (meses)	45 (0-95)	31 (0-82)	0,025

Los valores aparecen expresados como mediana (rango) o número (%). BC-OGM: baja complejidad por mapeo óptico del genoma, <10 alteraciones; AC-OGM: alta complejidad por mapeo óptico del genoma, ≥10 alteraciones.
 * Criterios definidos por Leaksma et al. 2020 para alta complejidad: ≥5 CNA, incluyendo alteraciones características de LLC independientemente del tamaño y otras CNA-SMb
 ** Para el análisis de tiempo al primer tratamiento se excluyeron los dos pacientes que recibieron tratamiento previo al análisis genético

Métodos: Se incluyeron 42 pacientes con LLC [edad media: 66; 67% varones; 16% Binet B/C], 18/42 (43%) presentaban CK por CBG. Se analizó el ADN tumoral de sangre periférica mediante OGM (Bionano Genomics). Las alteraciones detectadas se compararon con los resultados

de CBG, FISH y MG (30 CytoScan HD y 10 750K, ThermoFisher). La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta los análisis genómicos fue 10 meses (rango: 0-174); únicamente dos pacientes habían recibido tratamiento previo. Se analizaron las características clínico-biológicas y el tiempo al primer tratamiento (TPT) según las alteraciones detectadas por OGM.

Resultados: OGM detectó el 86% (244/284) de anomalías conocidas, siendo CK la mayoría de casos con discordancias (13/21) (Figura 1). Las alteraciones de número de copias (CNA) por OGM y MG presentaron una alta concordancia de tamaño y coordenadas. OGM proporcionó información estructural adicional asociada con CNA conocidos o reordenamientos complejos en 19/42 (45%) casos. La mediana de alteraciones fue 61 (31-249) y estaba altamente enriquecida en pequeñas alteraciones (3-100Kb) de relevancia clínica desconocida que no diferían significativamente entre CK y no-CK. Tras filtrar variantes polimórficas y anomalías <100Kb, OGM detectó más alteraciones que CBG y MG, presentando una mejor correlación con los MG (rp=0,69 y rp=0,81, respectivamente). El grupo CK presentó significativamente más alteraciones por OGM [mediana 17 (5-77) vs 5,5 (2-53), P<0,01] (Figura 2). Respecto al valor pronóstico de la complejidad por OGM, considerando el número de alteraciones como variable continua, el índice de concordancia (C-índice) para el TPT fue 0,623, similar al observado para CBG y MG (0,602 y 0,657, respectivamente). Se definió la alta complejidad por OGM (AC-OGM) estableciendo el cut-off arbitrario de ≥10 alteraciones. El 92% (12/13) de pacientes con alto riesgo citogenético por CBG y/o MG (≥5 anomalías) se incluyeron en el grupo AC-OGM (n=15). Éste se asoció a un incremento significativo de del/mutTP53 y cromotripsis, y a un menor TPT (Tabla 1).

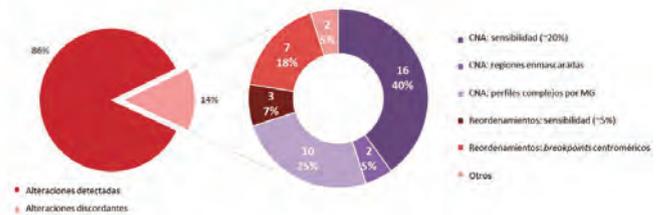


Figura 1. Resumen de concordancia de los resultados de OGM con las técnicas estándar en la detección de anomalías conocidas y causas de la discrepancia.

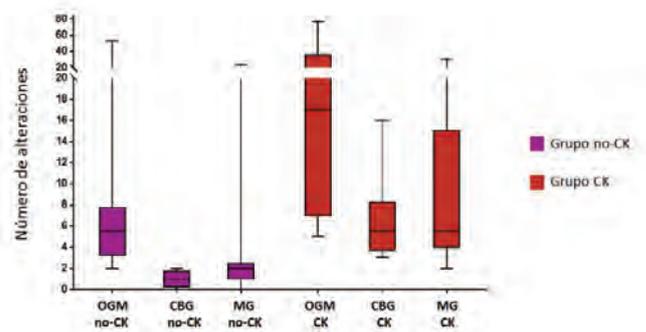


Figura 2. Número de alteraciones totales detectadas por mapeo óptico del genoma (OGM, datos depurados), citogenética con bandas G (CBG) y microarrays genómicos (MG), en los pacientes con LLC según la presencia de cariotipo complejo (grupos no-CK y CK, respectivamente).

Conclusiones: 1. El OGM es útil para el análisis citogenético en LLC, detecta la mayoría de anomalías definidas por métodos estándar y permite una mejor interpretación; 2. El OGM identifica anomalías adicionales de relevancia clínica desconocida; 3. La detección de ≥10 alteraciones por OGM se asocia a una peor evolución clínica. 4. Es ne-

cesario estudiar cohortes más amplias para definir los criterios de complejidad genómica por OGM e implementar esta técnica en rutina.

Agradecimientos. 17SGR437, GLD17/00282, FPU17/00361.

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

CO-142

NIK-SMI1 INHIBE LA PROLIFERACIÓN Y POTENCIA EL TRATAMIENTO CON VENETOCLAX EN LAS CÉLULAS DE LLC CON ALTERACIONES EN BIRC3

Quijada Álamo Miguel¹, Rodríguez Sánchez Alberto¹, Pérez Carretero Claudia¹, Hernández Sánchez María¹, Rodríguez Vicente Ana E¹, González Briones Sara¹, Rodríguez Iglesias Irene¹, Ramos M Ángeles¹, Hernández M Ángeles¹, Martín Martín M Almudena¹, Del Pozo María¹, Isidro Isabel M¹, Vidal Mancaño María Jesús², Aguilar Carlos³, Queizán José Antonio⁴, González-Gascón y Marín Isabel⁵, Hernández Rivas José Ángel⁵, Ordóñez José Luis¹, Benito Rocío¹, Hernández Rivas Jesús María¹

¹Universidad de Salamanca, IBSAL, IBMCC, CSIC, Centro de Investigación del Cáncer, Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.; ²Servicio de Hematología, Hospital Virgen Blanca, León, España.; ³Servicio de Hematología, Hospital Santa Bárbara, Soria, España.; ⁴Servicio de Hematología, Hospital General de Segovia, Segovia, España.; ⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Introducción: El gen *BIRC3* aparece recurrentemente deletado en un 80% de los pacientes de leucemia linfática crónica (LLC) con pérdida de 11q22.3 -del(11q)-. Asimismo, el 10% de estos pacientes presenta mutaciones de pérdida de función en el otro alelo del gen, confiriendo un pronóstico desfavorable y resistencia a quimioinmunoterapia. Recientemente, hemos demostrado que la pérdida bialélica de *BIRC3* aumenta la capacidad proliferativa y la ventaja clonal en células de LLC mediante la activación constitutiva de la ruta no canónica de NF-κB y sobreexpresión de las proteínas anti-apoptóticas BCL2 y BCL-xL (Quijada-Álamo et al. *ASH*, 2020). Por este motivo, la inhibición farmacológica de NIK, que es el regulador central de esta ruta, en combinación con el inhibidor de BCL2 venetoclax, podría ser una diana terapéutica atractiva en pacientes portadores de estas alteraciones.

Objetivos: Evaluar la eficacia y el mecanismo de acción del inhibidor NIK-SMI1, en células de LLC con alteraciones en *BIRC3*, así como su actividad en combinación con venetoclax.

Métodos: se generaron líneas celulares de LLC (HG3) con del(11q) y/o mutación en *BIRC3* (*BIRC3*^{MUT}) mediante el sistema de edición genómica CRISPR/Cas9, reproduciendo las alteraciones monoalélicas y bialélicas observadas en pacientes. La actividad anti-proliferativa de NIK-SMI1 solo o en combinación con venetoclax se evaluó mediante MTT. Para los experimentos *ex vivo* se emplearon células primarias de pacientes con o sin pérdida de *BIRC3* (n=22) en un sistema de co-cultivo con células estromales (HS5), CpG e IL2. El efecto de las alteraciones de *BIRC3*, así como del tratamiento con NIK-SMI1, en la ruta no canónica de NF-κB y en la regulación de la apoptosis se determinó mediante ELISA y western blot.

Resultados: Los análisis de western blot en los modelos generados por CRISPR/Cas9 revelaron que la estabilización citoplasmática de NIK es dependiente de la dosis alélica de *BIRC3*, lo que se tradujo en sobreexpresión proteica de NIK en células del(11q) y, en mayor medida, en clones del(11q) *BIRC3*^{MUT} en comparación con las células sin alteraciones en *BIRC3* (WT) (P<0.05; P<0.01). En células primarias de pacientes, corroboramos que los niveles citoplasmáticos de NIK eran mayores en los casos del(11q) con pérdida monoalélica o bialélica de *BIRC3* (P<0.05), resultando en un incremento de la actividad del factor de transcripción de la ruta no canónica de NF-κB p52 (P=0.01). Además, los niveles de NIK y p52 se correlacionaron de forma directa con un incremento en los niveles de BCL2 (P=0.01). El tratamiento con NIK-SMI1 reveló que este fármaco es capaz de inhibir selectivamente la ventaja proliferativa de las células con pérdida bialélica de *BIRC3* a concentraciones del rango de 1 μM (P=0.01). A nivel de mecanismo, NIK-SMI1 es capaz de revertir la activación de p52 mediada por *BIRC3*, resultando en una reducción de los niveles de BCL2 y BCL-xL exclusivamente en las células con alteraciones de *BIRC3*. Finalmente, la inhibición simultánea de NIK (SMI1) y BCL2 (venetoclax) redujo significativamente la viabilidad de las células con pérdida bialélica de *BIRC3* (P=0.01), potenciando el efecto anti-tumoral de venetoclax en monoterapia en células portadoras de estas alteraciones.

Conclusiones: Nuestro estudio aporta evidencia biológica y preclí-

nica para el empleo de inhibidores de NIK en combinación con venetoclax en el subgrupo de LLCs de alto riesgo con alteraciones en *BIRC3*.

Conflicto-de-intereses: No.

CO-143

LA DEL(6Q) EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA SE ASOCIA A MUTACIONES EN RPS15 Y TP53 Y MENOR TIEMPO HASTA EL PRIMER TRATAMIENTO

Pérez Carretero Claudia¹, Hernández Sánchez María¹, Quijada Álamo Miguel¹, González Teresa¹, Rodríguez Juan Nicolás², Rubio Araceli³, Dávila Julio⁴, Vidal María Jesús⁵, García Luis⁶, González Gascón y Marín Isabel⁷, Hernández Rivas José Ángel⁷, Benito Rocío¹, Dubuc Adrian⁸, Davids Matt⁹, Abramos Jeremy¹⁰, Rigolin Gian Matteo¹¹, Cuneo Antonio¹¹, Dal Cin Paola⁹, Rodríguez Vicente Ana Eugenia¹, Hernández Rivas Jesús María¹

¹University of Salamanca, IBSAL, IBMCC, CSIC, Cancer Research Center, Salamanca, Spain. Department of Hematology, University Hospital of Salamanca, Salamanca, Spain; ²Department of Hematology, Hospital Juan Ramon Jimenez, Huelva, Spain; ³Department of Hematology, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain; ⁴Department of Hematology, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila, Spain; ⁵Department of Hematology, Hospital Universitario, León, Spain.; ⁶Department of Hematology, Hospital Virgen de la Concha, Zamora, Spain; ⁷Department of Hematology, Hospital Universitario Infanta Leonor. Universidad Complutense, Madrid, Spain; ⁸Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA; ⁹Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA; ¹⁰Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA; ¹¹Hematology Section, St. Anna University Hospital, Ferrara, Italy

Introducción: La delección de 6q (6q-) es una alteración citogenética poco frecuente que aparece en un 3-7% de los enfermos de Leucemia Linfática Crónica (LLC). Aunque en algunos estudios se asocia a una menor supervivencia global, su impacto pronóstico y las características moleculares de los pacientes con esta delección aún no se han establecido, debido en parte a su baja frecuencia, la variabilidad de la delección, o la detección de esta alteración tras la administración del tratamiento. El objetivo de este estudio es analizar el perfil mutacional en enfermos de LLC con 6q- para elucidar los mecanismos de patogenicidad y su impacto clínico.

Pacientes y métodos: Se analizaron un total de 372 LLCs, de las cuales 39 tenían 6q- y 333 no presentaban esta alteración (grupo control). En todos los casos se analizó el cariotipo mediante citogenética convencional y se evaluó el estado mutacional de 54 genes relacionados con la patogénesis de la LLC, mediante un panel personalizado de NGS de captura (Agilent, SureSelect) en la plataforma NextSeq (Illumina).

Resultados: El análisis citogenético de las LLCs con 6q- reveló que ésta era la única alteración en 15 casos, mientras que 24 presentaban otras alteraciones citogenéticas (15 de ellas con cariotipo complejo). El 40% de los enfermos con 6q- presentaban un estadio Binet B/C, y tenían con más frecuencia parámetros biológicos de mal pronóstico con respecto al grupo control: IGHV-UM (76% vs 40%, p=0,003), ZAP70+ (63% vs 7,6%, p<0,001) y CD38+ (52% vs 28%, p=0,017). En cuanto al perfil mutacional de los pacientes con 6q-, el 92% de los pacientes (36/39) presentaban al menos una mutación en alguno de los genes analizados. Además, el 80% tenía dos mutaciones o más y la mediana de mutaciones por paciente fue 2 (rango: 0-5). Los genes más frecuentemente mutados en este subgrupo fueron *TP53* (28%), *RPS15* (25%), *NFKBIE* (15%) y *ATM* (15%), todos ellos asociados a mal pronóstico y recaída. Al comparar con el grupo control, las mutaciones en *TP53*, *RPS15* y *NFKBIE* se asociaron significativamente a 6q- (p=0,011, p=0,001 y p=0,016 respectivamente). De manera interesante, *RPS15* era el gen más mutado en las LLCs con 6q- como alteración única (6/15, 40%), mientras que en las LLCs 6q- y otras alteraciones fueron *TP53* (9/24, 38%) y *NFKBIE* (4/24, 17%). Los pacientes con LLC y 6q- presentaban un menor tiempo hasta el primer tratamiento (TPT) (6 vs 36 meses, p=0,002), independientemente de la región de la delección o de la presencia de alteraciones citogenéticas adicionales. Cabe destacar que los pacientes con 6q- y mutaciones en *RPS15* presentaban un menor TPT que las LLCs con 6q- y *RPS15 wild-type* (5 vs 13 meses, p=0,042), permitiendo definir el pronóstico de este subgrupo de pacientes (Figura 1).

Conclusiones: Los enfermos de LLC con 6q- presentan menor tiempo hasta el primer tratamiento y un mayor porcentaje de mutaciones en *RPS15* y *TP53*, asociadas a mal pronóstico. Su perfil mutacional

varía dependiendo de si 6q- aparece como alteración única o en combinación con otras alteraciones citogenéticas. Las mutaciones en *RPS15* permiten definir el pronóstico de las LLC con 6q-.

Financiación: PI18/01500, PIC2-2020-25, FS/33-2020.

Conflictos de interés: No.

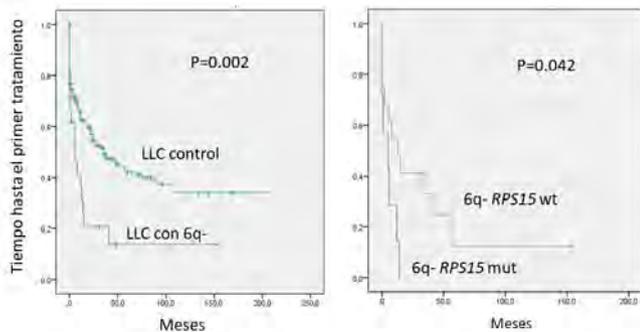


Figura 1. Tiempo hasta el primer tratamiento de LLCs con delección de 6q y mutaciones de *RPS15*.

Figura 1.

CO-144

LA ESCALA GAH ES UN FACTOR PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA Y DE CONTINUIDAD DE LOS TRATAMIENTOS EN PACIENTES MAYORES CON CÁNCER HEMATOLÓGICO. RESULTADOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE HEMATOGERIATRÍA

Boqué Concepción¹, Antonio Maite², Hormigo Sánchez Ana Isabel³, Bargay Lleonart Joan⁴, Lavilla Rubira Esperanza⁵, Barrenetxea Cristina⁶, Fiallo-Suárez Dolly Viviana⁷, Cabrera Ruiz Francisco Jose⁸, Cervera Calvo Marta⁹, Cobo Rodríguez María Teresa¹⁰, González-Gascón y Marín Isabel¹¹, Conesa-García Venancio¹², Taboada Alameda Francisco¹³, Palicio Martínez Carolina¹⁴, Córdoba Raúl¹⁵, Bonanad Santiago¹⁶, Cruz-Jentoft Alfonso J¹⁷

¹Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet, Barcelona, España; ²Unidad de Geriátria, Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet, Barcelona, España; ³Unidad de Geriátria, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España; ⁴Servicio de Hematología, Hospital Universitario San Llàtzer, Mallorca, España; ⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España; ⁶Servicio de Hematología, Hospital de Basurto, Bilbao, España; ⁷Servicio de Hematología, Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España; ⁸Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España; ⁹Servicio de Hematología, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España; ¹⁰Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario del Sureste, Madrid, España; ¹¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España; ¹²Servicio de Hematología, Hospital General Universitario de Elche, Elche, España; ¹³Servicio de Hematología, Hospital Vital Álvarez-Buylla, Mieres, España; ¹⁴Servicio de Hematología, Hospital Universitario Infanta Elena, Madrid, España; ¹⁵Servicio de Hematología Clínica, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España; ¹⁶Servicio de Hematología, Hospital Universitari i Politècnic la Fe, Valencia, España; ¹⁷Servicio de Geriátria, Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS), Madrid, España

Introducción: Existe controversia con respecto a las recomendaciones de tratamiento para pacientes (pts) mayores con cáncer hematológico. Una evaluación geriátrica integral puede discriminar de forma objetiva entre los pts aptos para las terapias y los que son vulnerables y pueden experimentar un exceso de toxicidad que compromete la finalización de los tratamientos y la supervivencia.

Métodos: El Registro Español de Hematogeriatría es un estudio multicéntrico, observacional, prospectivo liderado por especialistas en hematología y geriatría de distintos hospitales de España. Incluye pts ≥ 65 años diagnosticados de neoplasias hematológicas elegibles para inicio del primer tratamiento oncoespecífico. El objetivo del estudio es evaluar el impacto de la escala GAH en la consecución del tratamiento completo y en la supervivencia. Se utilizó la escala GAH ponderando los ítems individuales de la escala según la tabla 1 (Bonanad et al. 2015 y 2017)

Resultados: Desde mayo de 2018 hasta mayo de 2021 se registraron un total de 252 pts evaluables procedentes de 14 hospitales. La mediana

de edad es 79,5 años (rango: X-X), 53% hombres. Diagnósticos: LNH (36,5%), MM (18,7%), LMA (16,7%), SMD (13,5%), LLC/SLC (8,8%) y otros (2%). Los tratamientos administrados fueron: quimioterapia (35,3%), quimioterapia combinada con anticuerpos monoclonales (29,8%), inmunomoduladores (11,1%), y otros tratamientos (23,9%) Se interrumpió el tratamiento en 55 (21,8%) pts, 14 (25,5%) pts por toxicidad y el resto por decisión del médico (36 pts, 65,5%) y/o del paciente (4 pts, 7,3%). En el momento del análisis habían fallecido 86 (34,1%) pts. La mediana del GAH en los pts que abandonaron el tratamiento fue de 63,5 (IC del 95%: 55-75) frente a 57 (IC del 95%: 44-64) en los que no lo abandonaron (p = 0,042). Los pts que fallecieron obtuvieron una mediana del GAH de 64 (IC del 95%: 55-72) frente a 54 (IC del 95%: 42-62) en los pacientes vivos (p = 0,023).

Table 1.

	Coefficiente
N fármacos dicotomizada	2
Velocidad de la marcha, dicotomizada	13
En la última semana se sintió deprimido	4
Actividades de la vida diaria	22
Estado de salud subjetivo	6
Nutrición	40
Estado mental	5
Comorbilidad y hábitos	5

Conclusiones: La escala GAH es una herramienta con potencial pronóstico en cuanto a la interrupción del tratamiento y a la supervivencia y muestra capacidad para discriminar los pacientes que precisarían medidas de soporte geriátrico para garantizar la consecución de los tratamientos y optimizar el proceso de decisión de los mismos.

Financiación: Novartis Farmaceutica

Conflicto de interés: La Dra. Boqué declara ser ponente y advisory para Novartis, Astellas, Janssen, Grifols, Incyte, Pfizer. La Dra. Lavilla declara pago de honorarios por ponencias/moderación: Pfizer, Jazz, Janssen, Takeda, Alexion, Novartis, Amgen y rol de advisory para Alexion, Amgen, Astellas, Takeda, Glaxo, Sobi. El Dr. Conesa declara haber participado en scientific advisory board para Janssen y BMS. El resto de autores de esta comunicación declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

Bonanad S, De La Rubia J, Gironella J, et al. J Geriatr Oncol. 2015 Sep;6(5):353-61.
Bonanad S, González B, Cruz-Jentoff AJ, et al. EHA Library. De La Rubia J. 06/23/17; 181663; P376

LXIII CONGRESO NACIONAL DE LA SEHH

XXXVII CONGRESO NACIONAL DE LA SETH

Pamplona, 14-16 de octubre, 2021

PÓSTER

Gammopatías Monoclonales

PO-001

RATIO PROLIFERACIÓN/APOPTOSIS COMO BIOMARCADOR PARA MEJORAR EL TRATAMIENTO CLÍNICO DE LAS NEOPLASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS PREMALIGNAS Y SINTOMÁTICAS

Martinez Hernandez Maria D¹, Vasco-Mogorrón María A¹, Periago Adela², Vasco-Mogorrón Adela¹, Campillo Jose Antonio³, Cabañas Valentin⁴, Berenguer Mercedes⁵, Garcia Garay Maria C⁴, Gimeno Lourdes⁶, Soto-Ramirez Maria F⁶, Muro Manuel⁶, Minguela Alfredo⁶

¹Servicio Inmunología. Hospital Clínico Virgen De La Arrixaca. Murcia; ²Servicio De Hematología Hospital General Universitario Rafael Méndez; ³Servicio De Inmunología. Hospital Clínico Virgen De La Arrixaca. Murcia; ⁴Servicio Hematología. Hospital Clínico Virgen De La Arrixaca. Murcia; ⁵Hospital General Universitario Santa Lucía. Servicio De Hematología.; ⁶Servicio De Inmunología. Hospital Clínico Virgen De La Arrixaca. Murcia

El índice de proliferación de células plasmáticas mielomatosas (CP) es un fuerte marcador pronóstico en MM y SMM e incluso MGUS. Sin embargo, la expansión del clon neoplásico de mieloma viene determinado por el equilibrio entre proliferación por un lado y la inducción o bloqueo de la apoptosis. La proliferación y la apoptosis de las células neoplásicas son biomarcadores pronóstico en las neoplasias de células plasmáticas.

Métodos: Aquí mostramos como el ratio proliferación apoptosis (Ratio-PA), estimadas por citometría de flujo, complementan la estratificación de riesgo estándar y aumenta la capacidad pronóstica para identificar pacientes con MGUS de alto riesgo y contribuye a identificar pacientes con SMM o MM de riesgo I/II que, debido a su mayor riesgo de progresión y muerte, podrían beneficiarse de las terapias más efectivas reservadas para pacientes con MM con citogenética de alto riesgo. Evaluamos la capacidad pronóstica del ratio proliferación/apoptosis (Ratio-PA) en 316 gammopatías monoclonales de significado indeterminado (MGUS), 57 smoldering mielomas (SMM) y 266 mielomas múltiples (MM) en la era de los tratamientos inmunomoduladores.

Resultados: Se objetivó una ratio-PA de $0,77 \pm 0,12$, $1,94 \pm 0,52$ y $11,2 \pm 0,7$ ($P < 0,0001$) en pacientes con MGUS, SMM y MM respectivamente. Las tasas de supervivencia global (SG) a diez años para pacientes con Ratio-PA bajo/alto fueron 93,5% / 77,3% ($P < 0,0001$) para GMSI, 82,5% / 64,7% ($P < 0,05$) para SMM y 62,3% / 47,0% ($P < 0,05$) para MM. Para los pacientes con riesgo bajo, intermedio y alto, la SG a 10 años para el Ratio-PA bajo / alto fue 95,5% / 72,9% ($P < 0,0001$), 74,2% / 50,4% ($P < 0,0001$) y 35,3% / 20,0% ($P = 0,836$), respectivamente. El ratio-PA fue un factor pronóstico independiente para la SG (HR = 2,119, $P < 0,0001$, estadístico Harrell-C = $0,7440 \pm 0,0194$) cuando se co-analizó con el sexo, la edad y el riesgo estándar. En pacientes con Ratio-PA alto, solo la terapia de primera línea con VRd / VTd, pero no PAD / VCD, junto con ASCT se asoció con una SG-10 años alta (82,7%).

Conclusión: El ratio PA de CP estimado en el momento del diagnóstico, ofrece un biomarcador de pronóstico que complementa la estratificación de riesgo estándar y contribuye a la elección del mejor tratamiento clínico de los NPC premalignas y sintomáticas.

PO-002

MONITORIZACIÓN MEDIANTE HEVYLITE EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE QUIESCENTE DE ALTO RIESGO INCLUIDOS EN EL ESTUDIO GEM-CESAR: ANÁLISIS DE LOS PARES ESPECÍFICOS Y DEL PAR NO INVOLUCRADO EN LA ENFERMEDAD

Puig N¹, Contreras T¹, Paiva B², Cedena MT³, Agulló C¹, Martínez-López J³, González MS⁴, Oriol A⁵, Ríos R⁶, Rosiñol L⁷, Bargay J⁸, González AP⁹, Escalante F¹⁰, De la Rubia J¹¹, Teruel AI¹², De Arriba F¹³, Palomera L¹⁴, Hernández MT¹⁵, López J¹⁶, García-Mateo A¹⁷, Ocio E¹⁸, Bladé J¹, Lahuerta JJ³, San Miguel JF², Mateos MV¹

¹Hospital Universitario de Salamanca; ²Clínica Universidad de Navarra; ³Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁴Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela; ⁵Hospital Germans Trias i Pujol; ⁶Hospital Virgen de las Nieves; ⁷Hospital Clinic i Provincial de Barcelona; ⁸Hospital Sont Llatzer; ⁹Hospital Central de Asturias; ¹⁰Complejo Hospitalario de León; ¹¹Hospital Universitario y Politécnico La Fe; ¹²Hospital Clínico Universitario de Valencia; ¹³Hospital Morales Meseguer; ¹⁴Hospital Lozano Blesa; ¹⁵Hospital Universitario, Santa Cruz de Tenerife; ¹⁶Hospital Ramón y Cajal; ¹⁷Hospital General de Segovia; ¹⁸Hospital Marqués de Valdecilla

Introducción: Hevylite es un método de análisis que cuantifica la cantidad de inmunoglobulina completa en suero, es decir, de cadena pesada unida a cadena ligera (IgGk, IgGl, IgAk e IgAl). Esto permite no sólo la monitorización de la proteína monoclonal como reflejo de la carga tumoral, sino también del par no involucrado (PNI) como biomarcador indirecto y de ambos conjuntamente, mediante el cociente entre los pares específicos IgGk/IgGl o IgAk/IgA. En un estudio previo (Puig et al, ASH 2019), encontramos una correlación moderada entre la respuesta convencional y la obtenida con Hevylite en pacientes (pts) del GEM-CESAR; sin embargo, no analizamos el valor clínico del seguimiento del PNI ni del cociente entre el par específico de la enfermedad (o ratio HLC).

Figura 1. Porcentaje de pacientes con ratio HLC alterada según la categoría de respuesta convencional alcanzada en cada uno de los momentos del tratamiento

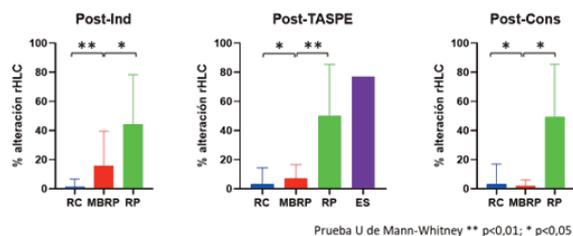


Figura 1.

Métodos: Estudiamos 73 de los 90 pts con MM quiescente de alto riesgo incluidos en el ensayo GEM-CESAR (35 IgGk, 13 IgGl, 13 IgAk y 12 IgAl), que recibieron 6 ciclos de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd), seguidos de trasplante autólogo, 2 ciclos más de KRd como consolidación y mantenimiento con lenalidomida durante 2 años. Se determinaron las concentraciones séricas de los pares IgGk / IgGl e IgAk / IgAl mediante Hevylite (The Binding Site Group Ltd, Birmingham, Reino Unido) en el momento de inclusión en el estudio (n=73),

post-inducción (post-Ind; n=68), post-TASPE (n=66) y post-consolidación (post-Consol; n=68) en un equipo SPA PLUS siguiendo las instrucciones y rangos normalidad del fabricante.

Resultados: En el momento de la inclusión en el estudio, todos salvo 1 paciente tenían alterada la ratio HLC; 65 (89%) presentaban supresión del PNI en la enfermedad y 52 (71%) supresión grave (concentración <50% del límite inferior de la normalidad). Inicialmente, evaluamos el efecto del tratamiento sobre los dos marcadores de enfermedad (ratio HLC y PNI). La ratio HLC se normalizó en 48 (70.5%) pts post-Ind, 53 (80%) post-TASPE y 60 (88%) post-Consol; además, agrupando a los pts según la categoría de respuesta estándar (RC/MBRP/RP) alcanzada, encontramos que el porcentaje de casos en los que persistía alterada la ratio HLC se relacionaba de manera significativa con la calidad de las mismas en los tres momentos analizados (Figura 1). La concentración del PNI se normalizó en 31% (21/68) de los pts post-Ind, 47% (31/66) post-TASPE y 36% (25/69) post-Consol. Tanto el porcentaje de alteración de la ratio HLC como de supresión del PNI disminuyeron significativamente post-Ind (de 89% a 14% y de 63% al 28%, respectivamente; $p < 0,0001$) pero no encontramos variaciones significativas en ninguno de ellos post-TASPE y post-Consol. Hasta la fecha han progresado 11 pts, de los que 8 tenían alterado alguno de los 2 biomarcadores post-Consol: 8 supresión del par no involucrado (en 3 de ellos grave) y 2 en la ratio HLC. En este sentido, también encontramos que los pts que basalmente presentaban una alteración de la ratio HLC >90% presentaban un riesgo de progresión 4 veces superior al resto ($p = 0,030$) y que una reducción >50% del límite inferior de la normalidad del PNI también se asociaba con un mayor riesgo de progresión ($p = 0,034$).

Conclusiones: El PNI y la ratio HLC son biomarcadores útiles para la monitorización de la enfermedad en suero en pts con MM. De confirmarse nuestros resultados, también podrían ser útiles para identificar en el momento del diagnóstico un grupo de pts con mayor riesgo de progresión.

PO-003

DIFERENCIAS EN LA INFILTRACIÓN MEDULAR PLASMOCITARIA MEDIANTE ASPIRADO DE MÉDULA Y BIOPSIA ÓSEA EN DISCRASIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS Y SU IMPLICACIÓN DIAGNÓSTICA

Cornejo Calvo María Elena¹, Sánchez Moreno Guacimara¹, Pérez González Jose Andrés¹, Pérez Gutiérrez Eva María¹

¹Hospital Universitario Clínico San Cecilio

Introducción: El Mieloma Múltiple (MM) es una entidad caracterizada por una proliferación clonal de células plasmáticas (CP) que producen un componente monoclonal en plasma y/u orina, lesiones óseas y alteraciones bioquímicas. Los últimos criterios diagnósticos del IMWG (2014) establecen como criterio obligatorio la presencia de $\geq 10\%$ de CP clonales junto a eventos definitorios del MM. Se especifica la prevalencia del mayor% de CP en caso de discrepancia entre el aspirado de médula ósea (AMO) y la biopsia ósea (BMO), dado el característico infiltrado parcheado de la enfermedad. El objetivo del estudio es evaluar la ventaja de realizar ambas pruebas simultáneamente para la correcta evaluación de las gammopatías monoclonales y poner de manifiesto la proporción de diagnósticos de Mieloma Múltiple no alcanzados.

Métodos: Análisis observacional descriptivo retrospectivo en una serie de 92 pacientes a los que se les ha realizado un AMO en exclusiva (n= 70) (Grupo A) o asociando una BMO (n= 22) (Grupo B) para estudio de gammopatías monoclonales entre Mayo de 2019 y Mayo de 2021. Se han recogido variables cuali y cuantitativas en la Historia Clínica.

Resultados: El análisis descriptivo del grupo A y B se puede observar en la Tabla 1. En relación a la proporción de diagnósticos en ambos grupos, en el grupo A fue de 37.5% de GMSI y 64.3% de MM. En los diagnósticos de GMSI, la media de infiltración de CP fue de 3.48% y en los diagnósticos de MM 38.4%. En el grupo B se describen los resultados de diagnóstico en la Tabla 2. Con respecto a la mortalidad observada, en el grupo B no existen fallecimientos, mientras que en el grupo A se ha observado una mortalidad del 59% (13/22), todas ellas sin antecedentes personales previos relacionados con la enfermedad. El análisis descriptivo se muestra en la tabla 3. Las causas de mortalidad fueron: complicaciones relacionadas con el Mieloma Múltiple (n=6), procesos infecciosos (n=3) de los cuales 2 fueron infecciones por COVID-19, Neoplasia no hematológica (n=2) y Hemorragia Intracraneal (n=2). Los

resultados muestran una concordancia aceptable en los diagnósticos de GMSI y MM cuando se realizan ambas técnicas (77.3% de los casos), sin diferencias llamativas en cuanto a la infiltración por CP. Sin embargo, en el 22.7% de los casos evaluados mediante las dos técnicas sí existe discordancia de diagnóstico, habiendo perdido en estos casos la posibilidad de inicio de tratamiento. En ellos, la proporción de infiltración de CP varió considerablemente (4.6 en PAMO vs 18% en BMO). En lo que respecta a la mortalidad, ésta sólo se ha observado en el grupo A, posiblemente influenciado por el tamaño muestral superior. Caben destacar factores como la mayor mediana de edad al diagnóstico, la mayor proporción de IgA como inmunoglobulina implicada, la mayor cuantificación del CM y mayor infiltración plasmocitaria.

Table 1.

		Grupo A	Grupo B
Mediana de edad (años)		67	67
Media de cuantificación de CM (g/dL)		2.3	1.41
Ant. Personales previos (%)		24.3	36.4
Tipo de pico monoclonal (%)	IgG	48.6	77.3
	IgA	37	4.5
	IgM	2.9	0
	CLL	8.6	13.7
	No pico	2.9	0
PBJ	0	4.5	

Tabla 1. CM: Componente Monoclonal; Grupo A: aspirado de médula ósea; Grupo B: aspirado de médula ósea y biopsia ósea. CLL: Cadena Ligera Libre; PBJ: Proteinuria de Bence Jones.

Table 2.

Diagnóstico PAMO	Diagnóstico BMO	Casos (%)	Media de infiltración de CP (%)	
			PAMO	BMO
GMSI	GMSI	36.4	4.1	5.6
MM	MM	40.9	19	18.3
GMSI	MM	22.7	4.6	18

Tabla 2. PAMO: Función Aspiración de Médula ósea; BMO: Biopsia ósea; CP: Célula Plasmática; GMSI: Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto; MM: Mieloma Múltiple.

Table 3.

Mediana edad al diagnóstico (años)		76
Diagnóstico (%)		GMSI 15.4 MM 84.6
Tipo de Inmunoglobulina (%)		IgG 38.5 IgA 30.75 CLL 30.75
Media cuantificación CM (g/dL)		2.87
Media infiltración CP (%)		47.8

Tabla 3. CM: Componente Monoclonal; CP: Célula Plasmática; GMSI: Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto; MM: Mieloma Múltiple; CLL: Cadena Ligera Libre.

Conclusiones: Los resultados sugieren que la realización simultánea de aspirado de médula ósea y biopsia ósea en los pacientes con gammopatías monoclonales es beneficiosa para un adecuado diagnóstico dada la proporción de pacientes con infiltrado plasmocitario < 10% en aspirado de médula ósea, poniendo de manifiesto las carencias de esta técnica aplicada de forma aislada. Se necesita un tamaño muestral más

robusto para poder evaluar si la mortalidad observada en el grupo A se debe a una pérdida de diagnóstico de Mieloma Múltiple.

Financiación: No se ha recibido ninguna ayuda ni han existido fuentes de financiación para la realización de este trabajo.

Conflictos de interés: Las autoras del trabajo declaran no tener conflictos de intereses.

PO-004

PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON DISCRASIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS E INFECCIÓN POR SARS-COV 2 EN UN ÚNICO CENTRO HOSPITALARIO

Villalon Blanco Lucia¹, Perez Calle Raul², Perez Fernandez Elia¹, Martinez Barranco Pilar¹, Garcia Roa Maria¹, Trelles Martinez Roberto¹, Arribalzaga Juaristi Karnele¹, Ricard Andres Pilar¹, Garcia Bueno Maria Jose¹, Peñalver Parraga Francisco Javier¹

¹Hospital Universitario Fundación Alcorcón; ²Universidad Rey Juan Carlos

Introducción: Una importante causa de mortalidad en los pacientes con discrasia de células plasmáticas son las infecciones. Se han publicado estudios previos que describen un aumento de mortalidad por SARS-CoV2 en pacientes oncohematológicos. En la situación actual de pandemia consideramos de gran utilidad estudiar la repercusión que supone esta nueva infección en los pacientes con esta patología.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron 17 pacientes de un único centro hospitalario. Se analizaron parámetros de los pacientes en referencia a presencia de comorbilidades, a la situación de su discrasia de células plasmáticas en el momento de la infección y en relación con la infección por SARS-CoV2.

Resultados: Muestra compuesta por 7 mujeres y 10 hombres con una mediana de edad de 75 años (rango; 47-84a). 7 pacientes presentaban hipertensión arterial (HTA), 4 diabetes mellitus (DM), 6 obesidad de grado 1, 2 miocardiopatía hipertensiva y 3 EPOC; de estos 5 factores de riesgo 7 pacientes no presentaban ninguno, 7 ≤ 2 factores de riesgo y 3 > 2. De los 17 casos, 12 eran Mieloma múltiple (MM) (5 IgG, 2 Bence Jones, 3 IgA, 1 IgD y 1 IgM + amiloidosis) y 5 gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). En cuanto al IPSS al diagnóstico 4 pacientes se encontraban en estadio I, 2 pacientes en estadio II y 6 pacientes en estadio III. 15 presentaban tratamiento activo en el momento de la infección, de ellos, 3 en 1º línea de tratamiento, 6 en 2º línea y 4 en ≥3º línea. Respecto al grado de respuesta; 2 se encontraban en progresión, 4 en respuesta parcial y 5 en respuesta completa. 13 requirieron ingreso hospitalario con necesidad de oxigenoterapia (12 ingresos anteriores al 01/05/2020, 1º ola). En cuanto al tratamiento farmacológico: 8 pacientes recibieron hidroxilcloroquina, 6 corticoides, 2 tocilizumab, 2 remdesivir y 1 plasma hiperimmune. Se pauto tratamiento con heparina profiláctica en 5 pacientes y en 1 heparina a dosis terapéuticas por presentar un tromboembolismo pulmonar (TEP). Solamente 1 paciente presentó una sobreinfección en el ingreso producida por Haemophilus influenzae. Los parámetros de laboratorio destacados fueron: linfopenia (11), elevación de dímero D (10), de PCR (12) y de fibrinógeno (10). Fallecieron 6 pacientes de nuestra muestra, 2 de ellos se encontraban en progresión, 2 en respuesta parcial, 1 en respuesta completa y 1 sin tratamiento (p:0.182). De los 4 pacientes que estaban en tercera línea o posterior, fallecieron el 75% (p: 0.076).

Conclusiones: Este estudio muestra el aumento de mortalidad y necesidad de ingreso de los pacientes con discrasia de células plasmáticas con respecto a la población general. Los valores de dímero D, PCR y fibrinógeno parecen mostrarse buenos predictores de infección por SARS-CoV 2. No se ha observado ninguna correlación significativa probablemente debido al pequeño tamaño muestral, sin embargo, los datos parecen indicar que la peor respuesta de la patología hematológica en el momento de la infección y el mayor número de líneas de tratamiento se podría acompañar de una mayor mortalidad.

PO-005

BELANTAMAB MAFODITIN, NUEVA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO

García Bacelar A¹, García De Coca A¹, Cuello García R¹, Bourgeois García E¹, De La Fuente Graciani I¹, Caballero Berrocal JC¹, Gomez García L¹, Golvano Guerrero E¹, Perez Gonzalez S¹, Perez Martínez C¹, Bombin Canal C¹, Cebeira Moro MJ¹, Acevedo García R¹, Tamayo Velasco A¹, Herrera Robles K¹, Peñarrubia Ponce MJ¹

¹Hospital Clínico Universitario

Introducción: El curso clínico típico del mieloma múltiple incluye recaídas frecuentes y con cada línea sucesiva de tratamiento, la duración de la respuesta y la supervivencia libre de progresión (SLP) se acorta, especialmente en un grupo de pacientes considerados triples refractarios (IP, IMiDs, AcMo anti-CD38). Belantamab Mafoditin, actualmente es el primer anticuerpo conjugado, que ha abordado la importante necesidad en el grupo de pacientes refractarios a varias líneas de tratamiento y que ha demostrado eficacia en el tratamiento del MM.

Objetivos y Métodos: Revisión descriptiva de un grupo de 6 pacientes diagnosticado de MM refractarios al menos a tres líneas de tratamiento y que han precisado tratamiento de rescate con Belantamab Mafoditin por progresión biológica y/o analítica.

Resultados: Dado que se trata de una estrategia terapéutica de reciente uso, hemos realizado una revisión de 6 pacientes en tratamiento con Belantamab Mafoditin entre noviembre de 2020-mayo 2021. Las principales características respecto a sexo, edad, tipo de MM, alteraciones citogenéticas, líneas de tratamiento previas, toxicidad y respuesta, se resumen en la Tabla 1.

Table 1.

Paciente	Sexo	Edad	Tipo de MM	Alt. Citogenéticas	Líneas de tratamiento	Toxicidad	Respuesta
Paciente 1	Varón	85	IgG Kappa	Delección p53	5 (IP, IMiDs, anti-CD38)	Trombopenia G2	Exitus tras 1 dosis por cuadro infeccioso.
Paciente 2	Varón	88	IgG Kappa	No presentes	4 (IP, IMiDs, anti-CD38)	Reacción infusional G2	RM tras C3
Paciente 3	Varón	77	IgG Kappa	No presentes	9 (poliQT, TASPE, IP, IMiDs, anti-CD38)	Trombopenia G2 Neutropenia G4	MBRP tras C7
Paciente 4	Varón	72	IgA Kappa	t (11;14)	8(IP, IMiDs, anti-CD38, venetoclax)	Neutropenia G4	Progresión y exitus tras C2.
Paciente 5	Varón	62	IgG Kappa	1q, delección p53	5 (IP, IMiDs, TASPE, anti-CD38, selinexor)	Toxicidad ocular G1	RM hasta C6 y posterior progresión con aparición de plasmocitoma.
Paciente 6	Mujer	81	IgG Kappa	Traslación gen IGH(14q32)	5 (IP, IMiDs, anti-CD38)	No.	No evaluada, C1.

El 100% de los pacientes habían recibido al menos tres líneas de tratamiento, incluyendo inhibidores de proteosoma (IP), inmunomoduladores (IMiDs) y el anticuerpo monoclonal anti-CD38. Dos pacientes habían recibido tratamiento con TASPE. El 75% de pacientes estaban diagnosticados de MM IgG Kappa, presentando 4 de ellos R-ISS III. La alteración citogenética más frecuente en nuestra revisión fue la del p53, bien conocida por su impacto pronóstico. Previamente al inicio de tratamiento se realizó examen oftalmológico, presentado el 50% de los pacientes alteraciones oftalmológicas previas en forma de queratocono e hipertensión ocular. Tras el tratamiento únicamente se constató toxicidad ocular G1 en un único paciente. La dosis inicial de tratamiento fue de 2.5 mg/kg y un paciente presentó reacción infusional G2. No disminución de dosis, presentando buen perfil de seguridad. Respecto a la respuesta, un paciente ha alcanzado MBRP tras 7 ciclos de tratamiento, 1 paciente RM y 2 pacientes han presentado progresión, uno de ellos con aparición de plasmocitoma temporal.

Conclusiones: A pesar de que se trata de una revisión limitada por el número de pacientes, Belantamab Mafoditin presenta actividad significativa anti-mieloma en pacientes con MM multitratado y refractario a IP, IMiDs y AcMo anti-CD38 y nuestros datos a priori se corresponden con los hallazgos de los estudios realizados con este fármaco (DREAMM-1 y 2).

Conflictos de interés: Declaro no conflicto interés.

PO-006

ADICIÓN DE INMUNOTERAPIA A LOS ESQUEMAS CONVENCIONALES DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO

Blum Dominguez Alejandra¹, Reyes Rodriguez Violeta¹, Zato Hernandez Esther¹

¹Hospital Campo Grande

Introducción: A pesar de incontables avances en el tratamiento del mieloma múltiple, éste sigue considerándose incurable. La adición de inmunoterapia a los esquemas convencionales de tratamiento en MM de nuevo diagnóstico (MMND), es una alternativa de interés para mejorar la tasa de enfermedad mínima residual negativa (EMR-), así como el pronóstico. Se consideran esquemas convencionales en primera línea: VTD (Bortezomib, Talidomida y Dexametasona) para candidatos a TASPE, y VMP (Bortezomib, Melfalán y Prednisona) para no candidatos.

Table 1.

EDAD	TIPO	ISS	ECOG DIAGNOSTICO	ALTERACIONES CITOGENÉTICAS	RESPUESTA ALCANZADA	EMR MÍNIMA RESIDUAL	EFECTOS SECUNDARIOS	SUSPENSIÓN	ECOG ACTUAL	MANUTENIMIENTO
86	IgA-kappa	II	2	Ganancia 1q	RC	Negativa	Linfopenia G3	No	1	Ciclo 13 Darzalex
87	IgA-kappa	III	2	Normal	MBRP	Positiva	ninguno	No	1	Ciclo 13 Darzalex
71	Bence Jones	III	1	Ganancia 1q	RCs	Negativa	Anemia G1	No	1	Ciclo 3 Darzalex
85	Igλ-lambda	III	2	Ganancia 1q	RCs	Negativa	Linfopenia G2 / Gastroenteritis aguda	No	1	Ciclo 3 Darzalex
73	CLL Lambda	II	3	Del 1p, ganancia 1q	RC	Negativa	Trombosis venosa profunda (síndrome equino)	No	2	No iniciado, en fase de inducción
78	Igλ-lambda	II	3	Normal	MBRP	Positiva	Linfopenia G1	No	1	Ciclo 3 Darzalex
68	IgG-kappa	I	1	Ganancia del 13q	RC	Negativa	Empeoramiento de la Fibrilación Auricular / Anemia G2 / neutropenia G2 / trombopenia G3	Si tras ciclo de inducción	1	Ciclo 2 Velcade
84	IgG-kappa	II	2	Normal	MBRP	Positiva	Linfopenia G2, trombopenia G1	Si tras inducción completa	3 (otras comorbilidades)	Ciclo 3 Darzalex

Material y Métodos: Desde abril 2019 hemos diagnosticado 11 pacientes de MM: 3 candidatos a TASPE, y 8 no candidatos (NC). Los pacientes candidatos han recibido Dara-VTD en 1º línea de tratamiento mientras que los pacientes en los que se desestimó dicho procedimiento han recibido Dara-VMP. Respecto al primer grupo, la mediana de edad fue de 62 años (47-65), siendo 3 hombres. Un caso se trató de MM no secretor puro. Ningún paciente presentó alteraciones citogénéticas de mal pronóstico; ISS III en los tres casos. Dos terceras partes de los pacientes han recibido ya los 4 ciclos de inducción, movilización de progenitores hematopoyéticos a sangre periférica, TASPE y dos ciclos de consolidación que marca el esquema CASSIOPEIA. Hemos iniciado mantenimiento con lenalidomida en espera de tener la autorización para Darzalex. El paciente restante está pendiente de movilización, aféresis y trasplante medular. Respecto a los efectos secundarios, hemos encontrado linfopenia grado 2 y anemia grado 1 en 2 pacientes, así como neuropatía G2 en 66% de los casos. No se han observado eventos infecciosos en los pacientes. La tasa de RESPUESTA COMPLETA ESTRICTA ha sido del 33%, RESPUESTA COMPLETA 33% y MUY BUENA REPUESTA PARCIAL 33%, con una tasa de EMR(-) del 66%. Respecto al grupo de pacientes que han recibido el esquema Dara-VMP, la mediana de edad fue de 83 años (68-87), 5 hombres y 3 mujeres. En 1 de los 8 casos hemos tenido que suspender el Darzalex por empeoramiento de la fibrilación auricular. No han existido complicaciones infecciosas que precisen hospitalización, los pacientes han recibido profilaxis con levofloxacino durante los 3 primeros meses.

Conclusiones: *En nuestra serie de pacientes con MMND candidatos para trasplante autólogo, la adición de DARZALEX al esquema VTD ha supuesto una tasa de respuestas globales del 100%, con elevada tasa de EMR -, siendo el esquema bien tolerado. *Todos los pacientes con MMND que han recibido el esquema Dara-VMP, han alcanzado al menos Muy Buena Respuesta Parcial, objetivándose una tasa de EMR- del 63%.

PO-007

IMPACTO DEL AJUSTE DE DOSIS DE VTD SOBRE LA RESPUESTA Y TOLERANCIA EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Mendoza Martínez Ana¹, De Soto Álvarez Teresa¹, Gómez Serrano Leticia¹, Martín de Bustamante González Iglesias, Jose Manuel¹, López de la Guía Ana¹, Canales Albendea Miguel Ángel¹

¹Servicio Hematología y Hemoterapia (Hospital Universitario La Paz, Madrid)

Introducción: El tratamiento de 1ª línea en pacientes con Mieloma Múltiple (MM) candidatos a Trasplante Autólogo (TASPE) ha cambiado notablemente en los últimos años. El esquema de inducción con Bortezomib-Talidomida-Dexametasona (VTD) con 4-6 ciclos es uno de los estándares aprobados en España, aunque las Guías de Práctica Clínica (EHA-ESMO; Dimopoulos MA, 2021) posicionan esquemas con Lenalidomida (VRD) o basados en 4 fármacos (Daratumumab-VTD) frente al previo.

Objetivo: Demostrar que el ajuste de dosis con VTD implica menor toxicidad sin repercusión en la tasa de Respuesta Completa (RC) en MM candidatos a TASPE en 1ª línea de tratamiento.

Métodos: Se ha realizado un estudio de cohortes retrospectivo de pacientes con MM candidatos a TASPE en 1ª línea de tratamiento con VTD, entre enero de 2014 y diciembre 2020. Se evalúa la respuesta según los criterios del IMWG: RC con Enfermedad Mínima Residual (EMR) negativa, positiva o no evaluada, Muy Buena Respuesta Parcial (MBRP) o Respuesta Parcial (RP). Para el análisis de los datos se han utilizado pruebas de contraste univariante con nivel de significación de p<0,05 y modelos de regresión logística.

Tabla 1. Características Basales (n,%).

		RC (n=14)	NO RC (n=27)	p
Edad ≤ 65 años	Si	13 (36,1%)	23 (63,9%)	0,48
	No	1 (20%)	4 (80%)	
Función renal	Normal*	11 (34,4%)	21 (65,6%)	0,95
	Alterada	3 (33,3%)	6 (66,7%)	
ISS-R	I	1 (20%)	4 (80%)	<0,05
	II	5 (26,3%)	14 (73,7%)	
	III	0	5 (100%)	
	No calculable†	8 (66,7%)	4 (33,3%)	
Citogenética*	No alto riesgo	4 (23,5%)	13 (76,5%)	<0,05
	Alto riesgo	0	6 (100%)	
	No calculable†	10 (55,6%)	8 (44,4%)	

* Función renal normal: Creatinina <1,3. Citogenética alto riesgo: t(4;14), t(14;16), del17p. ISS-R y Riesgo citogenético no calculables por no disponibilidad de FISH/cariotipo en MO.



Figura 1. Correlación entre respuesta post-inducción y ajuste de dosis.

Resultados: Se analizaron un total de 41 pacientes tratados con 4-6 ciclos de VTD, de los cuales la mayoría (80,4%) precisaron ajuste de dosis por toxicidad. Entre los 33 con ajuste de dosis, 14 (34,1%) precisaron ajuste solo de Talidomida, 16 (39%) de Talidomida y Bortezomib, y 3 (7,3%) de los 3 fármacos. Del total, 4 pacientes requirieron discontinuación de la Talidomida por toxicidad. En cuanto a la respuesta alcanzada tras la inducción, un 34% obtuvieron RC (17% con EMR negativa y 17% con EMR positiva o no evaluada), un 39% MBRP y un 27% RP. No se describieron pacientes con enfermedad estable o progresiva. Se analizó también la tasa de RC tras TASPE (100 días), alcanzándola un 46% de los pacientes. Se describieron características basales que pudieran influir en la tasa de RC post-inducción (Tabla 1). Se demostró mediante una prueba Chi-cuadrado que el ajuste de dosis implicaba menor frecuencia y grado de efectos adversos de forma significativa ($p < 0,05$). Se analizó mediante el Riesgo Relativo (RR) y Chi-cuadrado el impacto del ajuste de dosis de cada fármaco sobre la tasa de respuesta (Figura 1), sin encontrar diferencias significativas, por lo que no se rechaza la hipótesis nula sobre la igualdad de las poblaciones de estudio en cuanto al ajuste de dosis. Si se analiza la respuesta a los 100 días del TASPE se obtienen resultados similares. Se corroboró dicha homogeneidad mediante un modelo de regresión logística, donde las únicas variables que resultaron significativas para explicar la tasa de RC eran el ISS-R y la citogenética adversa.

Conclusión: El ajuste de dosis de los fármacos incluidos en el esquema VTD no presenta impacto en cuanto a la tasa de RC respecto a la literatura (*GEM2005; Rosiñol L, 2012*), mientras que sí supone una menor toxicidad, especialmente en el caso de la Talidomida. La relevancia clínica de estos hallazgos radica en la importancia de mejorar la tolerabilidad del tratamiento, ya que la toxicidad es el principal motivo de ajuste de dosis. En esta línea, los nuevos esquemas indicados en 1ª línea suponen una mejoría tanto de las tasas de respuesta como de la tolerancia.

Financiación: Ninguno de los autores ha recibido financiación o tiene conflicto de intereses respecto a este trabajo.

PO-008

DARATUMUMAB SUBCUTÁNEO Y CALIDAD DE VIDA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Escribano Serrat S¹, Íñigo Rodríguez B¹, Estival Monteliú P¹, Gulino HM¹, Gómez Álvarez M¹, Calo Pérez A¹, Colás Lahuerta B¹, Del Campo Balguerías G¹, Cucharero Martín J¹, Melo Arias AF¹, Medina Salazar SF¹, Bolaños Calderón E¹, Pérez López C¹, Peña Cortijo A¹, Polo Zazueta M¹, Mateo Morales M¹, Mora Casado A¹, Benavente Cuesta C¹

¹Hospital Clínico San Carlos

Introducción: Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1k contra el antígeno CD38 producido mediante tecnología de ADN recombinante. Su eficacia ha sido demostrada tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes para el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple (MM) de nuevo diagnóstico o en casos de refractariedad o recaída. La administración intravenosa de daratumumab se realiza a lo largo de un periodo aproximado de 7 horas en la primera infusión y 3-4 horas en las subsiguientes para minimizar las reacciones adversas infusionales. Este tiempo repercute en la calidad de vida de los pacientes y en el empleo de recursos hospitalarios, además este tipo de infusión está relacionada con efectos adversos en un 37% durante la primera administración y un 2-6% en las posteriores. Por este motivo se ha desarrollado recientemente la formulación subcutánea (sc) del fármaco. Esta posología no solo ha demostrado su no inferioridad, sino que repercute en una reducción en el tiempo de administración del fármaco, en una menor frecuencia de efectos adversos relacionados con la infusión y una mejor calidad de vida de los pacientes. A continuación exponemos la repercusión en la calidad de vida de los pacientes diagnosticados de MM tratados con daratumumab sc en nuestro centro. Posteriormente, compararemos los resultados con los obtenidos en el estudio COLUMBA.

Métodos: Estudio observacional de carácter transversal, aprobado por el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del HCSC. La calidad de vida fue evaluada mediante una versión modificada del cuestionario "Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire", aprobado para su empleo en el estudio COLUMBA. Consta de 9 ítems, puntuados en una escala de 1-5 (peor a mejor puntuación), salvo en el caso de dos pre-

guntas en las que un número superior indicaba una respuesta más negativa. Para asegurar que una puntuación mayor estuviese asociada a una mejor respuesta, se realizó una conversión de estos dos ítems mediante el cálculo de la diferencia entre 6 y el valor de la respuesta inicial.

Resultados: Se incluyeron 21 pacientes. La puntuación media fue de 38 sobre un total de 45. Los resultados se muestran en las Figuras 1 y 2. Durante la entrevista un 86% de los pacientes insistieron en la importancia de esta formulación en la disminución del tiempo de estancia hospitalaria así como en el ahorro de recursos. No se produjeron reacciones infusionales, incluyendo 5 pacientes que recibieron daratumumab de forma sc desde la primera infusión.

Conclusiones: La satisfacción de los pacientes con el tratamiento de enfermedades crónicas, mayor a menor consumo de recursos sanitarios y personales, repercute en la adherencia a largo plazo y consecuentemente en los resultados. Los resultados obtenidos son similares a los analizados en el estudio COLUMBA. Destaca la satisfacción de la totalidad de los encuestados con respecto a la formulación sc, así como con la disminución del tiempo y consumo de recursos en centros sanitarios. Las respuestas en relación con los beneficios y la dificultad que ha supuesto la terapia son variados, probablemente en relación a la ausencia de subclasificación de los pacientes de acuerdo al momento del tratamiento. Daratumumab sc ha supuesto en nuestros pacientes una disminución en el tiempo de estancia hospitalaria y por tanto una mayor satisfacción con el tratamiento, independientemente de los beneficios obtenidos, especialmente relevante este año afectado por la pandemia por SARS-CoV-2.

Conflictos de interés: Ninguno.

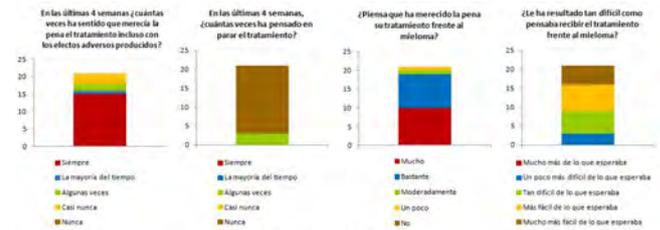


Figura 1. Resultados de la encuesta.

Figura 1.

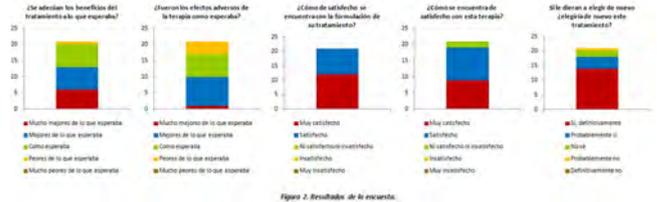


Figura 2. Resultados de la encuesta.

Figura 2.

PO-009

ADMINISTRACIÓN DOMICILIARIA DE CARFILZOMIB EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MIELOMA MÚLTIPLE DURANTE LA PANDEMIA DEL COVID-19. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Juárez-Salcedo Luis Miguel¹, Encinas Rodriguez Cristina¹, Gómez Centurió Ignacio¹, González-Haba Peña Eva¹, Sánchez Fresneda María Norberta¹, Revuelta Herrero José Luis¹, García Menéndez Carmen¹, García Sanguino María José¹, Martínez Carreño María José¹, Kwon Mi¹

¹Hospital General Gregorio Marañón

Introducción: La pandemia de Covid-19 ha obligado a la reorganización de los circuitos hospitalarios y utilización de programas como la Unidad de hospitalización a domicilio (UHD) para la administración de fármacos que son de régimen hospitalario. El Carfilzomib (K) es un fármaco inhibidor del proteosoma, indicado para el tratamiento de pacientes con el diagnóstico de mieloma múltiple (MM) en recaída. Su administración es vía intravenosa como perfusión durante 10 minutos o

30 minutos según las distintas combinaciones. Los efectos adversos tras administración incluyen la hipertensión arterial, incluyendo crisis hipertensiva y la emergencia hipertensiva. La selección de pacientes sin antecedentes cardiovasculares y los cuidados durante su infusión, favorecen la seguridad de su administración domiciliaria, lo que supone una ventaja en el contexto sanitario actual.

Objetivos: Reportar nuestra experiencia con la administración domiciliaria del Carfilzomib dentro del programa UHD de nuestro centro, así mismo analizar el perfil de seguridad y las complicaciones asociadas con esta modalidad de administración.

Métodos: Hemos realizado un estudio retrospectivo de las 30 dosis de Carfilzomib prescritas, en 9 pacientes con MM diagnosticados y tratados en nuestro centro durante el periodo de pandemia COVID, entre enero 2020 y abril 2021. Analizamos las dosis administradas, el tiempo de infusión, así como las incidencias durante la administración y los efectos adversos inmediatos.

Resultados: En total, se seleccionaron 9 pacientes según criterios clínicos, geográficos y de disponibilidad de cuidador. La mediana de edad fue de 70 años. Del total de pacientes 55,5% (n=5) fueron mujeres. Todos los pacientes recibieron la primera dosis de Carfilzomib en el hospital y si no presentaban complicaciones se incluían en el programa UHD. Se prescribieron un total de 30 dosis de Carfilzomib para administración domiciliaria (12 dosis de 20 mg/kg, 8 dosis de 27 mg/kg, 2 dosis de 36 mg/kg y 8 dosis de 56 mg/kg). La administración se realizó según nuestro protocolo de servicio, transportando el fármaco previamente preparado por el Servicio de farmacia en neveras de refrigeración. Toma de constantes vitales antes y después de la infusión del Carfilzomib. La dosis de dexametasona correspondiente al ciclo se realizaba entre 30 minutos y 4 horas antes de la infusión. La perfusión del fármaco intravenoso se realizaba en 10 o 30 minutos (según la combinación) y posteriormente se monitorizaba la aparición de reacciones infusionales durante 15 minutos. Del total de las dosis prescritas, el 6% (n=2) no pudo ser administrado, por cifras de TA por encima de 140/90 mm Hg y por presencia de rash en piel secundario a toma de fármacos concomitantes. En ningún caso hubo ajuste de dosis ni salida del programa de atención domiciliaria por complicaciones o infecciones concomitantes incluido el COVID.

Conclusiones: La selección adecuada de pacientes disminuye el riesgo de efectos adversos que lleven a la disminución de dosis o discontinuación de cualquier tratamiento. El Carfilzomib es un fármaco endovenoso cuya administración es hospitalaria principalmente, pero que, con los cuidados adecuados, puede ser administrado en domicilio de forma segura, aportando ventajas para los pacientes y para el sistema sanitario.

PO-010

PRIMERA EXPERIENCIA DE USO DE BELAMAMAB MAFODOTINA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN DIÁLISIS

Martínez Montesinos Lorena¹, Anguita Arance María Magdalena², Alonso Alonso Aránzazu³, Jiménez Moreno María², Segado Torres Alejandra³, De Arriba de la Fuente Felipe¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. IMIB-Arrixaca. Universidad de Murcia. Murcia.; ²Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario de Jaén.; ³Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario Ruber Juan Bravo. Madrid.

Introducción: Belantamab mafodotina (Belamaf) es un anticuerpo monoclonal conjugado con monometil auristatina F dirigido contra el antígeno de maduración de las células plasmáticas (BCMA). El uso de Belamaf como agente único en el tratamiento del mieloma múltiple (MM) en fases avanzadas, ha demostrado que induce respuestas profundas y duraderas en un tercio de los pacientes, y que la queratopatía reversible y la trombopenia son los efectos adversos más frecuentes [1]. En el desarrollo clínico inicial del fármaco han quedado excluidos los pacientes en diálisis, por lo que la experiencia de uso en esta situación es escasa.

Objetivo: Evaluar la experiencia española del uso de Belamaf en pacientes con MM en diálisis.

Métodos: Análisis retrospectivo de los datos demográficos, evolución de la hemopatía, eficacia y efectos adversos de los 3 enfermos con MM en diálisis, que han recibido Belamaf dentro del programa de uso compasivo disponible en España. Ninguno de los casos disponía de una

terapia alternativa adecuada.

Resultados: Identificamos 3 pacientes con MM que desde febrero de 2021 reciben Belamaf y que, en el momento de iniciar este tratamiento, presentan fracaso renal que precisa diálisis. En dos de ellos, la diálisis se inició de forma concomitante con el diagnóstico de la hemopatía, mientras que el otro caso ésta se indicó en el contexto de la última progresión. En la Tabla 1 se muestran las principales características clínico-biológicas. Los tres pacientes habían recibido previamente al menos tres líneas de tratamiento. Mientras que un caso presentaba una progresión exclusivamente biológica, los otros dos tenían una recaída clínica con lesiones óseas y/o paraesqueléticas. La pauta de Belamaf prescrita fue 2.5 mg/Kg intravenoso, cada 3 semanas y, aunque el seguimiento es corto (2-4 ciclos administrados por paciente), todos los pacientes están en respuesta, y dos de ellos cumplen criterios de muy buena respuesta parcial (MBRP). Además, el paciente con fracaso renal agudo antes de la progresión, quedó libre de diálisis y normalizó la función renal tras el inicio de Belamaf. Respecto a los efectos adversos, destacan la trombocitopenia grado 2 (2 casos), la queratopatía (1 caso leve y 2 casos moderada) y la elevación de transaminasas grado 3 (1 caso con antecedentes de infección por VHC). Uno de los pacientes ha presentado simultáneamente queratopatía y alteración de las transaminasas. Se ha interrumpido temporalmente la administración del fármaco en dos casos (alteración hepática grado 3 y/o queratopatía moderada) sin embargo, en ninguno de ellos se ha indicado una suspensión permanente del tratamiento por efectos adversos.

Tabla 1. Características clínico-biológicas de los pacientes.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Sexo	Hombre	Hombre	Hombre
Edad	45	66	74
Comorbilidades	Infección crónica por VHC.	Shock séptico de origen respiratorio.	Hipertensión arterial. Diabetes mellitus. Fibrilación auricular. Arteriopatía periférica. EPOC. Carcinoma tipo Bowen.
Tipo de Mieloma	Cadenas Ligeras Lambda.	Cadenas Ligeras Lambda.	IgG Kappa
Estadio	IIIB, ISS-III	IIIB, ISS-III	IIIB, ISS-III
Citogenética de alto riesgo	No	No	t(11;14), del 1q32
Plasmocitomas paraesqueléticos o extramedulares ^a	No	No	Si
Líneas previas de tratamiento	5	7	3
Tratamientos previos Expuesto ^b Refractario ^c	K Cy, D, Ix, R, Po, V	A, Cy, D, K, Po, R, T, V, TASPE	B, D, R, V
Momento de inicio de diálisis	Diagnóstico	Durante la evolución; recaída	Diagnóstico
Tipo de recaída previa al inicio de Belamaf	Clínica	Biológica	Clínica
Ciclos de Belamaf recibidos	2	4	4
Mejor respuesta alcanzada	Muy buena respuesta parcial	Muy buena respuesta parcial	Respuesta parcial
Respuesta renal	No	Si	No
Efectos adversos	Queratopatía moderada. Alteración de las transaminasas grado 3.	Queratopatía moderada. Trombocitopenia grado 2.	Queratopatía leve. Trombocitopenia grado 2.

a: Presencia de plasmocitomas paraesqueléticos o extramedulares en el momento del inicio de Belamaf. b: Fármacos que ha recibido el paciente previamente a la administración de Belamaf. c: El paciente ha presentado progresión durante dicho tratamiento o en los siguientes 60 días desde la última dosis de fármaco administrado. A: adriamicina; B: bendamustina; Cy: ciclofosfamida; D: daratumumab; Ix: ixazomib; K: Carfilzomib; Po: pomalidomida; R: lenalidomida; T: talidomida; V: bortezomib; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TASPE: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Conclusiones: Aunque el periodo de seguimiento es muy corto, la información presentada sugiere que el perfil de seguridad de Belamaf en pacientes con MM en diálisis no difiere del reportado en los ensayos clínicos [1], consigue respuestas de calidad y, en ocasiones, puede ayudar a revertir la disfunción renal. Nuestros datos apoyan el uso de Belamaf en pacientes en diálisis con MM en fases avanzadas.

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

Bibliografía

[1]. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, Abdallah AO, Callander N, Lendvai N, Sborov D, Suvannasankha A, Weisel K, Karlin L, Libby E, Arnulf B, Facon T, Hulin C, Kortüm KM, Rodríguez-Otero P, Usmani SZ, Hari P, Baz R, Quach H, Moreau P, Voorhees PM, Gupta I, Hoos A, Zhi E, Baron J, Piontek T, Lewis E, Jewell RC, Dettman EJ, Popat R, Esposti SD, Opalinska J, Richardson P, Cohen AD. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomized, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020 Feb;21(2):207-221. Doi: 10.1016/S1470-2045(19)30788-0. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31859245.

PO-011

HIPOGAMMAGLOBULINEMIA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE (MM) TRATADOS CON DARATUMUMAB. EXPERIENCIA EN UN CENTRO

Benzo Gonzalo¹, Aguado Beatriz¹, Vicuña Isabel¹, Mayor Carlota¹, Puchol Ana¹, Díaz Sofía¹, Jiménez-Montes Carmen¹, Serroukh Ahlam¹, Alegre Adrián¹

¹Hospital La Princesa

Introducción: Daratumumab es el primer anticuerpo antiCD38 aprobado con gran eficacia antitumoral sobre la célula plasmática del MM y muy aceptable tolerancia y sinergia con otros agentes. Sin embargo, por su efecto global sobre las poblaciones linfocitarias, puede originar hipogammaglobulinemia (HGG). El impacto clínico de este efecto adverso no está bien ponderado ni dilucidado.

Objetivos: Evaluar los casos de hipogammaglobulinemia secundarios a tratamiento con Daratumumab en pacientes con MM tratados en nuestro centro y su impacto clínico respecto al riesgo de infecciones.

Pacientes y Métodos: Se evaluaron 50 pacientes con MM que al menos recibieron un ciclo de 28 días de Daratumumab entre mayo de 2017 y diciembre de 2020 y que presentaron HGG significativa (IgG < 500 mg/dl). Se excluyeron los casos con HGG previa asociada al diagnóstico de MM (inmunoparesia).

Resultados: El 34% (17) de los 50 pacientes evaluados presentaron HGG significativa. La mediana de meses de seguimiento durante el tratamiento con Daratumumab fue de 9.7 (1-40). La mediana de HGG fue de 399 mg/dl (314-477). El 52% (9) de los pacientes con HGG significativa presentaron al menos un episodio infeccioso ≥ grado 3 con respuesta favorable a medidas activas (antibioterapia y soporte). No hubo ningún éxito por esta complicación. No se consideró la administración de inmunoglobulinas intravenosas en ninguno de los casos.

Comentarios y Conclusiones: La hipogammaglobulinemia significativa puede ser un efecto adverso secundario al tratamiento con Daratumumab. Aunque el beneficio de su empleo en el tratamiento del MM supera este efecto, el potencial aumento de riesgo de infecciones obliga a su monitorización, con especial atención en pacientes con tratamientos prolongados.

PO-012

INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA DEL MIELOMA MÚLTIPLE. ANÁLISIS DE UN PERÍODO DE 5 AÑOS DEL REGISTRO DE TUMORES DE LA COMUNIDAD DE MADRID (RTMAD)

Alegre Adrián¹, Benzo Gonzalo¹, García-Suárez Julio², Díez José Luis³, Martínez-López Joaquín⁴, Blanchard María Jesús⁵, Aguado Beatriz¹, Encinas Cristina³, Hernández-Rivas José Ángel⁶, Benito-Parra Laurentino⁷, Jiménez-Yuste Víctor⁸, Sánchez-Godoy Pedro⁹, Peñalver Francisco Javier¹⁰, Velasco Alberto¹¹, Pascual Adriana¹², Benavente Celina¹³, Llamas Pilar¹⁴, Del Campo Juan Francisco¹⁵, Herráez Regina¹⁶, Garrido Gregorio¹⁷

¹Hospital La Princesa; ²Hospital Príncipe de Asturias; ³Hospital Gregorio Marañón; ⁴Hospital 12 de Octubre; ⁵Hospital Ramón y Cajal; ⁶Hospital Infanta Leonor; ⁷Hospital de Getafe; ⁸Hospital La Paz; ⁹Hospital Severo Ochoa; ¹⁰Hospital Fundación Alcorcón; ¹¹Hospital Rey Juan Carlos; ¹²Hospital Infanta Elena; ¹³Hospital Clínico San Carlos; ¹⁴Fundación Jiménez Díaz; ¹⁵Hospital del Henares; ¹⁶Hospital Infanta Sofía; ¹⁷RTMAD

Introducción: Los estudios epidemiológicos y de supervivencia en cáncer son muy importantes para valorar resultados en salud poblacional. RTMAD es una plataforma de registro de cáncer en los hospitales públicos y concertados de la Comunidad de Madrid. Aunque se han presentado diversos informes relacionados con tumores sólidos, hasta la fecha no se había realizado ningún análisis de incidencia y supervi-

vencia de neoplasias hematológicas. En este trabajo se presentan los resultados de incidencia y supervivencia en un período de estudio de 5 años de casos de Mieloma Múltiple (MM) en la Comunidad de Madrid.

Pacientes y Métodos: Se estudiaron 13.179 neoplasias hematológicas correspondientes a cinco años (2014-2018). Todas fueron recogidas en la plataforma del Registro de Tumores de la Comunidad de Madrid (RTMAD) de la Oficina Regional de Coordinación Oncológica. En el mismo periodo de tiempo se registraron 146.488 neoplasias en RTMAD por lo que las hematológicas fueron el 8,99%. Los datos corresponden a 27 hospitales públicos y/o concertados incluidos en este registro. De todas las neoplasias hematológicas 1.674 casos fueron MM (12,7%) que fue el grupo objeto de esta comunicación. Para evaluar la incidencia se empleó la codificación y la metodología estadística que figura en el informe ejecutivo de RTMAD.

Resultados: La tasa bruta de incidencia de MM fue 5.09 por 100.000 habitantes y la ajustada de 5.61 por 100.000 habitantes. En ambos casos son algo inferiores a las estimadas para nuestro país y para el conjunto de la Unión Europea por el ECIS. La edad media al diagnóstico fue de 70.1 años no existiendo diferencias respecto al sexo. Respecto a la supervivencia neta estandarizada global a los 5 años fue del 70.8%. El factor más relevante fue la edad como se refleja en la Tabla 1.

Conclusiones: La incidencia de MM fue algo inferior a otros registros siendo la supervivencia en el período evaluado superior a la publicada por otros registros nacionales e internacionales como es la de REDECAN y ECIS (38,5 y 35,1% respectivamente a los 5 años), y a la publicada por el SEER (68,8%). Se precisa continuar estos análisis para evaluar el impacto de las nuevas estrategias terapéuticas en MM. Es imprescindible una relación estrecha entre los Servicios de Hematología y Hemoterapia y los registros oficiales de cáncer como RTMAD/ORCO.

Tabla 1. Supervivencia a 5 años según edad.

Supervivencia	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Menos o igual a 70	93,4%	88,2%	84,3%	81,8%	79,3%
Mayor de 70	82,0%	72,6%	67,0%	64,0%	58,8%

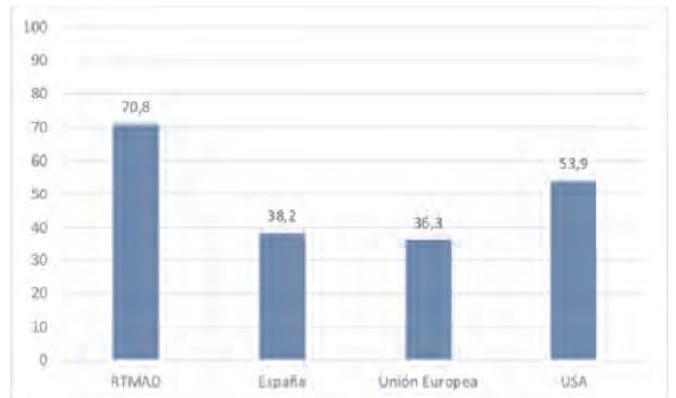


Figura 1. Supervivencia estimada a 5 a años en varios registros,

PO-013

ANÁLISIS DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO EN ENSAYOS CLÍNICOS PETHEMA DEL MIELOMA MÚLTIPLE EN UN CENTRO A LARGO PLAZO

Ríos-Tamayo Rafael¹, Roldán-Benítez Trinidad¹, Aguilera-Ruiz María¹, Sánchez-Sánchez Rocío¹, Valle Díaz de la Guardia Ana María¹, Olivares-Durán María José¹, Rodríguez-Ruiz Teresa¹, Chang-Chan Daysis-Yoe-Ling², Redondo-Sánchez Daniel², Rodríguez-Barranco Miguel², Sánchez-Pérez María José²

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

Introducción: La participación de los pacientes (pcs) con mieloma múltiple (MM) en ensayos clínicos es una prioridad, dado el ritmo fre-

nético de cambio en la estrategia terapéutica en los últimos años. La investigación clínica permite ofrecer el mejor tratamiento disponible a los pcs seleccionados y generar conocimiento, por lo que se considera una necesidad social.

Pacientes y métodos: Se han incluido en el análisis todos los pacientes (pcs) reclutados en los ensayos GEM2012, GEM 2014, GEM CLARIDEX, GEM CÉSAR Y GEM KYCYDEX, con seguimiento hasta mayo de 2021. No se han tenido en cuenta los fallos de screening. Todos los ensayos referidos menos el GEM 2012 continúan activos en la actualidad.

Resultados: Han sido incluidos un total de 55 pacs, 18 en GEM 2012, 13 en GEM 2014, 13 en GEM CLARIDEX, 6 en GEM CÉSAR y 5 en GEM KYCYDEX. El número de pcs que han revocado el consentimiento ha sido 6 (10.9%): 0, 1, 1, 1 y 3, respectivamente, a lo largo de un período de 9 años. La causa más frecuente (3 de 6) fue toxicidad o deterioro de la calidad de vida percibida como inaceptable (1 en GEM 2014, 1 en GEM CLARIDEX, 1 en GEM KYCYDEX). En 2 pcs fue por conveniencia personal (2 GEM KYCIDEX) y en 1 pc (GEM CÉSAR) por negativa al trasplante autólogo. 4 de los 6 pcs tenían su residencia en un municipio alejado del centro de referencia. En el momento de la salida, 3 de 6 pacientes (GEM 2014, GEM CLARIDEX, GEM CÉSAR) se encontraban en remisión completa estricta con enfermedad mínima residual negativa (EMR-). Los otros 3 pacientes (GEM KYCYDEX), 1 en progresión biológica, 1 en respuesta parcial, y 1 en muy buena respuesta parcial.

Conclusión: Tanto la entrada como la salida de pcs en ensayos clínicos es rigurosamente voluntaria. Aproximadamente 1 de cada 10 pcs revoca su consentimiento inicial a largo plazo. La causa más frecuente (50%) es el deterioro de la calidad de vida percibida, considerada inaceptable por el paciente y relacionada con posible toxicidad al tratamiento, seguida de la conveniencia personal (33.3%). La mitad de los pacientes se encontraba en la mejor respuesta posible (EMR-) en el momento de la revocación.

PO-014

DVTd EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO: EXPERIENCIA INICIAL DE NUESTRO EQUIPO

Martínez Chamorro Carmen¹, Alonso Alonso Arancha², Aláez Usón Concepción³, Delgado Parra Irene¹, Segado Torres Alejandra², Sánchez Ramírez José Manuel¹, Navas Elorza Begoña³, Pradillo Fernández Virginia¹, Martí Ballesteros Eva¹, Nistal Gil Sara³, Alegre Amor Adrián¹, Escudero Soto Antonio¹, Fernández-Rañada José María¹

¹Hospital Universitario Quirónsalud Madrid; ²Complejo Hospitalario Ruber Juan Bravo; ³Hospital Universitario Moncloa

Introducción: Recientemente se ha aprobado la combinación de DVTd (Daratumumab, Velcade, Talidomida, Dexametasona) para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM) de nuevo diagnóstico candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE).

Métodos: Analizamos nuestros primeros pacientes tratados con DVTd según el ensayo CASSIOPEIA consistente en 4 ciclos DVTd de inducción, TASPE con Melfalán 200 mg/m², 2 ciclos de consolidación DVTd y posterior mantenimiento¹.

Resultados: Han sido 11 pacientes con diagnóstico de MM sintomático (uno de ellos progresión de MM quiescente). **Período:** desde julio/20 a marzo/21. **Sexo:** 4 varones y 7 mujeres. **Edad:** mediana de 55 años (44-68).

Presentación clínica: Afectación ósea sintomática: 9 pacientes, Anemia: 3 pacientes (incluyendo una paciente con MM leucemizado), Insuficiencia Renal: 2 pacientes (resuelta con 1º ciclo de tratamiento), TEP: 1 paciente. Hipercalcemia leve: 4 pacientes.

Afectación ósea y de partes blandas: 9 pacientes con osteolisis múltiple, 4 pac con plasmocitomas. 4 pacientes han precisado cifoplastias, 3 radioterapia y 1 paciente cirugía por compresión medular al diagnóstico.

Datos del MM:

Tipo: IgG: 54%, IgA 18%, BJ: 27%.

Citogenética de alto riesgo: 4 pacientes (37%): 2 pacientes con t(4;14), 2 con cariotipo complejo uno de ellos también con +1q y TP53.

ISS: 1: 27%, 2: 64%, 3: 9%.

ISS-R: 1: 18%, 2: 73%, 3: 9%.

Evaluación de respuesta (Figura 1 y 2)

- **Tras 1º ciclo:** 6 pacientes RP y 3 pacientes MBRP; mediana de reducción del componente monoclonal (CM) del 85% (63-99%).

- **Tras 2º ciclos:** 3 paciente RP y 8 MBRP, mediana de la reducción del CM: 98% (84%-99%).

- **Tras 4 ciclos:** 8 pacientes evaluables: 4 RC y 4 MBRP.

Toxicidad: PNP: 3 pacientes (2 grado 1, 1 grado 2); HTA leve: 1 paciente; Ansiedad leve: 1 paciente; Rash cutáneo leve autolimitado: 1 paciente. La dosis de talidomida fue de 50 mg/día desde el inicio en 8 pacientes.

Movilización y colecta de PHSP: se han realizado en 7 pacientes (en 5 tras 4 ciclos). Han precisado plerixafor 3 pacientes (43%). Mediana de células CD34+: 3,8 x 10⁶/kg (2,6-6). Número de aféresis: 1 (3 pac), 2 (e pac), 3 (1 pac).

TPH y consolidación: se actualizarán los datos y la respuesta alcanzada.

Conclusiones: Aunque los resultados son preliminares, DVTd se ha mostrado muy eficaz como tratamiento de inducción en pacientes con MM de nuevo diagnóstico previo a TASPE con respuestas muy rápidas. La toxicidad ha sido baja, fundamentalmente neuropatía. La movilización y colecta de PHSP es adecuada aunque con un aparente aumento del empleo de plerixafor, pudiendo ser recomendable adelantarla después del tercer ciclo.

Bibliografía

1. Moreau P et al. Lancet. 2019 Jul 6;394(10192):29-38.

PO-015

ESTUDIO DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRATADOS CON DARATUMUMAB

Díaz Galvez Francisco J¹, Escalante Barrigon Fernando², Davila Vals Julio³, Campuzano Saavedra Veronica¹, Labrador Gomez Jorge¹, Barez Garcia Abelardo³, Hermoso Martinez Maria Del Carmen³, Alvarez Nuño Rodolfo¹

¹Hospital Universitario De Burgos; ²Complejo Asistencial Universitario De Leon; ³Complejo Asistencial De Avila

Introducción: Daratumumab (DARA) es un anticuerpo monoclonal antiCD38 utilizado en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM). Su mecanismo de acción presenta una acción citotóxica directa (celular e inmunomediada) y una acción indirecta inmunomoduladora. La expresión de CD38 no es exclusiva de las células plasmáticas, y también se expresa en células precursoras mieloides, células B y T reguladoras y células NK, que disminuyen tras la exposición a DARA. Aunque es frecuente la infección en pacientes con MM, se desconoce la relación entre el descenso de células CD38 y el aumento de la incidencia de infecciones documentadas en los ensayos clínicos.

Objetivos: Describir las complicaciones infecciosas en pacientes con MM tratados con DARA en práctica clínica real.

Material Y Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con MM que han recibido DARA, en monoterapia o combinación, en 3 centros de Castilla y León, con un seguimiento ≥3 meses desde el inicio de DARA.

Resultados: Se han incluido 79 pacientes (41 hombres (52%), con una edad mediana de 66 años (39- 89). Las características de los pacientes y de los tratamientos se resumen en la Tabla 1 y Gráficos 1 y 2.

Con una mediana de seguimiento de 12.5 meses (3- 51) 33 pacientes (42%) presentaron alguna complicación infecciosa: 25 respiratorias, 3 digestivas, 3 reactivaciones de CMV, 1 urinaria y 1 meningitis por Listeria. El 58% de ellas se produjeron en los 90 primeros días tras la administración de DARA. La mediana de tiempo al desarrollo de la primera complicación infecciosa fue de 83 días (4- 510). De los 79 pacientes, 18 (23%) recibían tratamiento antibiótico profiláctico (4 levofloxacino y 14 trimetoprim-sulfametoxazol), de los cuales 9 presentaron infección (50%). La mayoría fueron infecciones leves, precisando solo ingreso hospitalario 2. Los 24 pacientes restantes que presentaron infección no recibían profilaxis antibiótica. 16 precisaron ingreso hospitalario prolongado (media 16.3 días vs 6.5 días en los que recibían profilaxis). Dos de ellos precisaron ingreso en UCI, falleciendo uno por este episodio infeccioso. El 83% (25/33) de los pacientes presentaban inmunoparesia en el momento de la infección, incluidos los 2 que ingresan en la UCI. El RAN medio en el momento de la infección fue de 3,6 x10⁹/L (solo 3 presentan RAN<1x 10⁹/L). En cuanto a la línea de tratamiento en la

que se encontraban los pacientes en el momento de la infección 2 recibían 1ªL, 10 en 2ª, 16 en 3ª y 5 en líneas posteriores. Los esquemas con más frecuencia de infecciones fueron DRD (15 infecciones) y DVD (12 infecciones). El 94% (31/33) de las infecciones se resolvieron, permitiendo reiniciar el tratamiento en un 75% (24) de ellos a la dosis previa, aunque un 58% (18) experimentó retraso en la siguiente administración a consecuencia de la infección. Discontinuaron el tratamiento 7 pacientes (8,8%) 5 por progresión y 2 por la propia infección. Cabe señalar que 12 pacientes presentaron al menos una nueva complicación infecciosa.

Conclusiones: La tasa de infecciones en nuestro estudio en vida real es similar a la reportada en otros ensayos (POLLUX). Por lo general se resuelven y permiten reiniciar la terapia en un alto porcentaje de pacientes sin disminuir dosis. A pesar de que la frecuencia de infecciones es similar, los pacientes que recibieron profilaxis presentaron infecciones menos severas. Aunque el RAN se mantuvo dentro de rangos normales, la mayoría presentaban inmunoparesia.

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio.

N= 79	
Sexo n (%)	Hombre 41 (52%) Mujer 38 (42%)
Edad mediana (años)	66 años (39- 89)
Tipo de CM	IgG 37 (47%) IgA 21 (26.5%) Cadena ligera 20 (25.5%) No secretor 1 (1%)
LDH	Normal 51 (82%) Aumentada 11 (18%)
Citogenética	Riesgo estándar 50 (63.3%) Alto riesgo* 18 (22.7%) No disponible 11 (14%)
ISS	I 17 (25%) II 18 (26%) III 34 (49%)
Plasmocitomas	16 (20%)
TASPE	33 (42%)

*Definida por la presencia de t(4;14), t(14;16), del53 o alteraciones en 1q.

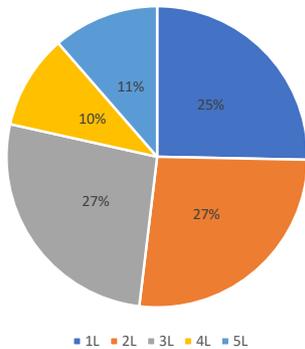


Gráfico 1. Líneas de tratamiento en las que se emplea DARA

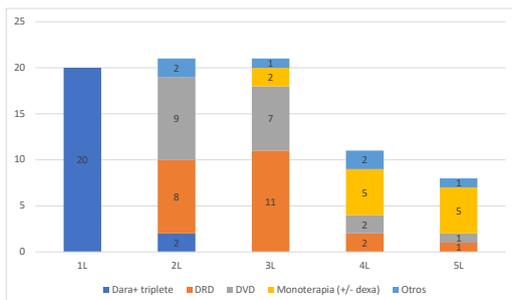


Gráfico 2. Esquemas utilizados con DARA en las diferentes líneas de tratamiento

PO-016

RECAIDA TEMPRANA POST TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORIAS HEMATOPOYÉTICAS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE: EXPERIENCIA DEL COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Peña Muñoz Felipe¹, Román Molano Luz Gema¹, Palomino Mendoza Danylo¹, Sánchez Hernández Alberto¹, Puertas Martínez Borja¹, Gómez Úbeda Sandra¹, Baile González Mónica¹, Cabero Martínez Almudena¹, Avedaño Pita Alejandro¹, Marcos Asensio Sara¹, González de la Calle Verónica¹, Puig Morón Noemi¹, Mateos Manteca María Victoria¹

¹Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Introducción: El trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) tras acondicionamiento con altas dosis de Melfalán es el tratamiento estándar en 1ra línea para pacientes con mieloma múltiple (MM) dado su beneficio prolongando la Supervivencia Libre de Progresión (SLP). Adicionalmente, existe una relación entre la calidad de la respuesta obtenida tras la inducción y la supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

El objetivo de este trabajo es analizar las características basales, alteraciones citogenéticas, respuesta de la enfermedad y supervivencia de los pacientes con MM que recaen dentro de los primeros 2 años después del TACPH como parte de la 1ra línea de tratamiento.

Materiales y Métodos: Se realizó una revisión sistemática de los pacientes con MM candidatos a TACPH desde 1991 hasta Enero 2021, identificando aquellos que recaen dentro de los 2 primeros años después del trasplante.

Tabla 1.

Características Clínicas	Recaída Temprana (n=19)		No Recaída Temprana (n=48)		Total (n=67)	
	n	%	n	%	n	%
ISS (R)						
Estadio I	3	15,79%	17	35,42%	20	29,85%
Estadio II	8	42,11%	15	31,25%	23	34,33%
Estadio III	8	42,11%	16	33,33%	24	35,82%
Citogenética						
Ganancia 1q	2	10,53%	9	18,75%	11	16,43%
t(4;14)	6	31,58%	4	8,33%	10	14,93%
t(14;16)	0	0,00%	1	2,08%	1	1,49%
del(17p)	3	15,79%	7	14,58%	10	14,93%
No ACAR	7	36,84%	9	18,75%	16	23,88%
>-1 AC	5	26,32%	7	14,58%	12	17,91%
No mutación	6	31,58%	26	54,17%	32	47,76%
Situación de la enfermedad al TACPH						
RCE	2	10,53%	14	29,17%	16	23,88%
CR	4	21,05%	11	22,92%	15	22,39%
MBRP	7	36,84%	7	14,58%	14	20,90%
RP	0	0,00%	13	27,08%	13	19,40%
Enfermedad Estable	4	21,05%	2	4,17%	6	8,96%
Progresión	2	10,53%	1	2,08%	3	4,48%

RECAIDA POST TRASPLANTE

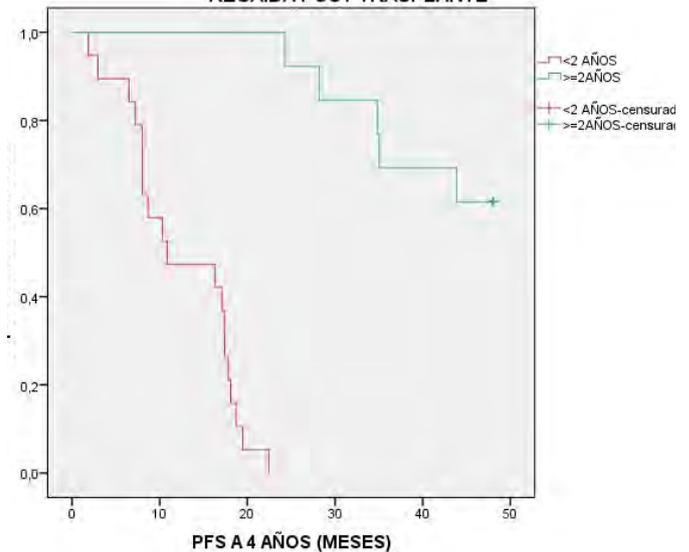


Figura 1.

Resultados: Se identificaron 67 pacientes tratados en nuestro centro con seguimiento adecuado para poder analizar las recaídas precoces. Las características de los pacientes están resumidas en la Tabla 1. Diecinueve de estos pacientes (28%) presentaron recaída temprana (<2 años post TACPH) y 16/19 (84%) presentaban ISS(R)>1 al diagnóstico. Diez

de estos 19 (53%) presentaban alguna alteración citogenética del alto riesgo (ACAR) y en 5 de estos se identificó más de 1 alteración asociada. Al momento del trasplante y en el día +100, 12/19 pacientes (63%) y 17/19 pacientes (89%) presentaban situación de la enfermedad \geq MBRP respectivamente. Al día del análisis de los datos 8/19 (42%) estaban vivos con una mediana de seguimiento de 38 meses (rango 18 a 66 meses). En el análisis univariante para SLP (mediana), la recaída temprana (<2años: 11meses vs >2años: no alcanzada, p=0.00) (Figura 1), ISS(R) >1 (1: 40 meses vs 2-3: 19.5 meses, p=0.017), la presencia de ACAR (AR=18meses vs no AR= 35meses, p= 0.026) y tener más de una alteración citogenética (\leq 1= 36meses vs >1= 9meses, p 0.000) fueron identificados como factores de mal pronóstico.

Conclusiones: Nuestros datos son similares a los presentados previamente por otros grupos confirmando la recaída temprana como factor independiente de mal pronóstico en pacientes con mieloma múltiple. Aunque la mayoría de estos pacientes tenían ISS (R) elevado y/o alteraciones citogenéticas de alto riesgo, existe un subgrupo sin estas características de los que se desconocen, hasta el momento, los factores de riesgo para recaída temprana. Se necesitan nuevos estudios que permitan identificar estrategias de abordaje y tratamiento en estos paciente para mejorar si SLP.

PO-017

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON BELANTAMAB MAFODOTINA COMO USO COMPASIVO-ACCESO EXPANDIDO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAIDA O REFRACTARIOS (MMRR)

Alegre Adrián¹, Benzo Gonzalo¹, Alonso Rafael², Martínez-López Joaquín², Cuellar Clara², Askari Elham³, Prieto Elena³, Aláez Concha⁴, Aguado Beatriz¹, Velasco Alberto⁵, Krsnik Isabel⁶, Bocanegra Ana Belén⁶, Llorente Laura⁷, Muñoz Cristina⁸, Morales Ana⁹, Giménez Eugenio¹⁰, Iglesias Rebeca¹¹, Martínez-Chamorro Carmen¹², Alonso Arantxa¹³, Blanchard María Jesús¹⁴

¹Hospital La Princesa; ²Hospital 12 de Octubre; ³Fundación Jiménez Díaz; ⁴Hospital Moncloa; ⁵Hospital Rey Juan Carlos; ⁶Hospital Puerta de Hierro; ⁷HM Sanchinarro; ⁸Hospital del Henares; ⁹Hospital de Torrejón; ¹⁰Hospital Infanta Sofía; ¹¹MD Anderson; ¹²Hospital Quirón Madrid; ¹³Hospital Ruber Juan Bravo; ¹⁴Hospital Ramón y Cajal

Introducción: Belantamab Mafodotina (BelaMaf) es un anticuerpo conjugado específico frente al antígeno de maduración de la célula B (BCMA) que ha demostrado eficacia en monoterapia en los ensayos clínicos DREAMM-1 y DREAMM-2 en pacientes con MMRR. BelaMaf está aprobado por la FDA y la EMA para MMRR triple refractarios. Dada las características especiales de este agente consideramos de gran interés evaluar la experiencia en vida real en estos pacientes dentro del programa de uso compasivo-acceso expandido de la compañía GSK en los hospitales de la Comunidad de Madrid (CAM) dentro del Grupo GM-GM de la AMHH.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico. Se incluyeron todos los pacientes con MMRR que recibieron al menos una dosis de Belamaf dentro del programa de uso compasivo abierto desde noviembre de 2019 dentro de la CAM. El objetivo primario fue la tasa de respuestas globales (TRG). Se describieron como objetivos secundarios la supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y la tasa de efectos adversos (TEA), con especial interés en la toxicidad ocular y hematológica. Los datos fueron extraídos a partir de las historias clínicas y recogidos en un formulario que fue distribuido a los diferentes centros.

Resultados: Se incluyeron un total de 33 pacientes, de 14 hospitales distintos, tratados con Belamaf entre febrero de 2020 hasta mayo de 2021. La mediana de edad fue 70 años (46-79). 55% de los pacientes eran mujeres. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue 71 meses (10-858). El 30.3% tenía citogenética de alto riesgo. La mediana de líneas previas fue de 5 (3-8) y al menos el 88% eran triple refractarios. La mediana de ciclos fue 3 (1-16), la mediana de seguimiento fue de 11 meses (95%CI 6.34-15.66). La TRG fue 42.2%, con 18.2% \geq MBRP. La mediana de SLP fue 3 m (95%CI 0.92-5.08). La mediana de SLP en los pacientes que alcanzan \geq RP fue 11 m (HR 0,26; 95% CI 0,10-0,68). No se encontraron diferencias en la mediana de SLP según edad, riesgo citogenético o número de líneas previas. La SG fue 424 días (95% CI 107-740). La tasa de eventos adversos no hematológicos fue 57.6%, siendo la más frecuente la toxicidad ocular (45.5%). La tasa de eventos adver-

sos no hematológicos \geq G3 fue 30.3%. 51.5% de los pacientes presentaron queratopatía, siendo el 21.2% \geq G3. Un 30.3% de los pacientes presentó una disminución agudeza visual 0.4 ó peor. El 92.9% de los pacientes se recuperaron de cualquier pérdida en la agudeza visual. La sintomatología más frecuente fue visión borrosa 30.3% (10) y ojo seco 24.2% (8). La tasa de eventos adversos hematológicos \geq G3 fue 18.2%, siendo la trombopenia (21.2%) la más frecuente. 36.4% de los pacientes presentaron retraso por eventos adversos y un 30.3% reducción de dosis. 54.5% discontinuaron por progresión, 15.2% por toxicidad, 6.1% por exitus y 3% por decisión propia.

Conclusiones: En nuestra experiencia del uso compasivo con Belantamab Mafodotina en monoterapia en pacientes con MMRR muy tratados previamente demostró una eficacia antitumoral relevante. El perfil de toxicidad fue manejable con resultados similares a los encontrados en ensayos clínicos. Se precisa ampliar el número de casos y seguimiento del registro para evaluar el impacto real y obtener mayor experiencia con este nuevo agente.

PO-018

BANDAS OLIGOCLONALES DESPUÉS DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO EN PACIENTES CON MM TRATADOS CON VRD Y QUE RECIBEN MANTENIMIENTO CON LENALIDOMIDA

González Gascón y Marin Isabel¹, Landete Elena¹, Pello Rosa², Portero Itxaso², Ramos-Ascanio Victoria¹, Muñoz-Novas Carolina¹, Infante María Stefania¹, Churrua Juan¹, Foncillas María Ángeles¹, Marín Karen¹, Hernández-Rivas José Ángel¹

¹Hospital Universitario Infanta Leonor; ²UR salud UTE

Introducción: La aparición de bandas oligoclonales (BO) es un fenómeno conocido después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) en los pacientes con mieloma múltiple (MM). El objetivo de este estudio fue analizar la frecuencia, características y pronóstico de los pacientes con BO después del TASPE en una cohorte homogénea.

Material y métodos: Se revisaron las historias clínicas de los 23 pacientes que recibieron tratamiento de inducción con VRD seguido de TASPE acondicionado con MEL-200 +/- consolidación con VRD y mantenimiento con lenalidomida en nuestro centro.

Resultados: La mediana de ciclos de inducción con VRD fue de 6 (4-7). Hubo 2 pacientes que recibieron además 4 ciclos de KRd y 6 ciclos de CyBORd respectivamente, por respuesta subóptima. En la reevaluación del día +100 tras el TASPE, el 69,6% (16) de los enfermos alcanzaron RC/RC estricta (RCE). Se identificaron BO/monoclonales en un 43,5% de los casos (10/23), 8/10 en mielomas no IgG. En todas ellas se detectó un cambio de isotipo y todas menos 1 aparecieron en suero (Tabla 1).

Tabla 1. Descripción y evolución de las bandas oligoclonales en los pacientes con banda oligoclonal/monoclonal.

Caso	Tipo NBO	Quantificación	Suero/Orina	Cadena pesada	Cadena ligera	Aparición tras TASPE (meses)	Duración (meses)	Mantenimiento	Continúa	Progresión	
Caso 1	BJ-k	2	S	IgG	k/l	1	7	Lenalidomida desde +100	No	No	
Caso 2	BJ-k	1	S	IgG	k	1	1	Lenalidomida desde +100	No	No	
Caso 3	IgG-l	3	0,44 g/dL	S	IgG	k	3	No	No	No	
Caso 4	IgA-l	3	x	S	IgG	k/l	3	17	Lenalidomida desde +100	No	No
Caso 5	IgA-k	1	x	S	IgG	k	3	11	Lenalidomida desde +100	No	No
Caso 6	IgA-k	3		S	IgG	k	3	4	No	No	
Caso 7	IgG-l	2		S	IgG	l	2	2	Lenalidomida desde +100	No	No
Caso 8	IgA-l	2		S	IgG	k/l	3	2	Lenalidomida + Bortezomib desde +100	No	No
Caso 9	BJ-l	1		O	k	6	2	Lenalidomida desde +100	No	No	
Caso 10	BJ-k	1	x	S	IgG	k	2	4	Lenalidomida desde +100	Si	No

N= número; BO= banda oligoclonal; TASPE= trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; BJ= Bence Jones; K= kappa; l= lambda; S= suero; O= orina

En el 60% se encontraron varias BO. La mediana de aparición de la BO tras el TASPE fue de 3 meses (1-6) y la mediana de duración 5,5 meses (1-36). Durante el seguimiento, las BO desaparecieron en 8/10 pacientes y en ninguno de ellos el MM progresó tras la desaparición, con una mediana de seguimiento de 15,5 meses (1-72) desde que se dejaron de detectar las BO. Todos los pacientes recibieron mantenimiento basado en lenalidomida si bien en 2 casos hubo que suspenderlo precozmente por toxicidad. El caso en el que la BO tuvo mayor duración (caso 3) fue uno de los que no toleró lenalidomida. Las características de los pacientes con y sin BO se resumen en la Tabla 2. El sexo femenino, alcanzar RC/RCE y enfermedad mínima residual (EMR) indetectable en médula ósea tras el TASPE, se relacionaron significativamente

con la presencia de BO. De hecho, las BO aparecieron exclusivamente en los pacientes que habían alcanzado al menos RC. Con una mediana de seguimiento de 3 años (9 meses-6,8 años) la mediana de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) no se han alcanzado. La SLP fue peor en el subgrupo de pacientes sin BO (P=0,031) al igual que en el subgrupo de pacientes que no alcanzaron RC/RcE (P=0,001). No se encontraron diferencias en la SLP en los pacientes en RC/RcE en función de si presentaban BO.

Tabla 2. Características de la serie en función de la presencia/ausencia de banda oligoclonal

	No BM/BO	BM/BO	P
Mediana edad	57 (46-63)	58 (49-69)	0,3
Sexo (%)			0,019
Mujer	30,8	80	
Varón	69,2	20	
ISS (%)			0,7
I	23,1	30	
II	46,2	30	
III	30,8	40	
Cadena pesada (%)			0,2
IgG	53,8	20	
IgA	30,8	40	
BJ	15,4	40	
Cadena ligera (%)			0,06
Kappa	92,3	60	
Lambda	7,7	40	
Respuesta tras TASPE			0,021
RC/Rce	46,2	100	
MBRP	46,2	0	
RP	7,7	0	
NR	0	0	
EMR tras TASPE			0,008
Indetectable	15,4	70	
Detectable	84,6	30	
Citogenética			
Estándar	53,8	70	0,4
Alto riesgo	46,2	30	

BO= banda oligoclonal; BO= banda monoclonal;
 RC/RcE= respuesta completa/respuesta completa estricta;
 MBPR= muy buena respuesta parcial;
 RP= respuesta parcial; NR=no respuesta;
 EMR= enfermedad mínima residual.
 Citogenética estándar= ausencia de t(4;14), del(17p)
 o alteraciones en 1q. Citogenética de alto riesgo=
 t(4;14), del(17p) y alteraciones en 1q.

Conclusiones: La aparición de BO es frecuente tras el TASPE en pacientes con MM que reciben inducción con VRD y suele ser más común en MM no-IgG. Las BO se asociaron con sexo femenino, situación de RC y EMR indetectable. Los pacientes que desarrollaron BO presentaban respuestas más profundas lo que podría justificar su mejor pronóstico. A diferencia con publicaciones previas, en nuestra serie, la duración de las BO fue menor y la desaparición de las mismas no se asoció con recaída inmediata, lo que hace pensar que el tratamiento continuado con lenalidomida puede jugar un papel en esta situación.

PO-019

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE RESISTENTES A TRATAMIENTO CON ANTI-CD38

Zamanillo Herreros Irene¹, De la Puerta Paula Rosalía², Gil Manso Rodrigo¹, Íñiguez García Rodrigo¹, Poza Santaella María¹, Vera Guerrero Elena¹, Hidalgo Soto Marta¹, López Muñoz María de las Nieves¹, Colmenares Gil Rafael¹, Gil Alós Daniel¹, Alonso Fernández Rafael¹, Cedena Romero Teresa¹, Calbacho Robles María¹, Ayala Díaz Rosa³, Martínez-López Joaquín¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre; ²Hospital Universitario La Fe; ³Hospital

Unive rsitario 12 de Octubre

Introducción: Los anticuerpos anti-CD38 han demostrado gran eficacia para el tratamiento del mieloma múltiple (MM). Sin embargo, una porción de pacientes desarrollará resistencia al tratamiento. Esta es una población con pronóstico adverso cuyo tratamiento posterior no se encuentra estandarizado. El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas y biológicas, así como la evolución de los pacientes resistentes a anti-CD38.

Métodos: Estudio retrospectivo de 57 pacientes resistentes o refractarios (R/R) a daratumumab o isatuximab, considerando refractarios aquellos que progresaron en los dos primeros meses de tratamiento. Para el análisis estadístico se utilizó SPSS IBM® (v25.0). La comparación entre grupos se realizó mediante el test chi cuadrado, el análisis multivariante con regresión logística y el análisis de supervivencia con el método Kaplan-Meier y log rank.

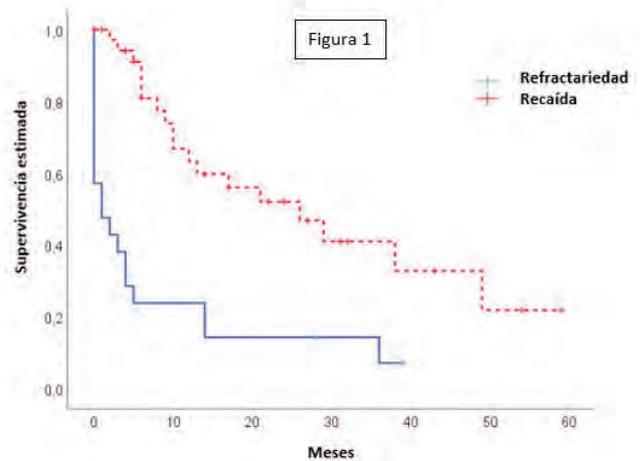


Figura 1. Supervivencia en pacientes refractarios vs pacientes que eventualmente presentan progresión al anticuerpo anti-CD38.

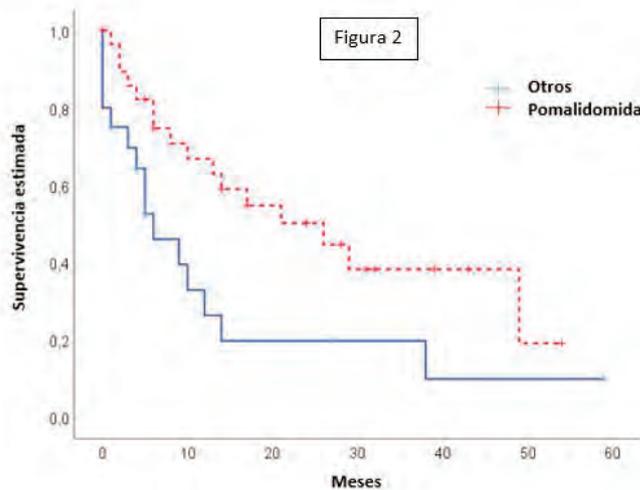


Figura 2. Supervivencia en pacientes tratados con pomalidomina vs otros agentes tras progresión a un anti-CD38.

Resultados: La mediana de edad fue de 66 años, 57,9% mujeres. La mediana líneas previas fue de 2 (rango 0-8); 64,9% habían recibido lenalidomida y bortezomib previos y 49,1% un trasplante autólogo. La mediana de tiempo hasta progresión con daratumumab fue de 7 meses. 21 (37%) pacientes fueron refractarios primarios y 20 (35%) consiguieron muy buena respuesta parcial o mejor. Los esquemas más frecuentes fueron DRd (11%), DVd (16%), D-VMP (13%), KDd (27%) y con corticoides o en monoterapia (26%). Las características basales de los pacientes se resumen en la Tabla 1. La mediana de supervivencia global (SG) tras progresión a anti-CD38 fue de 12 meses (95% IC 6,7-17,3).

Los pacientes refractarios presentaron SG de un mes (95% IC 0–3,9) vs 26 meses (95% IC 10,7–41,2) en los pacientes que desarrollaron resistencia al cabo del tiempo. El riesgo citogenético fue el único predictor de refractariedad primaria en el análisis multivariante (p=0,007). (Figura 1). El 86% recibió al menos una línea de tratamiento tras progresar al anti-CD38, siendo los más frecuentes pomalidomida (29, 59%), ciclofosfamida (25, 51%) y bortezomib (17, 35%). Los pacientes que recibieron pomalidomida presentaron mejor supervivencia que con otros agentes (mediana 26 vs 6 meses; p=0,021). (Figura 2). 8 pacientes fueron refractarios a daratumumab en primera línea, con una mediana de supervivencia de 49 meses.

Conclusiones: Los pacientes con MM R/R a anti-CD 38 representan un reto en la práctica clínica habitual, ya que tienen mal pronóstico, con una mediana de supervivencia de 12 meses, y opciones de tratamiento muy limitadas. Los pacientes con alto riesgo citogenético presentan peor respuesta, con mayor tasa de refractariedad y menor SG. La utilización de esquemas basados en pomalidomida ofrece resultados prometedores en este grupo de pacientes. Son necesarios más estudios para comprender los mecanismos de resistencia a anti-CD38 y así seleccionar la mejor opción de tratamiento para cada paciente.

Conflictos de interés: No existen conflicto de intereses.

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

Características	Total N= 57 (%)	No refractarios N= 36 (%)	Refractarios N=21 (%)
Edad: mediana (rango)	66 (36-85)	65.5 (41-84)	66 (36-85)
Mujeres	33 (57.9)	23 (63.9)	10 (47.6)
Afectación renal al diagnóstico (creatinina > 2 g/dL)	10 (17.5)	7 (19.4)	3 (14.3)
Lesiones óseas al diagnóstico	39 (68.4)	25 (69.4)	14 (66.7)
Enfermedad extramedular al diagnóstico	18 (31.6)	12 (33.3)	6 (28.6)
Citogenética de alto riesgo	19 (33.3)	7 (19.4)	12 (53.2)
Lenalidomida en líneas previas	40 (70.2)	26 (72.2)	14 (66.7)
Bortezomib en líneas previas	45 (78.9)	26 (72.2)	19 (90.5)
Trasplante autólogo previo	28 (49.1)	18 (50)	10 (47.6)
Nº de líneas previas: mediana (rango)	2 (1-8)	2 (0-6)	2 (0-8)
Lenalidomida y bortezomib en líneas previas	39 (64.9)	24 (66.7)	13 (61.9)
SG: mediana	12	26	1

nologie Nantes-Angers (CRCINA), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Université d'Angers, Université de Nantes, Nantes, Francia; ¹²12Site de Recherche Intégrée sur le Cancer (SIRIC), Imaging and Longitudinal Investigations to Ameliorate Decision-Making (ILIAD), Nantes, Francia; ¹³13Service d'Hématologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire, Place Alexis Ricordeau, Nantes, Francia; ¹⁴Hospital Universitario La Princesa and Hospital Universitario Quirónsalud, Madrid, España; ¹⁵Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA; ¹⁶Baylor Scott & White Charles A. Sammons Cancer Center, Dallas, TX, USA; ¹⁷The Oncology Institute of Hope and Innovation, Glendale, CA, USA; ¹⁸Division of Hematology-Oncology, Department of Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA; ¹⁹Oncopptides AB, Stockholm, Suecia

Antecedentes: Melfalán flufenamida (melflufén) es un conjugado péptido-fármaco (CPF), el primero de su clase, que aprovecha las aminopeptidasas y libera rápidamente agentes alquilantes dentro de las células tumorales. Melflufén tiene un mecanismo de acción distinto al de otros agentes alquilantes (Slipicevic et al. AACR 2020. Abs. 1843). En los estudios O-12-M1 (NCT01897714) y HORIZON (OP-106; NCT02963493), melflufén más dexametasona mostró una eficacia considerable y un perfil de seguridad clínicamente manejable en pacientes con MMRR. Este análisis conjunto analiza los pacientes de estos estudios que habían sido tratados previamente con agentes alquilantes.

Métodos: Los estudios O-12-M1 y HORIZON incluyeron pacientes con MMRR que habían recibido ≥ 2 líneas de tratamiento (LT) previas y tenían el criterio de valoración principal la tasa de respuesta global (TRG). Los criterios de valoración secundarios incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la seguridad. Los datos de los dos estudios se agruparon y analizaron de acuerdo con la exposición previa y la refractariedad a los alquilantes antes de la entrada al estudio. La resistencia al tratamiento previo con alquilantes se definió como la enfermedad que no alcanzó una respuesta mínima o que progresó durante el tratamiento, o durante los 60 días tras el último tratamiento.

Tabla 1. Eficacia según subgrupo

Pacientes		n	TRG, % (IC95%)	SLP (meses), mediana (IC95%)
Total		202	29,7 (23,5; 36,5)	4,4 (3,7-5,1)
Exposición a alquilantes	Refractario a alquilantes			
0	NA	24	50,0 (29,1; 70,9)	7,1 (3,7-9,0)
≥ 1	0	62	33,9 (22,3; 47,0)	5,3 (4,2-7,9)
1	1	43	23,3 (11,8; 38,6)	4,6 (3,0-6,5)
≥ 2	1	40	35,0 (20,6; 51,7)	3,7 (2,4-4,9)
≥ 2	≥ 2	33	9,1 (1,9; 24,3)	3,1 (1,7-4,0)

NA: no aplicable.

Resultados: De 202 pacientes (HORIZON: n = 157, corte 14 de enero de 2020; O-12-M1: n = 45, corte 29 de octubre de 2019), 178 (88%) habían estado expuestos a alquilantes en ≥ 1 LT previas (ver tabla para subgrupos). El subgrupo de pacientes expuestos y refractarios a alquilantes en ≥ 2 LT tuvo el mayor número de pacientes refractarios a un alquilante en la última LT (61%), y el 82% fueron refractarios a un alquilante dentro de los 12 meses posteriores tras ingresar en el estudio. Se observaron tasas de respuesta importantes en todos los subgrupos, excepto en los pacientes que estuvieron expuestos y fueron refractarios a los alquilantes en ≥ 2 LT anteriores (Tabla 1). La SLP tendió a ser más corta cuando hubo mayor exposición y refractariedad a los alquilantes anteriores. Los resultados deben interpretarse con precaución debido al número limitado de pacientes. Los efectos adversos (EA) de grado 3-4 fueron similares entre los pacientes expuestos previamente a alquilantes (O-12-M1: 85%; HORIZON: 89%) y la población en general (O-12-M1: 84%; HORIZON: 89%). Los EA más comunes fueron hematológicos, y en su mayoría fueron reversibles y clínicamente manejables. Los EA no hematológicos fueron poco frecuentes y principalmente de grado 1-2.

Conclusiones: Melflufén en combinación con dexametasona mostró una eficacia importante y un perfil de seguridad clínicamente manejable en pacientes con MMRR expuestos/refractarios a alquilantes previos.

PO-020

MELFLUFÉN MÁS DEXAMETASONA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE RECIDIVANTE/RESISTENTE (MMRR) CON EXPOSICIÓN/RESISTENCIA PREVIA A AGENTES ALQUILANTES: ANÁLISIS CONJUNTO DE LOS ESTUDIOS O-12-M1 Y HORIZON

Rodríguez-Otero Paula¹, Mateos Maria Victoria², Oriol Albert³, Larocca Alessandra⁴, Bladé Joan⁵, Cavo Michele⁶, Leleu Xavier⁷, Nadeem Omar⁸, Hiemenz John W⁹, Hassoun Hani¹⁰, Touzeau Cyrille¹¹, Alegre Adrian¹², Paner Agne¹³, Maisel Christopher¹⁴, Mazumber Amitabha¹⁵, Raptis Anastasios¹⁶, Turesson Marcus¹⁷, Harmenberg Johan¹⁸, Harlin Olof¹⁹, Richardson Paul G¹⁹

¹Clinica Universidad de Navarra, Pamplona, España; ²Hospital Clínico Universitario de Salamanca/IBSAL/CIC, Salamanca, España; ³Institut Català d'Oncologia and Josep Carreras Research Institute, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España; ⁴Myeloma Unit, Division of Hematology, University of Torino, Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza, Torino, Italia; ⁵Hematology Department, IDIBAPS, Hospital Clinic, Barcelona, España; ⁶Seràgnoli Institute of Hematology, Bologna University School of Medicine, Bologna, Italia; ⁷CHU de Poitiers, Poitiers, Francia; ⁸Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ⁹Division of Hematology-Oncology, Department of Medicine, University of Florida, Gainesville, F, USA; ¹⁰Myeloma Service, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA; ¹¹Centre de Recherche en Cancérologie et Immu-

PO-021

COMPARACIÓN DE LOS CRITERIOS DE RESPUESTA DEL INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP VS LOS CRITERIOS PROPUESTOS POR EL INTERGROUPE FRANCOPHONE DU MYELOMA EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE

Cárdenas Fernández MC¹, Iñigo Rodríguez MB², Ortega Madueño I¹, Palomar Muriel MA¹, Menéndez Cuevas M², Plaza Vázquez P¹, Martínez-Novillo M¹, Benavente Cuesta C²

¹Servicio de Análisis Clínicos. Instituto de Medicina de Laboratorio. Hospital Clínico San Carlos. Madrid; ²Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Introducción: La introducción de nuevas técnicas para el seguimiento de la proteína monoclonal (PM) en pacientes con mieloma múltiple (MM) ha hecho que los criterios de respuesta se hayan ido actualizando con el tiempo. El *International Myeloma Working Group* (IMWG) incluyó el ensayo de cadenas ligeras libres en suero (CLLs) en sus criterios de respuesta y en 2018 el *Intergroupe Francophone Du Myeloma* (IFM) publicó una propuesta para la modificación de esos criterios, en la que se sustituyen los estudios en orina por la medida de las CLLs.

Objetivo: evaluar si la medida de las CLLs puede sustituir a la medida de la PM en orina de 24 h, en el seguimiento y valoración del grado de respuesta tras la terapia, en pacientes con MM.

Métodos: Se evaluó retrospectivamente en 108 pacientes con MM (82 de inmunoglobulina intacta; 7 oligosecretores; 19 de cadenas ligeras) la PM en suero y orina por electroforesis (EPS/EPO) e inmunofijación (IFs/IFo) y las CLLs. Las CLLs se cuantificaron utilizando el ensayo Free-lite (The Binding Site) en un nefelómetro BN proSpec (Siemens). La asignación de la respuesta estándar se llevó a cabo según las directrices del IMWG. La asignación de las respuestas basadas exclusivamente en la determinación de la PM en suero se realizó como se describe en Dejoie *et al.* *Leukemia* 2018. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando GraphPad Prism, versión 9.0.0.

Resultados: Previo al tratamiento (n=108), el 81% de los pacientes presentaron IFo/EPO positiva, mientras que el 96% presentaron la ratio de CLLs alterada. En pacientes con MM de cadenas ligeras (n=19), la PM se detectó en orina y en suero en el 100% de los casos. Para estudiar el impacto de la detección de enfermedad por IFo/EPO y por CLLs en la supervivencia libre de progresión (SLP), se utilizó la muestra correspondiente a la respuesta máxima (post-TASPE en el caso de los pacientes trasplantados). Tanto los pacientes con IFo/EPO positiva vs negativa (p<0,0397; P. Logrank) como los que tenían la ratio de CLLs alterada vs normal (p<0,0011; P. Logrank) mostraron diferencias significativas en términos de SLP, si bien la mediana de SLP de los pacientes con enfermedad en suero era inferior a la de los pacientes con enfermedad en orina (364 vs 389 días). La concordancia entre ambos criterios de respuesta se evaluó en 300 muestras de los 108 pacientes incluidos en el estudio. La concordancia global fue del 84% (ponderado cuadrático=0.85; IC95%:0,76-0,95). Para evaluar el impacto de las respuestas asignadas en la SLP, las respuestas se clasificaron en ≥MBRP (muy buena respuesta parcial) y <MBRP. Para ello, se volvió a utilizar la muestra anteriormente descrita. Los pacientes en ≥MBRP por ambos criterios presentaron una SLP significativamente superior a la de los pacientes en <MBRP (respuesta IMWG: SLP mediana de 679 vs 300 días, p<0,0001; respuesta IFM: SLP mediana de 689 vs 234 días, p<0,0001; P. Logrank).

Conclusiones: Los resultados obtenidos indican que la sustitución del estudio de la PM en orina por la cuantificación de las CLLs no afectaría al correcto diagnóstico, pronóstico y monitorización de la respuesta de los pacientes con MM.

PO-022

LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS: CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-BIOLÓGICA Y RESULTADOS DURANTE 6 AÑOS DE SEGUIMIENTO EN NUESTRO CENTRO

Trejos Carvajal Diana Margarita¹, Freiría Alberte Carmen¹, Gascón Buj Adriana¹, García Boyero Raimundo¹, Buelvas De la Ossa Katuska Mercedes¹, Freixes García Alejandro¹, Torres Macías Monica Liseth¹, Fernandez-Delgado Momparler Manuel¹, Carrascosa Mastell Patricia¹, Linares Latorre María Dolores¹, Más Esteve María¹, Claros Barrachina Nuria¹, Serrano Picazo Luis¹, Cañigral Ortiz Carolina¹, Clavel Pia Juana¹, Guinot Martínez María¹, Cañigral Ferrando Guillermo¹

¹Hospital General De Castellón

Introducción: La leucemia de células plasmáticas (LCP) es una discrasia rara y agresiva, con escasa respuesta terapéutica y mediana de supervivencia menor a 11 meses. Analizamos la presentación clínica, respuesta terapéutica y supervivencia de pacientes diagnosticados de LCP en nuestro centro.

Metodología: Análisis retrospectivo, observacional de pacientes diagnosticados de LCP entre enero de 2014 y mayo 2021, en nuestro centro. Se consideró LCP si presentaban ≥ 20% o recuento absoluto ≥2x10⁹ de células plasmáticas en sangre periférica (SP); se efectuó estudio medular, con inmunofenotipo e hibridación in situ (FISH). Se realizó análisis estadístico con el programa SPSS versión 22, obteniendo curvas de Kaplan Meier y test de log rank para calcular la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

Resultados: Diagnosticamos 7 pacientes con LCP primaria, 2 (29%) de ellos entre 2014-2017, mientras que 5 (71%) se detectaron entre 2018- 2021. La mediana de edad fue de 74 años (rango 50-80), con 5 mujeres (71%) y 2(29%) hombres. La mayoría (71%) de los casos contaba con una buena situación funcional (ECOG 0-1). En 4 pacientes el componente monoclonal (CM) estaba formado por cadenas ligeras (43% kappa y 14% lambda), y dos de ellos secretaban un CM IgG (kappa y lambda respectivamente). La mediana de recuento absoluto de plasmáticas en SP al diagnóstico fue 3,70x10⁹ (rango 0,69-86,7 x10⁹), con un porcentaje de plasmocitosis entre 11-70% (mediana 36%). En todos los casos se detectó anemia (mediana de 9.5 g/dL de hemoglobina) y en un 57% de ellos trombopenia. Tres pacientes presentaban insuficiencia renal al diagnóstico (mediana de filtrado glomerular estimado, CKD-EPI, de 36 mL/min), y 2 de ellos hipercalcemia. La alteración citogenética más frecuentemente encontrada fue la t(11;14) en 3 casos (60%), y dos pacientes presentaban una del (17p). Todos los pacientes recibieron combinaciones terapéuticas basadas en bortezomib. En dos de ellos se empleó el esquema VTD-PACE intensificado con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) tras obtener respuesta parcial (RP) y muy buena respuesta parcial (MBRP) respectivamente. Tras el TAPH uno de ellos recibió trasplante alogénico de hermano HLA-identico en tándem, alcanzando respuesta completa (RC) con enfermedad mínima residual (EMR) negativa. Los no candidatos a TAPH recibieron esquemas heterogéneos: en un paciente se empleó VRd (Bortezomib, lenalidomida y dexametasona) alcanzando RC estricta (RCe) con EMR negativa en MO tras 6 ciclos. En el resto se administraron combinaciones con agentes alquilantes (melfalan y ciclofosfamida). La mediana de SG fue de 12 meses (14% vivos a 2 años) y la mediana de SLP fue de 8 meses, sólo alcanzada por los pacientes sometidos a TAPH o que alcanzaron RCe post-inducción. La mortalidad global de la serie es de 43% (3 casos); 2 de los casos fallecieron en menos de 90 días desde el diagnóstico. Las causas de muerte fueron: infección (14%) y progresión de la enfermedad (29%), en uno se documentó infiltración pericárdica.

Conclusiones: Detectamos aumento de la incidencia de LCP en los últimos 3 años, pero se requiere mayor muestra y seguimiento. Al debut todos los pacientes presentaron anemia, algunos trombopenia y es frecuente la insuficiencia renal e hipercalcemia. El tratamiento fue adaptado a la edad y estado funcional de los pacientes, incluyendo siempre bortezomib. Los esquemas de quimioterapia intensiva y la obtención de mejor respuesta post-inducción se relaciona con una mayor supervivencia en nuestra serie.

PO-023

LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Sánchez Jaén María¹, Gómez Catalán Irene¹, Montoya Morcillo María del Carmen¹, Panadero Moratalla Francisca¹, Algarra Algarra Jesús Lorenzo¹, Serrano Martínez Ana¹, Marín Sánchez Alberto¹, Ruiz Marcos Francisco Miguel¹, Romero Macías Juan Ramón¹

¹Hospital General Albacete

Introducción: La leucemia de células plasmáticas (LCP) se trata de una enfermedad infrecuente (0,6-4% de los mielomas múltiples -MM-, según las series), aunque es la más agresiva de las gammopatías monoclonales. A pesar de que existe aún cierta controversia, se considera el diagnóstico de LCP al observarse un 20% de células plasmáticas (CP) en sangre periférica, aunque hay una tendencia actual a cambiar esta cifra a un 5%. Presentan frecuentemente citogenética de alto riesgo con hallazgos de mal pronóstico en MM. Además, las tasas de recaída y re-

fractariedad al tratamiento son mucho mayores que en el MM. Por todo ello, su pronóstico es peor que el del MM, con una mediana de supervivencia global (SG) significativamente inferior. Así, parece adecuado intensificar el tratamiento de la LCP frente al de MM.

Material y métodos: Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo consistente en una serie de casos de pacientes diagnosticados de LCP en el Hospital General de Albacete. El periodo del mismo fue de 5 años (desde enero de 2016 hasta enero de 2021).

Tabla 1.

Sexo:	
-Varones	3 (33,3%)
-Mujeres	6 (66,7%)
Mediana edad al diagnóstico (rango)	72 (46-88)
ECOG 0	9 (100%)
ISS-R	
- II	2 (22,2%)
- III	7 (77,8%)
Afectación extramedular al diagnóstico	2 (22,2%)
Candidatos a TPH	5 (55,6%)

Tabla 2.

Paciente	Sexo/Edad	1ª línea		SLE (meses)	2ª línea		SLE (meses)	3ª línea		Exitus / en seguimiento	SG (meses) / Tiempo del seguimiento (meses)
		Tratamiento	R		Tratamiento	R		Tratamiento	R		
1	M / 59	VTD-PACE TASPE ALO-TPH	RC RC RC	31	DRd + ILd RC	RC	23	P+Cy+d	No	Exitus	61
2	F / 74	B+Ad+d	No							Exitus	3
3	F / 46	VTD-PACE	No		DKRd	No		Hyper-CVAD	No	Exitus	5
4	F / 72	VTD-PACE TASPE VTD R (mant)	RC MBRP MBRP MBRP	11	DVd	No				Exitus	19
5	F / 79	Vd	No							Exitus	1
6	F / 88	Vd	No							Exitus	1
7	M / 61	VTD-PACE	No		DKRd	No		Hyper-CVAD	No	Exitus	8
8	M / 47	VTD-PACE	No		DKRd TASPE	RC -				En seg	7
9	F / 79	VRd-lite	-							En seg	6

SLE: Supervivencia libre de enfermedad; SG: Supervivencia global; R: Respuesta; VTD-PACE: Bortezomib-Talidomida-Dexametasona-Ciclofosfamida-Etoposido; RC: Respuesta completa; TASPE: Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; ALO-TPH: Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; DRd: Darunomina-Lenalidomida-Dexametasona; ILd: Infusión de linfocitos del donante; P: Plasmocitoma; Cy: Ciclofosfamida; d: Dexametasona; B: Bortezomib; Ad: Adriamicina; Mf: Melfalan; B: Bortezomib; T: Talidomida; D: Dexametasona; C: Ciclofosfamida; E: Etoposido; V: Vinorelbina; R: Rituximab; Vd: Vincristina; M: Mitomicina; MBRP: Mitozomicina; B: Bortezomib; T: Talidomida; D: Dexametasona; P: Lenalidomida; DVd: Darunomina-Vincristina-Dexametasona; Vd: Vincristina; Lenalidomida-Dexametasona.

Resultados: Se incluyeron 9 pacientes en total, cuyas características se describen en la Tabla 1. En todos ellos (100%) el aspirado de médula ósea mostraba un amplio infiltrado por células plasmáticas de morfología atípica, con presencia de anisocitosis, la mayoría de tamaño grande, cromatina laxa, presencia de uno o varios nucléolos, pérdida de excentricidad nuclear y del arcoplasma, vacuolización muy frecuente y en ocasiones bi o multinucleación. En todos los casos estas células plasmáticas mostraban un inmunofenotipo patológico CD19-/CD56+, presentando restricción para cadenas ligeras kappa (44,4%) o lambda (55,6%). En cuanto a la citogenética, un 55,6% presentaba cariotipo normal, un 33,3% cariotipo complejo y un 11,1% deleción del cromosoma Y. En el estudio FISH en células plasmáticas purificadas, un 55,6% de los pacientes presentaba ganancias en 1q, un 33,3% deleción de 17p, un 22,2% t(4;14), un 33,3% t(11;14) y un 11,1% t(14;16). También queremos destacar que a pesar de que en uno de los pacientes el porcentaje de células plasmáticas en sangre periférica fue del 6%, consideramos el diagnóstico de LCP dada la agresividad de su enfermedad. El tratamiento recibido por cada paciente se describe en la Tabla 2.

Conclusiones: La LCP presenta mayores tasas de refractariedad y peor supervivencia global que el MM a pesar de administrar tratamientos más intensivos, como también podemos revisar en la literatura disponible. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos parece ser la opción con mejores resultados en SLE y SG en pacientes candidatos. Consideramos necesario protocolizar el tratamiento de esta enfermedad para optimizar estos resultados, así como el desarrollo de nuevos ensayos clínicos.

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

PO-024

ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE SÍNDROME DE POEMS EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA EN LOS ÚLTIMOS 12 AÑOS

Sánchez Villalobos M¹, Cabañas Perianes V¹, Leal Rubio JD¹, Serrano Jara C¹, Heredia Cano A¹, Navarro Almenzar B¹, Fernández Poveda E¹, Moreno Belmonte MJ¹, Blanquer Blanquer M¹, Moraleda Jiménez JM¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: El síndrome de POEMS es una rara enfermedad multisistémica, secundaria a una discrasia de células plasmáticas (DCP). Comparte características clínicas y analíticas con el resto de DCP, lo que hace de su diagnóstico y tratamiento todo un desafío para el hematólogo. No hay un tratamiento estandarizado, empleando actualmente esquemas terapéuticos utilizados en el Mieloma Múltiple (MM).

Materials y Métodos: Analizamos de forma retrospectiva los pacientes diagnosticados de síndrome de POEMS en nuestro centro entre los años 2008 y 2020. Las variables analizadas fueron: características clínico-demográficas al diagnóstico; tratamiento de primera línea con o sin intensificación con trasplante autólogo (TASPE); tipo de respuesta global tras la 1ª línea terapéutica; supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). La respuesta se definió según los criterios de respuesta vigentes publicados en 2017 que consideran la respuesta hematológica, orgánica y la evolución del VEGF.

Tabla 1. Características clínicas al diagnóstico de los pacientes con sd poems en nuestro área.

Datos al diagnóstico	Pacientes (%) N=10
CRITERIOS OBLIGATORIOS	
Polineuropatía	100%
Componente monoclonal	100% (70% IgG, 10% IgA, 20% IgM, 60% λ)
CRITERIOS MAYORES	
Incremento de Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	100%
Lesiones osteoescleróticas	20%
Enfermedad de Castleman	10%
CRITERIOS MENORES	
Edemas	40%
Trombocitosis/policitemia	30%
Malabsorción (pérdida de peso, diarrea, déficit B12)	30%
Afectación pulmonar (hipertensión, patrón restrictivo, alteración de la difusión)	20%
Trombosis	20%
Organomegalias (hepato-esplenomegalia, adenopatías)	20%
Endocrinopatía	20%
Afectación cutánea (hiperpigmentación, hipertricosis, acrocianosis, flushing, uñas blancas, angiomas)	10%
Papiledema	10%
Hiperhidrosis	10%

Tabla 2. Primera línea de tratamiento con sd poems.

Paciente	Edad al dx	Tipo de DCP	1ª línea	Respuesta a primera línea	Intensificación con TASPE	Respuesta 3 meses postTPH	Recida o Progresión	SLP (meses)	SG (meses)
1	73	MM	PAD	Mejoría	Si	Mejoría	No	60	60
2	54	GMSI	Ig Iv	Mejoría	No	---	No	21	72
3	81	GMSI	Md	Mejoría	No	---	No	18	18
4	49	GMSI	VD	Mejoría	Si	Mejoría	No	112	116
5	58	GMSI	VD	Sin respuesta	No	No aplica.	---	---	43
6	74	MW	CRD	Mejoría	No	No aplica	Si	46	81
7	26	GMSI	Dexa (pulsos)	Mejoría	Si	Mejoría	Si	57	153
8	77	GMSI	Md	Mejoría	No	No aplica	No	5	5
9	62	GMSI	Rd	Mejoría	No	No aplica	Si	6	9
10	63	GMSI	Rd + RT	Mejoría	PENDIENTE	PENDIENTE	No	15	15

PAD: Bortezomib, Adriamicina liposomal, Dexametasona; Ig: Inmunoglobulinas; Md: Melfalan, Dexametasona; VD: Bortezomib, Dexametasona; CRD: Ciclofosfamida, Rituximab, Dexametasona; Rd: Lenalidomida, dexametasona; RT: radioterapia

Resultados: En el período 2008-2020 se diagnosticaron 10 pacientes de Síndrome de POEMS en nuestro servicio. La mediana de edad fue

de 62.5 años (rango 26-81). El 80% se asoció a Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (GMSI), el 10% a Mieloma Múltiple (MM) y el 10% a Macroglobulinemia de Waldenström (MW). Las características clínicas se pueden observar en la Tabla 1. El tratamiento de primera línea se puede observar en la Tabla 2. De los cuatro pacientes que no presentaron respuesta o progresaron solo uno había sido intensificado con TASPE no habiendo recibido tratamiento quimioterápico previo a este. El resto de pacientes sometidos a TASPE no presentaron recaída o progresión a los cinco años de seguimiento. Los pacientes que progresaron se rescataron con esquemas de MM (Lenalidomida, Bortezomib, Daratumumab) presentando todos los pacientes reevaluados respuesta mejoría.

Conclusiones: Comparando nuestros resultados con series publicadas se objetiva menor incidencia de lesiones escleróticas al diagnóstico en nuestra serie de pacientes. Esto podría deberse a un infradiagnóstico de las mismas. En todos los pacientes se observa al diagnóstico elevación de VEGF dado que se solicita por protocolo a todo paciente con neuropatía y gammapatía. Los pacientes con intensificación con TASPE presentaron una SLP del 67% a los cinco años de seguimiento, algo inferior a datos reportados en otras series publicadas (≈75%), aunque disponemos de un pequeño tamaño muestral.

PO-025

MACROGLOBULINEMIA DE WALDESTROM. REVISIÓN DE UNA SERIE DE CASOS EN EL HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD DE TOLEDO (HVS)

De La Torre De La Paz Marina¹, Alonso Aldama Izaskun¹, Figaredo García-Mina Gloria¹, Guerrero Díez Ana¹, Albiño Salazar Karen-Gabriela¹, Rodríguez Alén Agustín¹, Rollón Simón Noelia¹, Moreno Ramírez Sara¹, Parrilla Navamuel Laura¹, Cuesta Tovar Jorge¹

¹Hospital Virgen de la Salud Toledo

Introducción: La Macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una entidad rara con una incidencia del 2% de las hemopatías malignas. El diagnóstico se basa en la infiltración de médula ósea (MO) por células linfoplasmocíticas clonales y la presencia de un pico monoclonal (PM) IgM en sangre. La mutación MYD88^{L265P} se detecta en 80-95% y no parece tener implicación pronóstica. El CXCR4 es positivo en un 20% de los pacientes, se ha relacionado con pronóstico adverso y mala respuesta al tratamiento con Ibrutinib. Presentamos los casos de MW diagnosticados en el HVS en los últimos 17 años y analizamos sus características, evolución y pronóstico respecto a los datos publicados en la literatura.

Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, monocéntrico. Se recogen los pacientes diagnosticados de MW en el HVS desde el 01/01/2003 hasta el 30/11/2020 cumpliendo los dos criterios diagnósticos descritos. En todos se solicitó: bioquímica, LDH, B2 microglobulina, proteinograma, hemograma, coagulación, biopsia de médula ósea (BMO), citometría de flujo (CF) en sangre periférica y MO, mutación MYD88^{L265P} y CXCR4 en MO.

Resultados: Se revisan 43 pacientes (28 hombres y 15 mujeres). La edad media al diagnóstico fue de 67 años. Al diagnóstico, 30% tenían síntomas B, 25% anemia (Hb<10gr/dl) y 32% B2 microglobulina >3.5µgr/L. El valor de IgM fue superior a 4500 mg/dl en 39%. El 75% tenía infiltración clonal en MO >10%. La mutación MYD88^{L265P} se detectó en el 83%. El CXCR4 fue positivo en 1 sólo paciente (2%). Los pacientes MYD88^{L265P} negativos (7%) fueron asintomáticos y no precisaron tratamiento. De los 43 pacientes, 15 requirieron tratamiento, 52% en los 3 primeros meses. Sólo 1 paciente requirió plasmaféresis urgente. El tratamiento más utilizado fue Rituximab/Bendamustina (73%). Otros tratamientos fueron RCV (20%), RCD (7%). De los tratados, el 57% tenía Hb <10gr/dL, 67% B2 >3.5µgr/L. El porcentaje total de recaída fue del 15%, 9% de los que recibieron R-Bd, 33% con RCV. Todas las recaídas fueron tras más de 1 año de tratamiento (media de 51 meses). La mortalidad global fue del 28%, 40% en el grupo de pacientes tratados. De los fallecidos, 59% tenían Ig M >4500 mg/dl al diagnóstico, y 68% tenían más de 30% de infiltración en MO. Todos los pacientes que recayeron han fallecido.

Conclusiones: La edad media al diagnóstico fue más baja que la descrita en la literatura. En nuestra serie la incidencia de MW fue de 2,38% al año. El 70% de los pacientes estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico. Como se describe en la literatura, el 83% fueron MYD88^{L265P} positivo. Sin embargo, la mutación CXCR4 sólo se detectó

en el 2% de la serie. Los pacientes MYD88^{L265P} negativos tuvieron una evolución favorable y no precisaron tratamiento considerando su ausencia como un factor de buen pronóstico. No podemos establecer conclusiones para el CXCR4 dada la baja incidencia en nuestra serie, pero el único paciente refractario fue el paciente CXCR4 positivo. Se observó mayor mortalidad entre los pacientes con valores de Ig M >4500mg/dl y/o infiltración clonal >30%. Los pacientes tratados precisaron inicio de tratamiento precoz siendo la anemia y la B2-microglobulina elevada las alteraciones presentes en la mayoría de estos pacientes. El protocolo más usado fue R-Bd que demostró ser el tratamiento con menor tasa de recaídas sin aumentar la morbilidad consiguiendo SLP superior a 4 años. La mortalidad fue similar a la descrita en la literatura. No se relacionó con toxicidad al tratamiento ni progresión.

PO-026

ESTUDIO DE EFICACIA EN VIDA REAL DEL ESQUEMA CICLOFOSFAMIDA-RITUXIMAB-DEXAMETASONA (CRD) COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM SINTOMÁTICA

Heredia Cano A¹, Cabañas Perianes V¹, Serrano Jara C¹, Sánchez Villalobos M¹, Leal Rubio JD¹, Moraleda Jiménez JM¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: Antes de la incorporación de ibrutinib como tratamiento de primera línea en pacientes con Macroglobulinemia de Waldenström (MW) no candidatos a inmunquimioterapia, uno de los tratamientos estándar de primera línea lo ha constituido la combinación de ciclofosfamida-rituximab-dexametasona (CRD), con una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de aproximadamente 3 años en este grupo de pacientes según la literatura (Kastritis E et al. Blood 2015 y Paludo J, Annals of Hematology 2018). El objetivo principal de nuestro estudio es estudiar la eficacia en vida real del esquema CRD en pacientes diagnosticados de MW sintomática en primera línea de tratamiento evaluando supervivencia libre de progresión (SLP), intervalo libre de tratamiento (ILT) y supervivencia global (SG), y los acontecimientos adversos de grado 3 o mayor de este esquema de tratamiento.

Pacientes y métodos: Se evaluaron todos los pacientes con MW sintomática tratados con CRD en nuestro centro durante los años 2000-2020. Las dosis administradas en ciclos de 28 días fueron: ciclofosfamida días 1 a 5 (100 mg/m² vía oral), dexametasona 20 mg IV d+1 y rituximab 375 mg/m² IV el día 1 en ciclos de 21 días.

Tabla 1. Características basales de los pacientes con MW sintomática tratados con CRD (n=14).

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	
Edad, años: mediana (rango)	80 (54-90)
Sexo, varón/mujer: %	50
CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-ANALÍTICAS	
Nivel de IgM en suero, mg/dL: mediana (rango)	2120 (210-3700)
Linfoplasmas en MO, %: mediana (rango)	8 (2-43)
IPSS-MW: %	
BAJO	7,1
INTERMEDIO	42,9
ALTO	42,9
Alteraciones visuales y/o fondo de ojo patológico: %	35,7
Hiperviscosidad: %	21,4
Adenopatias: %	21,4
Esplenomegalia: %	14,3
Síntomas por uricoglutininas: %	7,1
Hepatomegalia: %	0
Lesiones cutáneas: %	0
MOTIVO DE INICIO DE TRATAMIENTO	
Sd constitucional: %	64,3
Hemoglobina ≤10 g/dL: %	21,4
Neuropatía por MW: %	7,1
Masa de partes blandas: %	7,1

Resultados: Un total de 14 pacientes con MW sintomática inició como primera línea de tratamiento CRD durante el período 2000-2020. Las características basales de los pacientes pueden observarse en la Tabla 1. La mediana de ciclos fue de 6. La tasa de respuestas globales fue del 92,8% (7,1% Respuesta completa, 21,4% Muy buena respuesta parcial, 64,2% Respuesta parcial) y el 7,1% presentó progresión. Con una mediana de seguimiento de 90 meses la mediana de SLP fue de 50 meses (43,4-56,6) (Figura 1). Las medianas de ILT (Figura 2) y de SG todavía no se han alcanzado. Por otro lado, los acontecimientos adversos de grado 3 o mayor

con este esquema de tratamiento se produjeron en el 36% de los pacientes. Dichos acontecimientos adversos fueron: apendicitis aguda grado 3, neumonía grado 3, estomatitis herpética grado 3, hiperglucemia grado 3, anemia grave grado 3, neutropenia mayor o igual a grado 3 y fiebre neutropénica mayor o igual a grado 3. Todos ellos se presentaron en el 7% con respecto al total de los pacientes excepto la fiebre neutropénica mayor o igual a grado 3 que se dio en el 14% y la neutropenia mayor o igual a grado 3 que se dio en el 28% respecto al total de los pacientes.

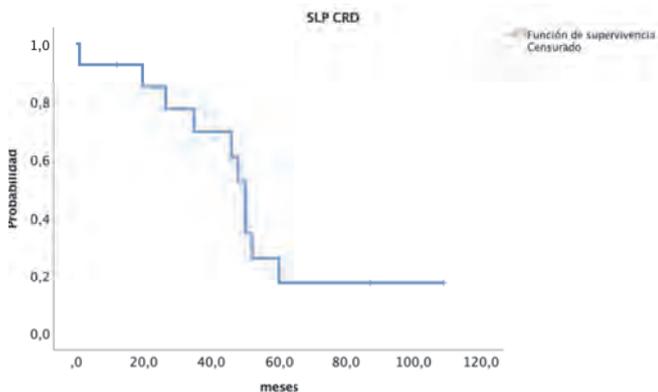


Figura 1. SLP con el esquema CRD.

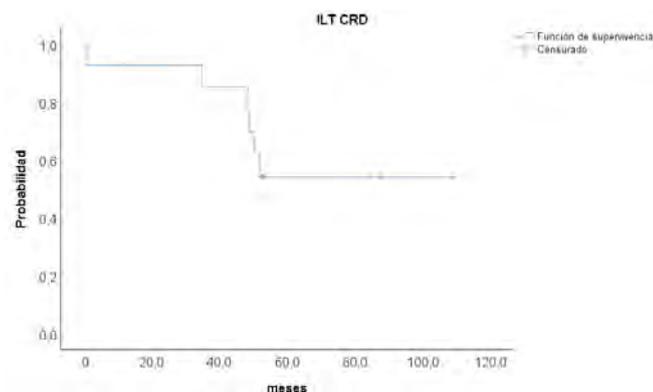


Figura 2. ILT con el esquema CRD.

Conclusiones: El esquema CRD ha presentado una excelente eficacia en nuestros pacientes con una elevada tasa de respuesta, SLP y SG. Como podemos concluir de los resultados, la discrepancia de más de dos años entre la SLP y el ILT es característico de los pacientes con MW puesto que bastantes progresiones en estos pacientes son biológicas asintomáticas sin precisar un tratamiento urgente en la recaída.

Conflictos de interés: En mi nombre, Ángela Heredia Cano, primera autora de la Comunicación con nombre “ESTUDIO DE EFICACIA EN VIDA REAL DEL ESQUEMA CICLOFOSEAMIDA-RITUXIMAB-DEXAMETASONA (CRD) COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM SINTOMÁTICA”, declaro no existir ningún conflicto de interés por mi parte.

Por su parte, el Dr. Valentín Cabañas Perianes, segundo autor de este trabajo, declara el siguiente conflicto de interés:

Research Support/P.I.	Clinical trial EMN, GEM.
Employee	No
Consultant	Janssen®, BMS®
Major Stockholder	No
Speakers Bureau	BMS®
Clinical Trial	Janssen®, BMS®, Amgen®
Honoraria	No
Scientific Advisory Board	Janssen®, BMS®, Sanofi®
Pharmacy and Therapeutic committee	Yes. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

PO-027

SÍNDROME DE BING-NEEL: ANÁLISIS DE UNA SERIE DE 9 CASOS

Abella Eugenia¹, Bargay Joan², Martí-Tutusaus Josep Maria³, Senín Alicia⁴, Gironella Mercedes⁵, Talam Carmen⁶, Escoda Lourdes, Torres Lourdes⁷, Cabezado Elena⁸

¹Hospital del Mar; ²Hospital de Son Llàtzer, Mallorca; ³Hospital Mútua de Terrassa; ⁴Institut Català d'Oncologia . HGTP. Badalona; ⁵Hospital de la Vall d'Hebron. Barcelona; ⁶Institut Català d'Oncologia . Hospital Joan XXIII. Tarragona; ⁷Hospital de can Misses. Ibiza; ⁸Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona

Introducción: El síndrome de Bing-Neel (SBN) es una manifestación infrecuente (1%) descrita en la Macroglobulinemia de Waldenström (MW). Se caracteriza por la infiltración del SNC por células linfoplasmocitoides (CLP) pudiendo afectar parénquima cerebral, meninges y/o médula espinal. Las manifestaciones neurológicas son variadas y en ocasiones preceden al diagnóstico de MW. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y radiológica (RM y/o TAC) y en la presencia de CLP clonales en la biopsia cerebral o en el líquido céfalo-raquídeo (LCR).

Objetivo: Analizar las características clínicas, diagnósticas, el tratamiento y la respuesta en una serie de pacientes afectos de SBN

Material y métodos: De forma retrospectiva, se han recogido los datos clínico-biológicos y terapéuticos de 9 pacientes afectos de SBN procedentes de 7 centros, diagnosticados entre 2013 y 2021.

Resultados: Durante un período de 8 años, se han diagnosticado 9 pacientes (5 varones y 4 mujeres). La mediana de edad al diagnóstico fue de 60,5 años (rango 51-80). Ocho pacientes tenían un diagnóstico previo de GMSI o MW. El tiempo mediano transcurrido entre WM y el SBN fue de 41,4 meses (rango 0-132 m). El tiempo entre el inicio de las manifestaciones neurológicas y el diagnóstico fue de 65 días (rango 5-240). La mutación de MYD88^{L265P} en médula ósea se detectó en 6 casos (66%), fue negativa en 1 y en 2 casos no se realizó. Cinco pacientes presentaron un IPSS 1 y 4 pacientes IPSS 2. El valor mediano de la IgM sérica fue de 981 mg/dL (rango 53-2524) y del componente monoclonal en suero fue de 9 g/L (rango 2,5 -21,3). Se realizó RM y/o TAC craneal en 8 casos, con evidencia de masa tumoral cerebral en 2 pacientes (uno con afectación sistémica, de nervio óptico y tallo hipofisario y otro con masa retrorbitaria), afectación leptomeníngea en 4 casos y 2 con afectación de médula espinal. El diagnóstico se obtuvo por estudio de LCR (8 casos) y en un caso por biopsia cerebral. La mediana de infiltración por linfocitos clonales en LCR fue 58% (negativa en 2). En 2 casos se detectó IgM clonal en LCR. La mutación de MYD 88 ^{L265P} en el LCR fue observada en 2 de 3 casos evaluados. Seis pacientes habían recibido tratamiento previo para MW. El paciente con enfermedad sistémica y cerebral recibió R-CHOP +TIT alcanzando respuesta completa (RC) y una supervivencia libre de progresión de 20 meses. Dos pacientes recibieron metotrexate y citarabina a altas dosis (uno fue refractario y el otro presentó progresión a los 19 meses); 6 pacientes se trataron con ibrutinib +/- rituximab con los siguientes resultados: 1 presentó RC, otro sólo alcanzó enfermedad estable sin empeoramiento de la clínica tras abandonar el tratamiento por intolerancia, uno progresó a los 7 meses, uno obtuvo respuesta parcial y uno presenta una muy buena respuesta parcial. El último paciente no ha sido evaluable por inicio reciente del tratamiento (< 3 meses).

Conclusiones: El SBN es una manifestación infrecuente y poco conocida de la MW. Ante la presencia de manifestaciones neurológicas, la RM craneal y de columna así como el estudio del LCR o la biopsia son fundamentales para confirmar el diagnóstico. Aunque no exista un tratamiento estandarizado, y que los datos publicados son escasos, ibrutinib +/-Rituximab en primera línea seria, a día de hoy, la pauta más recomendable.

PO-028

GDF-15 (FACTOR DE DIFERENCIACIÓN DE CRECIMIENTO-15): BIOMARCADOR EN LA AMILOIDOSIS AL

Puyuelo Benito Alba¹, Prieto Martínez Pablo¹, García García Álvaro¹, Mateos Pérez José Miguel¹, Bocanegra Ana Belén¹, Liébana Villela Marta¹, Garrido Paniagua Sara¹, Núñez Martín-buitrago Lucía¹, Benítez Fernández Ángela¹, Silvestre Ramona¹, Duarte Rafael¹, Krsnik Isabel¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Introducción: La amiloidosis AL (AAL) es una enfermedad causada por una neoplasia de células plasmáticas clonales productoras de cadenas ligeras libres de inmunoglobulina (CLL) que se agregan en formas de fibrillas de amiloide depositándose en distintos tejidos. La supervivencia depende fundamentalmente de la afectación cardíaca y de la respuesta hematológica al tratamiento. El estadiaje Mayo modificado (NT-proBNP, troponina y dCLL) es el más utilizado para establecer el pronóstico. El NT-proBNP es el parámetro con mejor valor predictivo pronóstico, pero su concentración es proporcional a la función renal y a la edad. No se dispone de un marcador renal específico para la estratificación de daño renal. Recientemente se ha descrito que el factor de diferenciación de crecimiento-15 (GDF-15), citoquina que se libera en respuesta a la inflamación y al estrés oxidativo y metabólico, se encuentra elevado en pacientes con enfermedad cardiovascular y podría utilizarse para valorar el pronóstico y la evolución de los pacientes con AAL.

Objetivo: Medir los niveles de GDF-15 en sujetos sanos y en pacientes con AAL para estudiar su potencial papel como factor pronóstico en esta enfermedad.

Material y métodos: Se incluyeron sueros de 36 sujetos control (18 mujeres y 18 hombres donantes del banco de sangre) y de 35 pacientes con AAL en seguimiento en nuestro hospital en un periodo de tres meses. El GDF-15 se determinó mediante un ensayo de inmunoquimio-luminiscencia (Cobas e411, Roche Diagnostics).

Estudio estadístico: los resultados se muestran como media ± SEM y/o mediana.

Comparación estadística: t-test (MedCalc versión 17.4.4)

Resultados: Las características de los 35 pacientes con AAL incluidos en el estudio se muestran en Tabla 1.

Tabla 1.

Sexo	Hombres (56%) vs mujeres (44%)
Edad	64 ± 1.62
Tipo ALL	Kappa (20%) vs lambda (80%)
Filtrado glomerular < 60 mL/min/173 m ²	31%
NT-proBNP (10-125 pg/ml)	6719 ± 1219
Exitus	n=5

Hemos establecido los valores de referencia de GDF-15 en una muestra de población sana observándose un discreto aumento del marcador con la edad. Los niveles de GDF-15 en pacientes con AAL (media±SEM: 4085.2±398.8 pg/mL; mediana 3430 pg/mL) fueron significativamente (p<0.001) mayores que los del grupo control (539.2±36.7). Los resultados de GDF-15 más elevados correspondían a los 5 pacientes que fallecieron (8161.8±659 pg/mL). En los pacientes con AAL, existe una correlación entre los niveles de NT-proBNP y los de GDF-15 excepto si presentan deterioro de la función renal y/o datos previos de amiloidosis con afectación a nivel renal, dado que los niveles de GDF-15 parecen aportar también información pronóstica sobre el daño renal en la AAL.

Conclusiones: - El GDF-15 es un biomarcador que puede tener valor pronóstico al diagnóstico y como respuesta al tratamiento en paciente con amiloidosis AL. - Se trata de un parámetro independiente de la función renal que puede aportar información complementaria a otros marcadores clásicamente utilizados para estratificar la enfermedad como el NT-proBNP o los niveles de dCLL. - Presentaremos resultados con una muestra de pacientes mayor y un seguimiento prospectivo.

Conflictos de interés: Declaro no tener conflicto de intereses.

PO-029

AMILOIDOSIS PRIMARIA, UNA ENFERMEDAD RARA O INFRADIAGNOSTICADA?

Navarr- Almenzar Begoña¹, Cabañas Perianes Valentín², Muiña Juarez Begoña Soledad¹, Santos Rodriguez Marisabell¹, Periago Peralta Adela¹, Cava Almohada Catalina¹, Romero Orcajada Maria José¹

¹Hospital General Universitario Rafael Méndez; ²Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: Las amiloidosis son un grupo de enfermedades caracterizadas por el depósito de una sustancia amorfa en diversos órganos y tejidos, que se tinte con rojo Congo. De ellas, la mas prevalente es la amiloidosis AL o amiloidosis de cadenas ligeras, con una incidencia

anual de 1/100.000 habitantes-año. Además, la amiloidosis AL es considerada la de peor pronostico.

Objetivo: Analizar la incidencia de amiloidosis primaria en dos áreas de salud de la Región de Murcia.

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Edad (años)	71
Sexo (H/M)	29/16
Cadena ligera (%):	
• Lambda	59
• Kappa	41
Estadio (Mayo 2012) (%)	
• I	18
• II	18
• III	13
• IV	40
Afectación orgánica (%)	
• Cardíaca	58
• Renal	67
• Hepática	20
• Digestiva	7
• Sistema nervioso	36
• Pulmonar	2
Lugar diagnóstico (%)	
• Grasa abdominal	36
• Renal	40
• Lengua	7
• Intestino grueso	7
• Otros	10
> 10 % CP MO (%)	35

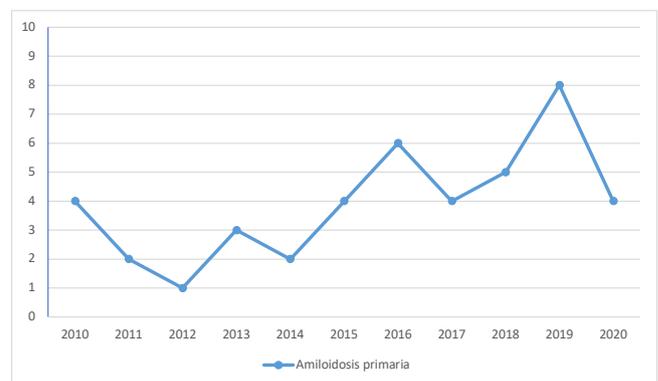


Figura 1. Incidencia anual de amiloidosis primaria.

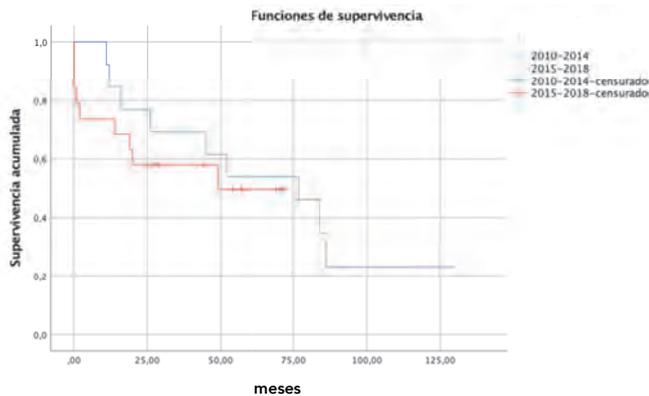


Figura 2. Supervivencia global (meses) de los pacientes con amiloidosis primaria por periodos de tiempo.

Material Y Métodos: Estudio observacional retrospectivo donde se incluyeron pacientes diagnosticados de amiloidosis primaria en dos hospitales de la Región de Murcia: el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) y el Hospital General Universitario Rafael Méndez (HGURM), desde el 1 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2020. El seguimiento medio fue 34 meses (2,8 años). En el año 2012 se comenzó a realizar biopsia con agua gruesa (BAG) de grasa abdominal como método de cribado de amiloide en los pacientes con gammopatía monoclonal.

Resultados: Un total de 45 pacientes fueron diagnosticados de amiloidosis primaria desde el año 2010: 39 en el HCUVA y 6 en el HGURM. La mediana de edad fue 71 años (41-86), con predominio del género masculino (64%). Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 1. La incidencia anual ha ido aumentando progresivamente durante la última década, como se puede observar en la Figura 1. Mientras que la incidencia en el periodo 2010-2015 era de 0,78/100.000 pacientes año, en el periodo 2016-2020, la incidencia ascendió a 3,5/100.000 pacientes año. En el momento del análisis, habían fallecido la mitad de los pacientes (23 pacientes). La mediana de supervivencia global fue 24 meses. Del año 2010 al 2014, la mediana de supervivencia global fue 77 meses, mientras que entre 2015 y 2018, fue 49 meses ($p=0,59$) (Figura 2). Esto se podría justificar por el mayor porcentaje de pacientes con estadio IV en este último periodo (52% vs 23%).

Conclusiones: El la última década hemos constatado un aumento del número de pacientes diagnosticados de amiloidosis primaria. En parte, esto se podría deber a la implantación de la BAG de grasa abdominal como técnica de cribado en pacientes con gammopatías. Sin embargo, de momento no hemos visto repercusión en la supervivencia global de los pacientes. El descenso de pacientes diagnosticados durante el año 2020 se justifica probablemente por la disminución de las visitas de los pacientes a los recintos hospitalarios debido a las situación epidemiológica causada por la pandemia por COVID.

PO-030

SE ELIMINA EL DARATUMUMAB EN LA ORINA DE PACIENTES CON AMILOIDOSIS AL?

Gil Alós D¹, Cuevas Gómez D², Colmenares Gil R¹, Gil Manso R¹, Íñiguez García R¹, Zamanillo Herrero I¹, Poza Santaella M¹, Puerta Follá P², Sánchez Pina JM¹, Martínez López J¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital 12 de Octubre, Madrid; ²Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital 12 de Octubre, Madrid

Introducción: La amiloidosis de cadenas ligeras (AAL) es una enfermedad sistémica debida a la producción de cadenas ligeras por un clon de células plasmáticas que tienden a depositarse en los tejidos cuando se combinan con un material fibrilar denominado amiloide. Las manifestaciones clínicas dependen de los tejidos en los que se deposita este material, siendo los principales órganos implicados los riñones, el corazón, el sistema nervioso periférico, el hígado y la piel y tejidos blandos. La afectación renal es la más frecuente y suele ser en forma de proteinuria que puede alcanzar el rango nefrótico^{1,2}. El daratumumab es un anticuerpo monoclonal, de tipo IgG-kappa, dirigido contra la proteína de superficie CD38 presente en las células plasmáticas. A raíz del estu-

dio ANDROMEDA, el daratumumab se ha erigido como tratamiento de primera línea para la AAL³. El síndrome nefrótico originado por la AAL produce la eliminación de múltiples proteínas en orina, como albúmina, cadenas ligeras libres e incluso inmunoglobulinas. Sin embargo, no hay datos en la evidencia disponible que hagan referencia a la eliminación o no del daratumumab en la orina.

Métodos: Se estudió la excreción de daratumumab en la orina de pacientes con AAL tratados con dicho fármaco en nuestro centro. Para ello se analizó la presencia de daratumumab en las muestras de orina solicitadas para reevaluar la enfermedad tras cada uno de los 6 ciclos de tratamiento de daratumumab combinado con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (esquema Andromeda). Este análisis se realizó por electroforesis en soporte sólido (agarosa), evaluando los porcentajes de las distintas fracciones de forma semicuantitativa mediante densitometría. Además, se ha llevado a cabo inmunofijación sobre gel de agarosa para la detección de cadenas pesadas (IgG, IgA e IgM) y cadenas ligeras (κ y λ) totales y libres. Con esta técnica se trató de identificar la presencia de paraproteína IgG-kappa, compatible con la presencia de daratumumab.

Tabla 1.

Nº pac	caso MM?	Diagnóstico	Inicio Dara	Proteinuria	IJ	Creatinina	Proteínas totales	Albúmina	CLLs (ratio)	Componente M	IF sérica
1	No	09/09/2020	15/09/2020	12,31	No	0,74	4,8	2,4	31,5 (3,06)	0,2	IgG-Kappa
2	No	01/09/2019	07/10/2019	1,0	No	0,69	6,2	3,5	60,4 (0,13)	0,7	IgG-Lambda
3	SI	01/02/2020	06/04/2020	1,1	SI	0,88	5,8	4,2	112 (0,06)	2,4	IgG-Lambda
4	SI	16/07/2020	16/07/2020	3,8	SI	1,8	5,9	4,1	856 (1,11)	Indetectable	IgG-Kappa
5	SI	09/04/2019	01/07/2020	8,75	No	0,84	5,9	3,9	54 (0,26)	Indetectable	Lamba

Tabla 1. Características de los pacientes con Amiloidosis AL en tratamiento con Daratumumab. pac: paciente. MM: Mieloma Múltiple. Dara: Daratumumab. BJ: Bence-Jones. CLLs: Cadenas Ligeras Libres en suero. IF: Inmunofijación.

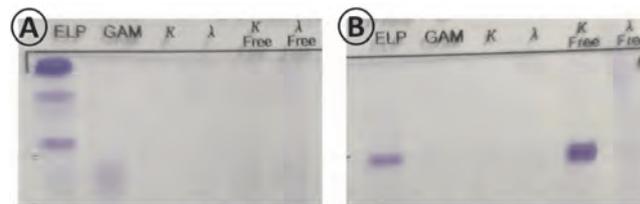


Figura 1. Estudio de inmunofijación en gel de agarosa empleado en nuestro centro. A. Patrón de proteinuria no selectiva con predominio de albúmina y presencia de IgG policlonal. B. Patrón compatible con proteinuria de Bence-Jones kappa.

Figura 1.

Resultados: Se estudiaron un total de 5 pacientes con AAL tratados en nuestro centro con esquemas que incluyeron daratumumab (Tabla 1). De estos pacientes, 3 fueron diagnosticados al mismo tiempo de un mieloma múltiple. Todos presentaban proteinuria mayor a 1g/24h en el momento de inicio del tratamiento y 3 de ellos alcanzando el rango nefrótico, con un máximo de 12.3g/24h en uno de los pacientes. Tras completar los 6 ciclos se produjo un descenso marcado de la proteinuria, encontrándose todos por debajo del rango nefrótico. En la inmunofijación de orina algunos pacientes presentaban eliminación de inmunoglobulinas policlonales y otros eliminación de cadenas ligeras monoclonales (proteinuria de Bence-Jones), como se puede observar en la Figura 1. Sin embargo, no se identificó la presencia de daratumumab en orina en ninguna de las muestras estudiadas.

Conclusiones: A pesar de estudiar pacientes con AAL y síndrome nefrótico, no se identificó la presencia de daratumumab en la orina de estos pacientes, lo que sugiere que este fármaco no presenta eliminación renal en esta situación. No obstante, es necesario la realización de estudios con un mayor tamaño muestral para confirmar estos resultados.

Bibliografía

- Wechalekar AD et al. Systemic amyloidosis. Lancet. 2016 Jun 25;387(10038):2641-2654
- Palladini G et al. Management of AL amyloidosis in 2020. Blood. 2020 Dec 3;136(23):2620-2627.
- Palladini G et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. Blood. 2020 Jul 2;136(1):71-80.

PO-031

EXPERIENCIA CON DARATUMUMAB EN AMILOIDOSIS PRIMARIA

Navarro-Almenzar Begoña¹, Cabañas Perianes Valentín², Santos Rodríguez Marisabell¹, Muiña Juárez Begoña Soledad¹, Periago Peralta Adela¹, Cava Almohalla Catalina¹, Romero Orcajada María José¹

¹Hospital General Universitario Rafael Méndez; ²Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: La amiloidosis primaria es una enfermedad poco frecuente y de pronóstico adverso. La incidencia, aunque ha ido aumentando con los años, sigue siendo baja (1/100.000 personas año). La aplicación de nuevos fármacos desarrollados para mieloma múltiple, como Daratumumab, un anticuerpo monoclonal antiCD38, ha mejorado el pronóstico de esta enfermedad.

Objetivos: Analizar la efectividad y seguridad de Daratumumab en pacientes con amiloidosis primaria de nuevo diagnóstico o en recaída/refractaria.

Métodos: Estudio retrospectivo en el que participaron dos centros de la Región de Murcia (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y Hospital General Universitario Rafael Méndez), donde se incluyeron pacientes diagnosticados de amiloidosis que iniciaron tratamiento con Daratumumab, solo o en combinación, en pacientes de nuevo diagnóstico o en recaída/refractarios. El seguimiento medio fue 18 meses.

Tabla 1. Características basales de los pacientes

	Sexo	Edad	Estadio (Mayo 2012)	Tipo CL	Afectación orgánica	CP (%)	Tratamiento	Ciclos
1	H	72	II	Kappa	Renal	12	Dara-VMP	7
2	H	80	IV	Kappa	Cardíaca Renal S. Nervioso	11	Daratumumab	1
3	H	61	I	Kappa	Renal	4	Daratumumab	2
4	H	78	IV	Kappa	Cardíaca Renal Hepática S. Nervioso Digestiva	2	Daratumumab	11
5	M	75	II	Lambda	Renal	7	Daratumumab	3
6	M	52	IV	Kappa	Renal hepática	2	Dara-CyBorDex	1

CL: cadena ligera. CP: células plasmáticas. Dara-VMP: Daratumumab-Velcade-Melfalán-Prednisona.

Dara-CyBorDex: Daratumumab- Ciclofosfamida-Bortezomib-Dexametasona

Resultados: Se incluyeron 6 pacientes (4 hombres, 2 mujeres). La mediana de edad fue 73 años (52-80). En la tabla 1 se muestran las características principales de los pacientes. El órgano más afectado fue el riñón (100%), seguido de afectación cardíaca, hepática y sistema nervioso (33% cada una), y por último digestiva (17%). Tres pacientes tenían estadio IV al diagnóstico, 2 pacientes estadio II, y 1 paciente estadio I según los criterios de la clínica Mayo de 2012. Dos pacientes recibieron Daratumumab en primera línea, uno asociado a Velcade-Melfalán-Prednisona (Dara-VMP) y otro asociado a Ciclofosfamida-Bortezomib-Dexametasona (Dara-CyBorDex). El resto recibió Daratumumab en monoterapia a partir de segunda línea. La mediana de líneas de tratamiento previas fue 1 (0-3). La mediana de células plasmáticas en médula ósea fue 7% (2-12). Hubo un 83% de respuestas globales hematológicas, de las cuales el 33% fueron mayor o igual a muy buena respuesta parcial (Figura 1). La mayoría de pacientes alcanzaron respuesta orgánica renal (67%) (Figura 2). Sin embargo, no se observó respuesta para el resto de órganos. En cuanto a las toxicidades, se documentó una reactivación de citomegalovirus en un paciente, y anemia grado 3 en otro paciente. En el momento del análisis de los datos, dos

pacientes habían fallecido. La mediana de supervivencia libre de progresión fue 8 meses.

Conclusiones: Daratumumab consigue un elevado porcentaje de respuesta renal en nuestro estudio, con un perfil de toxicidad aceptable. Para el resto de órganos no hemos observado respuesta. No obstante, el escaso tamaño muestral impide extrapolar estos resultados.



Figura 1. Respuesta hematológica.

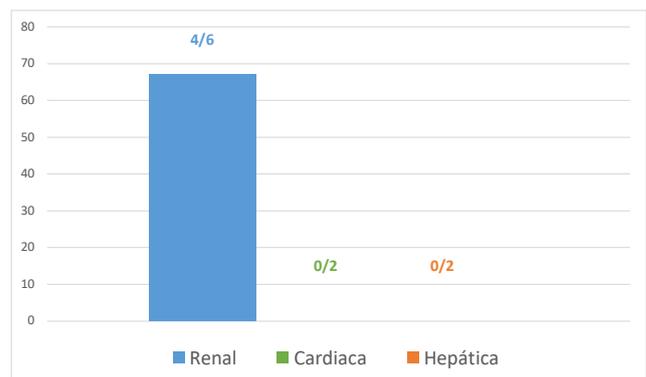


Figura 2. Respuesta orgánica.

Gestión y Organización

PO-032

REVISIÓN DE LA AUTOSUFICIENCIA DE HEMODERIVADOS Y “MODELIZACIÓN” DEL IMPACTO DIRECTO DEL PBM SOBRE EL DÉFICIT

García Erce José Antonio¹, Jericó Alba Carlos², Quintana Díaz Manuel³

¹PBM Group, Hospital La Paz, Institute for Health Research, Madrid, Spain;

²Blood and Tissue Bank of Navarra, Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea,

Pamplona, Spain.; ³Department of Internal Medicine, Hospital Sant Joan Despí-Moisés Broggi, Consorci Sanitari Integral, Barcelona, Spain

Introducción: Los hemoderivados plasmáticos tienen muy diversos usos en distintos ámbitos médicos, aunque no todas las indicaciones están respaldadas por una evidencia sólida. Su consumo en nuestro país es creciente, mientras que de forma paralela decrece la donación de sangre. La transfusión sanguínea es uno de los actos médicos con mayor variabilidad, sobreuso y sobre ella recaen gran número de recomendaciones DO NOT DO. Se estima que entre un 20-50% de transfusiones son inadecuadas o evitables. Es fundamental promover su uso óptimo basado en la evidencia clínica y la puesta en marcha de programas de Patient Blood Management (PBM). Situaciones como La pandemia COVID-19 pueden conllevar problemas de abastecimiento de productos sanguíneos.

Métodos: A partir los informes anuales de Actividad Centros y Servicios de Transfusión del Sistema de Información del Sistema Nacional para la Seguridad Transfusional (SISNST) (https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/indicadores/docs/Informe_Actividad2019.pdf) se ha recopilado la evolución estatal de: a) la donación de sangre y total y aféresis; b) consumo de componentes sanguíneos (CS) (concentrados hematíes, plaquetas y plasma); c) producción de hemoderivados (albúmina, inmunoglobulinas y factor VIII plasmático); d) consumo de estos hemoderivados. Se ha estimado el autoabastecimiento anual de cada hemoderivado, su evolución y el coste económico de su déficit, y Se ha calculado el volumen de plasma y donaciones extras necesarias para cubrir dicho déficit. Por otro lado, se ha preparado modelos de diferentes situaciones posibles, en base a la hipótesis del beneficio de un programa PBM estatal, con reducción del consumo de los tres CS entre el 10 al 50%. Para la estimación de costes de adquisición se ha utilizado los costes actualizados del Banc de Sang y Teixits de Catalunya.

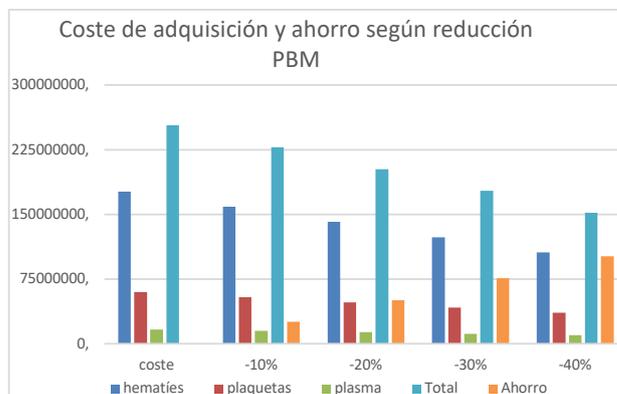
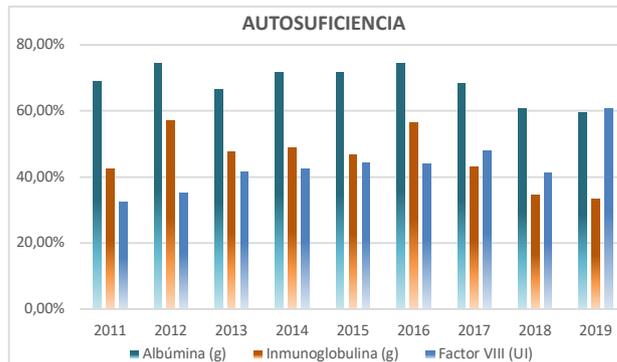
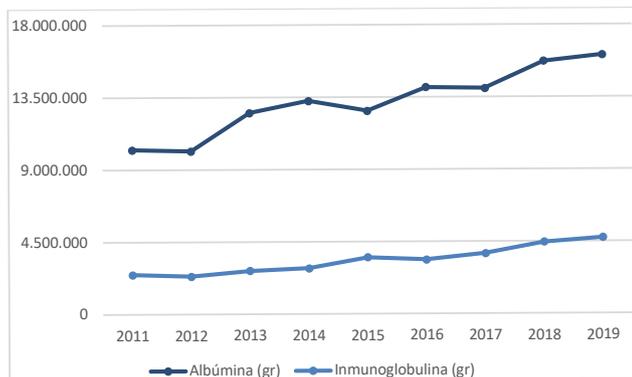


Figura 1 y 2.

Resultados: Desde 2010 la donación ha caído un 6,6%, a pesar del incremento de la población, mientras que se ha producido un incremento del consumo de albúmina e inmunoglobulinas del 58% y 99,6% desde 2012 (Figura 1). El autoabastecimiento en 2019 fue: 59,4% del consumo nacional de albúmina, el 33,5% de inmunoglobulina y el 60,7% del Factor VIII plasmático (Figura 2). El coste de adquisición en el modelo más favorable sería de 154,1 millones €. El abastecimiento de estos tres hemoderivados desde 2011 habría sido 68%, 44% y 43,5% respectivamente, con un déficit acumulado equivalente a 10 millones de viales de Albuplan® 20% o casi 1,7 millones de viales Plangamma®, con un coste de adquisición global de 913,6 millones €. Por otra parte, en 2019 se habría precisado 265,844 L más de plasma (casi un millón más de donaciones de sangre total o unas 440 mil aféresis de 600 mL) sólo para poder ser autosuficientes de albúmina. En 2019 el coste de adquisición de los tres CS transfundidos sin modificación sería de 253,1 millones €. La “modelización” del ahorro por el PBM sobre la hipotética reducción del 10% hasta el 40% supondría un ahorro directo entre 25,3 y 101,2 millones €.

Conclusiones: Es fundamental, desarrollar un Plan Nacional de Plasmaféresis y emitir documentos de consenso basados en la evidencia sobre el uso óptimo del plasma y hemoderivados. Se debe implantar un Plan Nacional de PBM, como optimizar el consumo de todos los CS y hemoderivados, además de conseguir mejores resultados, y así poder disponer de más plasma para fraccionamiento y más donantes para donación de aféresis. La situación es crítica, pero con el impacto de estos programas multimodales, validados por la experiencia de Australia Australiana, podrían reducir la necesidad actual de plasmaféresis y de importación de hemoderivados, además de implicar un significativo ahorro económico.

Financiación: sin financiación

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

PO-033

RESULTADOS DEL SISTEMA DE CONSULTAS ELECTRÓNICAS (E-CONSULT@S)

García Ramírez Patricia¹, Castilla García Lucía¹, Aspa Cilleruelo Jose María¹, Gutierrez Jomarrón Isabel¹, Callejas Charavia Marta¹, Conde Royo Diego¹, Argüello Marina María¹, García Suarez Julio¹

¹Hospital Universitario Príncipe de Asturias

Introducción: Desde junio del 2019 se ha implantado en nuestra área un sistema de telemedicina a modo de consulta electrónica (E-consult@) de los médicos de Atención Primaria (AP) al servicio de Hematología con el fin de proveer un apoyo rápido y efectivo tanto para el médico como para el paciente y al mismo tiempo disminuir el número de derivaciones al centro hospitalario.

Objetivos: Evaluar la utilidad y calidad del sistema de E-consult@s en nuestro centro

Métodos: Se han revisado de manera retrospectiva 350 E-consult@s desde la puesta en marcha en junio de 2019 a marzo de 2021. Con el fin de evaluar la calidad del sistema se difundió una encuesta de satisfacción entre los médicos de AP.

Resultados: Se han analizado 350 E-consult@s realizadas desde junio del 2019 a marzo de 2021 (19 meses), de las cuales un 87% se han resuelto de manera telemática. La mediana de la respuesta ha sido de 2 días (RIC: 0-2). Los principales motivos de consulta han sido alteraciones analíticas de serie leucocitaria y plaquetaria (36%, n=127), seguido de trastornos de la coagulación (24%, n=84) y alteraciones de la serie roja (19%, n=68) (Figura 1). El último de los motivos (4%, n=14) fue pacientes con trastornos hematológicos ya conocidos (síndromes mielodisplásicos n=4, leucemia linfática crónica n=4, linfomas n=3 y discrasia de células plasmáticas n=3). Además, se analizó la diferencia de nuevas visitas presenciales derivadas de AP desde el inicio del sistema de E-consult@s, para lo cual se comparó el número de pacientes atendidos en el segundo semestre de 2019 (n=529) con los atendidos en el segundo semestre de 2020 (n=456) reduciéndose las visitas presenciales en un 14%. Además, el número de consultas anuales van en aumento progresivo con una previsión media de 34 E-consult@s mensuales para el año 2022 (Figura 2). La calidad y el tiempo de respuesta de las E-consult@s fue valorado de forma muy positiva entre los médicos de AP del área. Grado de satisfacción 4 sobre 5.

Conclusiones: El sistema de E-consult@s proporciona un método de atención y apoyo rápido, efectivo y de calidad para los profesionales de AP, que fomenta la atención temprana, la comunicación entre profesionales y que permite disminuir la carga asistencial en consultas externas y sobre todo, mejorando la calidad de vida de los pacientes evitando acudir al centro hospitalario con el riesgo de exposición y con la carga emocional que esto implica. El estudio tiene el sesgo que ha sido realizado en el contexto de la crisis sanitaria provocada por la pandemia producida por el SARS-CoV2, por ello se ha realizado la comparativa evitando el primer semestre de 2020 que corresponde al inicio de la pandemia y el confinamiento más estricto en España.

Conflictos de interés: Los autores no presentan conflictos de intereses.

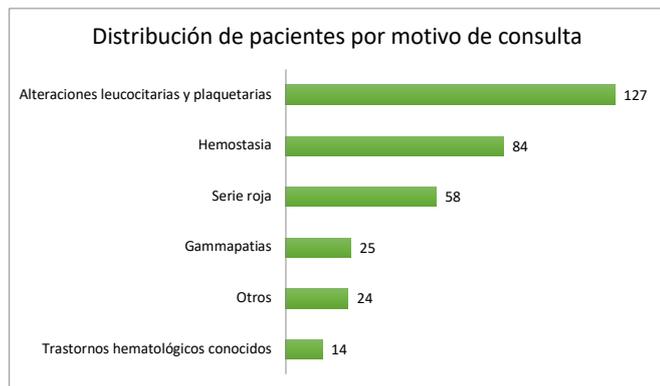


Figura 1. Distribución de los diferentes motivos de consulta.

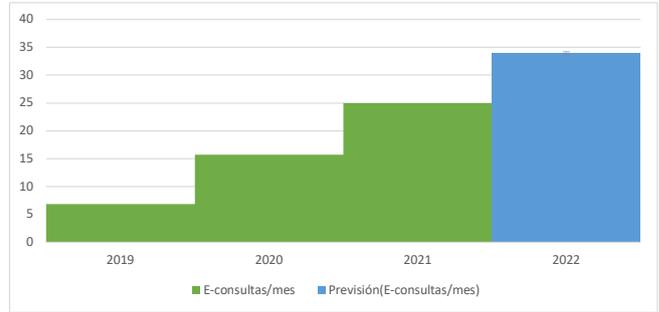


Figura 2. Evolución del número de E-consult@s desde su implantación y previsión para 2022.

PO-034

ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE UN GESTOR DE CASOS (GdC) PARA PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN EL HOSPITAL DE VIGO

Souto Ramos Ana Isabel¹, Fente García Natalia¹, Bello Morado Susana¹, Román Losada Francisco Xoxé¹

¹Hospital Álvaro Cunqueiro

Introducción: El control médico del Mieloma Múltiple debe ser exhaustivo y requiere numerosas visitas al centro hospitalario. Un diagnóstico y tratamiento tempranos y un adecuado control de síntomas mejoran el pronóstico y la calidad de vida del paciente. Con el objetivo de valorar el impacto que supone en estas premisas la implementación de una gestora de casos, se ha realizado un análisis previo y posterior a su implantación a través de la información generada por el número de visitas a urgencias, espontáneas y el número de hospitalizaciones y días hospitalizados.

Material y método: Como referencia se utilizaron los pacientes controlados entre 1/09/2017 y 31/08/2018, y se compararon con el período de 01/09/2018 a 31/08/2020. En total se incluyeron 31 pacientes. Los análisis estadísticos se realizaron con el software R versión 4.0.3. En las variables cuantitativas se calculó la media y IC al 95%, mediana, desviación estándar, máximo y mínimo. Se calculó la diferencia porcentual de medias como diferencia entre el periodo de referencia y el periodo de GdC dividido por el periodo de referencia, de tal manera que los valores negativos corresponden a reducciones de la media con el programa. Para variables cualitativas se calcularon frecuencias y porcentajes. Se han realizado cuestionarios de satisfacción del paciente. En relación con la actividad del GdC las variables analizadas fueron: motivo de contacto, sanitario que resolvió la duda y reducción de visitas espontáneas al especialista o al servicio de urgencias.

Resultados: Tras comparar ambos periodos se aprecia que las visitas a urgencias se reducen un -5,3% y las espontáneas un 95,2%, hasta casi 0, sólo 1 visita en 2 años. En cuanto a los días hospitalizados se produce un aumento en un 49,5%. Fueron realizadas un total de 36 intervenciones de atención a 8 pacientes sobre un total de 31 pacientes, siendo las llamadas para control de síntomas el 36,1% y la información de tratamiento el 16,7%. El 81,1% de las veces resuelve la llamada la enfermera GdC, evitando atención especializada o urgencias en un 91,9% de los casos.

Conclusiones: Este programa de GdC reduce prácticamente a cero las visitas espontáneas, así como las de urgencias. Las hospitalizaciones aumentan con el GdC, si bien el aumento es menor el segundo año, lo que permite pensar que años posteriores se producirán mejores resultados. Los días de ingreso son menores, lo que significa que el GdC es eficaz en la reducción de días de hospitalización. Los motivos por los que el paciente solicita atención son de programación o control de síntomas. La mayor parte de las llamadas fueron solucionadas por la enfermera GdC y evitaron visitas a urgencias o al especialista. La satisfacción de los pacientes es muy elevada.

Financiación: La financiación de este trabajo ha sido gracias a BMS.

Conflictos de interés: Los autores del presente documento declaran no tener ningún conflicto de intereses.

PO-035

ACCESIBILIDAD AL TRATAMIENTO DE DIÁTESIS HEMORRÁGICAS DURANTE LA PANDEMIA COVID-19. EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL GENERAL

Díaz Jordán Bolívar Luis¹, Yépez Espinales Valeria Beatriz¹, Quero González Palmira¹

¹Hospital General de Valdepeñas

Introducción: La actividad sanitaria convencional durante la pandemia causada por la infección por el SARS-CoV-2 ha sido notablemente trastocada. Una de ellas ha sido la entrega por parte de la farmacia hospitalaria de medicamentos de expendio hospitalario exclusivo para diátesis hemorrágicas. El objetivo del presente trabajo es narrar nuestra experiencia de ampliación de accesibilidad de los pacientes con diátesis hemorrágicas durante la pandemia COVID-19 en un hospital rural de la región española de Castilla-La Mancha, una de las más fuertemente azotadas de Europa por la pandemia.

Métodos: Trabajo descriptivo y unicéntrico que muestra nuestra experiencia de dispensación domiciliar o en su centro de salud más cercano para pacientes con diátesis hemorrágica (factores de coagulación o análogos y análogos de la trombopoyetina), evitando el desplazamiento hacia el centro hospitalario durante los meses de marzo, abril y mayo de 2020, en la cúspide de la emergencia sanitaria por COVID-19 en España. Se incluyeron 23 pacientes con Hemofilia A o B moderada o grave en tratamiento profiláctico y trombopenia inmune en tratamiento a partir de segunda línea con análogos de la trombopoyetina. Del total, 2 pacientes con Hemofilia A recibían tratamiento con emicizumab subcutáneo en pauta de mantenimiento mensual, 1 paciente con Hemofilia B recibía nonacog alfa (rIX) dos veces por semana intravenosa y 20 pacientes con eltrombopag oral. La eficacia de la intervención sanitaria se valoraba de manera clínica-analítica (persistencia de respuesta hematológica y ausencia de eventos hemorrágicos que condicionen asistencia sanitaria) y de manera sociosanitaria (dispensación farmacológica eficaz y comunicación de incidencias por vía telemática con el Servicio de Hematología). Se recogieron datos demográficos, clínicos y sociosanitarios.

Resultados: Los pacientes con Hemofilia A tratados con emicizumab subcutáneo no presentaron incidencias clínicas ni sociosanitarias, favorecido por el tiempo y la vía de administración (subcutánea mensual), administrado en su domicilio o su centro de salud cercano. Los pacientes tratados con eltrombopag no presentaron incidencias clínicas durante el tiempo analizado, con ausencia de eventos hemorrágicos. En el caso del paciente con Hemofilia B, se decide (previa curva de farmacocinética) switch con albutrepenonacog alfa (rIX-PP) intravenoso cada 14 días, sin incidencias clínicas ni sociosanitarias, reduciendo notablemente las infusiones y los desplazamientos, sin afectar adherencia o eficacia. El 5% de la muestra tratada con eltrombopag presentó complicaciones en la dispensación a tiempo del medicamento, ligada a problemas logísticos de comunicación entre el servicio de Farmacia y los pacientes afectados, que fueron localizados de forma indirecta desde Atención Primaria. Durante los meses analizados (que coinciden con el estado de alarma ordenado por el estado español) y gracias a esta intervención sanitaria, no se evidenciaron complicaciones hemorrágicas en los pacientes de la muestra.

Conclusión: La aplicación de la dispensación domiciliar durante la pandemia por COVID-19 fue una intervención sanitaria eficaz en pacientes con diátesis hemorrágica, al no evidenciarse episodios hemorrágicos con necesidad de atención sanitaria y una adecuada logística de reparto, cubriendo las necesidades de estos pacientes en el medio rural. Es fundamental para la optimización del manejo terapéutico de pacientes con diátesis hemorrágicas en este contexto contar con fármacos con presentaciones orales, subcutáneas o intravenosas de vida media extendida que permitan un manejo autónomo más eficaz.

Conflictos de interés: Ninguno.

Banco de Sangre y Prácticas Transfusionales

PO-036

PREVALENCIA DEL FENOTIPO D DÉBIL SEROLÓGICO EN DONANTES DEL CENTRO REGIONAL DE TRANSFUSIÓN DE TOLEDO - GUADALAJARA (CRTTG). SU CLASIFICACION Y MANEJO POR GENOTIPO RHD

Figaredo García-Mina Gloria¹, Eguía Lopez Blanca¹, De la Torre De la Paz Marina¹, Guerrero Díez Ana¹, Albiño Salazar Karen Gabriela¹, Coello de Portugal Carmen¹, Rodriguez Hidalgo Andrea¹, Pajares Herraiz Ángel Luis¹, Rodriguez Alen Agustín¹, Rollón Simón Noelia¹, Parrilla Navamuel Laura¹, Moreno Ramirez Sara¹, Daza Pozo Sonia¹, Yebra Fernandez Eva¹, Gomez Roncero Maria Isabel¹, Cartier Gomez Jorge¹, Perez Rodríguez Guillermo¹, Roman Barbero Alejandro¹, Calvete Abío Maria de la O¹, Boton Contreras Esther¹, Alonso Aldama Izaskun¹, Muñoz Gama Ana Maria¹, Muñoz Aura¹, Albizua Enriqueta¹, Cuesta Tovar Jorge¹

¹Complejo Hospitalario de Toledo

Introducción: El sistema de grupo sanguíneo Rh es el más importante después del ABO. De sus 54 antígenos el RhD es el más inmunógeno y relevante en la práctica clínica. Hasta el 1% de los tests rutinarios por métodos serológicos habituales presentan un fenotipo D débil. Estos se clasifican en 3 tipos: D débil, parcial o fenotipo DEL y su prevalencia varía según la raza y etnia. Entre la población europea caucásica los genotipos más frecuentes son los D débiles tipo 1, 2 y 3, que se manejan como RhD positivos, facilitando el mantenimiento del stock de componentes sanguíneos Rh negativos y evitando inyecciones de inmunoglobulina anti-D en el caso de embarazos. Nuestro objetivo en esta revisión es conocer la prevalencia de D débil serológico en los donantes de nuestra área desde 2014 a abril de 2021 y su clasificación genotípica.

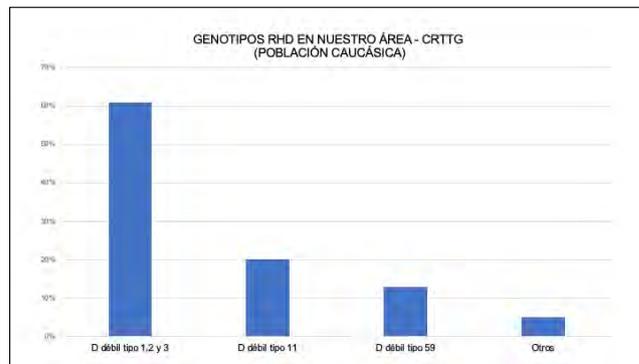


Figura 1. Genotipos RHD de donantes del CRTTG.

Material Y Métodos: Revisamos los estudios Rh/ABO realizados en el CRTTG de 2014 a abril 2021, en técnica microplaca (Galileo Neo®, Immucor). En aquellas sugestivas de Fenotipo D débil serológico se ampliaba estudio de grupo sanguíneo Rh manual (en tubo, Du y fenotipo Rh) y, en lo posible, se enviaron al Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid (CTCM) para genotipo RHD. En total se enviaron 59 donantes: 8/2014, 10/2015, 9/2016, 5/2017, 1/2018, 3/2019, 13/2020 y 10 hasta abril 2021. Para estimar la prevalencia de D débil serológico se determinó la media anual de tests serológicos D débil positivos del total de donaciones/año. Utilizamos el sistema informático eDelphyn para recoger los datos sobre donaciones y donantes. Se recogieron variables clínicas y analíticas: Edad, sexo, etnia, fenotipo RHD, genotipo RHD.

Resultados: La media anual de estudios de Rh/ABO es de 28470, con una media de 27 casos/año de RHD serológico débil (0.094%). Durante los 7 años analizados se han realizado 7,5 estudios genotípicos de RHD por año (entre 10 y 1). Del total de donantes con estudio de genotipo ($n=59$) el 67.8% eran mujeres y 32.2% hombres, con una mediana de edad de 41 años (entre 19 y 64), todos de etnia caucásica, y con una distribución de grupo ABO: O 52.5%, A 42.3%, B 5%. El fenotipo de Rh más frecuente fue el Cce (72.9%) seguido del cEe (25.4%).

Un 61% de casos (36/59) presentaron D débil tipo 1,2 y 3, seguido de D débil tipo 11 en 12/59 casos (20.4%), D débil tipo 59 en 8/59 (13.5%) y un 5.1% de otros genotipos (Figura 1).

Conclusión: En nuestra área casi el 1% de los test rutinarios resultaron fenotipo D Débil serológico, al igual que lo descrito en la literatura. Más de la mitad de los genotipos RHD estudiados fueron D débil tipo 1, 2 y 3. Estos donantes, sin riesgo de aloinmunización Anti-D, se pueden manejar de manera segura como RhD positivo, manteniendo el stock de componentes sanguíneos Rh negativos y, en el caso de pacientes y/o gestantes, no precisarán inmunoprofilaxis (con el consiguiente ahorro de dosis y minimizando los riesgos por el origen humano del mismo).

Conflictos de interés: Declaro que no tengo conflicto de intereses.

PO-037

INFECCIÓN ASOCIADA AL COVID-19: PAPEL DEL GRUPO SANGUINEO ABO. ESTUDIO POBLACIONAL

Enguita Germán Mónica¹, Leache Alegría Leire², Libroero López Julián³, Gutiérrez-Valencia Marta¹, Tamayo Rodríguez Ibai², Jericó Alba Carlos³, Gorriacho Mendivil Javier¹, García-Erce José Antonio²

¹Navarrabiomed-Complejo Hospitalario de Navarra-UPNA, Pamplona, Spain; ²Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDIS-SEC), Spain.; ³Sección de Innovación y Organización. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.

Introducción: Desde el principio de la pandemia por SARS-CoV-2 se ha descrito al grupo sanguíneo ABO como posible marcador biológico de susceptibilidad para la enfermedad. En un estudio preliminar en la primera oleada objetivamos un menor riesgo de infección del grupo O vs resto y un mayor riesgo de trombosis e ingreso en UCI en pacientes B ¹. Objetivo: revisar ese posible riesgo un año después de la pandemia en toda nuestra comunidad autónoma.

Tabla 1.

Regresión logística multivariante: Riesgo de infección COVID en población ABO conocido				
Variable	Categoría	OddsRatio	IC95	p-valor
Edad		0.99	[0.99:0.99]	< 1e-04
Sexo	Hombre	Ref		
	Mujer	1.01	[0.96:1.06]	0.7024505
Residencia	no	Ref		
	si	3.64	[3.22:4.11]	< 1e-04
N_convivientes		1.10	[1.08:1.11]	< 1e-04
Grado_dependencia	No Dependiente	Ref		
	Dependencia Moderada	1.22	[0.97:1.52]	0.0852470
	Dependencia Severa	1.53	[1.23:1.90]	0.0001476
	Gran Dependencia	1.30	[1.01:1.67]	0.0402246
	No valorado	1.17	[0.98:1.41]	0.0860671
inmigrante	no	Ref		
	si	1.48	[1.36:1.60]	< 1e-04
Demencia	no	Ref		
	si	1.16	[1.02:1.32]	0.0247180
Diabetes	no	Ref		
	si	1.01	[0.94:1.09]	0.8159116
Enfermedad_autoinmune	no	Ref		
	si	1.07	[0.97:1.18]	0.1504395
Enfermedad_coronaria	no	Ref		
	si	1.00	[0.94:1.07]	0.9368866
IRC	no	Ref		
	si	1.13	[1.04:1.22]	0.0053535
EPOC	no	Ref		
	si	1.03	[0.92:1.16]	0.5712515
Hiperlipemia	no	Ref		
	si	0.99	[0.94:1.05]	0.7973518
HTA	no	Ref		
	si	1.02	[0.95:1.08]	0.6136296
Ictus	no	Ref		
	si	1.04	[0.94:1.15]	0.4505706
Obesidad	no	Ref		
	si	1.14	[1.07:1.21]	< 1e-04
Grupo_ABO	O	Ref		
	A	1.09	[1.04:1.15]	0.0004171
	AB	1.01	[0.87:1.18]	0.8579984
	B	0.97	[0.88:1.07]	0.5694788

Pacientes y Métodos: Se han recogido los datos de todas las personas con grupo sanguíneo ABO conocido según base poblacional de la Comunidad Foral de Navarra (90.002 donantes y pacientes vivos residentes) y todos los pacientes con PCR positiva para SARS-COV2 (8187 con grupo ABO conocido). Se ha analizado la incidencia de infección, hospitalización, ingreso en UCI y muerte mediante regresión logística multivariante ajustando por posibles variables de confusión. Se ha revisado toda la epidemia y todo el último año (a partir 1º mayo, segunda oleada).

Resultados: Se observa un menor riesgo de infección del grupo 0 vs resto [OR 0,93 (IC95% 0,89-0,98)], un mayor riesgo de infección del grupo A vs resto [OR 1,09 (IC95% 1,04-1,15)] y un mayor riesgo de infección del grupo A vs el grupo 0 [OR 1,09 (IC95% 1,04-1,15)] (cuando se analizan los 4 grupos por separado). Estos resultados se mantienen seleccionando toda la población o solo a partir de la segunda oleada, e independientemente de analizar toda la infección o solo aquella detectada antes de la hospitalización). No se observa ninguna asociación entre los grupos sanguíneos y la hospitalización, ingreso en UCI o muerte. El efecto del grupo B en hospitalización y UCI que vimos en los anteriores análisis, tanto en la población total como en la población infectada (en pandemia global y solo a partir de la segunda oleada), se ha perdido en parte al actualizar los datos, según los últimos análisis. Estos resultados no varían en todas las comparaciones realizadas según población de origen, grupo de comparación, etc.

Conclusiones: En la población navarra infectada por COVID PCR positivo se confirma el papel protector del grupo O, y un mayor riesgo de infección el grupo A (un 9% más). En cambio, a partir de la segunda oleada no encontramos diferencias significativas, tras ajustar por el resto de las variables, en la hospitalización, ingreso en UCI, ni en la mortalidad.

Financiación: Ninguna para este trabajo

Conflicto de Interés: Ninguno para este trabajo. Realizado por iniciativa propia sin presión comercial.

Bibliografía

1. Zalba Marcos S, et al. Infection and thrombosis associated with COVID-19: Possible role of the ABO blood group. Med Clin (Barc). 2020;155(8):340-343. doi: 10.1016/j.medcli.2020.06.020.

PO-038

UN MÉTODO PARA LA SELECCIÓN DE DONANTES ÓPTIMOS DE PLASMA CONVALENTE EN LA COVID-19

Guillén Sarmiento Carla Andrea¹, María Pilar Anaya Aznar¹, Elena Cobos González¹, Daniela Varea Calero¹, María Yolanda Cabanillas Nuñez¹, Elena Delgado Casado², Guillermo Gervasini³, Jorge Groiss Buiza¹, Celia Luisa Crespo Nuñez¹, María Belen Moreno Risco¹, Carolina López-Santamaria Castro¹, María Soledad Casado Calderon¹, María del Rosario Rincón Ferrari¹, Nieves Alonso Escobar¹, Fernando Javier Campano Val¹, Rafael Ramos Fernandez de Soria¹, María Dolores De La Maya Retamar¹, José Manuel Vagace Valero⁴

¹Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz; ²Banco de Sangre y Tejidos de Extremadura; ³Universidad de Extremadura; ⁴Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz

Objetivo del estudio: Identificar los parámetros que nos ayuden a seleccionar los donantes de plasma convaleciente con el mayor título de anticuerpos (Ac) frente a SARS-CoV2

Material y Método: A partir de un listado de serologías IgG positivas frente al SARS-CoV2 en Extremadura, entre abril y julio del 2020 seleccionamos 409 casos (142 hombres y 267 mujeres) con edades aptas para la donación (18-65 años). Mediante entrevista telefónica y revisando los registros médicos obtuvimos los siguientes datos (edad, sexo, fecha de inicio y fin de los síntomas, fecha de contacto sospechoso (en caso de pacientes asintomáticos), gravedad de la infección en base a la siguiente escala: 1 Asintomáticos, 2 Sintomáticos que no precisaron ingreso 3 Pacientes que necesitaron ingreso hospitalario por COVID19. La detección de anticuerpos IgG se realizó mediante ELISA en un analizador DYNEX DS2 (Abbot Laboratories, Abbott Park, IL, EE. UU.) Utilizando un kit Dia. Pro COVID-19 IgG (Diapro, Milán, Italia). La cuantificación de IgG se expresa como cociente entre la densidad óptica entre la muestra (S) y el control negativo (Co) y se considera positiva

con una ratio $\geq 1,1$. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando IBM SPSS Statistics v. 22.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Junta de Extremadura.

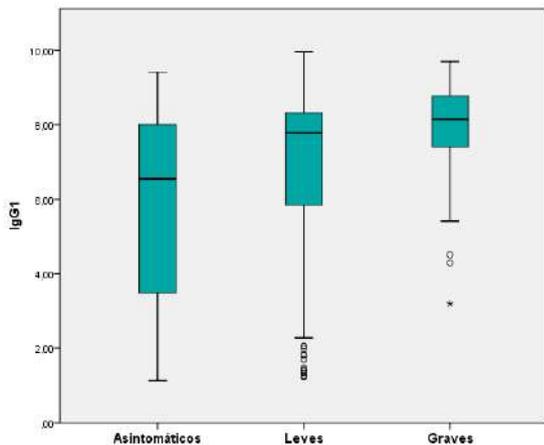


Figura 1. Distribución de los niveles de IgG según la gravedad de la enfermedad (grado 1, asintomático; grado 2, síntomas leves; grado 3, síntomas graves que precisaron ingreso hospitalario). El valor de P para la diferencia entre los tres grupos fue $<0,0001$.

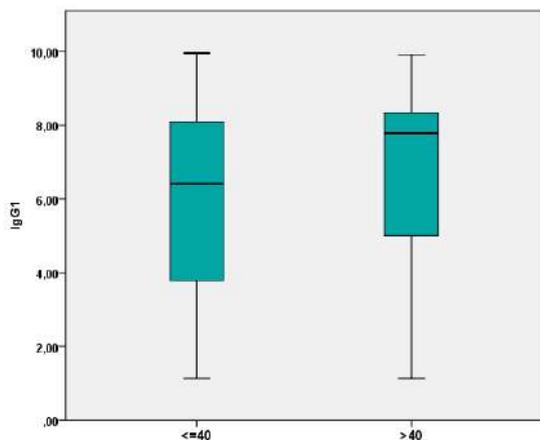


Figura 2. Distribución de los niveles de IgG según la edad. Se observó una marcada diferencia en los niveles de IgG entre individuos menores y mayores de 40 años ($p <0,00001$). Los niveles de IgG se expresan como la relación entre la densidad óptica de la muestra (S) y la del control negativo (Co).

Tabla 1. Distribución de los niveles de IgG en la población menor de 60 años. Los donantes óptimos de plasma (PDO) representa el porcentaje de individuos que muestran niveles de IgG considerados óptimos para la donación ($IgG\ S / Co \geq 6$).

IgG (S/Co)	Asintomáticos Grado 1 (n)	Leves Grado 2 (n)	Graves Grado 3 (n)	Total	Chi-cuadrado, p-value
Age ≤ 40	50	86	8	144	17,5 $p < 0,0001$
<6	33	32	0	65	
≥ 6	17	54	8	79	
PDO	34 %	62,8 %	100 %	54,8 %	
Age >40	81	156	28	265	28,5 $p < 0,0001$
<6	42 (53.1)	34(43.0)	3(3.8)	79 (100)	
≥ 6	39(20.9)	122(65.5)	25(13.4)	186 (100)	
PDO	48.1 %	78.2 %	89.3 %	70.2 %	
TOTAL	131	242	36	409	

PDO: Porcentaje de donantes óptimos

Resultados: La mediana de edad fue de 45 años (rango 18-65). La mediana de IgG fue de 7,47 (rango 1,13-9,96). La mediana de tiempo entre el diagnóstico o contacto sospechoso y la determinación de Ac fue de 43 días (rango 18-201). Del conjunto de pacientes 131 fueron asintomáticos (grado 1) 242 presentaron síntomas menores (grado 2) y 36 fueron ingresados (grado 3). El nivel de IgG (S / Co) fue diferente en los tres grupos de gravedad, de forma que los pacientes más graves mostraron niveles más altos de IgG: los niveles de IgG para los grados 1, 2 y 3 fueron, respectivamente 5,47; 7,70 y 8,38 ($p = 3,71 \cdot 10^{-12}$) (ver Figura 1). Ni el sexo ni el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas/contacto hasta la determinación de anticuerpos afectaron significativamente los niveles de IgG. Sin embargo, al analizar los niveles de IgG por diferentes rangos de edad, detectamos un punto de corte (40 años) en el que la IgG aumentó significativamente: 6,41 en menores de 40 años vs 7,79 en mayores de 40 años ($p < 0,00001$) (ver Figura 2). Ambos factores se mostraron relacionados con la tasa de IgG en el análisis multivariante de forma que la probabilidad de tener niveles más altos de IgG ($S / Co > 6$) se asoció especialmente con la gravedad [Grado 3 OR e IC 95%: 13,8 (4,0-47,6), $p = 3,1 \cdot 10^{-5}$] y, en menor medida, con tener más de 40 años [OR 1,89 (1,2-2,9) - $p < 0,005$]. En la tabla 1 se refleja el porcentaje de donantes adecuados ($S / Co > 6$) en función de la edad y gravedad, como puede observarse el mayor porcentaje se obtiene en donantes sintomáticos mayores de 40 años.

Conclusiones: Para obtener mayores tasas de IgG resulta más eficiente seleccionar los donantes mayores de 40 años que hayan presentado al menos algún síntoma. Las conclusiones de este estudio están limitadas porque no hemos podido determinar los anticuerpos neutralizantes.

Conflictos de interés: No existen conflictos de interés en la presente comunicación.

PO-039

DONACIÓN DE PLASMA HIPERINMUNE ANTI-SARS-COV-2. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Herráez-Albendea MM¹, Muñoz-Valbuena MP¹, Andújar-Troncoso GV¹, Castillo-Rosa JC², López-Riñón M³, González-Salinas AM⁴, Sanz-Lobo I⁵, Maestre-Muñiz M⁶, Madrigal-Sánchez ME⁷

¹Centro Transfusión Ciudad Real. Hospital General Universitario De Ciudad Real; ²Centro Transfusión Ciudad Real. Hospital General De Ciudad Real; ³Servicio Hematología. Hospital General De Tomelloso; ⁴Servicio Hematología. Hospital General Tomelloso; ⁵Servicio Análisis Clínicos. Hospital General Tomelloso; ⁶Servicio Medicina Interna. Hospital General Tomelloso; ⁷Centro Transfusión Ciudad Real. Hospital General Universitario Ciudad Real

Introducción: Con motivo de la emergencia sanitaria producida por la pandemia por Covid-19 se recomendó a los Centros y Servicios de Transfusión la obtención de plasma procedente de pacientes que habían pasado la infección por SARS-CoV-2 y habían desarrollado anticuerpos específicos. El plasma convaleciente o hiperinmune podría beneficiar a pacientes que desarrollan la enfermedad proporcionando inmunidad pasiva inmediata mediante transfusión. Presentamos la actividad desarrollada en nuestro centro.

Métodos: Analizar las características de las donaciones de plasma de donantes convalecientes COVID-19, así como la transfusión de estos componentes en pacientes diagnosticados de infección por SARS-CoV-2.

Resultados: Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo desde Junio de 2020 hasta Mayo de 2021 en el que se incluyeron 94 donantes de plasma convaleciente COVID-19 mediante plasmaféresis, confirmando la presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 Ig G en un 98% del total. Se aceptaron aquellos donantes en los que se confirmó la presencia de anticuerpos positivos IgG frente al SARS-CoV-2 demostrando negatividad para los virus VHB, VHC, VIH 1-2, sífilis u otra enfermedad transmisible teniendo en cuenta los antecedentes epidemiológicos mediante estudio serológico y prueba NAT. Un total de 54 pacientes, 16 mujeres y 38 varones, diagnosticados de infección SARS-CoV-2 recibieron 300-600 mL de plasma convaleciente ABO compatible, con buena tolerancia al mismo, no desarrollando eventos adversos a la transfusión. El análisis de anticuerpos se realizó en muestras de suero del donante, utilizando como método de cribado el analizador Alinity (Abbott) y Cobas 6.000 (Roche) determinando como punto de corte para positividad valores mayor o igual a 0.08 U/ml (Cobas 6.000 módulo e601) y

mayor o igual a 50 UI en Alinity. Se determinó como punto de corte de Ac contra SARS-CoV-2 en plasma valores superior o igual a 132 U/mL (Cobas 6.000). Además se tipificó el grupo ABO y Rh suministrando las unidades de plasma ABO compatibles. Todos los donantes de plasma convaliente han sido reclutados en el Registro Nacional de donantes infectados y posteriormente recuperados. En la tabla 1. se recogen las características demográficas y parámetros del plasma de los donantes incluidos en el estudio.

Conclusiones: La donación de plasma hiperinmune representa una posible opción terapéutica para pacientes diagnosticados de infección por SARS-CoV-2. Disponer de una cartera de donantes autóctonos, estudiados puede permitir en un futuro alcanzar una inmunidad específica frente a la cepa local. El altruismo y la responsabilidad de los donantes se pone de manifiesto una vez más en una situación de emergencia sanitaria como es la pandemia por Covid-19.

Conflictos de interés: Los autores declaramos no tener conflicto de intereses.

PO-040

PACIENTES COVID-19 CON ANEMIA Y SANGRADO CON REQUERIMIENTO TRANSFUSIONAL, ESTRATEGIAS PARA LA OPTIMIZACIÓN DE RECURSOS HEMOTERÁPICOS

Alcalde Mellado Patricia¹, Sánchez Llorca Paula¹, Mezquita Romero Lucía¹, Calderón Cabrera Cristina¹, Escamilla Gómez Virginia¹, Pérez Ortega Laura¹, Serrano Chacón María Dolores¹, Blázquez Goñi Cristina¹, Pérez Simón José Antonio¹, Mingot Castellano María Eva¹

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío

Introducción: La infección COVID-19 supone un reto para los centros hospitalarios al aumentar el consumo de recursos de una forma exponencial. En el caso de la transfusión, esto ha supuesto un reto, no solo por el aumento del consumo de recursos, si no por la disminución en la disponibilidad de hemocomponentes (HCP) ante la disminución de donaciones. En este estudio nos proponemos analizar el perfil de la transfusión en los pacientes COVID-19 en nuestro medio, para identificar áreas de mejora que optimicen la hemoterapia.

Método: Realizamos un estudio retrospectivo y unicéntrico de serie de casos en pacientes con COVID-19 que han precisado ingreso entre del 1 de marzo de 2020 al 28 de febrero de 2021. COVID-19 confirmada por PCR.

Tabla 1. Hemoglobina y plaquetas pre y postransfusionales.

	Pretransfusional	Pretransfusional No UCI	Pretransfusional UCI	Posttransfusional
Hemoglobin (Hb) gr/L, Median, IQR	76 (72-82)	75 (73-83)	77 (62-80)	91 (82-97)
Platelets x10⁹/L Median, IQR	28,5 (16,5-41,2)	17,5 (9,75-39)	69 (35-89)	50 (23,5-75,3)

Resultados: En el periodo analizado han ingresado en nuestro centro un total de 1993 pacientes con diagnóstico de COVID-19, han precisado transfusión 70 pacientes (3,5%). Han consumido 285 HCP (235 hematíes, 47 plaquetas, 3 unidades de plasma hiperinmune). El 64% de dichos componentes se han consumido en la UCI (184 unidades en 23 pacientes). Durante este periodo de tiempo en nuestro centro se han transfundido un total de 35.034 HCP a 5447 pacientes (6.4 unidades/paciente transfundido vs 4.1 unidades/paciente COVID-19 transfundido). La mediana de edad de los pacientes transfundidos fue de 69 años (IQR 58.8-77 años), 37% de ellos mujeres. El 91% de los sujetos presentan comorbilidades al ingreso. El 67% de los pacientes presentaban anemia previa al ingreso, motivada trastorno crónico en el 53% de los casos, ferropenia 6% y 6% déficit de fólico o vitamina B12. El perfil de la infección COVID-19 es de gravedad. (Dimero D de 2770 ng/ml, IQR, 1370-4980 ng/ml; ferritina de 802 g/l, 543-1822 g/l). 23 pacientes ingresaron en UCI (32%). La mediana de tiempo desde el ingreso hasta la transfusión fue de 13 días (IQR, 10-19,8 días). Los niveles de hemoglobina (Hb) y plaquetas pretransfusionales y postransfusionales se describen en la Tabla 1. Se han comunicado 3 reacciones transfusionales, todas ellas leves y con grado de imputabilidad 3. Se han producido

complicaciones hemorrágicas en 14 pacientes (20%), 10 de ellas grado 3 o más de la WHO (5 digestivas, 2 SNC, 2 obstétrica/ginecología, 1 ORL). En 6 de los 14 casos recibían profilaxis tromboembólica (1 terapéuticas/5 profilaxis intermedia) en el momento del sangrado. El 28% de los pacientes presentaban trombocitopenia (2 moderada y con HBPM; 2 severa y sin heparina). Mortalidad de la serie del 27%, falleciendo solo uno de ellos por hemorragia con una mediana de ingreso de 27 días (IQR, 11.5-44) y de estancia en UCI de 17 días (IQR, 13-33,5 días).

Conclusiones: Los pacientes con COVID-19 que precisan transfusión presentan criterios de gravedad de la infección y a mayoría de estas transfusiones se producen en la UCI. Más de la mitad de estos pacientes presentan anemia en el momento de ingreso y no se transfunden hasta la segunda semana del mismo. Tratar las causas de anemias sería relevante para disminuir el número de transfusiones. Las complicaciones hemorrágicas graves se relacionan con la presencia de anticoagulación y/o trombocitopenia. Definir criterios claros de transfusión de plaquetas en estas circunstancias basadas en la evidencia clínica es básico.

Declaración de conflicto. No existen conflictos de interés.

PO-041

ALOINMUNIZACIÓN ERITROCITARIA CÓMO MARCADOR DE CALIDAD TRANSFUSIONAL EN EL HOSPITAL ARNAU DE VILANOVA.LLIRIA. VALENCIA

Garcés Piquer Sonia¹, Risco Gálvez Irene¹, Tejada Chavez Christian¹, Pérez Bravo Marina¹, Cáceres Sansaloni Amparo¹, Benet Campos Carmen¹, Valero Nuñez Marta¹, Lorente Alegre Pablo¹, García Ballesteros Carlos¹, Martí de Talavera Jaime¹, Garcia Navarro Inma¹, Alonso Prieto Carmen¹, López Martínez Aurelio¹, Lancharro Anchel Aima¹, Regadera Gonzales Ana Isabel¹, Mas Ochoa Carmen¹, López Chuliá Francisca¹

¹Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

Introducción: La producción de anticuerpos frente a distintos antígenos eritrocitarios a los que se nos ha expuesto por ejemplo tras una transfusión puede suponer múltiples complicaciones clínicamente relevantes, a causa de esto es de gran importancia su prevención.

Materiales y Métodos: Se revisaron retrospectivamente todos los estudios pretransfusionales realizados entre Enero 2015 y Diciembre 2020 en nuestro centro para identificar las aloinmunizaciones. Se evaluaron todos los registros de pacientes que presentaban un EAI positivo en esos 6 años y se excluyeron del análisis pacientes con crioprecipitinas, panaglutininas, administración de gammaglobulina anti-D y aquellos pacientes con alo-anticuerpos que no presentaban antecedente de transfusión previa en nuestro centro. Se recogieron por paciente el número de transfusiones administradas previas a la aloinmunización, la especificidad y el número de alo-anticuerpos producidos, el grupo sanguíneo y Rh, sexo, el diagnóstico que ha condicionado la transfusión... Durante ese periodo se transfundieron un total de 24130 unidades y se realizaron 24.320 escrutineos de anticuerpos irregulares.

Resultados y Discusión: Finalmente se analizaron 91 pacientes aloinmunizados que cumplían los criterios descritos anteriormente, 32 de ellos fueron hombres y 57 mujeres. Se realizó una comparativa anual entre los mismos y se relacionó con la media transfusional/paciente/año. Se observó que 20 pacientes (22%) habían producido dos aloanticuerpos y en 7 pacientes se identificaron como mínimo 3 aloanticuerpos (7.7%). De estos 27 pacientes el 59.25% eran mujeres. Además el 5.4% de los pacientes aloinmunizados, 5 pacientes, ya presentaban previamente algún aloanticuerpo. Se identificaron un total de 129 alo-anticuerpos, 84 presentes en mujeres (65.1%) y 45 en hombres (34.7%). El aloanticuerpo con mayor representación, 40 veces, fue el anti-E (31%). A este le siguieron el aloanticuerpo frente a Kell (17%), evidenciado en 22 pacientes, y el Anti-jKa y anti-c ambos con idéntica presentación (9%). Al dividir los pacientes por sexos no se observaron diferencias en prevalencia. Se evidenció en cuanto a la especificidad de los aloanticuerpos que se repetía la asociación Anti-E y anti-c o Anti-E y anti-jKb/a, ambas 6 veces, que se correspondería de forma global con un 44.4% de los pacientes con dos o más aloinmunizaciones. Al desglosar la proporción anual de anticuerpos Rh y Kell desde 2016 hasta 2020, se puede ver cómo ha descendido un 10% en 6 años la aloinmunización frente al Rh; no obstante la aloinmunización por alo-anticuerpos frente al Kell se ha mantenido estable. Esto es debido a que en los últimos años para realizar una transfusión en pacientes con altos requerimientos transfusionales y en mujeres menores de 45

años se respeta fenotipo Rh y Kell siempre que sea posible. Este hecho ha condicionado un aumento paulatino de la proporción de otros aloanticuerpos, especialmente frente a Duffy y Kidd que han adquirido mayor representación.

Conclusiones: El desarrollo de estrategias que sigan contribuyendo en la disminución de la aloimmunización es vital. No sólo con el fin de evitar posteriores reacciones transfusionales en pacientes politransfundidos, sino también para prevenir fenómenos como la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN). La EHRN se ha relacionado ampliamente la presencia de anti-D, pero otros anticuerpos como el anti-E y el Anti-Kell, los más frecuentemente identificados en este estudio están incrementando su presencia en esta enfermedad por su inmunogenicidad intensa.

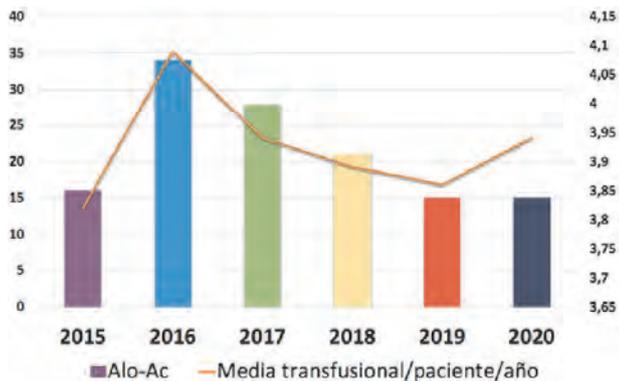


Figura 1.

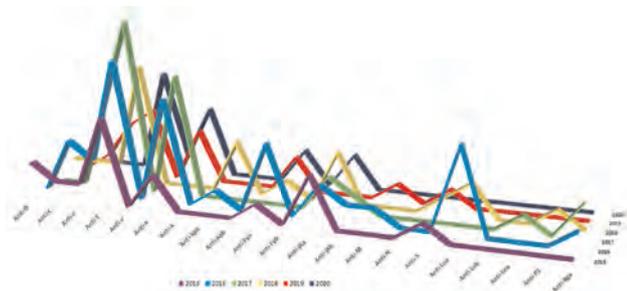


Figura 2.

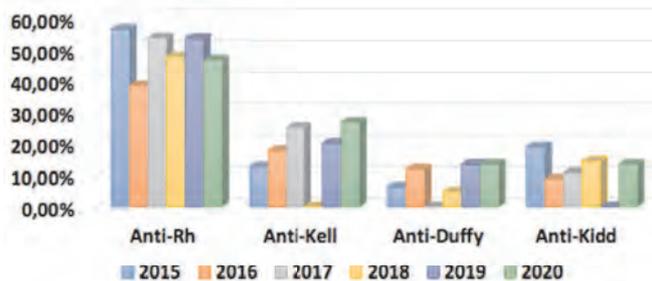


Figura 3.

PO-042

ALOIMUNIZACIÓN Y AUTOANTICUERPOS ERITROCITARIOS EN PACIENTES CON SMD Y SMD/NMPC CON DEPENDENCIA TRANSFUSIONAL

Astibia Mahillo Beatriz¹, Velázquez Kennedy Kyra¹, Jiménez Martín Ana¹, Tenorio Núñez María Concepción¹, Vallés Carboneras Ana¹, Martín Moro Fernando¹, Jiménez Chillón Carlos¹, Pérez Lamas Lucía¹, López Jiménez Francisco Javier¹, Moreno Jiménez Gemma¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: la aloimmunización eritrocitaria (AE) es una complicación frecuente del soporte transfusional crónico en pacientes con SMD y SMD/NMPC. La AE puede acompañarse del desarrollo de autoanticuerpos. Todo ello comporta dificultad en la selección de componentes sanguíneos, mayor coste en la transfusión y riesgo de reacciones hemolíticas retardadas. El 10-20% de estos pacientes asocia enfermedades autoinmunes que podrían favorecer la aloimmunización. El objetivo de este estudio es analizar la prevalencia y características de los aloanticuerpos y autoanticuerpos en pacientes con SMD y SMD/NMPC con dependencia transfusional (DT) y valorar su impacto en el rendimiento transfusional.

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico de pacientes con SMD y SMD/NMPC en seguimiento en consultas externas entre enero 2019 y marzo 2021. Se seleccionaron pacientes con DT (N=53) definida como la necesidad de trasfusión de ≥ 2 CH en 2 periodos de 8 semanas consecutivos. Las necesidades transfusionales se valoraron contabilizando el total de CH transfundidos en un periodo de 3 meses previo y posterior a la aloimmunización. La política transfusional en estos pacientes consistía en la transfusión de CH respetando fenotipo Rh/Kell desde la primera AE. Se aplicaron métodos de estadística descriptiva para realizar las comparaciones.

Resultados: La frecuencia de AE fue del 32% (17/53), con 11/17 pacientes presentando AE múltiple. En la Tabla 1 se comparan las características de los pacientes con y sin AE. Los resultados del estudio inmunohematológico vienen detallados en la Tabla 2. Se registraron 31 aloanticuerpos, el 64.5% de ellos con especificidad Rh/Kell. La mediana de CH transfundidos hasta la AE fue de 12,5, con una mediana de tiempo hasta la aloimmunización desde el inicio de la DT de 5 meses (0,5-22,6). La prevalencia de autoanticuerpos fue significativamente mayor en pacientes aloimmunizados (29.4% vs 0%, $P=0.002$), principalmente pacientes con AE múltiple. No hubo asociación entre la presencia de enfermedades autoinmunes de base y la detección de aloanticuerpos/autoanticuerpos. La AE se acompañó de un aumento del requerimiento transfusional en el 77% de pacientes analizados (10/13): 3(0-18) vs 6(0-26) ($P=0.05$) (Figura 1). No hubo diferencias en las necesidades transfusionales entre los pacientes aloimmunizados que asociaban autoanticuerpos y el resto de pacientes con AE ($P=0.6$).

Conclusiones: Se presenta una cohorte de pacientes con SMD y SMD/NMPC bajo DT en la que se analiza la AE. El sexo femenino y el diagnóstico de SMD de bajo riesgo se relacionan con una mayor AE, no así la presencia de enfermedad autoinmune previa. La presencia de autoanticuerpos se asocia a la aloimmunización en esta población. El desarrollo de aloanticuerpos se relacionó con un empeoramiento de la DT, sin clara influencia de la presencia concurrente de autoanticuerpos. Estos resultados apoyan la necesidad de implementar una estrategia preventiva de la AE respetando el fenotipo Rh/Kell desde el inicio de la dependencia transfusional en este subgrupo de pacientes.

Conflictos de interés: No se declaran conflictos de interés.

Tabla 1. Características de los pacientes con dependencia transfusional.

Variables	Aloimmunizados (n=17)	No aloimmunizados (n=36)	p
Edad al inicio de la dependencia transfusional, años			
Mediana (rango)	81(27-91)	74(58-89)	0,77
Sexo femenino, n (%)	8(47,1)	8(22,2)	0,06
Diagnóstico, n (%)			
SMD bajo riesgo	10(58,8)	12(33,3)	0,08
SMD alto riesgo (IPSS-R>3,5 puntos)	4(23,5)	17(47,2)	0,14
SMD/NMPC	2(11,8)	5(13,9)	1
Sospecha SMD sin diagnóstico medular	1(5,9)	2(5,5)	1
Enfermedad autoinmune, n (%)	3(17,6)	5(13,9)	0,5

Tabla 2. Resultados del estudio inmunohematológico.

Aloimmunización eritrocitaria, n (%)	17 (32)
Múltiple desde el inicio	8
Múltiple a lo largo del seguimiento	3
Aloimmunización frente antígenos Rh/Kell	13
Aloanticuerpos	
Total	31
Especificidad	
E	6
C	4
c	4
K	3
Jka	3
D	2
Wra	2
M	2
Jkb	1
S	1
Kpa	1
Lua	1
Cw	1
CH transfundidos hasta AE	12,5 (1-31)
Mediana (rango)	
Meses hasta AE desde dependencia transfusional	5 (0,5-22,6)
Mediana (rango)	
Autoanticuerpos en pacientes con AE, n (%)	5 (29,4)
Detección simultánea	3
Detección en periodo de 4 meses previo o posterior	2

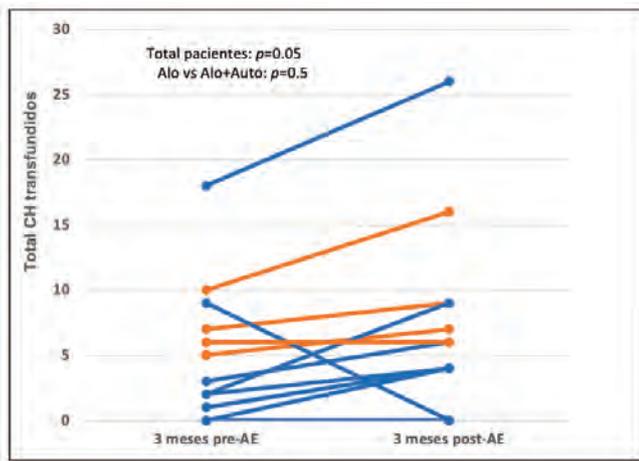


Figura 1. CH transfundidos en los 3 meses previos (pre-AE) y posteriores (post-AE) a la aloimmunización eritrocitaria. Pacientes aloimmunizados (Alo, línea azul); pacientes aloimmunizados con autoanticuerpos (Alo+Auto, línea naranja). Se excluyeron 4 pacientes para el análisis: 1 éxitus, 1 cirugía, 2 trasplante de progenitores hematopoyéticos.

PO-043

IMPLEMENTACIÓN DE UN PROTOCOLO DE TRANSFUSIÓN EXTRAHOSPITALARIA DURANTE LA PANDEMIA

Pons Verónica¹, Linares Mónica¹, Soriano Teresa², Fox Laura³, Ferraro Mariana¹, Alonso Sofia¹, Tabares Elizabeth³, Gómez David¹, Tarifa Manel¹, Rubio Dolores², Jiménez Xavier², Parra Rafael¹

¹Banc de Sang i Teixits-Hospital Vall d'Hebron; ²Hospitalización a Domicilio-Hospital Vall d'Hebron; ³Servicio de Hematología-Hospital Vall d'Hebron

Introducción: La hospitalización a domicilio (HAD) proporciona cuidados especializados manteniendo a los pacientes en su entorno familiar y disminuye el riesgo de infección nosocomial. La transfusión extrahospitalaria (TE) es una estrategia cada vez más utilizada, pero todavía minoritaria, donde la posibilidad de aparición de efectos adversos es la principal preocupación. La pandemia por SARS-CoV-2 modificó la logística de los centros hospitalarios y creó necesidades emergentes, como la demanda transfusional en pacientes con requerimientos crónicos y aislamiento domiciliario por COVID-19 o bien la protección de aquellos pacientes más vulnerables a contagios por los desplazamientos.

Material y Métodos: Durante la primera ola de la pandemia se elaboró un protocolo multidisciplinar donde se consideraban elegibles para la TE: pacientes estables, acompañados por familiares o cuidadores, con vivienda a menos de 30 minutos del hospital y sin antecedentes de reacciones adversas a la transfusión o aloanticuerpos eritrocitarios. El médico prescriptor contactaba con la HAD y el Área de Transfusión realizaba una valoración previa y el seguimiento de la hemovigilancia. El personal de enfermería de la HAD permanecía en el domicilio los treinta primeros minutos de la transfusión. Se siguieron los protocolos de aislamiento y protección recomendados por el Servicio de Preventiva en todo momento. Como valoración del proyecto piloto se han analizado todos los pacientes incluidos desde marzo de 2020 a mayo de 2021. Se estudiaron variables demográficas, antecedentes clínicos y transfusionales, motivo de la solicitud y efectos adversos.

Tabla 1.

	Características	Valores
Características de los pacientes	Sexo—n (%)	
	Hombres	7 (30,4)
	Mujeres	16 (69,6)
	Edad (años)—media (rango)	88 (57-99)
	Antecedentes Patológicos —n (%)	
	HTA	21 (91,3)
	DL	10 (43,5)
	DM	9 (39,1)
	Neuropatía	8 (34,8)
	Insuficiencia cardíaca "IC"	7 (30,4)
Neoplasia	9 (39,1)	
Demencia	6 (26,1)	
Insuficiencia renal "IR"	6 (26,1)	
Antecedentes de anemia ferropénica—n (%)	8 (34,8)	
Factores de riesgo para TACO—n (%) (> 70 años, IC, IR)		
1 factor	11 (47,)	
2 factores	7 (30,4)	
3 factores	5 (21,7)	
COVID-19—n (%)		
Infección confirmada	3 (13)	
Asintomáticos con PCR negativa	10 (43,5)	
Asintomáticos sin PCR o no consta	10 (43,5)	
Características de la transfusión	Solicitudes de TE—n (%)	
	Transfundidas en domicilio	26 (89,6)
	Transfundidas en hospital (exclusión)*	2 (6,8)
	No transfundidas**	1 (3,4)
	<small>* Por muy alto riesgo de TACO y/o antecedentes de aloanticuerpos eritrocitarios</small>	
	<small>** Por Hb pre-transfusional > 10 mg/dl</small>	
	Servicio peticionario—n (%)	
	Oncología y PADES	13 (44,8)
	Centros de convalecencia	6 (20,6)
	Residencias geriátricas	7 (24,1)
Otros	3 (23)	
Antecedentes transfusionales —n (%)		
Reacciones adversas previas	1 (3,4)	
Aloanticuerpos eritrocitarios (anti-D y anti-Jka)	2 (6,8)	
Hb basal g/dl—promedio (rangos)	7,4 (4-9,1)	
Administración diuréticos —n (%)	20 (76,9)	
Motivo petición: causa de anemia—n (%)		
Ferropénica	9 (31)	
Asociada a neoplasia	12 (41,3)	
Asociada a insuficiencia renal	3 (10,3)	
Trastornos crónicos	5 (17,2)	

Resultados: Se incluyeron 29 solicitudes de transfusión de concentrados hematíes (CH) de 23 pacientes. Dos solicitudes fueron excluidas por no cumplir los criterios de inclusión. La edad media de los pacientes fue de 88 años (rango: 57-99), siendo el 69,6% (n=16) mujeres. Los enfermos presentaban múltiples comorbilidades (39% con neoplasia) y un alto grado de dependencia en el 69,5% de los casos. En 12 pacientes (52%) se objetivaron más de dos factores de riesgo de presentar sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (TACO). Un 13% de los pacientes transfundidos eran COVID-19 positivos. El resto de las características se muestran en la Tabla 1. La hemoglobina media pre-transfusional fue de 7,4 g/dl (rango: 4-9,1). Se transfundieron 2 CH en el 88,4% de los actos transfusionales y se utilizó tratamiento diurético

asociado en el 76,9%. Desde el punto de vista de la hemovigilancia no hubo ningún incidente o reacción adversa durante el seguimiento.

Conclusiones: La implementación de un protocolo de TE durante el confinamiento de la pandemia permitió transfundir en domicilio tanto a pacientes con COVID-19 seleccionados, como a pacientes frágiles con dificultad de desplazamiento. En nuestra cohorte la mayoría de los enfermos fueron pluripatológicos con alto riesgo de TACO y de dependencia. La TE es una estrategia segura que podría consolidarse en otros ámbitos clínicos con la ayuda de los equipos multidisciplinares de la HAD.

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

PO-044

SÍNDROME HIPERHEMOLÍTICO POSTRANSFUSIONAL, UNA COMPLICACIÓN INFRECUENTE CON EVOLUCIÓN FATAL. A PROPÓSITO DE UN CASO

Bonete Román Mónica Clara¹, Tallón Ruiz Inma¹, Martínez Chinchilla Carlos¹, Jiménez Morales Sara¹, Rodríguez Fernández Alicia¹

¹Hospital Universitario Virgen Macarena

Introducción: El síndrome hiperhemolítico es una grave e inusual complicación transfusional que se presenta frecuentemente en pacientes con alteraciones hematológicas de base. Es una emergencia hematológica poco conocida en la que una rápida sospecha para instaurar un tratamiento adecuado y evitar las transfusiones puede cambiar el desenlace de los pacientes. Se caracteriza por una hemólisis postransfusional intra y extravascular de los hematíes propios del paciente, los transfundidos y reticulocitos, cuya diferencia fundamental con otras hemólisis es la presencia de reticulocitopenia y una hemoglobina postransfusional inferior a la pretransfusional.

Paciente, Material y Métodos: Presentamos el caso de un paciente con síndrome hiperhemolítico, las pruebas complementarias realizadas y el tratamiento recibido.

Resultados: Varón, 73 años diagnosticado de Leucemia linfática crónica (LLC) y anemia perniciosa con buena respuesta al tratamiento con cobalamina. En abril de 2018 se diagnostica de anemia hemolítica autoinmune (AHA) de origen mixto (Ac calientes IgG mediada y ac fríos de especificidad anti-I). Ver estudio inmunohematológico (Tabla 1).

Tabla 1.

PRUEBAS	1º episodio anemia hemolítica (abril 2018)	2º episodio de anemia hemolítica (abril 2019)
CD poliespecífico	POSITIVO +4	POSITIVO +3
CD mono-específico	IgG	POSITIVO +4
	IgM	POSITIVO +3
	C3d	POSITIVO +3
	IgA	NEGATIVO
Autocontrol en salino	POSITIVO +4 a 37°C y 25°C	NEGATIVO
	POSITIVO +3 a 4°C	
Autocontrol en albúmina	inmediato	POSITIVO +2
	37°C	POSITIVO +4
	coombs	POSITIVO +4
Panel de identificación de Anticuerpos irregulares	PANAGLUTINACIÓN HOMOGÉNEA +4 en salino, Liss/Coombs y papaina	PANAGLUTINACIÓN HOMOGÉNEA +4 en salino, Liss/Coombs y papaina
Eluido	reactivo, PANAGLUTINACIÓN HOMOGÉNEA +4	reactivo débil inespecífico repetido a la semana sin cambios
Panel de crioprecipitación	Crioaglutinina de especificidad anti-I a título 128	-

- HG: Hb 7.9g/dl, VCM 126.2, 76.530 leucocitos (72.820 linfocitos), plaquetas 177.000/mm³; Reticulocitos: 12.78%, 295.000 x103/uL
- BQ: Bbt 1.7mg/dl (Bbd 0,5); LDH normal
- Vitamina B12 y fólico normales

Se inicia tratamiento con prednisona a 1 mg/kg día con buena evolución clínica y analítica. En Abril de 2019 desarrolla una masa de partes blandas en pelvis menor, hepatoesplenomegalia con bazo de 17 cm y anemia con parámetros de hemólisis, con sospecha de progresión a síndrome de Richter:

- HG: Hb 6.7 g/dl, VCM 136.9, 205.870 leucocitos (96.700 linfocitos),

- plaquetas 94.000, reticulocitos 208,500 X103/UI, 11,21%
- BQ: BbT 2,25 mg/dl; LDH 335U/L
- Vitamina B12 y fólico normales
- CD: positivo

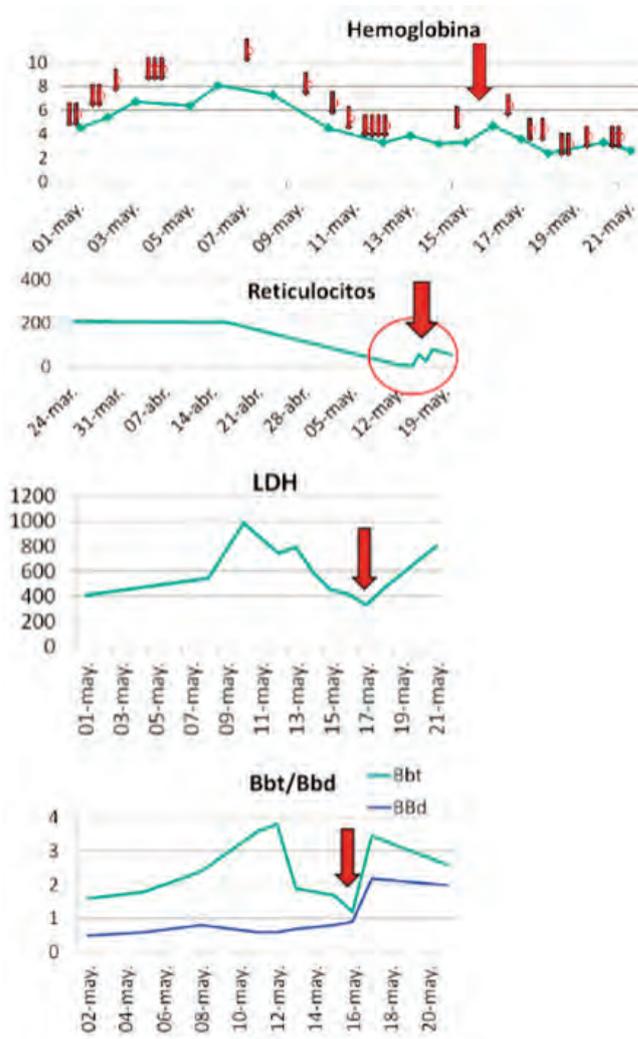


Figura 1.

Se ingresa para biopsia de la masa, diagnóstica para linfoma B difuso de células grandes (LBDCG). Durante el ingreso, inmediatamente posterior a la administración de quimioterapia (QT) tipo R-CHOP continúa con anemia severa en rango transfusional. La hemoglobina desciende paralelamente a los cambios analíticos que se desarrollan en la Figura 1 tras la transfusión de múltiples concentrados de hematíes (elevación de LDH y Bilirrubina indirecta y descenso de reticulocitos hasta reticulocitopenia). Se realiza nuevo estudio inmunohematológico con resultados sugerentes de Síndrome hiperhemolítico sin sensibilización por Alo-Anticuerpo (Tabla 1). Ante la sospecha y descartadas otras causas, se limitan las transfusiones, se instaura tratamiento con prednisona a 1.5-2 mg/kg/día e Ig a 1gr/kg x 2 días con discreta mejoría analítica. Aun así, el paciente desarrolla insuficiencia respiratoria por edema cardiogénico, lo que obliga a transfundir con alícuotas de hematíes en tres ocasiones previa premedicación. Finalmente fallece en la unidad de cuidados intensivos.

Conclusiones: El síndrome hiperhemolítico debe incluirse en el diagnóstico diferencial de los cuadros hemolíticos agudos. La presentación concomitante del linfoma en progresión y anterior AHAi dificultó la identificación de los parámetros de hemólisis. El hallazgo de reticulocitopenia y el nulo rendimiento transfusional orientó el diagnóstico de un síndrome hiperhemolítico. Se descarto la QT como causa ya que la presentación fue inmediata y concomitante. La rápida sospecha, el

diagnóstico precoz y el tratamiento urgente con corticoides, Ig y evitando las transfusiones mejoran la mortalidad y el pronóstico, sin embargo se trata de una complicación fatal en la que ni siquiera el tratamiento rápido pudo resolver el cuadro agudo de nuestro paciente.

PO-045

UN TEST DE COOMBS DIRECTO NEGATIVO NO EXCLUYE LA PRESENCIA DE UN AUTO ANTICUERPO

Kumar Seri A¹, Hinojosa Orantos C¹, Dominguez Acosta L¹, Correa Alonso Ma¹, Muñoz Diaz E²

¹Hospital De Jerez; ²Banco De Sangre Y Tejidos, Barcelona

Introducción: La presencia simultánea de un antígeno eritrocitario y del anticuerpo correspondiente sugiere la existencia de un autoanticuerpo frente a ese antígeno. En esta situación la prueba de la antiglobulina directa (coombs directo) suele ser positiva. La negatividad de esta prueba haría pensar sobre todo si se trata de un anticuerpo frente a antígenos del sistema Rh, en un antígeno parcial y en un anticuerpo específico frente al epitopo del que carece el antígeno. En las AHAI por anticuerpos calientes la especificidad de los autoanticuerpos, cuando se puede demostrar, suele ser anti Rh, anti banda 3, antiglicoforina A o desconocida. Cuando la especificidad es frente a antígenos del sistema Rh, la más frecuente es frente al antígeno e.

Caso clínico: Presentamos el caso de un paciente portador del antígeno e y con presencia de anti-e, sin que el TCD y el autocontrol fueran positivos. La secuenciación del alelo RHCE*ce no identificó ninguna mutación ni alteración molecular asociada a variantes del e parcial, lo que descartó que se tratara de un aloanticuerpo. Se trata de un varón de 80 años de raza caucásica, diagnosticado de Ca.prostático y con requerimientos transfusionales por anemia crónica multifactorial.

- Resultados de los estudios realizados:
- Grupo ABO/Rh: 0 positivo
 - Fenotipo eritrocitario extendido: C-, c+, E+, e+, Cw-, K-, k+, Kpa-, Kpb+, Jsa-, Jsb+, Fya-, Fyb+, Jka-, Jkb+, M+, N+, S-, s+.
 - Test de Coombs directo: negativo
 - Escrutinio de anticuerpos irregulares: positivo. Autocontrol: negativo.
 - Identificación de anticuerpos irregulares:
- *En fase de antiglobulina: anti-C y anti-Jka.
*En fase enzimática: anti-e.

La prueba cruzada con hemafís e+ era positiva y completamente negativa con hemafís e-. Ante la sospecha de que pudiera tratarse de un aloanticuerpo desarrollado por la existencia de un antígeno e parcial, a pesar de la infrecuencia en población caucásica, se envía la muestra a centro de referencia donde realizan los siguientes estudios:

- Genotipo eritrocitario (tecnología Bloodchip):
- *RhCc: C-, c+; RhEe: E+, e+; RhCw: Cw-; KELL Kk: K-, k+; KELL Kp: Kpa-, Kpb+; KELL Js: Jsa-, Jsb+; KIDD: Jka-, Jkb+; DUFFY: Fya-, Fyb+; MN: M+, N+; Ss: S-, s+, DIEGO: Dia-, Dib+, DOMBROCK: Doa+ Dob+; COLTON: Coa+ Cob-; LUTHERAN: Lua- Lub+.
- *Genotipo CcEe: La amplificación de secuenciación del alelo RHCE*ce no ha identificado ninguna mutación ni alteración molecular asociada a variantes e parcial.

Concluyen que la reactividad se corresponde a un autoanticuerpo de especificidad relativa anti-e.

Conclusión: Es posible la presencia de un autoanticuerpo frente a un determinado antígeno sin la necesidad de un TCD positivo.

En este caso el fenotipo del paciente E+ e+ nos permitió transfundir hemafís EE, con lo que la prueba cruzada era compatible, sin correr el riesgo de formar un anti-E, en caso que hubiera sido el paciente ee.

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

PO-046

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE UNA POBLACIÓN DE GESTANTES CON ISOINMUNIZACIÓN ERITROCITARIA Y ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Íñiguez García Rodrigo¹, Poza Santaella María¹, Zamanillo Herrero Irene¹, López Muñoz Nieves¹, Vera Guerrero Elena¹, Hidalgo Soto Marta¹, Colmenares Gil Rafael¹, Gil Manso Rodrigo¹, Gil Alos Daniel¹, García García Irene¹, Paciello Coronel María Liz¹, Montejano Ortega Laura¹, Martínez López Joaquín¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: La enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido (EHFRN) se debe al paso transplacentario de aloanticuerpos maternos IgG que reconocen antígenos eritrocitarios fetales de origen paterno y ocasionan hemólisis extravascular. En las últimas décadas, gracias a la profilaxis Rh, la incidencia de EHFRN por anti-D se ha reducido drásticamente, pero existen otros anticuerpos que pueden ser clínicamente significativos en función de su potencia (título) y su especificidad (C, c, E, e, K, Fy, Jk, MNSs). El objetivo primario es describir las características clínicas de gestantes sensibilizadas cuya descendencia padece EHFRN, así como el comportamiento serológico de los anticuerpo detectados.

Material y métodos: se seleccionaron neonatos vivos con diagnóstico de EHFRN en forma de anemia de leve a severa e hiperbilirrubinemia, de entre una población de 130 gestantes tuvieron detección positiva de anticuerpos en el escrutinio del primer y/o tercer trimestre en nuestro centro en los últimos 8 años. Se recogieron de forma retrospectiva sus antecedentes gestacionales y transfusionales, el desarrollo del embarazo, así como la especificidad y titulación de los aloanticuerpos eritrocitarios.

Tabla 1. Características clínicas y serológicas en función de la especificidad del aloanticuerpo de gestantes con neonatos vivos con EHFRN.

	Gestación previa	Abortos previos	Título 1º trimestre	Título 2º trimestre	Título 3º trimestre	Gravedad
Anti-c (n=4)	2	0	4	16	1024	Anemia grave
	1	0	4	8	1024	Anemia grave
	1	0	2	32	32	Anemia leve
	1	0	Puro	2	512	Anemia grave
Anti-D (n=10)	1	0	ND	ND	512	Anemia grave
	3	1	128	NR	4096	Anemia grave
	3	2	ND	128	512	Anemia grave
	2	0	ND	8	256	Anemia grave
	3	1	ND	128	1024	Anemia grave
	2	1	8	NR	2048	Anemia grave
	2	0	512	1024	1024	Anemia grave
	1	0	ND	4	128	Anemia grave
	2	0	ND	8	512	Anemia mod
	3	1	ND	4	256	Anemia grave
Anti-K (n=1)	1	0	64	128	256	Anemia mod
Anti-Jka (n=1)	1	0	32	128	64	Anemia mod
Compuestos (n=4)						
	1	1	512	512	512	Anemia grave
	2	1	256	256	512	Anemia grave
	2	1	2	1	64	Anemia grave
Anti-C+D + Fya	2	0	2048	16.000	16.000	Anemia grave

Mod: moderada; ND: no detectado; NR: no realizado.

Resultados: en una población de 130 gestantes sensibilizadas se detectaron 20 casos de EHFRN en neonatos vivos de gravedad variable (15.4%) que requirieron exanguinotransfusión, fototerapia triple, eritropoyetina y gammaglobulinas intravenosas en mayor o menor medida. Todas las gestantes tenían una mediana de embarazos previos de 2 (1-3) y 9 de ellas (45%) tenían uno o más abortos previos. En 4 de las madres (20%) se habían detectado aloanticuerpos con especificidad anti-c, en progresivo ascenso a lo largo del embarazo hasta superar el título crítico (32) al final del mismo, requiriendo de transfusión intrauterina (TIU) en 1 caso. Por otro lado, en 10 gestantes (50%) se habían detectado anticuerpos anti-D con un título superior a 128 en el tercer trimestre en todos los casos, con resultado de anemia severa fetal. 8 de las 10 gestantes habían necesitado TIU, con una mediana de 3 procedimientos por gestante (1-4). A su vez, se detectó 1 solo caso (5%) de gravedad moderada, con especificidad anti-Kell en una gestante con título de 256 en el tercer trimestre. Por otro lado, también se detectó 1 caso (5%) de gravedad moderada con especificidad anti-Jka y título progresivo de 128. Por último, se detectaron 4 casos (20%) con dos o más anticuerpos, siendo las especificidades más frecuentes anti-c, anti-C, anti-E y anti-D, con titulaciones finales por encima de 64 y necesidad de TIU en todos ellos, mediana de 4 (2-5).

Conclusiones: es importante realizar escrutinio de anticuerpos irregulares en el primer trimestre y en el tercer trimestre del embarazo, especialmente en casos de embarazos, abortos o antecedentes transfusionales previos, sobre todo si se detectan anticuerpos con especificidad anti-D, anti-c, anti-K, anti-Jk o compuestos. El tercer trimestre es el periodo en el que se alcanzan las titulaciones más altas de anticuerpos.

Conflictos de interés: Los autores no declaran conflicto de intereses.

PO-047

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO EN GESTANTES CON ANTICUERPOS FRÍOS

Zamanillo Herreros Irene¹, Poza Santaella María¹, Íñiguez García Rodrigo¹, Vera Guerrero Elena¹, Hidalgo Soto Marta¹, Lopez Muñoz María de las Nieves¹, Gil Alos Daniel¹, Gil Manso Rodrigo¹, Colmenares Gil Rafael¹, Montejano Ortega Laura¹, Martínez-Lopez Joaquín¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: La enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) se produce por el paso de anticuerpos maternos de tipo IgG a través de la barrera placentaria. Los anticuerpos fríos no suelen ser clínicamente significativos, ya que no dan lugar a hemólisis a la temperatura corporal. Sin embargo, en algunos casos pueden ser de tipo IgG y activos a 37°C y se han descrito cuadros graves de EHRN relacionados con estos anticuerpos.

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico de las complicaciones obstétricas de 38 gestantes con inmunización por anticuerpos fríos durante el escrutinio del primer trimestre. Para el análisis estadístico se utilizó SPSS IBM® (v25.0). La comparación entre grupos se realizó mediante el test chi cuadrado y el análisis multivariante mediante regresión logística binaria.

Resultados: La mediana de edad al parto fue de 33 años (RQ=6). La mayoría de las mujeres presentaban antecedentes obstétricos: 33 (87%) habían tenido algún embarazo, 17 (45%) más de un embarazo y 16 (42%) abortos previos. 3 mujeres (8%) presentaron antecedentes transfusionales. Hubo 5 mujeres en las que no se identificó ningún antecedente obstétrico ni transfusional que justificara la sensibilización previa. Los anticuerpos fríos identificados fueron anti-M (16; 42.1%), anti-S (1; 2,6%) anti-Lewis (19; 50%) y anti-I (2; 5,3%). Se realizó seriación del título de anticuerpos únicamente en 23 pacientes. De ellas, 4 (10,5%) presentaron un título crítico (1/32) y en 2 se evidenció aumento del título de anticuerpo significativo (más de dos diluciones) durante el embarazo. En cuanto a los resultados obstétricos, 3 (7,9%) pacientes sufrieron un aborto, en 10 (26,3%) fue necesaria una inducción al parto y en 13 (34,2%) se finalizó el embarazo mediante cesárea. 7 pacientes presentaron complicaciones obstétricas no relacionadas con la sensibilización. En la cohorte hubo un único caso de EHRN producido por un anti-M. Se detectó la sensibilización durante el escrutinio del primer trimestre en una gestante con un embarazo previo sin complicaciones. Durante el seguimiento se demostró el aumento de título de 1/16 en el primer trimestre a 1/128 en el tercer trimestre. Se realizaron 3 transfusiones intraútero por anemia fetal. Al nacimiento se confirmó el fenotipo M+ del recién nacido, que requirió tratamiento con EPO, fototerapia y 2 transfusiones de hematíes. Posteriormente continuó seguimiento en consultas sin secuelas.

Conclusiones: A pesar de su baja frecuencia, existen casos de EHRN por anticuerpos fríos que pueden pasar desapercibidos siguiendo los métodos de cribado tradicionales. Puede ser útil la determinación del rango térmico y la determinación del componente IgG para seleccionar los casos de mayor riesgo.

PO-048

GESTANTES SENSIBILIZADAS CON ANTICUERPOS FRENTE A ANTÍGENOS NO RHESUS D. VALOR DE LA SUMA DE ANTICUERPOS ANTIERITROCITARIOS

Poza Santaella María¹, García García Irene¹, Íñiguez García Rodrigo¹, Zamanillo Herrero Irene¹, Gil Alós Daniel¹, Colmenares Gil Rafael¹, Gil Manso Rodrigo¹, Hidalgo Soto Marta¹, Vera Guerrero Elena¹, López Muñoz Nieves¹, Joaquín Martínez-López¹, Montejano Ortega Laura¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: La sensibilización por el antígeno Rhesus D (RhD) es la más conocida por su potencial gravedad, aunque gracias a la profilaxis rutinaria con anti-D, se ha reducido significativamente su incidencia. Sin embargo, la información acerca del resto de anticuerpos no es tan extensa y está basada en su mayoría en estudios descriptivos y series de casos. No se han publicado estudios que comparen los resultados de las gestantes sensibilizadas con uno o más anticuerpos no RhD.

Material y métodos: Se trata de un estudio observacional retrospectivo de las gestantes sensibilizadas frente a antígenos no RhD con seguimiento en el Hospital 12 de Octubre desde el 2007 hasta el 2020. Se recogió información de los datos demográficos, los anticuerpos de-

tectados, el curso de la gestación, el parto y los recién nacidos. Además, se compararon los antecedentes obstétricos y transfusionales, así como los resultados de las embarazadas sensibilizadas con un solo anticuerpo frente a las que presentaban dos o más. Para el análisis de los resultados estadísticos se empleó el programa SPSS®, versión 21. Se utilizaron los test estadísticos exacto de Fisher, t de Student o U de Mann-Whitney según la categoría y distribución de las variables.

Tabla 1.

	Anticuerpo único	Varios anticuerpos	Odds ratio	P	
Edad (media años ± DE)	32,9 ± 6,5	34,9 ± 4,9	*	0,342	
Mediana de embarazos previos (rango)	1 (0 - 7)	2 (1 - 5)	*	0,012	
Mediana de abortos previos (rango)	0 (0 - 3)	1,00 (0 - 3)	*	0,113	
Antecedentes transfusionales (%)	11,2	45,4	6,58 (1,67 - 25,57)	0,003	
Grupo ABO (%)	O	43,7	45,5	*	0,820
	A	36,5	45,5		
	B	16,7	9,0		
	AB	3,1	0		
Rh D negativo (%)	12,5	9,1	0,70 (0,08 - 5,97)	1,000	
Transfusión intrauterina (%)	1,5	10	7,56 (0,43 - 131,62)	0,239	
Aborto (%)	5,7	0	*	1,000	
Inducción al parto (%)	39,2	63,6	2,32 (0,61 - 8,90)	0,192	
Parto pretérmino (%)	13,9	42,8	4,65 (0,79 - 27,30)	0,106	
Cesárea (%)	30,1	60,0	3,48 (0,90 - 13,41)	0,078	
Enfermedad hemolítica del recién nacido (%)	6,0	20,0	3,90 (0,65 - 23,45)	0,163	
Título ≥ 16 (%)	23	63,6	5,94 (1,14 - 31,00)	0,031	
Coombs + en recién nacido	30,9	88,9	17,91 (2,10 - 152,42)	0,001	

Resultados: Se analizaron 106 gestantes con presencia de aloanticuerpos no dirigidos frente al antígeno RhD. La media de edad de las mujeres era de 33,2 ± 6,3 años, la mediana de embarazos previos de 2 (rango 0-7) y el 40,2% de las gestantes tenían antecedentes de abortos. 5 embarazos finalizaron en aborto, 62 en parto eutócico, 31 en cesárea y de 8 embarazos no se disponía de datos. Los anticuerpos detectados con mayor frecuencia fueron el anti-E y anti-Lea (18,5%), seguidos del anti-M (13,8%), anti-c y anti-K (13,0%). El resto de anticuerpos se observaron en una frecuencia <10%. 11 (10,5%) gestantes tenían la presencia de dos o más anticuerpos, siendo el anti-K y el anti-c los anticuerpos hallados más frecuentes en asociación. 30 (28,3%) gestantes alcanzaron el título crítico de anticuerpo (≥16). En el análisis univariante se objetivó que el número de embarazos previos y los antecedentes transfusionales eran predictores de tener más de un anticuerpo. Además, se observó que las gestantes con más de un anticuerpo presentaban mucho más riesgo de alcanzar el título crítico de anticuerpo y que los recién nacidos de estas gestantes tenían más riesgo de presentar Coombs positivo al nacimiento. También se observó una tendencia a que las gestantes con más de un anticuerpo presentaran más riesgo de parto pretérmino, cesárea y enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN), probablemente no alcanzada la significación estadística por el bajo número de eventos reportados. [Tabla 1].

Conclusiones: Este estudio sugiere que los antecedentes transfusionales y el número de embarazos no solo son predictores de aloinmunización, sino también de la suma de aloanticuerpos, resultados congruentes con lo publicado hasta el momento. Es necesario comprobar en cohortes más extensas la tendencia observada en este estudio y que sugiere mayor incidencia de parto pretérmino, cesárea y EHRN en los embarazos de gestantes con presencia de más de un anticuerpo.

PO-049

ALOINMUNIZACIÓN POR ANTI-C+D, MANEJO DURANTE LA GESTACIÓN Y BASE GENÉTICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Gómez Serrano L¹, Kerguelen Fuentes A¹, Viejo Llorente A¹, Martín de Bustamante González-Iglesias JM¹, Mendoza Martínez A¹, Jiménez Yuste VM¹

¹Hospital Universitario La Paz

Introducción: La aloinmunización por anti-D es la causa más frecuente de EHRN grave, requiriendo de un manejo multidisciplinar por inmunohematólogos, obstetras y pediatras. Entre los factores de riesgo de aloinmunización, la predisposición genética asociada a determinados alelos HLA es el menos estudiado.

Métodos: Revisión bibliográfica

Caso clínico: Gestante de 38 años, A negativo, con historia de infertilidad y aloinmunización de alto riesgo por anti-D, anti-C, anti-Leb y autoanticuerpo detectados en gestaciones previas, con antecedente de 5 transfusiones intrauterinas (TIU) por anemia fetal grave en 2ª gestación. Se realizó estudio de zigosidad a la pareja resultando heterocigoto para el gen RHD. En septiembre de 2020 inicia seguimiento en nuestras consultas por nueva gestación. En la semana 8 se realiza determinación de aloanticuerpos, con título de anti-D/C de 8192/128, por lo que dado antecedentes se inician recambios plasmáticos totales (RPT) asociados a tratamiento inmunomodulador con inmunoglobulinas (Tabla 1).

Tabla 1. Evolución del título de anti D/C tras RPT.

Nº de ciclos (3 sesiones x ciclo)	Fecha	Semanas de gestación	Título D/C antes	Título D/C después
Ciclo 1	29/10/20 al 27/11/20	8 - 12	8192/128	2048/16
Ciclo 2	14/12/20 al 18/12/20	15 - 16	4096/64	2048/16
Ciclo 3	04/01/21 al 08/01/21	18 - 19	4096/64	2048/32

Tabla 2. Resumen TIU.

Nº de TIU	Semana de gestación	Hcto previo (%)	Hb (g/L) previa	Volumen infundido (ml)	Hb (g/L) bolsa	Hcto bolsa (%)	Título D/C previo
1	19	9.2	2.8	18	75	22.5	2048/32
2	20	7.3	2.5	25	72	22.5	2048/32
3	21+6	22.6	7.4	20	73.1	23.1	16384/512
4	24	17.7	5.8	40	74	22.4	16384/256
5	27	16.5	5.6	60	57.5	18.6	16384/256
6	30	25.6	8.8	50	75.4	23.3	16384/512
7	32	28.8	10	50	75.7	23.7	16384/256

Se estudia gen RHD fetal en sangre materna, resultando positivo en feto masculino. Así mismo se envía muestra para tipaje de HLA materno, siendo portadora de los alelos HLA-DRB1*15 y HLA-DRB1*03. En la semana 19 de gestación, a pesar de tratamiento, se objetiva alteración del pico sistólico de la arteria cerebral media (PSV- ACM) > 1.5 MoM, procediéndose a TIU urgente, requiriendo un total de 7 procedimientos (Tabla 2). En la semana 34 se finaliza gestación por feto término y riesgo de pérdida de bienestar fetal. Al nacimiento presenta Hb de 9.5 g/L y BT de 2.5 mg/dL, requiriendo transfusión de 1 concentrado de hemáties y tratamiento posterior con 3 dosis de Darbopoetina alfa 10 mcg con evolución favorable.

Conclusiones: La aloinmunización por anti-D es la causa más frecuente de EHRN grave. Entre los factores de riesgo más conocidos de aloinmunización se encuentran transfusiones múltiples, trasplante, embarazo y procedimientos obstétricos. Entre otras causas menos conocidas se encuentra la asociación con determinados alelos HLA, en concreto los alelos de clase II HLA-DRB1*15 y HLA-DQB1*03, que se han asociado a aloinmunización múltiple, especialmente por anti-C+D, como presentaba la paciente. La presencia de estos alelos derivaría en una mayor capacidad de presentación antigénica de los péptidos de los sistemas sanguíneos a los linfocitos Th, traduciendo en un mayor riesgo de desarrollo de anticuerpos. El conocimiento de dichos alelos podría ser útil en el manejo transfusional y obstétrico de estas pacientes (transfusión con concentrado de hemáties fenotipados, titulación de anticuerpos y control ecográfico más intensivo), siendo necesarios estudios al respecto. En nuestro hospital, siendo centro de referencia y

habiéndose atendido durante los últimos 20 años a 1392 gestantes aloinmunizadas, se ha descrito por primera vez con este caso el riesgo genético de aloinmunización grave en una gestante. En cuanto al manejo de la EHRN durante la gestación, depende de la información obtenida mediante la determinación del título de anticuerpos materno, ecografía fetal (signos precoces de hidrops y PSV- ACM). Se han descrito actuaciones tanto "preventivas", como el RPT orientado a la disminución de anticuerpos maternos capaces de atravesar la barrera placentaria, como terapéuticas, destacando la TIU en los casos de anemia fetal grave y la exanguinotransfusión en aquellos recién nacidos con datos de hemólisis grave.

Declaración de conflicto de intereses: Ninguno de los autores declara tener conflicto de intereses.

PO-050

INCIDENCIA Y MANEJO DE LA TROMBOCITOPENIA FETAL Y NEONATAL ALOINMUNE EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA

Tabares Elizabeth¹, Pons Veronica², Sánchez Angela², Ferraro Mariana², Linares Monica², Alonso Sofia², Camba Fátima³, Sánchez M Ángeles⁴, Higuera M Teresa⁴, Canals Carme⁵, Muñoz Eduardo⁵, Parra Rafael²

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario Vall d'Hebrón; ²Área de Transfusión, Banc de Sang i Teixits; ³Unidad de Cuidados Intensivos Neonatología Hospital Universitario Vall d'Hebrón; ⁴Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Vall d'Hebrón; ⁵Laboratorio de Inmunohematología, Banc de Sang i Teixits

Introducción: La trombocitopenia fetal y neonatal aloinmune (TFNA) es una patología poco frecuente pero potencialmente letal por sus complicaciones hemorrágicas, en especial por el sangrado cerebral intraútero. Es la principal causa de trombopenia grave en neonatos sanos a término y se produce por la aloinmunización de la madre frente a antígenos plaquetarios (HPA) del feto de herencia paterna. En la raza caucásica, más del 80% de los casos tienen especificidad HPA-1a. El diagnóstico precoz puede permitir administrar un tratamiento eficaz basado en la transfusión de plaquetas de fenotipo HPA compatible o inmunoglobulinas endovenosas, evitando así complicaciones hemorrágicas mayores.

Tabla 1.

Características	Variables	Valor
Mujeres embarazadas *13 pacientes y 14 episodios	Edad (años)-media (rango)	37 (33-44)
	Antecedentes de TFNA -- n (%)	3 (23%)
	Tipo de parto --n(%)	7 (50)
	Cesárea urgente Cesárea electiva Parto vaginal <small>*4/5 partos vaginales corresponden a mortinatos</small>	2 (14,3) 5 (35,7)
Episodio de TFNA	Motivo de petición del estudio-- n (%)	6 (42,9)
	Trombocitopenia postnatal Sangrado neonatal Antecedentes previos TFNA	4 (28,6) 3 (21,4)
	Estudio de laboratorio	5 (35,7)
	Anti-HPA-1a Anti-HPA-2b Anti-HPA-5b Anti-HPA-4b <small>*1n paciente tiene dos anticuerpos</small>	3 (21,4) 6 (42,9) 1 (7,1)
	Tratamiento antenatal--n (%) (Inmunoglobulinas +/- glucocorticoides)	2 (14,2%)
	Plaquetas (x 10 ⁹ /L)-- media (rango) <small>*Primera determinación al nacer</small>	60 (5,4-124)
	Día postnatal con nadir de plaquetas--media (rango)	2 (1-4)
	Tratamiento post-natal--n (%)	5 (35,7)
	Transfusión plaquetar pool Transfusión plaquetas dirigidas Inmunoglobulinas +/- glucocorticoides	3 (60) 2 (40) 3 (60)
	Días hasta plaquetas > 100 x 10 ⁹ /L --media (rango)	6 (1-12)
Neonatos	Semanas de gestación--media (rango)	36 (21-40)
	Pretérmino (<37 SG)-- n(%)	7 (50%)
	Sexo-- n(%)	9 (64,2%)
	Masculino Femenino	5 (35,7)
	Mortalidad--n (%)	10 (71,4%)
	Recién nacidos vivos Mortinatos* <small>* Hemorragias: 3 en SNC y 1 intestinal</small>	4 (28,5)
Peso (gramos)--media (rango)	Recién nacidos vivos	2708 (1310-3415)
	Mortinatos	2035 (270-2720)

Material y métodos: El objetivo de este estudio fue analizar las características de los casos de TFNA en un hospital de tercer nivel con más de 3000 partos anuales. Se realizó un estudio retrospectivo de todos los diagnósticos de TFNA en el periodo comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2020. Se registraron las características demográficas de los neonatos y sus madres, la caracterización de los aloanticuerpos, el manejo antenatal y postnatal y la evolución.

Resultados: De los 74 estudios solicitados por sospecha de TFNA, 14 de ellos (18,9%) resultaron positivos. El motivo más frecuente de la petición fue la presencia de trombopenia neonatal en el 42,9% de los casos. La cifra media de plaquetas al nacer fue de $60 \times 10^9/L$ (rango 5,4-124), con un nadir en el segundo día postnatal (1-4). El estudio de laboratorio mostró la presencia de Ac anti-HPA 5b en el 42,9% (n=6) y Ac anti-HPA1a en un 35,7% (n=5). El resto de características se muestran en la tabla. Sólo tres pacientes (23%) tenían antecedentes de esta patología en un embarazo previo y dos de ellas requirieron tratamiento antenatal con inmunoglobulinas y corticoides. En cuanto a los neonatos, la edad media gestacional fue de 36 semanas (21-40), requiriendo en un 50% (n=7) cesárea urgente por pérdida del bienestar fetal. Cinco recién nacidos (38,4%) recibieron tratamiento postnatal con transfusión de plaquetas o inmunoglobulinas. El promedio de plaquetas al inicio del tratamiento fue de $30,7 \times 10^9/L$ (5,6-58) y la recuperación de las cifras por encima de $100 \times 10^9/L$ se observó de promedio al sexto día. La estancia media en las unidades neonatales fue de 12 días (4-34). En 4 pacientes (28,5%) se realizó el diagnóstico antenatal, tres por presencia de hemorragia grave del sistema nervioso central y uno por agenesia renal bilateral y hemorragia intestinal. En todos ellos se optó por la interrupción legal del embarazo y el parto vaginal.

Conclusiones: En nuestra cohorte, la incidencia de la TFNA es similar a reportada previamente en la literatura. A pesar de que la presencia de Ac anti HPA1a suele ser la más frecuente, en nuestro estudio la proporción de casos con Ac anti HPA5b es superior. La mortalidad de esta entidad es elevada, estando asociado en la mayoría de los casos a la presencia de sangrado del sistema nervioso central.

PO-051

ABSTRACT WITHDRAWN

PO-052

IMPACTO DE LAS NUEVAS TERAPIAS PARA EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA EN LA MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS PREVIO A TRASPLANTE AUTÓLOGO: PAPEL DE BRENTUXIMAB Y BENDAMUSTINA

Pérez-Lamas L¹, Velázquez-Kennedy K¹, Jiménez-Chillón C¹, Astibia-Mahillo B¹, Tenorio Nuñez MC¹, Jimenez-Martin A¹, Vallés-Carboneras A¹, Loópez-Fuentes P¹, López-Jimenez FJ¹, Moreno-Jiménez G¹

¹Hospital Universitario Ramon y Cajal

Objetivos: Desde el establecimiento de la sangre periférica (SP) como fuente preferida para la obtención de progenitores hematopoyéticos (PH) se han estudiado diversos factores como predictores de mala movilización. Algunas terapias como la fludarabina, el melfalán o la lenalidomida, son factores con impacto negativo demostrado. Recientemente han surgido tratamientos novedosos, como el brentuximab en la Enfermedad de Hodgkin (EH) y el Linfoma No Hodgkin-T (LNH-T) y la bendamustina el Linfoma No Hodgkin-B (LNH-B), cuya influencia en la movilización aún no ha sido bien establecida. El objetivo de este estudio es determinar el papel de estos dos tratamientos en la recogida de PH de SP previo al trasplante autólogo.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo unicéntrico de las movilizaciones previo a trasplante autólogo de los pacientes con diagnóstico de EH, LNH-T y LNH-B entre agosto/2018 y marzo/2021. El esquema de movilización empleado se estableció en base al protocolo del centro, comenzado con G-CSF 5µg/Kg/12h +/- quimioterapia, con plerixafor anticipado en función del recuento de CD34/µL en SP en el día +4. Si recuento <2 CD34+/µL se consideraba fallo de movilización. La dosis celular objetivo de CD34 fue $2 \times 10^6/Kg$ de peso del paciente. La colecta se llevó a cabo mediante separador Spectra Optia®. El conteo de CD34+ pre-aféresis y de producto se realizó mediante plataforma única. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS® v.25.

Resultados: Se analizaron datos de un total de 78 pacientes. Las ca-

racterísticas en cuanto a variables demográficas y factores de mala movilización se reflejan en la tabla1. En el grupo de brentuximab no se encontraron diferencias en cuanto a necesidad de plerixafor, recuento de CD34/µL en SP en el día +4 o preaféresis, número de volemias procesadas, número de procedimientos, dosis de CD34/Kg obtenidas en producto, ni fallos de movilización. En el grupo de tratamiento con bendamustina se encontró un mayor porcentaje de pacientes que había recibido ≥3 líneas de tratamiento. Se observan peores resultados en el grupo de bendamustina para todos los parámetros relacionados con la movilización a excepción de número de procedimientos, sin alcanzar la significación estadística para ninguno de ellos. En el análisis univariante la bendamustina muestra un riesgo superior de fallos de movilización, cuya significación estadística no se mantiene en el análisis multivariante, es posible que por el tamaño de la muestra.

Conclusión: Nuestros resultados sugieren que el brentuximab no es un factor de mala movilización, permitiendo obtenciones de progenitores hematopoyéticos óptimas para la realización de trasplante autólogo en este subgrupo de pacientes. Los datos de nuestra serie apoyan la sospecha de que el tratamiento con bendamustina puede aumentar la tasa de fallos de movilización en pacientes con LNH-B. Estudios con una muestra mayor de pacientes y más homogénea en cuanto a líneas de tratamiento son necesarios para esclarecer si la bendamustina es un factor de riesgo independiente en la recogida de PH en SP previo a trasplante autólogo.

Tabla 1. Características demográficas de los grupos a estudio.

	EH/LNH-T sin Brentuximab	EH/LNH-T Brentuximab	p-valor	LNH-B sin Bendamustina	LNH-B-Bendamustina	p-valor
n	14	13		42	9	
Edad; mediana (rango)	41(19-69)	36(18-60)	0,547	56(30-70)	56(37-70)	0,861
Sexo, n (%)	♂8(57,1) ♀6(42,9)	♂10(76,9) ♀3(23,1)	0,42	♂17(51,5) ♀16(48,5)	♂5(55,6) ♀4(44,4)	1
Líneas de tto; n (%)	1 4(28,6) 2 7(50) 3 3(21,4)	2(15,4) 8(61,5) 3(23,1)	0,706	11(33,3) 20(87,0) 2(6,1)	0 3(13) 6(66,7)	0,000*
Factores predictores conocidos de mala movilización						
Edad ≥60; n (%)	1(7,1)	0	1	12(36,4)	9(44,4)	0,711
Infiltración MO; n (%)	0	0		2(6,1)	0	1
≥3 líneas de tto; n (%)	3(21,4)	3(23,1)	1	2(6,1)	6(66,7)	0,000*
Purinas; n (%)	0	0		0	0	
Melfalan; n (%)	0	0		0	0	
Lenalidomida; n (%)	1(7,1)	0	1	1(3)	1(11,1)	0,387
Radioterapia; n (%)	1(7,1)	4(30,8)	0,165	2(6,1)	2(22,2)	0,196
Esquema inicial de movilización						
G-CSF	11(78,6)	12(92,3)		26(78,8)	6(66,7)	
G-CSF+quimioterapia	3(21,4)	1(7,7)	0,596	7(21,2)	3(33,3)	0,660

Tabla 2. Parámetros relacionados con la movilización de los grupos a estudio.

	EH/LNH-T sin Brentuximab	EH/LNH-T Brentuximab	p-valor	LNH-B sin Bendamustina	LNH-B-Bendamustina	p-valor
CD34+/ul. SP día+4; media (rango)	29,86(3,12-75,88)	48,33(4,3-140,6)	0,224	27,02(0,00-49,42)	12,25(1,63-33,29)	0,474
Necesidad de Plerixafor; n (%)	4(28,6)	3 (23,1)	1	12(36,4)	4(44,4)	0,711
CD34+/ul. SP preaféresis; media (rango)	54,25(1,28-325,68)	47,55(0,41-140,6)	0,792	39,44(1,47-171,82)	17,98(0,00-37,05)	0,272
Nº procedimientos; media (rango)	1,07(1-2)	1,08(1-2)	0,977	1,25(0-3)	1,11(1-2)	0,303
Volemias procesadas; media (rango)	3,71(1,5-6,5)	3,38(2-6)	0,536	4,02(2-11)	4,8(3-8)	0,593
CD34 producto; media (rango)	3,55(1,90-7,76)	4,07(2,17-7,39)	0,576	3,19(1,9-4,6)	2,67(2,29-2,99)	0,908
Fallo de movilización; n (%)	1(7,1)	1(7,7)	1	2(6,1)	3(33,3)	0,057

Tabla 3. Análisis univariante y multivariante de los posibles factores relacionados con mala movilización.

Fallo de movilización en LNH-B	Univariante OR (IC 95%)	p-valor	Multivariante OR (IC 95%)	p-valor
Bendamustina	7,75 (1,05-56,70)	0,044*	6,06 (0,72-50,82)	0,097
≥3 líneas de tto	3,4 (0,47-25,23)	0,223		
Edad ≥60	1,09 (0,16-7,30)	0,92		
Sexo (masculino)	0,237 (0,02-2,32)	0,216		
Radioterapia	11,66 (1,185-11,89)	0,035*	8,45 (0,706-101,28)	0,092

PO-053

ANÁLISIS DE VARIABLES RELACIONADAS CON LA COLECTA Y CON LA RESPUESTA CLÍNICA DE PACIENTES CON ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR SOMETIDOS A FOTOAFÉRESIS EXTRACORPÓREA

Aroca Valverde C¹, Plaza López EM¹, Martínez Pérez I¹, López-Godino O¹, Sola Soto M¹, Pérez Pérez E¹, Soler García MH¹, Vicente García V¹, Heras Fernando I¹, Lozano Almela ML¹

¹Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación

Introducción: La fotoaféresis extracorpórea (FEC) es un tratamiento inmunomodulador efectivo para la Enfermedad Injerto Contra Receptor (EICR) aguda (EICRa) y crónica (EICRc), pero se desconoce la relación entre las variables biológicas del producto y la influencia de estas en la respuesta terapéutica. El objetivo principal fue analizar si el tipo de EICR tiene impacto en las características de los productos celulares, y si variables clínico-biológicas intervienen en las respuestas terapéuticas.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de 35 pacientes adultos con EICR (EICRa, n=13; EICRc, n= 22) sometidos a FEC off line entre 2012 y 2020 en un solo centro. Se analizó en los tres primeros meses de tratamiento la celularidad en sangre periférica (SP), en el producto de aféresis (357 procesos), y su relación con variables y respuestas clínicas. El análisis estadístico se realizó mediante SPSS.

Resultados: La mediana de procesos realizados a los 3 meses fue de 10 (EICRc 9.5; EICRa 10). Hubo una fuerte correlación entre los recuentos de leucocitos y células mononucleadas (CMN) en SP y el rendimiento celular en el producto de leucoaféresis (Figura 1).

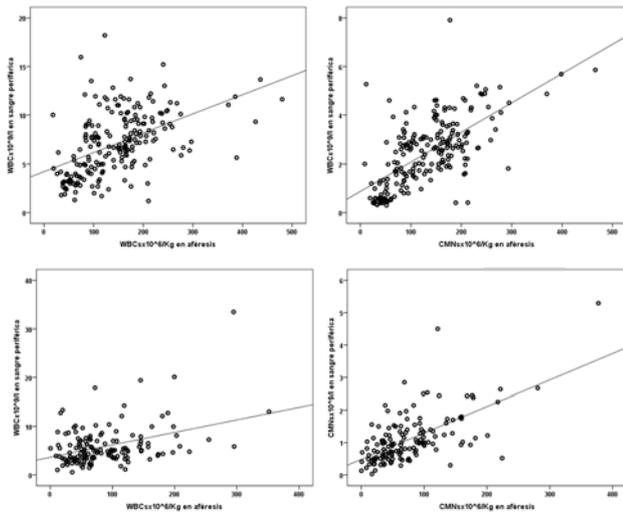


Figura 1. Correlación entre células circulantes en sangre periférica y material de aféresis en procesos realizados a pacientes con EICRc (imágenes superiores) y EICRa (imágenes inferiores).

En EICRc se recolectaron y trataron de manera significativa más CMN respecto a EICRa (mediana por proceso 7.7×10^9 vs 4.8×10^9 ; $p < 0.001$), lo que podría justificarse parcialmente por la mayor pureza de CMN en el producto (mediana EICRc 96.9% vs EICRa 88.1%; $p < 0.001$). Adicionalmente, los pacientes con EICRc presentaban un mayor número de CMN circulantes en SP frente a EICRa antes de la colecta (mediana $2,6 \times 10^9/L$ vs $1.0 \times 10^9/L$, respectivamente; $p < 0.001$), posiblemente en relación con un injerto pobre en EICRa cuando se lleva a cabo el proceso (Tabla 1). No encontramos que el número de células procesadas e infundidas se correlacionase con las respuestas clínicas. En la EICRc, el número acumulado de CMN a los 3 meses fue de 67.5×10^9 en los 17 pacientes con respuesta (RP/RC) y de 116.6×10^9 en los 5 pacientes refractarios ($p = 0.12$); en la EICRa, la mediana acumulada fue de 41.4×10^9 y de 51.9×10^9 en los 6 pacientes con RC y RP, respectivamente ($p = 0.53$). Tampoco observamos que otras variables clínicas (tipo de donante, tipo de acondicionamiento, tipo de injerto, edad del donante, edad del receptor, tipo de enfermedad hematológica, ECOG, órgano afecto, profilaxis con globulina antitímocítica) influyeran en las

respuestas a FEC ni en EICRc ni en EICRa ($p > 0,005$). La única variable con influencia en la respuesta fue la presencia de mismatch de sexo (donante mujer/receptor varón) en la EICRa, con una peor respuesta clínica al tercer mes (100% en RP y 14.3% en RC; $p = 0.002$).

Tabla 1. Volemia/litros de sangre procesada, recuentos en sangre periférica y producto recolectado, así como pureza de CMN en EICRc y EICRa, expresado en mediana (rango) en los 3 primeros meses de tratamiento con fotoaféresis extracorpórea.

	EICRc (N=215)	EICRa (N=142)	p
Mediana de sangre procesada en litros	8.5 (4.5-14.0)	9.3 (1.0-15.7)	<0.001
Mediana de volemias procesadas	2.0 (0.9-3.1)	2.0 (1.1-2.5)	0.784
Recuentos en sangre periférica			
Leucocitos ($\times 10^9/L$)	6.7 (1.2-18.1)	4.9 (0.6-33.5)	<0.001
Neutrófilos ($\times 10^9/L$)	4.0 (0.3-15.1)	3.8 (0.5-33.6)	0.800
Monocitos ($\times 10^9/L$)	0.7 (0-2.7)	0.4 (0-4.0)	<0.001
Linfocitos ($\times 10^9/L$)	1.5 (0.1-6.6)	0.5 (0-3.6)	<0.001
CMN ($\times 10^9/L$)	2.6 (0.3-7.9)	1.0 (0-5.3)	<0.001
Subpoblaciones celulares presentes en la bolsa de recolección en los procesos realizados			
Leucocitos ($\times 10^9$)	8.5 (0.9-37.8)	5.2 (0-26.7)	<0.001
Monocitos ($\times 10^9$)	2.5 (0.1-9.45)	1.6 (0-13.3)	<0.001
Linfocitos ($\times 10^9$)	5.2 (0.4-28.3)	2.0 (0-18.5)	<0.001
CMN ($\times 10^9$)	7.7 (0.6-36.2)	4.8 (0-28.7)	<0.001
Leucocitos ($\times 10^6/kg$)	132.8 (17.9-479.9)	68.2 (0.5-351.6)	<0.001
Monocitos ($\times 10^6/kg$)	37.86 (0.8-157.0)	21.3 (0-210.7)	<0.001
Linfocitos ($\times 10^6/kg$)	79.0 (6.5-336.4)	32.1 (0-243.3)	<0.001
CMN ($\times 10^6/kg$)	124.6 (8.5-466.0)	62.9 (0.1-377.5)	<0.001
*Pureza de CMN (%)	96.9 (24.5-102.5)	88.1 (2.3-114.8)	<0.001

Conclusiones: En la EICRc, la cantidad acumulada de CMN tratadas en los 3 primeros meses es superior frente a EICRa, justificable por la mayor celularidad en SP y pureza en CMN del producto. En nuestra serie, el número de CMN procesadas no se relaciona de manera significativa con la respuesta clínica. Dado que el esquema ideal de FEC no está definido, este estudio preliminar podría sugerir que con un menor número de células procesadas la eficacia sería al menos similar. Estos resultados se deben confirmar en estudios multicéntricos y con un mayor tamaño muestral.

PO-054

ANÁLISIS DE LA REFRACTARIEDAD PLAQUETAR EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO

Cámara Ángela¹, Gómez Montse¹, Arroyo Ignacio¹, Luis-Hidalgo Mar², Castelló Almenar Emilia², Tormo Mar¹, Calabuig Marisa¹, Goterris Rosa¹

¹Hospital Clínico Valencia; ²Centro de Transfusión Comunidad Valenciana

Introducción y Objetivos: La refractariedad plaquetar es la respuesta subóptima repetida a la transfusión de plaquetas, definida como un incremento corregido (CCI) menor de 7,5 a la hora o de 5 a las 24 horas de la transfusión. Hasta un 20% de los casos tienen un origen inmune. Desde 2013, en la Comunidad Valenciana, se pueden seleccionar donantes de plaquetas HLA compatibles para los pacientes con refractariedad plaquetar. Nuestro objetivo es analizar las características de los pacientes hematológicos que desarrollan refractariedad plaquetar así como su evolución desde el año 2013 hasta la actualidad.

Material Y Métodos: Entre octubre/2013 y febrero/2021 se diagnosticó la refractariedad plaquetar en 12 pacientes, el 83% eran mujeres (N=10, con historia gestacional en 7 de ellas) y la mediana de edad fue de 57 años (extremos, 20-67). La enfermedad hematológica de base fue: leucemia aguda mieloblástica (LAM) (N=9), linfoblástica (LAL) (N=1), aplasia medular (N=1) y mieloma múltiple (N=1).

Resultados: La mediana del CCI fue de 1,67 (extremos, 0-6). En todos los casos se confirmó la presencia de anticuerpos anti-HLA clase I, 5 pacientes tenían además anti-HLA clase II y una paciente asociaba a los dos anteriores anti-HPA. Excepto un paciente, todos recibieron plaquetas HLA compatibles, con un adecuado rendimiento transfusional en el 63% de los casos (aumento plaquetar $> 10 \times 10^9/L$ a las 24 horas). Los 9 pacientes con refractariedad plaquetar en LAM representan un 4% de todos los diagnósticos en el periodo analizado. Las características de estos pacientes se resumen en la Tabla 1. Todos los pacientes recibieron transfusiones de plaquetas de donantes HLA com-

patibles, con un adecuado rendimiento transfusional en el 67% de los casos. Fallecieron 6 pacientes por causa infecciosa, ninguno por complicaciones hemorrágicas.

Los 3 casos restantes de refractariedad plaquetar se describen a continuación:

- Mujer de 19 años, LAL tratada 11 años antes en Honduras. En la recaída presentó hemorragia cerebral con refractariedad plaquetar. Recibió transfusión de plaquetas en perfusión continua. Tras su confirmación (anti-HLA clase I y II) se inició estudio de donantes HLA compatibles pero falleció antes de recibir plaquetas dirigidas.
- Mujer de 55 años, se mostró refractaria a la transfusión de plaquetas 8 días después del diagnóstico de una aplasia medular (sin otros factores de refractariedad añadidos). Tras la confirmación de los anticuerpos (anti-HLA clase I), recibió 31 aféresis dirigidas, HLA compatibles, sin adecuado rendimiento. Como complicaciones presentó una hemorragia digestiva alta (OMS grado 2) y epistaxis insidiosa.
- Mujer de 58 años, diagnosticada de mieloma múltiple, que desarrolló refractariedad plaquetar durante el trasplante autólogo con anticuerpos anti-HLA clase I y II (21 meses después del diagnóstico). Recibió 13 aféresis de plaquetas de donantes compatibles con adecuado rendimiento. Presentó una hemorragia digestiva alta grado 3.

Conclusiones: La refractariedad plaquetar se relaciona con el diagnóstico y tratamiento de diferentes enfermedades hematológicas, siendo la patología más frecuente la LAM. La principal causa de morbilidad asociada es la complicación hemorrágica, pues a pesar de disponer de donantes de plaquetas HLA compatibles, hasta un 37% de los pacientes no obtiene el rendimiento transfusional esperado.

Tabla 1. Características de los pacientes con LAM que desarrollan refractariedad plaquetar.

CARACTERÍSTICAS	N=9
Tiempo hasta la refractariedad (mediana, extremos) (días)	37 (14-127)
Momento de aparición:	
- Inducción	6
- Primera consolidación	2
- Reinducción	1
Factores de riesgo asociados	
- Infección activa	7
- Esplenomegalia	3
Plaquetas compatibles transfundidas (mediana, extremos)	18 (2-63)
Episodios hemorrágicos (N=10)	
- Grado 1	2
- Grado 2	5
- Grado 3	1
- Grado 4	2
Localización de hemorragia (N=10)	
- Digestiva alta	3
- Mucocutánea	2
- Urológica	3
- Pulmonar	1
- Cerebral	1

PO-055

INCREMENTO DEL CONSUMO DE POOLAS DE PLAQUETAS EN UN HOSPITAL DE 30 NIVEL: ANALISIS Y VIAS DE OPTIMIZACIÓN

Farah Gamarra JA¹, Calderón Cabrera C, Escamilla Gómez V, Pérez Ortega L, Serrano D, Blazquez C, Pérez Simón JA, Mingot Castellano ME

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Introducción: El consumo de recursos hemoterápicos está cre-

ciendo de forma exponencial. En el caso de la transfusión de plaquetas es especialmente llamativo, dada la subjetividad del riesgo hemorrágico que justifica la transfusión profiláctica, la falta de evidencia científica de calidad que validen dichos criterios y monitorización de la eficacia de dichas transfusiones.

Los objetivos del presente trabajo son:

- Descripción de la evolución del consumo de poolas de plaquetas en los últimos 5 años.
- Analizar la calidad en la indicación de la transfusión de plaquetas.
- Identificar procedimientos que consumen el mayor número de recursos de transfusión plaquetar en Hematología.

Métodos: Analizamos el consumo de plaquetas del 1 de enero de 2015 a 31 de diciembre de 2020 en un hospital de referencia para trasplante de progenitores hematopoiéticos (TPH) y terapia CART. Para el análisis de calidad de indicación en la transfusión de plaquetas, seleccionamos sujetos transfundidos los primeros 15 días de los meses de febrero, mayo, y octubre de 2020, de ellos analizamos 1 de cada 9 transfusiones de plaquetas consecutivas. Los datos han sido recopilados del programa e-delphyn de banco de sangre e historia clínica hospitalaria Diraya. Los criterios de indicación de transfusión plaquetar son los definidos en la Guía de transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos de la SETS, 5ª edición.

Resultados: En la Figura 1 se describe el incremento del consumo de plaquetas global y entre los servicios con mayor consumo de recursos. Objetivamos un cierto grado de estabilidad en el consumo hasta 2020 en el que se produce un aumento del 42%. El aumento en unidades irradiadas fue del 33% (1426 vs 1068) y en no irradiadas del 59% (865 vs 545). El servicio de Hematología aumento un 67% e Intensivos un 34%, siendo los tiran de la tendencia. En el caso de Hematología a lo largo de 2020 se han realizado un total de 38 procesos CART (16 en 2019) y 157 TPH (127 en 2019) lo que podría justificar el consumo. La distribución de transfusión plaquetar en hematología fue AloTPH 37%, Leucemia aguda (LA) 25%, aplasia 15%, AutoTPH 12%, CART 12%. En la auditoria de Hemos analizamos 72 transfusiones de plaquetas realizadas a lo largo de 2020. El motivo de la indicación fue profilaxis en el 90% de los casos. La indicación fue adecuada en el 52% de ellos. Si analizamos por servicios fue adecuada en 100% Neonatología, 60% Cirugía, 48% Hematología, 40% Oncología. Dentro del servicio de Hematología, las indicaciones adecuadas se realizan en el 66% AutoTPH, 63% AloTPH, 62% Aplasias, 54% LA, 50% CART. La principal causa de indicación inadecuada es usar como profilaxis con plaquetas menores de 20x10⁹/L sin factores de riesgo hemorrágicos definidos.

Conclusiones: La mayoría de las transfusiones de plaquetas se realizan de forma profiláctica. En los protocolos clínicos se incluyen criterios de transfusión profiláctica estandarizados, si bien no se siguen con frecuencia dado lo complicado de definir los criterios de riesgo hemorrágico en pacientes frágiles. Establecer criterios claros de indicación, medición de eficacia y estudios controlados que los avalen son del máximo interés.

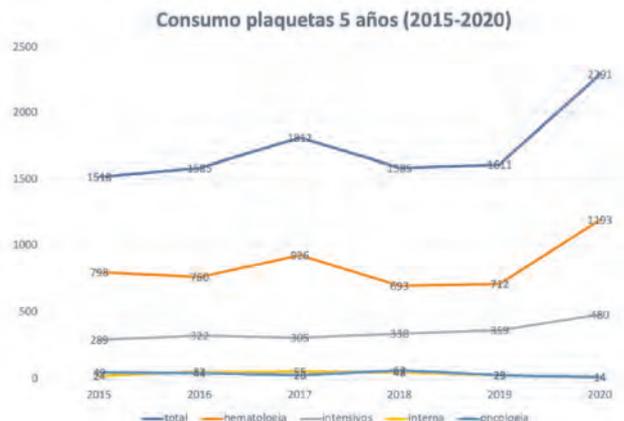


Figura 1.

PO-056

SÍNDROME POR CRIOAGLUTININAS REVISIÓN DE CASOS DEL HOSPITAL LA PAZ EN UN PERIODO DE 6 AÑOS

García Bosque Isabel¹, Kerguelen Fuentes Ana¹, Hernández Maraver Dolores¹, Martínez Tobar Lucía¹, Zagrean Damaris¹, Jiménez Yuste Víctor¹, Viejo Llorente Aurora¹

¹Hospital Universitario La Paz

Introducción: La anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos o síndrome por crioaglutininas, es una enfermedad poco frecuente, representando un pequeño porcentaje (15%) de todas las anemias hemolíticas autoinmunes (AHA). El objetivo de este trabajo es analizar el comportamiento clínico y analítico de esta enfermedad.

Métodos: Recogida retrospectiva de los casos de AHA por anticuerpos fríos diagnosticados en adultos en el Hospital Universitario La Paz entre 2014 y 2020. En total se han recogido 6 pacientes.

Resultados: La media de edad al diagnóstico fue de 72 años, sin encontrar diferencias en el sexo. De los 6 casos analizados, 3 presentaron formas primarias (idiopáticas) y 3 formas secundarias (2 por *Mycoplasma Pneumoniae*, 1 por linfoma folicular). En todos los pacientes se documentó la presencia de anticuerpos de naturaleza IgM con capacidad de activar el complemento; 4 de especificidad anti I y 2 de especificidad anti ii. En ningún paciente se detectaron alo-anticuerpos acompañantes. Todos los pacientes excepto uno, presentaron síndrome anémico en mayor o menor grado. (Hemoglobina media al diagnóstico: 9.2 g/dl). Un paciente sufrió primer episodio de insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular en contexto de anemia. La acrocianosis estuvo presente en 2 pacientes. Uno de ellos, tuvo un episodio de acrocianosis grave, con necrosis distal en 2 dedos de la mano. Las formas secundarias a *Mycoplasma Pneumoniae* tuvieron una presentación clínica aguda y benigna, con resolución del proceso hemolítico una vez superada la infección. En cuanto al tratamiento, podemos encontrar heterogeneidad en el manejo. Los dos pacientes con formas secundarias a *Mycoplasma Pneumoniae* recibieron tratamiento sintomático con resolución de la anemia una vez superado el proceso infeccioso. Un paciente con forma idiopática, sólo recibió medidas físicas (evitar exposición al frío). Un paciente recibió Rituximab en monoterapia alcanzando respuesta parcial. Otro paciente recibió como 1ª línea corticoterapia, recibiendo como 2ª línea Rituximab al objetivarse recaída con descenso de corticoterapia, consiguiendo respuesta completa. El paciente con linfoma folicular recibió en primer lugar Rituximab. Posteriormente, al sufrir episodio de acrocianosis grave con necrosis distal, se instauró tratamiento con Recambios Plasmáticos Terapéuticos, Prostaciclina y quimioterapia según esquema R CVP con respuesta completa. Dos pacientes recibieron transfusión de concentrados de hematías con adecuado rendimiento post-transfusional. En la Tabla 1 se muestran cada uno de los pacientes y los datos recogidos mencionados con anterioridad.

Conclusiones: Aunque el número de casos en nuestro centro es limitado se repiten varias de las características clínicas y epidemiológicas descritas previamente en la literatura. Con respecto a otras series, encontramos mayor diversidad en el curso clínico de los pacientes, así como en las estrategias terapéuticas empleadas.

Conflictos de interés: Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

Tabla 1.

	Edad	Sexo	Hb g/dL	Auto Ac	Etiología	Clínica	TTO	TX CH	R
Caso 1	78	H	9	Anti I	Mycoplasma	Sd anémico	Sintomático	No	RC
Caso 2	68	M	10.5	Anti I	Idiopática	Acrocianosis	M. Físicas	No	NA
Caso 3	61	M	8.8	Anti ii	LF	Sd anémico Acrocianosis Necrosis distal	Rituximab RPT R CVP	Si	RC
Caso 4	74	H	9.4	Anti I	Mycoplasma	Sd anémico	Sintomático	No	RC
Caso 5	86	M	8.2	Anti I	Idiopática	Sd anémico FA + ICC	Corticoides Rituximab	Si	RC
Caso 6	65	H	9.1	Anti ii	Idiopática	Sd anémico	Rituximab	No	RP

PO-057

ESTUDIO DE ESTADO FÉRRICO EN PACIENTES DEL PROGRAMA PATIENT BLOOD MANAGEMENT (PBM)

Zabalegui Goicoechea Ascension¹, Otamendi Goicoechea Isabel¹, Zalba Marcos Saioa¹, Aranguren Azparren Alicia¹, García Erce José Antonio²

¹Complejo Hospitalario de Navarra; ²Banco de Sangre y Tejidos de Navarra

Introducción: El año 2020 estuvo marcado por la COVID-19 y por la emergencia sanitaria y socioeconómica generada. Esta situación ha impactado directamente en los centros de transfusión con dificultad para el ajuste de las donaciones y la seguridad de la sangre y de los donantes. Parece que la deficiencia de hierro en los pacientes que se someten a una cirugía podría aumentar durante la pandemia, por los cambios en la dieta y en el estilo de vida. Sin embargo la demora en las intervenciones de cirugía programada, ha favorecido el tener tiempo suficiente para poder realizar un estudio analítico adecuado, punto de partida de todo programa PBM, programas más necesarios que nunca en el momento vivido.

Material y Métodos: Se analizan retrospectivamente las analíticas con perfil PBM realizadas en el Complejo Hospitalario de Navarra (hospital de tercer nivel que cuenta con aproximadamente 1.000 camas) durante el año 2020 a través del programa de gestión de analíticas del laboratorio Infinity. Con los resultados obtenidos se clasifica a los pacientes pendientes de cirugía según el estado férrico*, por niveles de hemoglobina (Hb) y sexo.

*Grupos según estado férrico:

1. Déficit Absoluta de Hierro: Ferritina < 30ng/ml.
2. Déficit Absoluta de Hierro y estado Inflamatorio: Ferritina < 100ng/ml, IST < 20%, PCR > 5mg/L.
3. Secuestro Férrico: Ferritina > 100ng/ml, IST < 20%, PCR > 5mg/L.
4. Depósitos Insuficientes para cirugía sangrante: Ferritina 30-100ng/ml, IST > 20%.
5. Repleción Férrica: Ferritina > 100ng/ml e IST > 20% (Objetivo a alcanzar en con el primer pilar del PBM antes de la cirugía)

Resultados: Se reciben 4.233 peticiones (2.162 de varones y 2071 de mujeres) siendo los servicios más solicitantes (traumatología con 2.756 peticiones, ginecología con 430, cirugía general con 381, urología con 359 y cirugía vascular con 154). Según los criterios preestablecidos para las analíticas PBM (Hb < 13g/dl, microcitosis o descenso de Hb > 2g/dl respecto a analítica previa) 238 varones y 341 mujeres precisaron estudio del hierro.

Conclusiones: Es importante mantener al menos en 13g/dL el punto objetivo de Hb también en las mujeres en los programas PBM. No reducir la cifra de Hb a 12g/dL en mujeres ya que en el rango entre 12 y 13g/dL un 50% presentan déficit absoluto de hierro. Valorar, inversamente a lo que se realizaba, ampliar el umbral objetivo en mujeres frente a hombres, ya que incluso con Hb superior a 13g/dL también se detecta cerca del 40% de ferropenia en las mujeres. Se observa menor cifra de Hb en ambos sexos según aumenta la edad y llama la atención que edad media en las mujeres es menor, por lo que será interesante continuar analizando todas estas diferencias encontradas por genero.

Conflictos de interés: Los autores no presentan ningún conflicto de interés para esta comunicación.

Tabla 1.

Grupo Férrico*	Hb < 12g/dl		Hb 12-12,9g/dl		Hb > 13g/dl	
	Varón %	Mujer %	Varón %	Mujer %	Varón %	Mujer %
Edad media (años)**	73,6	62,9	70,6	60,5	64,4	60,1
1 Déficit absoluto	22,5	54,2	21,4	39,2	0	31,25
2 Déficit abs + inflamación	19,4	8,4	15,5	15,3	12	12,5
3 Secuestro férrico	25,6	14,9	10,7	7,4	16	12,5
4 Depósitos insuficientes	5,4	2,8	9,5	18,3	12	22,5
5 Repleción férrica	27,1	19,7	42,9	19,8	60	18,75

**una única mujer < 50 años en cada grupo (premenopausa)

PO-058

ERITROAFÉRESIS TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON POLICITEMIA VERA Y ERITROCITOSIS SECUNDARIA

Parra Salinas Ingrid Magnolia¹, Gonzalez Rodriguez Victoria Paz², Recasens Flores Maria Del Valle², Montañes Maria Angeles², Gimeno Lozano Juan Jose², Garcia-Erce Jose Antonio³

¹Hospital San Jorge; ²Hospital Miguel Servet; ³Banco De Sangre Navarra

Objetivos: La eritroaféresis terapéutica (ET) reduce el valor del hematocrito (HCT) en menor tiempo y con un menor número de procedimientos frente a la flebotomía en pacientes con policitemia vera (PV) y eritrocitosis secundaria (ES). Su perfil de seguridad es superior al mantener la normovolemia y evitar el descenso proteico o de otros componentes sanguíneos. El objetivo de este estudio es analizar la tasa de respuesta y seguridad de la ET en la PV y las ES.

Pacientes y método: Revisión retrospectiva de pacientes con PV o ES tratados con ET, durante 8 años consecutivos, tras fracaso a flebotomías o con comorbilidades que impedían su realización. La respuesta se definió: PV (consecución de un HCT<45%) y ES (la cifra de HCT dependía de la patología de base y de las recomendaciones publicadas en la literatura).

Resultados: Se realizaron 127 sesiones de ET (48 PV y 79 ES) en 20 pacientes (12 ES y 8 PV), ver Tabla 1. En los pacientes con PV el 87,5% alcanzaron respuesta con 2 (1-11) sesiones y en 4 (1-14) meses, mientras que en el grupo de ES el 50% obtuvo respuesta con la realización de 5 (1-20) sesiones en 1,5 (1-84) meses. En ambos grupos el descenso de los valores de hemoglobina y HCT fue estadísticamente significativo tras la ET, ver Figura 1. La tasa de complicaciones fue del 7,1%, siendo más frecuentes las clínicas (n = 8) vs las técnicas (n = 2). Dentro de los tratamientos asociados, 1 de los 8 pacientes con PV recibía PEG-interferón tras falta de respuesta a hidroxiurea (HU), el resto recibían HU (5 en monoterapia y 3 combinada con ácido acetilsalicílico). En las ES, 2 recibían tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico. Tras un seguimiento de 84,1 (7,7-139,7) meses, 3 pacientes habían fallecido: accidente cerebrovascular isquémico, tromboembolismo pulmonar y causa desconocida en un caso, con 81,3 (61,3-101,3) meses entre el inicio de las ET y el deceso. Se objetivaron mejores tasas de respuesta en PV y en pacientes tratados previamente con flebotomías. En el estudio estadístico la única variable relacionada con respuesta fue la edad (p = 0,021), ver Tabla 2.

Conclusiones: A pesar del tamaño de nuestra muestra y la heterogeneidad clínica de nuestra serie, podemos postular que la ET reduce de manera segura los valores de hematocrito en menor tiempo que la flebotomía, especialmente en pacientes con PV y en casos seleccionados de ES en quienes se prevé intolerancia hemodinámica a la flebotomía o en quienes falla este método.

Tabla 1. Características principales de la serie.

	PV	ES
Edad (años)*	80 (40-90)	69 (31-91)
Sexo (hombre/mujer)	4 / 4	9 / 3
Fallecidos (n, %)	(n=1; 12,5%)	(n=2; 16,7%)
Causa de ES (n):		
-Cardiopatía cianótica		n=1
-Hemoglobinopatía	No aplicable	n=1
-Neumopatías crónicas		n=5
-Idiopáticas		n=5
Hemoglobina inicial (g/dL)*	17,9 (15,6 - 21,7)	19,7 (16,5 - 22,1)
Hemoglobina final (g/dL)*	13,7 (9,1 - 16)	15,2 (12,9 - 20,9)
Reducción en los valores absolutos de Hb (g/dL)	4,2 p=0,001 (IC95%: 2,8 - 7,1)	4,5 p=0,002 (IC95%: 1,6 - 5,3)
Hematocrito inicial (%)*	55 (47 - 69)	57 (50 - 67)
Hematocrito final (%)*	43 (27 - 53)	47 (41 - 61)
Reducción en los valores absolutos de Hct (%)	11,6 p=0,002 (IC95%: 7,3 - 21,6)	10,1 P<0,001 (IC95%: 5,9 - 14,7)

PV: Policitemia vera, ES: eritrocitosis secundaria, Hb: Hemoglobina, Hct: Hematocrito *datos expresados en mediana (rango intercuartílico)

Tabla 2. Distribución de las variables en función de la respuesta.

	Pacientes con respuesta	Pacientes sin respuesta
Pacientes (n)	13	7
Edad (años)*	59 (31-90)	77 (61-91)
Género Mujer/Hombre	8 / 5	2 / 5
PV / PS	6 / 7	2 / 5
Pacientes con flebotomías previas a ET (n)	5	1
Hct inicial (L/L) *	0,57 (0,47 - 0,69)	0,57 (0,54 - 0,66)

PV: Policitemia vera, ES: eritrocitosis secundaria, Hct: Hematocrito *datos expresados en mediana (rango intercuartílico)

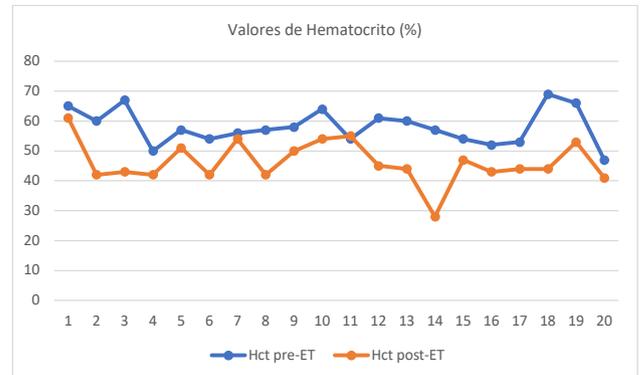


Figura 1. Valores previos y posteriores a la realización de ET de la serie.

PO-059

PAPEL DE LA LEUCOCITOAFÉRESIS EN LA HIPERLEUCOCITOSIS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Garcia Herce Cristina¹, Aguado Bueno Beatriz¹, Vicuña Andrés Isabel¹, Alegre Amor Adrián¹

¹Hospital Universitario de la Princesa

Introducción: La hiperleucocitosis es una emergencia médica que incrementa la morbi-mortalidad y que ocurre en el 10-30% de leucemias linfoides agudas (LLA) y en el 5-13% de leucemias mieloides agudas (LAM) del adulto. Su manejo inicial se basa en la citorreducción, sin claro consenso acerca del papel de la leucocitoaféresis y su influencia en la supervivencia. La leucocitoaféresis se usa principalmente en LAM, pero también para tratar la hiperleucocitosis y la leucostasis asociadas con LLA, leucemia mielode crónica (LMC) y algunos síndromes linfoproliferativos crónicos (SLPC). El objetivo del estudio es describir las características clínicas, rendimiento de las aféresis y evolución de los pacientes a los que se les realizó leucocitoaféresis en nuestro centro.

Métodos: Analizamos retrospectivamente 19 casos de leucocitoaféresis desde 1996 hasta la actualidad en nuestro centro. Las aféresis se realizaron con separadores celulares de flujo continuo: COBE SPECTRA [COBE] (Terumo, BCT Lakewood CO) desde 1996 hasta 2016 y SPECTRA OPTIA [OPTIA] (Terumo, BCT Lakewood CO) posteriormente. Anticoagulante empleado: ACD-A. Los datos demográficos y clínicos se describen mediante frecuencias en las variables cualitativas y utilizando mediana en las variables cuantitativas.

Resultados: Nuestra muestra de 19 pacientes (Tabla 1) presenta una mediana de edad de 59 años, siendo el 47% varones. El 58% presentaban leucostasis (3 con afectación sistema nervioso, 6 sistema respiratorio, 1 ambas afecciones), el 10% asociaba síndrome de lisis tumoral, el 15% coagulación intravascular diseminada y el 15% eventos tromboembólicos. En el 47% de los casos se inició quimioterapia intensiva precoz y con respecto a la patología mielode se administró Hydrea concomitante en el 75% de pacientes. Además, requirieron ingreso en UCI el 36%, y fallecieron durante el ingreso el 21%. Respecto a la aféresis

se realizaron un total de 30 sesiones (15 COBE; 15 OPTIA), con una mediana de procesamiento de 2 volemias y una reducción de 41% de leucocitos por sesión. Como complicaciones durante el procedimiento se registraron 50% de casos de hipocalcemia asintomática y 10% de dificultades de accesos venosos, sin objetivarse complicaciones graves.

Tabla 1.

TABLA 1.

N	Edad	Sexo	Diagnóstico OMS	Leucocitos Basales x10 ⁹ /l	Leucos -lisis	Nº aferesis	Reducción leucocitos (%)	Quimiot. < 48 h	Mortalidad 30 días
1	57	V	LAM Inv(16)	398	Sí	2	1ª Afe. 20 2ª Afe. 38	No	Sí
2	62	V	LCM blástico	348	No	1	34	Sí	No
3	59	M	LLA Ph+	359	No	1	57	No	No
4	68	M	LLA Ph+	412	Sí	1	41	No	No
5	70	M	LAM therapy-related	142	Sí	2	1ª Afe. 62 2ª Afe. 30	No	Sí
6	51	M	LAM NMP1+	160	Sí	2	1ª Afe. 65 2ª Afe. 55	No	No
7	56	V	LMC C. blástica	484	No	2	1ª Afe. 40 2ª Afe. 7	No	No
8	76	V	LAM NOS	246	Sí	3	1ª Afe. 10 2ª Afe. 49 3ª Afe. 51	Sí	No
9	55	M	LAM displasia	178	Sí	1	17	Sí	No
10	69	M	LAM NMP1+	243	No	2	1ª Afe. 74 2ª Afe. 65	Sí	No
11	68	V	LA fenotipo mixto	262	Sí	2	1ª Afe. 48 2ª Afe. 57	Sí	No
12	75	V	LAM displasia	160	Sí	2	1ª Afe. 29 2ª Afe. 28	No	No
13	55	M	LAM therapy-related	133	No	1	43	Sí	Sí
14	33	M	LAM Inv(16)	398	Sí	1	59	Sí	No
15	75	M	LCM blástico	226	No	2	ND	No	No
16	37	V	LAM NOS	157	Sí	2	1ª Afe. 20 2ª Afe. 34	Sí	No
17	36	V	LAL NOS	256	Sí	1	ND	No	No
18	31	V	LMC C. blástica	456	No	1	30	No	No
19	65	V	LLC	430	No	1	61	No	No

Conclusión: En nuestra experiencia, la leucocitoaféresis terapéutica consigue una rápida bajada de leucocitos, en rangos similares a los publicados, mejorando los síntomas de leucostasis. Con respecto a su indicación profiláctica, diversos estudios demuestran que mejora el pronóstico a corto plazo, presentando en nuestro registro un 87,5% de casos con supervivencia mayor de 30 días. Además, es reseñable la ausencia de complicaciones graves durante el procedimiento, con valores de procesamiento equiparables a los descritos en la literatura. Por tanto, la leucocitoaféresis continúa siendo un arma terapéutica complementaria eficaz en el manejo inicial de la hiperleucocitosis, en especial en los pacientes con leucostasis y con dificultades para el inicio de quimioterapia intensiva precoz.

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

Biología Hematológica: Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular

PO-060

COMPARACIÓN DE TRES PANELES DE NGS DE APLICACIÓN EN ONCOHEMATOLOGÍA PARA DESCARTAR VARIANTES SOMÁTICAS Y/O GERMINALES

Guzmán-Giménez C¹, Santiago Balsera M¹, Avetisyan G², Liquori A², Gil JV², Mora E, Luna I, Vicente A, Senent L, Ibañez M², Sargas C², González E², Boluda M², Morote M², González E², Fernández B², Martínez C², García C², Mora E, De La Rubia J, Sanz G, Cervera J, Such E

¹Servicio de Hematología, HUyP La Fe. ²Igual contribución; ³Hematología, Instituto Investigación Sanitaria La Fe, Valencia

Introducción: Los análisis de secuenciación masiva (next generation sequencing o NGS) son parte del diagnóstico integrado de rutina de los pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD). Sin embargo, los paneles disponibles para el análisis de mutaciones somáticas son muy variables sobre todo en el número de genes y exones que incluyen. Actualmente, debido al auge de la identificación de neoplasias de origen germinal, además hay paneles que incluyen genes de predisposición a neoplasias mieloides hereditaria (NMH). Sin embargo, no se conoce el beneficio clínico de estos paneles con respecto a otros con menor número de genes y más económicos. En este estudio se han comparado 3 paneles de NGS. Dos de ellos orientados a descartar variantes somáticas en muestra de médula ósea: Myeloid Solution (MYS) que incluye 30 genes y Extended Myeloid Solution (ExtMYS) de 98 genes (SOPHiA genetics®). El otro es un panel custom SureSelect de 178 genes orientado a descartar variantes relacionadas con las neoplasias de origen germinal en muestras germinales (cultivo de fibroblastos o selección de linfocitos CD3+).

Métodos: Se analizaron 16 pacientes con SMD <60 años con muestras pareadas. La muestra de médula ósea se analizó mediante dos paneles de genes somáticos (MYS y ExtMYS) y, la muestra germinal, mediante el panel custom SureSelet de NMH. Todas las variantes encontradas se categorizaron de acuerdo al "American College of Medical Genetics and Genomics" (ACMG).



Figura 1. Variantes patogénicas y probablemente patogénicas.

*Variantes patogénicas

Figura 1

Resultados: Se han detectado un total de 47 variantes en el panel somático ExtMYS y 35 en el panel MYS. La concordancia entre las variantes encontradas en los genes que comparten ambos paneles fue del 100% (Figura 1). De las 47 variantes encontradas, 8 (16%) eran variantes de significado incierto (VUS), 10 (25%) probablemente patogénicas y 29 (58%) patogénicas. El ExtMYS permitió detectar 2 variantes patogénicas (p.F713L en BCR y p.R1276Q en NF1) y 3 probablemente patogénicas (p.P2299L en ATRX, p.P524L en KDM6A y p.A146V en KRAS) no incluidos en el MYS. Por otra parte, se compararon los resultados obtenidos en el panel ExtMYS con los obtenidos en los 62 genes comunes al panel de NMH. En este caso también se observó una concordan-

cia del 100%. Además, esta comparación permitió confirmar que un 12% de variantes (5 VUS y 1 variante patogénica) eran de origen germinal y no tenían una relación directa con el diagnóstico de SMD.

Conclusiones: El panel ExtMYS detecta un alto número de variantes significativas en el diagnóstico de los pacientes con SMD. Además de identificar todas las variantes halladas en el panel MYS, permite identificar nuevas mutaciones, al contener un mayor número de genes. Adicionalmente, al presentar genes de predisposición germinal, puede contribuir a un primer screening de patología germinal, que habría que confirmar posteriormente en una unidad de genética donde podrán realizar consejo genético, si procede.

PO-061

MODULACIÓN DE LAS MUTACIONES DEL GEN *IDH2* EN EL ORGANISMO *CAENOR- HABDITIS ELEGANS*. DESARROLLO DE UN NUEVO MODELO DE ESTUDIO

González-Romero E¹, Liquori A², Ibañez-Company M², Boluda-Navarro M¹, Morote-Faubel M¹, Martínez-Valiente C¹, SanJuan-Pla A¹, Fernández-Blanco B¹, González-Said E², García-Ruiz C¹, Santiago-Balsera M³, Avetisyan G⁴, Sargas-Simarro C¹, Llop-García M¹, Barragán-González E⁵, Such-Taobada E⁵, Montesinos-Fernández P⁶, De la Rubia J⁷, Millán-Salvador JM⁸, Vázquez-Manrique R⁹, Cervera-Zamora J⁹

¹Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia.; ²Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC).; ³Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia.; ⁴Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia.; ⁵Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC). Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia.; ⁶Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC). Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia.; ⁷Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC). Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia.; ⁸Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia.; ⁹Grupo de Investigación Biomedicina Molecular, Celular y Genómica, IIS La Fe, Valencia. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid. Unidad Mixta de Investigación en Enfermedades Raras IIS La Fe-CIPF, Valencia

Introducción: La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es una enfermedad dinámica caracterizada por una alta complejidad molecular y concurrencia de mutaciones. Las mutaciones más recurrentes en el gen isocitrato deshidrogenasa 2 (*IDH2*) son R140Q y R172K. Estas producen una ganancia de función en la proteína, que pasa a catalizar la conversión de α -ketoglutarato (α -KG) al oncometabolito 2-hidroxiglutarato (2-HG). El 2-HG interacciona con las proteínas dependientes de α -KG, produciendo una alteración de los patrones epigenéticos y un bloqueo de la diferenciación celular. A pesar de que ambas mutaciones afectan al mismo gen, los pacientes que presentan estas mutaciones se clasifican en diferentes subgrupos y presentan patrones de concurrencia y clínica distintos. Con el objetivo de estudiar en profundidad las bases moleculares que producen estas diferencias hemos desarrollado modelos de estas mutaciones en el organismo *C. elegans*. Además, hemos inactivado el gen *F54D5.12*, homólogo al gen humano codificante de la D-2-hidroxiglutarato deshidrogenasa (*D2HGDH*), encargada de la conversión del 2-HG a α -KG. La inactivación de este gen, en concurrencia con las mutaciones en *idh2*, puede promover el aumento del oncometabolito en nuestro modelo.

Métodos: Los modelos se han desarrollado mediante el sistema de edición génica *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR)/Cas9. Para ello, se han usado complejos de ribonucleoproteínas (RNPs) con la nucleasa Cas9 recombinante y un sgRNA específico contra el gen de interés. Además, se ha incluido en la mezcla un ADN molde con cada mutación a introducir. Aparte de estudiar las mutaciones de forma individual, se ha desarrollado un modelo con ambas mutaciones en *idh2*. La inactivación del gen *F54D5.12* se ha realizado eliminando la mayor parte de la secuencia codificante del gen. Esto se ha realizado guiando las RNPs al inicio del exón 1 y al final del exón 4 del gen, de forma que es esperable que se pierda el fragmento entre ambos cortes. Para favorecerlo, se empleó un molde de ADN con el gen codificante de la proteína verde fluorescente (GFP), flanqueada por secuencias homólogas a las regiones del gen cercanas a los puntos de corte.

Resultados: Tras inyectar los complejos de RNPs en los gusanos, se aisló y genotipó la descendencia F1 y F2 para seleccionar los gusanos

con el cambio de interés. Tras confirmar las mutaciones introducidas por secuenciación Sanger se estudiaron los posibles cortes inespecíficos (*off-targets*) derivados de la edición génica. El principal *off-target* del guía para introducir la mutación R140 se localiza en el gen *Y43F4B.5*, mientras que para el guía R172 los potenciales *off-targets* se encuentran en los genes *F32H5.3*, *C37H5.13* y *F35D2.2*. Mediante secuenciación Sanger se confirmó la ausencia de modificaciones indeseadas. Los guías empleados para producir la inactivación de *F54D5.12* no presentan *off-targets* según el predictor empleado.

Conclusiones: Gracias al alto nivel de conservación de los genes *IDH2* y *D2HGDH* en *C. elegans*, hemos sido capaces de desarrollar modelos que nos ayudarán a estudiar en profundidad los efectos de las mutaciones del gen *IDH2* a nivel molecular y transcriptómico.

Para un análisis funcional, primero se estudiará la cantidad de oncometabolito 2-HG presente en cada uno de los modelos desarrollados (*idh2*^{R140}, *idh2*^{R172} e *idh2*^{R172;R140}) mediante análisis metabólicos. También se estudiará el posible efecto aditivo de inactivar el gen *F54D5.12* en los mutantes desarrollados. Una vez confirmada la presencia del oncometabolito, procederemos a realizar un estudio transcriptómico para detectar aquellas vías alteradas y estudiar las diferencias entre las mutaciones.

Financiación: CB16/12/00284; ISCIII: PI18/01472, PI19/00812, INT20/00073, ; RYC-2015-17534; FEHH 2020; AECC 2017, 2018, 2019; ACIF/ 2018/255, 2018/256, 2020/356

Conflictos de interés: Los autores declaran NO presentar conflictos de interés.

PO-062

COMPARATIVA POR HRM CON EL SISTEMA LIGHTCYCLER 480 DE ROCHE® Y HAIN DE LIFESCIENCES®, EN EL DIAGNÓSTICO HEMATOLÓGICO

Ventura López Laura¹, Ferrer Loes Blanca², Martí Saez Edelmira², Morrello González Daniela³, Serrano Alcalá Alicia³

¹Facultad de Química, Universidad Rovira i Virgili, Tarragona.; ²Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA, Valencia.; ³Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA, Valencia y Departamento de Fisiología, Universidad de Valencia, Valencia

Introducción: La Hemocromatosis Hereditaria (HH) es un trastorno congénito autosómico recesivo del metabolismo del hierro, caracterizado por una mayor absorción gastrointestinal y en consecuencia su acumulación excesiva en distintos órganos. Las principales mutaciones asociadas a la HH en el gen HFE son, la mutación c.845G>A (p.C282Y) y c.187C>G (p.H63D), situadas en el exón 4 y 2, respectivamente. Las Enfermedades Trombóticas (ET), están asociadas a disrupciones en la regulación del proceso de coagulación sanguínea. La mutación c.1691G>A (rs6025) en el exón 10 del gen FV Leiden y c.20210G>A (rs1799963) en la región 3' del gen FII Protombina, son las principales mutaciones asociadas.

Objetivos: Estudio de genotipado mediante la técnica High Resolution Melting (HRM), con la plataforma de PCR a Tiempo Real LightCycler 480 de ROCHE® (LC480®), de las mutaciones puntuales asociadas a la HH y ET, así como su comparativa con el sistema HAIN de Lifesciences®.

Metodología: Mediante la técnica HRM, tanto con la plataforma de PCR a tiempo Real HAIN® como el LC480®, con los kits Fluoro Type® y Light Cyler480® HRM Master respectivamente, se ha hecho un análisis comparativo entre las variantes identificadas a partir de muestras de ADN genómico de 18 pacientes con HH, y 93 pacientes con ET, por ambas plataformas.

Resultados: En la cohorte con HH analizada (n=18) 7 pacientes presentaron un genotipo p.H63D *wild type* por HAIN® y 6 por LC480®, 7 heterocigotos por HAIN® y 6 por LC480® y 4 homocigotos por ambas; para la variante p.C282Y, 16 pacientes eran *wild type*, y 2 heterocigotos, sin observar ninguno en homocigosis, por ambas plataformas (Tabla 1). En la cohorte con ET analizada (n=93) tanto por HAIN® como por LC480®, 86 pacientes presentaron un genotipo FV c.1691G>A *wild type* por HAIN® y 84 por LC480®, 7 heterocigotos; mientras que para la variante FII c.20210G>A, 87 eran *wild type*, y 6 heterocigotos, por ambas plataformas. En ningún caso, se observó genotipo en homocigosis. (Tabla 1). En base a esta validación, se han obtenido resultados discordantes, cuyo análisis mediante LC480® y posterior secuenciación por Sanger, han permitido comprobar a qué se deben estas discrepan-

cias. Paciente 1 con HH: es heterocigoto tanto para la mutación p.H63D, como para p.S65C (c.193A>T) del exón 2 del gen HFE (Figura 1). Paciente 2 con HH: es heterocigoto sólo para la variante p.S65C (c.193A>T) del exón 2 del gen HFE (Figura 1). Paciente 3 y Paciente 4 con ET: heterocigotos para la variante p.R513K (c.1538G>A) del exón 10 del FV (Figura 2). A partir de estos hallazgos, se realizó un análisis retrospectivo de 70 pacientes más con HH mediante técnica de HRM con la plataforma LC480® (Tabla 2). Se detectó un paciente heterocigoto para la mutación p.H63D y para p.S65C del gen HFE; y otro paciente heterocigoto para p.S65C.

Conclusiones: La puesta a punto del sistema LC480® para la detección de las mutaciones recurrentes en HH y ET, permite: Manejo de una tecnología simple, flexible y rápida. La obtención de resultados altamente reproducibles. Permite cubrir diferentes SNPs cercanos e identificar nuevas variantes alélicas. Además, utiliza reactivos compatibles con otras determinaciones.

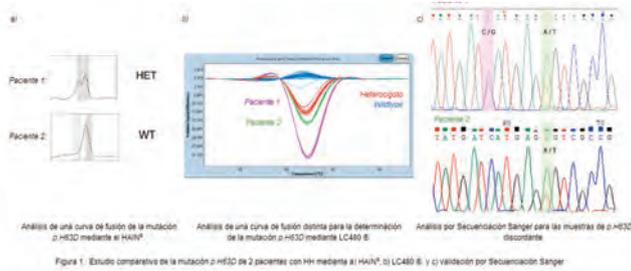


Figura 1.

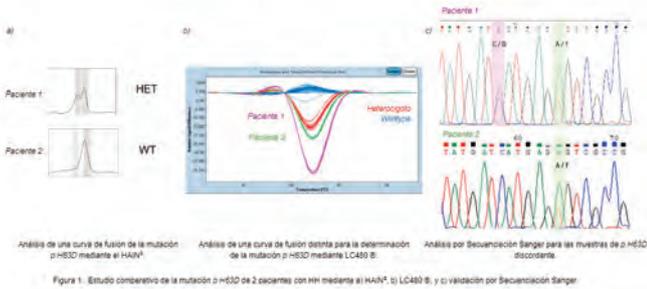


Figura 2.

Tabla 1.

TABLA 1: Comparativa de la homogeneidad existente entre los resultados obtenidos mediante el HAIN® y el LightCycler 480®.			
	DETERMINACIONES	HAIN	LC480
HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA 18 MUESTRAS	p.H63D_WILDTYPE	7	6
	p.H63D_HETROCIGOTO	7	6
	p.H63D_HOMOCIGOTO	4	4
	Paciente 1	0	1
	Paciente 2	0	1
	p.C282Y_WILDTYPE	16	16
TROMBOEMBOLISMO VENOSO 93 MUESTRAS	p.C282Y_HETROCIGOTO	2	2
	p.C282Y_HOMOCIGOTO	0	0
	FV_WILDTYPE	86	86
	FV_HETROCIGOTO	7	5
	FV_HOMOCIGOTO	0	0
	Paciente 3 y 4	0	2
TABLA 2: Retrospectiva de muestras con análisis de H63D para la detección de S65C mediante LightCycler 480® y su comparativa con HAIN®.	FII_WILDTYPE	87	87
	FII_HETROCIGOTO	6	6
	FII_HOMOCIGOTO	0	0
	DETERMINACIONES	HAIN	LC480
HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA 70 MUESTRAS	p.H63D_WILDTYPE	41	40
	p.H63D_HETROCIGOTO	23	22
	p.H63D_HOMOCIGOTO	6	6
	p.H63D+ p.S65C_HETROCIGOTO	0	1
	p.S65C_HETROCIGOTO	0	1

PO-063

PONIENDO ORDEN EN LAS TRISOMÍAS: LA PRESENCIA DE MUTACIONES DEFINE DOS SUBGRUPOS DE RIESGO EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y TRISOMÍA 8 AISLADA

Castaño-Díez S¹, Rey-Búa B², Azibeiro-Melchor R², Fonseca-Santos M², Martín-Izquierdo M³, Díaz-Beyá M¹, López-Guerra M¹, Elicegui J³, Toribio S³, Del Rey M³, López-Cadenas F², González T², Hernández-Rivas JM², Díez-Campelo M²

¹Hospital Clínic Barcelona; ²Complejo Asistencial Universitario de Salamanca; ³Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca

Introducción: Las alteraciones citogenéticas son uno de los factores determinantes del riesgo de progresión del síndrome mielodisplásico (SMD) a leucemia mieloide aguda (LAM), y están clasificadas en diferentes grupos en el International Prognostic Scoring System Revised (IPSS-R). En concreto, la trisomía aislada del cromosoma 8 (+8) representa el 5% de todos los SMD y se asocia con un pronóstico intermedio. Recientemente, el grupo de Devron (Br J Haematol, 2018) ha descrito que un grupo enfermos con SMD +8 aislada presenta características de mieloproliferación, una pobre respuesta a tratamiento hipometilante y una menor supervivencia global, así como una alta frecuencia de mutaciones en ASXL1, EZH2 y STAG2.

Objetivo: Analizar, mediante secuenciación masiva (NGS), el perfil mutacional de los enfermos con SMD y +8 aislada. Definir si la presencia de mutaciones identifica diferentes grupos de enfermos con una evolución dispar de la enfermedad.

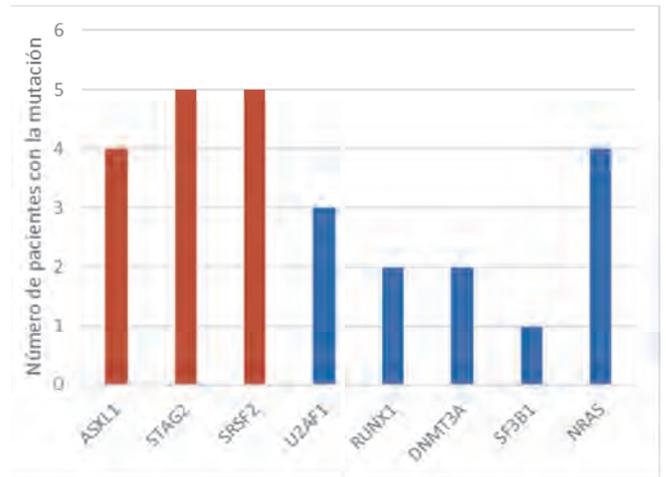


Figura 1. Mutaciones presentes al diagnóstico en enfermos con SMD +8 aislada.

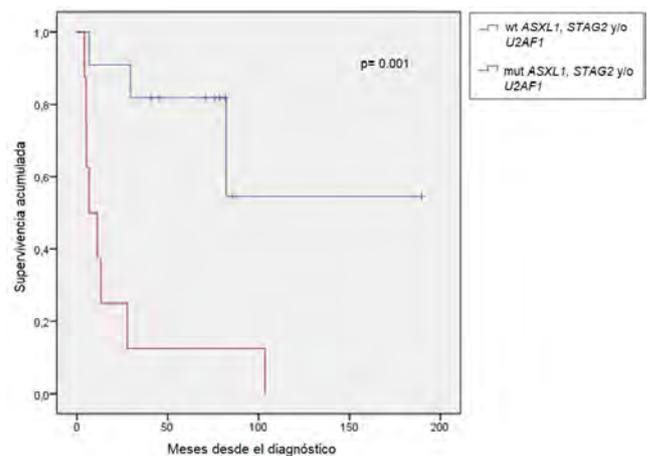


Figura 2. Supervivencia Global de los dos grupos mutacionales de enfermos con SMD+8.

Métodos: Se analizaron un total de 500 enfermos con SMD (criterios OMS 2017). En todos se realizaron estudios de secuenciación masiva mediante un panel de captura de 117 genes mieloides (*Nextera Rapid Capture Custom Enrichment*, Illumina®). Los datos de secuenciación obtenidos se analizaron con un *pipeline* propio del laboratorio en el que se usaron las siguientes aplicaciones: *Trimmomatic*, *FastQC*, *NGSQC Toolkit*, *BWA*, *GATK*, *VarScan*, *SAMTools* y *ANNOVAR*. El análisis estadístico de los datos se realizó con *SPSS* y *R*.

Resultados: Diecinueve enfermos con SMD tenían una trisomía aislada del cromosoma 8 (4.6%). Las mutaciones más frecuentes detectadas en este grupo eran *ASXL1*, *STAG2* y *SRSF2* (Figura 1). Un análisis detallado permitió demostrar la existencia de dos tipos de perfiles mutacionales en los enfermos con SMD y +8: un grupo con una media de mutaciones por paciente de 5.4 (rango 3-10) que siempre incluía los genes *ASXL1*, *STAG2* y/o *SRSF2* (8 enfermos, 42%), y otro grupo con una media de mutaciones de 2 (rango 0-4) que no presentaba ninguna de estas mutaciones (11 enfermos, 58%). El grupo de enfermos con SMD+8 y mutaciones en *ASXL1*, *STAG2* y/o *SRSF2* tenía una mediana de supervivencia global significativamente inferior que los enfermos sin mutaciones en estos genes (7 meses vs 76 meses, p<0,001) (Figura 2).

Conclusión: La presencia de mutaciones permitió definir dos grupos de enfermos con SMD y +8. El grupo de enfermos con mutaciones en *ASXL1*, *STAG2* y/o *SRSF2* presenta menor supervivencia global que el grupo con SMD +8 con otras mutaciones. Por ello, se hace necesario estudiar el perfil mutacional en estos enfermos para reclasificarlos en el índice pronóstico. Es precisa la ampliación del estudio con mayor número de pacientes.

Conflictos de interés: Los autores no tienen conflictos de interés.

PO-064

MUTACIONES INTRÓNICAS PROFUNDAS EN LOS GENES RUNX1 Y FLT3 PRODUCEN SPLICING ABERRANTE EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

*Boluda-Navarro Mireia¹, *Liquori Alessandro², Ibáñez Mariam², Morote-Faubel Mireya¹, González-Romero Elisa², Fernández-Blanco Beatriz¹, González-Saiz Elvira², Avetisyan Gaya¹, Santiago Balsera Marta^{3,4}, García-Ruiz Cristian¹, Martínez-Valiente Cristina¹, Sanjuan-Pla Alejandra¹, Such Esperanza^{2,3}, Mora Casterá Elvira^{1,3}, Sanz Guillermo^{2,3}, De la Rubia Javier^{1,3}, Cervera José^{2,3,4}

¹Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. ²Igual contribución; ³Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC). ⁴Igual contribución; ⁵Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia; ⁶Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia.; ⁷Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia

Introducción: El 80-90% de los pacientes con Síndromes Mielodisplásicos (SMD) presentan mutaciones somáticas. Numerosos estudios muestran que las mutaciones puntuales a lo largo del genoma pueden alterar el *splicing* mediante distintos mecanismos: creación/activación de sitios de *splicing*, inclusión de un pseudoexón (PE), etc. Sin embargo, rutinariamente, muchas de estas mutaciones son ignoradas por no afectar a regiones codificantes (exones) o los sitios de *splicing*. Por ello, se estudió *in silico* e *in vitro* el impacto sobre el *splicing* de las variantes encontradas en una cohorte de pacientes de SMD.

Métodos: Se analizaron las variantes obtenidas de la región genómica completa de 57 genes implicados en neoplasias mieloides de 24 SMD. Las variantes con un MAF>0.0014% fueron desestimadas. Las variantes exónicas fueron evaluadas mediante diversas bases de datos y predictores *in silico* que determinan el efecto sobre la proteína (SIFT y Polyphen). El análisis *in silico* de las variantes de significado incierto, junto con las intrónicas, se realizó empleando diferentes predictores de *splicing*: *SpliceAI* >0.2, *MES-SWA* (diff<0, acceptor/donador >3), *regSNP-intron* (Prob>0,5) y *Human Splicing Finder* (CV>65 y Diff: CVwt-CVmut >10%). El estudio funcional de las variantes que tenían al menos 3/4 predicciones favorables se llevó a cabo por *minigenes*. Se estimó el posible impacto sobre la proteína mediante la herramienta Expsy.

Resultados: De las 10.331 variantes únicas identificadas, se seleccionaron 21 variantes tras realizar los filtros por MAF y por los valores establecidos para los predictores de *splicing*. De éstas, 4 variantes (Tabla 1) se validaron funcionalmente por 1) cumplir el criterio de concordancia de los predictores (genes *FLT3*, *U2AF2* y *RUNX1*) y 2) producir un PE putativo (*RBMX*). Cada variante se encuentra en un único paciente.

El estudio funcional por *minigenes* ha demostrado que 2/4 variantes seleccionadas alteran el *splicing*. Concretamente, las variantes en los genes *FLT3* y *RUNX1* producen *splicing* aberrante mediante la creación de un nuevo sitio donador. *FLT3* c.2541+65A>G produce la inclusión de 60 pb adicionales en el exón 20. El análisis *in silico* de la secuencia de la proteína truncada para *FLT3* muestra una incorporación *inframe* de 20 amino ácidos en el dominio conservado TKD2. Por otro lado, *RUNX1* c.805+14075G>T genera la inclusión de un PE de 149 pb entre los exones 5 y 6. Mediante el análisis de la secuencia de dicho PE, se identificaron 2 sitios aceptores crípticos para el nuevo donador que genera un entorno favorable para la inclusión del PE. La inclusión del PE en la proteína de *RUNX1* rompe la pauta de lectura generando un codón prematuro de terminación (CPT).

Conclusiones: Las variantes en *FLT3* y *RUNX1* tienen un posible impacto deletéreo al alterar el *splicing* en estudios *in vitro* mediante *minigenes*. La mutación en *FLT3* afecta el dominio TKD2 pudiendo alterar la conformación de la proteína y generar un efecto similar al producido por mutaciones previamente descritas en este dominio. El CPT generado por la mutación en *RUNX1* podría inducir la degradación prematura del mRNA contribuyendo a un mal pronóstico en SMD. Se necesitan estudios adicionales que demuestren el efecto *in vivo* de dichas variantes y su posible utilidad en la práctica clínica.

Tabla 1. Predicciones *in silico* de las variantes que alteran el *splicing* confirmadas por *minigenes*.

Mutación	Nº Intrón	HSF	MES-SWA Donador	MES-SWA Donador (diff)	regSNP (Prob)	SpliceAI (GA PA GD PD)
<i>FLT3</i> c.2541+65A>G	20	Nuevo sitio aceptor CV = 70,61 (Δ65,21%)	9,256	-4,573	0,64	0 0 0,81 0
<i>RUNX1</i> c.805+14075G ≥T	6	Nuevo sitio donador CV = 99,86 (Δ37,32%)	10,998	-7,647	0,79	0 0 0,43 0
<i>U2AF2</i> c.50-1022A>G	1	Nuevo sitio donador CV = 85,05 (Δ46,87%)	4,198	-8,182	0,52	0,31 0 0,36 0
<i>RBMX</i> c.216+154A>G	3	No predice impacto	No predice impacto	NP	0,28	0,39 0 0,44 0

HSF: *Human Splicing Finder*; Δ: CVwt-CVmut; MES-SWA: MaxEnt-Scan; diff: diferencia; Prob: probabilidad; GA: ganancia de aceptor; PA: pérdida de aceptor; GD: ganancia de donador; PD: pérdida de donador; NP: no procede.

PO-065

SECUENCIACIÓN DEL EXOMA EN LA LMA EN RECAÍDA O REFRACTARIA

Sargas Simarro Claudia¹, Llop Marta², Liquori Alessandro³, Rodríguez-Veiga Rebeca⁴, Boluda Blanca⁴, Cano-Ferri Isabel⁴, Acuña-Cruz Evelyn⁴, Martínez-Cuadrón David⁴, Serrano Alfons⁴, Torres-Miñana Laura⁴, Cervera Jose⁵, Sanz Miguel Ángel³, De la Rubia Javier⁶, Montesinos Pau⁶, Barragán Eva²

¹Grupo de Investigación en Hematología. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia.; ²Unidad de Biología Molecular (Servicio de Análisis Clínicos), HUyP La Fe, Valencia. (CIBERONC); ³Grupo de Investigación en Hematología. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia. (CIBERONC); ⁴Servicio de Hematología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.; ⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, (CIBERONC)

Introducción: A pesar del desarrollo de nuevos esquemas terapéuticos y fármacos dirigidos, casi un 70% de los pacientes con LMA no responden al tratamiento o acaban recayendo tras la primera remisión completa(1,2). El pronóstico de la LMA en recaída o refractaria (R/R) es malo, con una supervivencia global a los 5 años en torno al 10%(3). Dado que en este subgrupo de pacientes la aplicabilidad de los paneles de genes es limitada, se ha explorado la utilidad de la secuenciación del exoma para desgranar el mecanismo molecular e identificar rutas alteradas que permitan ampliar el conocimiento de la LMA-R/R.

Métodos: Se secuenció el exoma de 15 pacientes con LMA-R/R con la estrategia *Human Whole Exome Sequencing* (WBI) (Agilent V6) en el HiSeq 2500 system (Illumina). La interpretación de variantes se realizó

con el software *Varsome Clinical*. Con las variantes clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas (PPP) se realizó un análisis de rutas alteradas con la plataforma *Reactome Pathway Database*.

Resultados: El análisis del exoma identificó 2.125.767 variantes. Tras eliminar las variantes sinónimas, polimórficas, benignas y en regiones no codificantes, se obtuvieron 1763 variantes de las cuales 179 (10,2%) detectadas en 155 genes fueron clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas (PPP) y 1584 (89,8%) como variantes de efecto desconocido (VED). Se detectó una media 11,9 variantes PPP/paciente (rango 4-20) y 61 VED/paciente (rango 20-74). Un 86,67% de los pacientes (13/15) presentaron variantes en alguno de los 111 genes implicados en la patogénesis de la LMA definidos por Papaemanuil *et al.*, 2016. De los cuales el 76,92% (10/13) presentaba alteraciones en genes clínicamente relevantes por su valor diagnóstico, pronóstico o terapia dirigida (*ASXL1*, *CEBPA*, *FLT3*, *IDH1*, *IDH2*, *NPM1*, *RUNX1* y *TP53*) (Tabla 1). Los genes más frecuentemente mutados fueron *FLT3* (33,33%), *ASXL1* (13,33%) y *TP53* (13,33%). El análisis de rutas para los genes con variantes PPP mostró que todos los pacientes tenían alteradas vías metabólicas siendo el metabolismo de proteínas el más afectado (7/15; 46,7%) seguido del metabolismo de lípidos (4/15; 26,7%) y metabolismo de vitaminas y cofactores (4/15; 26,7%). Once (73,3%) pacientes mostraron variantes PPP en genes relacionados con la transducción de señales estando principalmente afectadas las vías de señalización por Rho GTPasas, Miro GTPasas y RHOBTB3 (4/11; 36,4%) y las vías de señalización por receptores tirosina quinasa (3/11; 27,3%). Se detectaron variantes PPP en genes relacionados con la expresión génica en nueve (60%) de los pacientes estando principalmente afectado el proceso de transcripción por la RNA polimerasa II (8/9; 88,9%). Nueve (60%) de los pacientes mostraron alteraciones en genes del sistema inmune con predominio de genes implicados en la señalización de las citoquinas (8/9; 88,9%).

Tabla 1. Genes con variantes clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas.

ABCA4	C2	CYP11B1	F12	GLRB	KCNA2	PADI3	RNF111	TFG
ACADM	CACNA1E	CYP7B1	F7	GNAT1	KIZ	PC	RUNX2	TGM1
AGL	CAPN3	DHX15	FANCD2	GNMNB	LICAM	PCLO	SCN5A	THBS4
AHCTF1	CDKL5	DNAH2	FANCE	GT2H3	LHX9	PER3	SERPINC1	TMEM67
AMIGO3	CFTR	DNAH7	FANCM	HAL	LOXL2	PISG	SGCG	TNFRSF13B
ANGEL2	CH23H	DNAIB8	FARS2	HBS1L	LUC7L3	PKLR	SHOX	TPMT
ANOS	CHD4		DNMT3A	ETV6	JAK3		SLC22A12	TRMT12
AQR	CLDN19		CBL	EGFR	IKZF1	NF1	BCOR	SLC22A45
ASAH1	CLTA		SF3B1	ASXL1	IDH1	RUNX1	NRAS	SLC25A1
ASXL3	CNGA1		STAG2	FLT3	IDH2	TP53	RHFG	SLC26A4
ATP7B	COLEC11		WT1	INVS	PKP3	GATA2	ABCA12	SLC34A1
ATXN8	CORO2A			KMT2C	RAD21	TET2		SLC45A1
AURKC	CP		DPYD	FBN1	HNRNPCL	MYO9B	PLPPR4	SLCSAR
BB55	CPA5		DRC3	FOXP6	HRH2	NEK1	POGL	SMARCA2
BMPER	CPS1		DUOX1	FOXP1	ISFAL3	NFE2	PROM1	SMPD1
BMPRI8	CPT2		DYNC2H1	SBA	IGFN1	NPC1	PRR42B	SOXCS3
BNC2	CRLF1		EDAR	GDPAP2	IPOS	NHPH3	RAP1GAP1	SURF6
BSD	CTCF		EIF2B5	GDF7	ITGB3	PABPC1	RDX	TARS2

■ Genes clínicamente relevantes
 ■ Genes relacionados con la LMA (Papaemanuil *et al.*, 2016)
 ■ Otros genes con variantes patogénicas y probablemente patogénicas

Conclusiones: Los mecanismos moleculares subyacentes a la resistencia al tratamiento o recaída en los pacientes con LMA aún están poco caracterizados. Los paneles de genes han aportado nuevo conocimiento en la patogénesis de la LMA pero son insuficientes en este grupo de pacientes de muy mal pronóstico. En este sentido, el estudio del exoma ofrece una visión global de los mecanismos moleculares que participan en la progresión de la LMA y las rutas celulares alteradas de las que destaca las alteraciones metabólicas.

Financiación: PI18/01340, FI19/00059, PI19/0730

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Bibliografía

1. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Bü T, Burnett AK, *et al.* Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. 2010 [cited 2021 May 28]; Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/aml.pdf
2. Forman SJ, Rowe JM. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. *Blood*. 2013;121(7):1077-82.
3. DeWolf S, Tallman MS. How I treat relapsed or refractory AML. *Blood*. 2020 Aug 27;136(9):1023-32.

PO-066

ANÁLISIS SIMULTÁNEO DEL FENOTIPO Y GENOTIPO DE CÉLULA ÚNICA EN LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA

GARCIA ALVAREZ MARIA¹, Yeguas Ana¹, Jiménez Cristina¹, Medina Alejandro¹, Hernández-Ruano Montserrat¹, Balanzategui Ana¹, Antón Alicia¹, Maldonado Rebeca¹, Arnés-Moreta Estrella¹, Sánchez Villares Inmaculada¹, Pérez Jose Juan¹, Boix Francisco¹, A Sarasquete M Eugenia¹, Alcoceba Miguel¹, González de la Calle Verónica¹, Puig Noemí¹, Vidriales Belén¹, García-Sanz Ramón¹, González Marcos¹, Chillón M Carmen¹

¹Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL

Introducción: La secuenciación de célula única mediante la plataforma Tapestry® (Mission Bio) permite estudiar simultáneamente el fenotipo y genotipo de cada célula, analizando miles al mismo tiempo, e identificar la concurrencia y orden de aparición de mutaciones.

Objetivos: Introducir y optimizar esta metodología en Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) para comprender la diversidad clonal y su contribución en el comportamiento de la enfermedad.

Métodos: Se han incluido 6 muestras de médula ósea o sangre periférica de pacientes con LMA, con infiltración media del 54%. Se separaron las células mononucleadas (CMN) viables (>70%) mediante gradiente de densidad, y se incubaron con un panel propio de 12 anticuerpos. Las CMN marcadas fueron encapsuladas y barcodeadas en el Tapestry, y el genotipo se estudió con un panel comercial de secuenciación masiva (NGS) de 45 genes relevantes en patología mielóide. En todos los casos se realizó un estudio pareado en muestra total del fenotipo, por citometría de flujo (CMF), y del genotipo por NGS convencional con un panel propio (*Sophia Genetics*). La secuenciación se realizó en un NextSeq 1000, y los datos se analizaron con *Tapestry pipeline*, *Tapestry Insight* y *Phyton*.

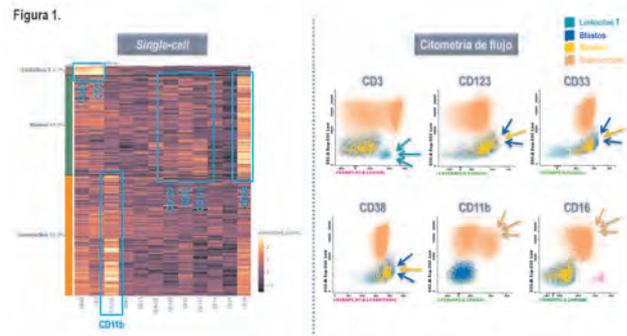


Figura 1.

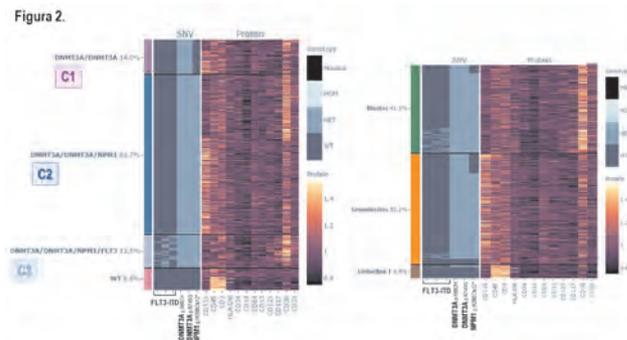


Figura 2.

Resultados: El primer caso analizado fue una LMA M2 al diagnóstico de bajo riesgo (*NPM1+*, *FLT3-ITD+* ratio 0.07), hiperplasia granulocítica, 23% de blastos y cariotipo normal. Por CMF, se identificaron 2 poblaciones blásticas con fenotipo inmaduro (CD34+/CD117+/HLA-DR+), una mayoritaria CD38++ y con sobreexpresión aberrante de CD33, y otra minoritaria CD38-/CD33-. Mediante NGS se detectaron 4 mutaciones: *DNMT3A* (R749G y R882H, frecuencias alélicas (VAF)

44% y 47%), *NPM1* (W288Cfs*12, 48%) y *FLT3*-ITD (R595_L601dup, 5%). En el análisis de célula única se obtuvieron 543x10⁶ lecturas de ~7000 células. El fenotipo fue concordante con CMF, observando 3 poblaciones con diferente expresión (Figura 1): linfocitos T, CD45+/CD3+; blastos CD123+/CD33+/CD117+/CD38+; y granulocitos displásicos, CD16+/CD11b+, con pérdida aberrante de CD11b. Las variantes genotípicas seleccionadas fueron aquellas codificantes, no sinónimas y genotipadas en >80% de las células, detectando las mismas mutaciones que por NGS convencional, con VAF concordante. Se discriminaron 3 clones (Figure 2): 1) *DNMT3A*⁷⁴⁹+*DNMT3A*⁸⁸², casi en todas las células; 2) *DNMT3A*⁷⁴⁹+*DNMT3A*⁸⁸²+*NPM1*, clon mayoritario; y 3) *DNMT3A*⁷⁴⁹+*DNMT3A*⁸⁸²+*NPM1*+*FLT3*-ITD, clon minoritario casi exclusivo de los blastos; además de la población normal sin mutaciones. Tras 8 meses, el paciente recae mostrando por NGS convencional las mismas mutaciones con VAF similar (Tabla 1), excepto *FLT3*-ITD que incrementó notablemente respecto al diagnóstico (5% vs 47%).

Tabla 1.

GEN	NGS convencional VAF (%) Recaída
<i>FLT3</i> -ITD	47
<i>NPM1</i>	42
<i>DNMT3A</i> ⁷⁴⁹	45
<i>DNMT3A</i> ⁸⁸²	46

Conclusiones: El análisis de célula única permite identificar subclones e inferir la jerarquía de sus mutaciones. Para este caso, se identificó *DNMT3A* mutado en estadios precoces, explicando la displasia mieloide, *NPM1* mutado en el clon iniciador, y la aparición tardía de *FLT3*-ITD, exclusiva en los blastos. Además, su aplicación en la recaída permitirá confirmar si el clon con *FLT3*-ITD es el responsable, como sugiere la NGS convencional.

Financiación: El trabajo ha sido financiado por PI18/01946 y ERDF “Una manera de hacer Europa”-Innocampus (CEI-2010-1-0010).

PO-067

VALIDACIÓN DE EVENTOS DE SPLICING FRECUENTES EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON POTENCIAL PARA GENERAR NEOANTÍGENOS

Fernández-Blanco Beatriz¹, Liquori Alessandro², Boluda-Navarro Mireia¹, González-Saiz Elvira², Morote-Faubel Mireya¹, Ibáñez Company Mariam², García-Ruiz Cristian¹, González-Romero Elisa¹, Sanjuan-Pla Alejandra¹, Sargas Simarro Claudia¹, Martínez-Valiente Cristina¹, Avetisyan Gayane¹, Santiago Balsera Marta³, Such Taboada Esperanza⁴, Barragán González Eva⁵, Llop García Marta⁵, Montesinos Fernández Pau⁴, De la Rubia Javier⁶, Cervera Zamora José Vicente⁷

¹Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia; ²Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ³Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia; ⁴Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia; ⁵Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC); ⁶Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia; ⁷Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia

Introducción: El *splicing* es un proceso biológico que se encuentra alterado en diversos tipos de cáncer y puede contribuir a la patogénesis y progreso de la enfermedad a través de cambios en la expresión génica y función proteica. El desarrollo de la tecnología de secuenciación masiva de ARN ha permitido la caracterización de las alteraciones de *splicing* en la leucemia mieloide aguda (LMA), aunque todavía se desconoce el impacto funcional de muchas de ellas. En este estudio, empleamos la cohorte de LMA incluida en el proyecto del TCGA (TCGA-LAML) para validar algunas de las alteraciones de *splicing* descritas como posible fuente de neoantígenos, es decir, péptidos presentados por el sistema de histocompatibilidad tipo I en la superficie de las células tumorales y, por lo tanto, con un potencial interés pronóstico y terapéutico.

Métodos: Se emplearon los datos brutos de secuenciación masiva

de ARN de la cohorte TCGA-LAML (N=151) y se detectaron todos los eventos de *splicing* mediante el programa rMATS 4.1.1. Se comprobó la presencia de eventos de *splicing* en los genes *CPXM1*, *IPO4*, *NEAT1*, *PDLIM2*, *SRPK2* y *TPT1*, identificados previamente en una cohorte de neoplasias mieloides (Hershberger et al., 2020) y seleccionados por ser los más frecuentes independientemente de la presencia de mutaciones genéticas específicas y con potencial para dar lugar a neoantígenos. Paralelamente, se realizó una inspección visual de estas alteraciones con la herramienta IGV 2.9.2, considerando la presencia de las mismas con un número de lecturas superior o igual a 1. Se compararon los resultados con las bases de datos TCGA SpliceSeq y RJunBase, que recogen los eventos de *splicing* de la cohorte TCGA-LAML obtenidos a partir de otros protocolos bioinformáticos.

Resultados: Entre los eventos de *splicing* seleccionados, encontramos una discrepancia en la detección de aquellos en *IPO4*, *NEAT1*, *SRPK2* y *TPT1* respecto a la base de datos SpliceSeq y en *IPO4* y *SRPK2* respecto a RJunBase, en las cuales no se describen. De acuerdo con nuestro análisis, el salto del exón 5 en *CPXM1* es una alteración de *splicing* frecuente en la cohorte TCGA-LAML (89%), seguido de otros eventos de salto de exón en *PDLIM2* (44%), *NEAT1* (38%), *IPO4* (32%), *TPT1* (11%) y *SRPK2* (0,66%). Sin embargo, apreciamos que la frecuencia de los eventos anotados en RJunBase en *CPXM1* (5,96%), *PDLIM2* (1,32%) y *TPT1* (2,65%) es considerablemente menor, a pesar de que solo entre el 6% y el 12% de los pacientes con estas alteraciones tenían mutaciones en los factores de *splicing* (*SRSF2*, *U2AF1* y *SF3B1*). Por otra parte, destacamos que el 70% de los casos con mutaciones en *NPM1* presentan un salto del exón 2 en el gen supresor de tumores *PDLIM2* (p<0,05, prueba chi-cuadrado), el cual se asocia con una peor supervivencia global (p<0,05, prueba log-rank).

Conclusiones: La integración de diferentes estrategias de análisis bioinformático es necesaria para realizar una caracterización exhaustiva de los eventos de *splicing* como base para el estudio funcional de aquellos que tengan mayor potencial de generar neoantígenos. Además, es interesante profundizar en los mecanismos que expliquen el impacto pronóstico de ciertos eventos de *splicing*, como es el caso del salto de exón en el gen *PDLIM2*.

PO-068

ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS TÉCNICAS DE NGS Y PCR-ELECTROFORESIS CAPILAR PARA ANÁLISIS DE MUTACIONES EN FLT3 EN LA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA

Chillón Santos M Carmen¹, Hernández Ruano Montserrat¹, García Álvarez María¹, González de la Calle Verónica¹, Balanzategui Ana¹, Jiménez Cristina¹, Medina Alejandro¹, Antón Alicia¹, Maldonado Rebeca¹, Arnés Moreta Estrella¹, Sánchez Villares Inmaculada¹, Ramos Fernando², Cuello Rebeca³, Cantalapiedra Alberto⁴, Rubio Araceli⁵, Sarasquete M Eugenia¹, Alcoceba Miguel¹, Boix Francisco¹, González Díaz Marcos¹, García Sanz Ramón¹

¹Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL; ²Hospital Virgen Blanca de León; ³Hospital Clínico de Valladolid; ⁴Hospital Río Hortega de Valladolid; ⁵Hospital Miguel Servet de Zaragoza

Introducción: Aunque la secuenciación masiva (NGS) ya se está incorporada en los laboratorios de diagnóstico clínico para la detección de sustituciones de nucleótidos y pequeñas indels, la detección de alteraciones de mayor tamaño, como las internal tandem duplications-ITDs del gen FLT3 todavía se basa en técnicas convencionales (PCR y electroforesis capilar-EC).

Objetivos: Estudiar la concordancia de resultados en la detección de mutaciones FLT3-ITD empleando PCR-EC y NGS mediante paneles dirigidos a neoplasias mieloides, en pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA).

Métodos: La comparación técnica se realizó en 102 pacientes al diagnóstico seleccionados con LMA y mutaciones en FLT3 (ITDs y puntuales), todos caracterizados mediante PCR-EC. Todos los casos fueron estudiados por NGS en un MiSeq (illumina) con uno de estos 3 paneles: TruSight Myeloid-TSM illumina (amplicones) en 17 casos, Myeloid Solution-MYS Sophia Genetics (captura) en 15 casos, y un panel propio Panmyeloid-PMP Sophia Genetics (captura) asociado a un pipeline bioinformático personalizado (DDM, Sophia Genetics) en 70 casos. En nuestro diseño incluimos los exones 11-20 de FLT3. Además, se estudiaron las ITDs mediante PCR-EC en 34 muestras pareadas diagnóstico-recaída de 17 pacientes para comparar el estado mutacional de

FLT3 en ambos momentos.

Resultados: De los 102 pacientes, 62 presentaron 77 ITDs (11 dobles y 2 triples) por PCR-EC. Mediante NGS se confirmaron 73 ITDs en 59 pacientes de los 62 positivos, con diferentes sitios de inserción (Figura 1A) (JMD: 54, Splicing JMD: 14 y TKD1: 5), todas detectadas mediante los paneles MYS y PMP de captura, sólo una de las 3 de un triple no fue capturada por el PMP, probablemente por ser intrónica. Los 3 casos falsos negativos de la NGS habían sido estudiados con el TSM de ampliaciones. En los 59 pacientes con ITDs por NGS se correlacionó la ratio con la frecuencia alélica de la variante (VAF), observándose que los pacientes con ratio alta >0.5 presentaban mayor VAF (media 19.2 vs 41.0, $p < 0.0001$) (Figura 1B). En dos casos con ratio <0.03, límite para informar, la VAF fue 12% y 16%. En el estudio diagnóstico-recaída (Figura 1C) aparecía la misma ITD inicial en la progresión de 11 pacientes, en 5 negativos al diagnóstico se detectó ITD en la recaída, y en uno apareció una ITD distinta a la del diagnóstico. Además, se detectaron 48 mutaciones puntuales (JMD: 6, TKD1: 6 y TKD2: 36) en 43 pacientes (3 dobles ITD+TKD).

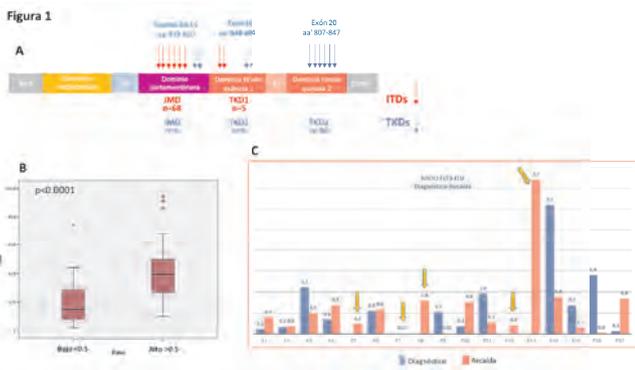


Figura 1.

Conclusiones: El estudio en muestras pareadas demuestra la inestabilidad de las ITDs como marcadores de seguimiento y la necesidad de su estudio también en la recaída. Confirmamos que es teóricamente posible calcular una ratio alelo mutado/alelo salvaje empleando la VAF, pero está por determinar un punto de corte asociado con pronóstico ya que la eficiencia en la generación de librerías dependerá del tamaño de la ITD. Demostramos que nuestro panel de NGS detecta con precisión todas las mutaciones de FLT3, por lo que complementa de forma fiable los métodos convencionales. La combinación de ambas técnicas, NGS y EC, permite el rescate de pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento con inhibidores.

Financiación: El trabajo ha sido financiado por PI18/01946 y ERDF "Una manera de hacer Europa"-Innocampus (CEI-2010-1-0010). Astellas Grant 2021.

PO-069

VALORACIÓN DE LA MONITORIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL MEDIBLE EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA POR CITOMETRÍA DE FLUJO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Remigia Pellicer María José¹, Pastor Galán Irene¹, Tormo Díaz Mar¹, Calabuig Muñoz Marisa¹, Jiménez Gómez Belén¹, Mellado Soriano Inmaculada¹, Montolio Baselga Elena¹, Solano Vercet Carlos¹, Amat Martínez Paula¹

¹Hospital Clínico Universitario de Valencia

Introducción: La citometría de flujo multiparamétrica (CFM) es la prueba de elección para caracterizar inmunofenotípicamente las células blásticas en la leucemia mieloide aguda (LMA), y tiene un importante papel en la detección de enfermedad residual medible (ERM). La detección de la ERM en LMA se basa en técnicas moleculares (RT-PCR) o de CFM. Los métodos que utilizan CFM requieren de paneles con múltiples anticuerpos para detectar las poblaciones residuales del diagnóstico así como posibles poblaciones patológicas que puedan aparecer a posteriori. La detección de ERM positiva se ha asociado con tasas más altas de recaída.

Material y métodos: Se analizaron de forma retrospectiva los es-

tudios de ERM por citometría de flujo de 67 pacientes diagnosticados de LMA desde enero de 2016 hasta diciembre de 2020. Todos los pacientes fueron tratados según protocolo CETLAM LMA 2012 <70 años. El diagnóstico por CFM fue realizado siguiendo las recomendaciones de EuroFlow tanto en la estandarización del citómetro, procesamiento de muestra y el panel de anticuerpos a estudiar. La ERM se realizó adaptándose a las alteraciones fenotípicas encontradas al diagnóstico (alteraciones de maduración, infidelidad de línea, alteración de la intensidad de fluorescencia) junto con la utilización de marcadores *backbone* para la identificación de nuevas poblaciones patológicas.

Tabla 1. Combinación de marcadores.

Valoración de intensidad de fluorescencia	CD33 62 estudios	CD38 47 estudios	CD64 31 estudios	CD13 67 estudios	CD123 25 estudios	CD71 19 estudios
Valoración de infidelidad de línea	CD2 2 estudios	CD7 21 estudios	CD56 18 estudios	CD4 6 estudios	CD22/CD20 2/2 estudios	CD10/TdT 2/1 estudios
Marcadores específicos de línea	CD41/CD61 1 estudio	CD11b/CD36 10/24 estudios	CD15 62 estudios	CD105 1 estudio	CD14/CD300 44/5 estudios	CD16 16 estudios

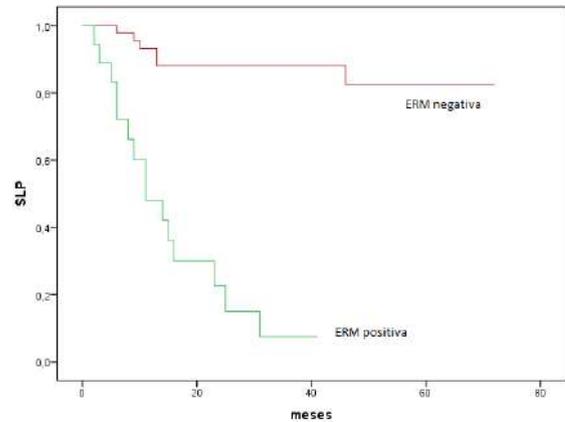


Figura 1. Supervivencia libre de progresión según la ERM.

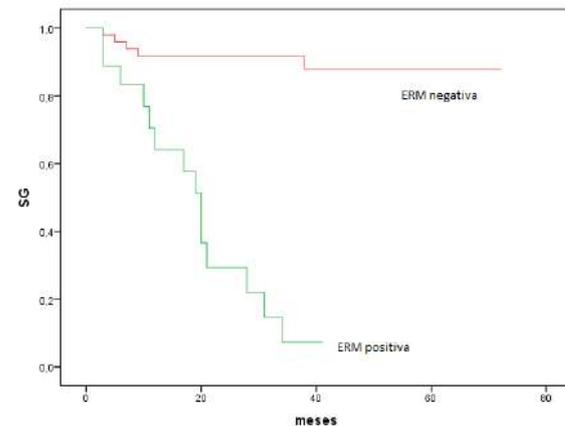


Figura 2. Supervivencia global según la ERM.

Resultados: De los 67 pacientes incluidos se estudiaron un total de 112 combinaciones de anticuerpos para estudio de ERM, utilizando combinaciones de 1 tubo en 2 estudios, 2 tubos en 55 estudios y 3 tubos en 1 estudio (Tabla 1). Todas ellas presentaban los siguientes marcadores *backbone* CD117, HLA-DR, CD45 y CD34. Con una mediana de seguimiento de 23 meses (3-72) recayeron 21 pacientes (31%) y fallecieron 19 (28%). De los 21 pacientes en recaída, 15 (71%) presentaron una ERM positiva en la última médula ósea (MO) en repuesta

completa (RC) morfológica. La mediana de tiempo de la MO en RC con ERM positiva y la MO con recaída morfológica, fue de 50 días (5-91). Los pacientes con ERM negativa durante el seguimiento presentaron una ventaja de supervivencia libre de progresión (SLP) estadísticamente significativa (no alcanzada) vs los pacientes con ERM positiva (11 meses), $p < 0.0001$ (Figura 1). De los 19 pacientes fallecidos, 14 presentaron la última ERM del seguimiento positiva, con una mediana de tiempo entre ésta y el fallecimiento de 195 días (12-454 días). Los pacientes con ERM positiva en la última MO en RC morfológica, tuvieron una menor supervivencia global (SG) que los pacientes con ERM negativa (20 meses vs no alcanzada; $p < 0.0001$) (Figura 2).

Conclusión: -En la evaluación de la ERM por CFM, una correcta combinación de marcadores y un minucioso análisis de las poblaciones blásticas patológicas al diagnóstico permiten un correcto seguimiento de los pacientes. -La detección de una ERM positiva requiere de una estrategia terapéutica precoz ante la rápida evolución a recaída morfológica. -En nuestra serie de pacientes se confirma la asociación entre la detección de una ERM positiva tras el tratamiento y tasas más altas de recaída, tal y como está descrito en la bibliografía.

PO-070

DETECCIÓN TEMPRANA DE CLONES RESISTENTES EN LEUCEMIAS PHILADELPHIA-POSITIVAS TRATADAS CON INHIBIDORES DE TIROSÍN-QUINASAS. CORRELACIÓN ADN GENÓMICO-CDNA

Sánchez Pérez Ricardo¹, Rosa Rosa Juanma¹, Dorado Alfaro Sara², Carrillo García Jaime², Ruíz Heredia Yanira³, Rufián Vázquez Laura¹, Onecha de la Fuente Esther⁴, Carreño Gómez-Tarragona Gonzalo¹, Linares Gómez María⁵, Martín Muñoz Alejandro², Juárez Rufián Alexandra², Sánchez Pina José María¹, Rapado Martínez Inmaculada¹, Ayala Díaz Rosa¹, Barrio García Santiago³, Martínez López Joaquín¹

¹Hospital U. 12 Octubre; ²Altum Sequencing, SL; ³Hospital U. 12 Octubre, Altum Sequencing, SL; ⁴Hospital Marqués de Valdecilla; ⁵Hospital U. 12 Octubre, UCM

Las mutaciones en el dominio de quinasa del gen *ABL1* (*ABL1*-KD) son un mecanismo de resistencia común a los inhibidores de tirosina quinasa (TKI) en la leucemia mieloide crónica (LMC) y la leucemia linfoblástica aguda cromosoma *Ph*-positivo (LLA). La detección temprana de estas mutaciones resistentes ayudaría a ajustar el tratamiento del paciente. Aquí se presenta un enfoque de secuenciación profunda para detectar y cuantificar mutaciones en *ABL1*-KD, adquiridas en ADN genómico (ADNg), con el objetivo de definir una prueba sólida para detectar tales mutaciones con una resolución inferior a 10^{-4} . Se ha diseñado un panel de NGS específico para cubrir el dominio quinasa del gen *ABL1* (exones 4-10), resultando 9 amplicones (Figura 1A).

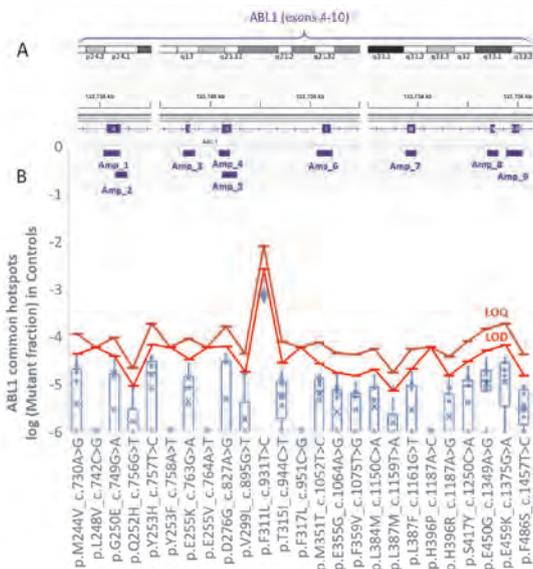


Figura 1. Diseño experimental. (A) Representación esquemática en coordenadas genómicas de los exones 4-10 del gen ABL1. (B) Representación del ruido, expresado como logaritmo de sensibilidad en las principales mutaciones en ABL1.

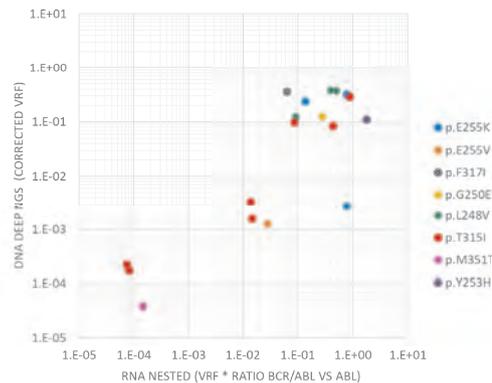


Figura 2. Correlación entre ADNg y ADNc para las 18 mutaciones encontradas por ambas técnicas.

Se han preparado librerías con 3 réplicas biológicas de 3 donantes sanos (220 ng/réplica) y se han secuenciado con una cobertura de al menos 500.000x. Los datos generados se han analizado aplicando el algoritmo de análisis descrito por nuestro grupo para MRD en leucemia mieloide aguda (Onecha *et al*, Haematologica 2019) aplicado a 25 mutaciones conocidas. Tras aplicar nuestro algoritmo de corrección de errores, se ha obtenido una media de 135.000 lecturas (22.000-503.000) para cada mutación. El límite de detección (LD) se ha calculado para cada posición en el ADN como el ruido medio por posición (*VRF*, *Variant Read Frequency*) en los controles $\pm 3SD$ (desviaciones estándar); el límite de cuantificación (LQ) se define como la media $\pm 10SD$. Para todas las mutaciones analizadas, el LD estaba por debajo de 10^{-4} y el LQ por debajo de $3 \cdot 10^{-4}$, excepto para la variante p.F311L con un LD = $2,7 \cdot 10^{-3}$; este error tan alto se debe a la presencia de homopolímeros en la región (Figura 1B). 18 pacientes con leucemias *Ph*-positivas se han estudiado con la nueva técnica (10 de LMC y 8 de LLA). La mediana de los niveles de BCR-ABL1 en las muestras fue de 14% (0,171-166%). Todos los pacientes se secuenciaron por triplicado con 220ng de ADN inicial por reacción y los valores que se desviaban una desviación estándar respecto a la media se consideraron *outliers* (falsos positivos de secuenciación masiva). Además, con el objetivo de validar esta nueva aproximación técnica, se ha comparado la determinación de mutaciones con la metodología habitual en el laboratorio a partir de ARN con una PCR anidada + secuenciación por NGS, con el objetivo de cuantificar las variantes a partir de ADNc. Se confirmaron 18 mutaciones por ambas técnicas, 8 variantes se veían únicamente por la técnica de ARN y 6 sólo cuando se partía de ADN genómico. Estas 14 variantes discrepantes estaban en el límite de detección de ambas técnicas. La correlación entre ambas técnicas puede observarse en la Figura 2 (correlación de Pearson, $R = 0,884$, $P < 0,001$). Presentamos una nueva metodología de secuenciación profunda basada en ADN genómico que nos permite detectar clones emergentes resistentes a varios TKI con una resolución de al menos 10^{-4} . A pesar de la disponibilidad inmediata de la técnica de PCR anidada basada en ARN, no resulta sencillo la detección de variantes con una $VRF < 1\%$ y con esta aproximación podría ser posible en algunos de los casos estudiados. El impacto clínico de esta nueva aproximación se ilustra para el caso de 2 de los pacientes con LLA presentados, ambos en tratamiento con ITK de 2ª generación en el momento de la resistencia, a los que se les detectó la mutación p.T315I, tras lo cual fueron tratados con ponatinib, reduciendo los niveles de enfermedad. En el Congreso se presentarán los datos finales.

Conclusión: EL estudio de mutaciones de *ABL1* quinasa en ADN genómico mediante secuenciación ultra profunda tienen sensibilidad y especificidad similar a las técnicas actuales, con la ventaja de no usar ARN y evitar pasos intermedios.

PO-071

COMPARATIVA ENTRE EL SISTEMA GENEXPERT BCR-ABL ULTRA DE CEPHEID® Y EL KIT IPSOGEN® BCR-ABL1 MBCR IS-MMR PARA EL ESTUDIO DEL REORDENAMIENTO BCR-ABL1 EN LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Meseguer Naturil Rut¹, Martín Castillo Ivan², Villamón Ribate Eva², Ortiz Gavilan Pilar², Domingo Paricio Fernando³, Coll Ferri Paula³, Ara Navarro Julia³, Garcia Francisca³, Cabrera Noelia³, Ferrer Lores Blanca³

¹Grado en Biotecnología, Universidad de Valencia; ²Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA.; ³Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario Valencia

Introducción: La leucemia mieloide crónica (LMC) es un trastorno mieloproliferativo causado por una translocación entre los cromosomas 9 y 22 que origina el reordenamiento *BCR-ABL1*. Un diagnóstico temprano y una óptima monitorización de la respuesta a los inhibidores tirosin cinasa (ITKs) favorece un manejo eficaz de la enfermedad así como el éxito terapéutico. Existen diferentes metodologías para la determinación y seguimiento del reordenamiento *BCR-ABL1*, entre las cuales destacan el sistema GeneXpert BCR-ABL Ultra de Cepheid[®] y el kit ipsogen[®] BCR-ABL1 MbcR IS-MMR.²

Objetivos: Comparar el sistema GeneXpert BCR-ABL Ultra de Cepheid[®] y el kit ipsogen[®] BCR-ABL1 MbcR IS-MMR para la determinación del reordenamiento *BCR-ABL1* evaluando factores como la sensibilidad, la rapidez de análisis y el coste.

Métodos: Se analizaron 56 muestras de pacientes con LMC en seguimiento. Para la detección del reordenamiento *BCR-ABL1* se utilizaron los kits GeneXpert BCR-ABL Ultra de Cepheid[®] (GeneXpert) y BCR-ABL1 MbcR IS-MMR de ipsogen[®] (ipsogen) siguiendo las instrucciones del fabricante. En el caso de ipsogen, la retrotranscripción se realizó con el Kit RT Maxima (Thermo Fisher Scientific) y en la qPCR se analizaron las muestras por triplicado en un LightCycler[®] 480 (Roche). El resultado así como la respuesta molecular (RM) se expresaron según la Escala Internacional³ (Tabla 1).

Tabla 1.

Tabla 1. Criterios de Respuesta Molecular en el Sistema Internacional.

% BCR-ABL ^{IS}	Reducción Logarítmica estandarizada	Respuesta Molecular	Copias del gen ABL
≤ 0,001% o indetectable	≥ 5,0 log	RMP 5.0	≥ 100.000
≤ 0,0032% o indetectable	≥ 4,5 log	RMP 4.5	≥ 32.000
≤ 0,01% o indetectable	≥ 4,0 log	RMP 4.0	≥ 10.000
≤ 0,1%	≥ 3,0 log	RM Mayor	
≤ 1%	≥ 2,0 log	RM Menor	
≤ 10%	≥ 1,0 log	RM Mínima	
>10%	< 1,0 log	RM Nula	

La Respuesta Molecular Temprana (RMT) incluye: RM Mayor, RM Menor, RM Mínima y RM Nula. IS: Sistema Internacional, RM: Respuesta Molecular, RMP: Respuesta Molecular Profunda.

Tabla 2.

Tabla 2. Comparación de los resultados obtenidos para las 56 muestras analizadas con GeneXpert e ipsogen.

Nº muestras	GeneXpert	ipsogen
29	RMP 5.0	RMP 5.0
5	RMP 5.0	RMP 4.5
3	RMP 5.0	RMP 4.0
2	RMP 4.5	RMP 5.0
1	RMP 4.5	RMP 4.5
2	RMP 4.5	RMP 4.0
1	RMP 4.5	RM Mayor
6	RM Mayor	RM Mayor
1	RM Menor	RM Mayor
1	RM Mínima	RM Menor
2	RM Mínima	RM Mínima
1	RM Mínima	RM Nula
2	RM Nula	RM Mínima

Las muestras en verde (38) mostraron la misma RM en las dos metodologías, las muestras en rojo (9) difirieron en medio logaritmo y las no coloreadas (9) se diferenciaron en un logaritmo. RM: Respuesta Molecular, RMP: Respuesta Molecular Profunda.

Tabla 3.

Tabla 3. Comparación de los resultados obtenidos para las 56 muestras analizadas con la última versión GeneXpert e ipsogen.

Nº muestras	GeneXpert	ipsogen
31	RMP 4.5	RMP 5.0
6	RMP 4.5	RMP 4.5
5	RMP 4.5	RMP 4.0
1	RMP 4.5	RM Mayor
6	RM Mayor	RM Mayor
1	RM Menor	RM Mayor
1	RM Mínima	RM Menor
2	RM Mínima	RM Mínima
1	RM Mínima	RM Nula
2	RM Nula	RM Mínima

Las muestras en verde (14) mostraron la misma RM en las dos metodologías, las muestras en rojo (36) difirieron en medio logaritmo y las no coloreadas (9) se diferenciaron en un logaritmo. RM: Respuesta Molecular, RMP: Respuesta Molecular Profunda.

Resultados: En las muestras analizadas por GeneXpert, 13 (23%) mostraron Respuesta Molecular Temprana (RMT) y 43 (77%) Respuesta Molecular Profunda (RMP). Con ipsogen, 14 (25%) mostraron RMT y 42 (75%) RMP. Se compararon los resultados entre ambas técnicas obteniéndose 38 (68%) muestras con la misma RM, 9 (16%) con medio logaritmo de diferencia y 9 (16%) con un logaritmo de diferencia (Tabla 2). Estos resultados se obtuvieron con la versión GeneXpert GXBCRABL-CE-10 que recientemente ha sido sustituida por la nueva versión GXBCRABL-10 que detecta el reordenamiento *BCR-ABL1* en el rango <0,0030% - 55%, dando como máximo de RMP > RM 4.52. Al comparar los resultados entre ipsogen y la nueva versión GeneXpert se obtuvieron 14 (25%) muestras con la misma RM, 36 (64%) con medio logaritmo de diferencia y 6 (11%) con un logaritmo de diferencia (Tabla 3). Un análisis económico aproximado mostró un coste con GeneXpert de unos 150 €/muestra, mientras que con ipsogen fue de 32 €/muestra. Por otra parte, el tiempo por muestra con GeneXpert se estableció en 2h 30 min, mientras que con ipsogen se requirieron entre 24-48h considerando todos los procesos (extracción RNA, retrotranscripción, qPCR y análisis). Con ipsogen se analizaron por triplicado hasta 12 muestras/carrera. Por el contrario, GeneXpert permitió analizar un máximo de 2 muestras/carrera.

Conclusiones: Ambos kits mostraron una sensibilidad similar en la detección del reordenamiento *BCR-ABL1*. El kit ipsogen mostró menor coste y mayor capacidad en número de muestras. Sin embargo, GeneXpert presentó mayor sencillez técnica, mayor rapidez y la obtención directa de los resultados en Escala Internacional. La elección por un laboratorio de una técnica u otra dependerá de las necesidades clínicas, la disponibilidad de personal especializado, los recursos económicos y el volumen de muestras diario.

PO-072

DETECCIÓN DE LA T(11,14) ASOCIADA A CARIOTIPO COMPLEJO Y MUTACIÓN DE P53 EN LA PROGRESIÓN DE UN PACIENTE CON LLC. DEBEMOS REPLANTARNOS EL DIAGNÓSTICO?

Muñoz Marin Luz¹, Baena Díez Neus¹, Perea Durán Granada¹, Martínez de Solá Montse¹, Piernas Pontanilla Sonia², Piedra Sanchez Jordi², Papaleo Natalia³

¹Servicio Laboratorio, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell; ²Servicio Hematología, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell; ³Servicio Patología, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell

La leucemia linfática crónica (LLC) y el linfoma del manto (LM) son dos neoplasias linfoides de linfocitos maduros CD5+. Ambas tienen características morfológicas, fenotípicas y moleculares diferentes y bien definidas, sin embargo algunos casos comparten similitudes lo que dificulta todavía su diagnóstico. Presentamos un paciente diagnosticado de LLC con una morfología y fenotipo típicos que durante la progresión de su enfermedad los estudios genéticos ayudaron a reclasificarlo como un LM, pudiendo así definir mejor su tratamiento y pronóstico.

Caso Clínico: Paciente de 73 años que en un estudio por linfocitosis, se diagnosticó de LLC estadio 0. Los linfocitos en sangre periférica eran de pequeño tamaño, con cromatina condensada y el fenotipo mostró

una población linfocítica B clonal, CD5+, CD23+, CD20+, CD200+, FMC7+, CD79b+, CD10-, CD38-, kappa+. El estudio citogenético estimulando con TPA y de FISH (ATM, P53, CEP12, RB) al diagnóstico fue normal. El paciente estuvo asintomático sin tratamiento y 6 años después presentó una progresión analítica y clínica con aparición de una gran linfocitosis (170×10^9 linfocitos/L). La morfología seguía siendo sugestiva de LLC y el inmunofenotipo idéntico al inicial (Figura 1).

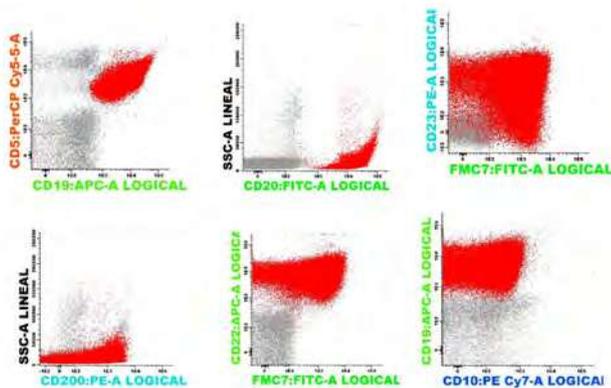


FIGURA 1: Inmunofenotipo: Población linfocítica B clonal Kappa, CD5+, CD19+, CD23+, FMC7+, CD200+.

Figura 1.

Figura 2: FISH de las sondas BCL1/IGH y p53 en la muestra de sangre periférica guardada del diagnóstico

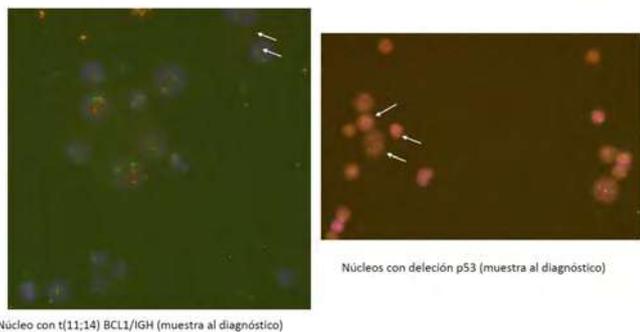


Figura 2.

El TAC tóraco-abdominal objetivó adenopatías supra e infrafragmáticas y discreta esplenomegalia. El análisis citogenético mostró un cariotipo complejo: 45,XY,der(1)t(1;6)(p32;p21)t(1;6)(q32;q13),del(5)(p15.3),der(6)t(1;6)(p32;q13),-9,+der(10)t(4;10)(q13;q21),t(11;14)(q13;q32.3),invdup(13)(q13.3q33.3),del(17)(p11.2)[18] observándose la t(11;14)(q13;q32.3) y una delección en el brazo corto del cromosoma 17 sugestiva de pérdida de p53 que se confirmó mediante FISH. El reordenamiento de las IGHV fue mutado. La BMO mostró una infiltración difusa de linfocitos de tamaño pequeño con expresión de CD5+, CD20+, CD23+ focal, ciclina D1+ difusa e intensa, SOX11-, c-myc-, LEF- con sobreexpresión de p53 y un índice Ki 67 del 10%. Con estos hallazgos nos planteamos el diagnóstico diferencial entre una LLC con adquisición de t(11;14) en su progresión o bien un LM con morfología y fenotipo similar a la LLC. Ante la presencia de estas características clínico-genéticas se estudió nuevamente mediante FISH aplicando las sondas p53 y t(11;14) BCL1/IGH en el pellet citogenético de la muestra de sangre periférica del diagnóstico. El análisis mostró la presencia de una clona con delección de p53 en un 27% de los núcleos analizados y la reorganización BCL1/IGH en un 9.2% (Figura 2). Con estos hallazgos el diagnóstico definitivo fue de LM variante leucémica no nodal con mutación de p53 y se inició dada la edad del paciente tratamiento con ibrutinib a dosis de 560 mg/día. Actualmente está pendiente el estudio genético con NGS.

Conclusiones: Algunos casos de LM variante leucémica no nodal pueden ser similares a una LLC al compartir morfología y fenotipo (expresión de CD5, CD23, CD200 y negatividad para SOX11) como nues-

tro paciente. En estos casos el estudio genético exhaustivo es imprescindible para el correcto diagnóstico. Destacar en nuestro caso la importancia del cariotipo que permitió la detección de la t(11;14) en una subclona ya en el momento del inicio de la enfermedad y que fue decisiva para el diagnóstico de LM. La detección también en una subclona de la mutación de p53 en esta fase inicial estaría en relación con la evolución agresiva de las formas indolentes.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ninguno

PO-073

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL POR CITOMETRÍA DE FLUJO ENTRE LINFOCITOSIS B MONOCLONAL Y LLC SEGÚN RECUENTO EN TUBO DE SCREENING VS TUBO 2 DE PATOLOGÍAS LINFOPROLIFERATIVAS B

Uribe Barrientos Marisol¹, Orero Castelló María Teresa¹, López Menargues Patricia¹, Mompel Porras Olga¹, Játiva Sáez Cristina¹, Jimenez Castillo María¹, Hernández Muñoz Fernando¹, Cabanes García Jordi¹, Collado Nieto Rosa¹, Roig Mónica¹, Lis María José¹, López-Pavía María¹, Ibañez Alis Francisco¹, Pérez Pedro¹, Mena Durán Armando¹, García-Serra Rocío², Linares García Mariano¹

¹Consortio Hospital General Universitario de Valencia; ²Consortio Hospital General Universitario de Valencia, Fundación Investigación Hospital General Universitario de Valencia

Introducción: La linfocitosis B monoclonal (LBM) es definida por la presencia de un recuento de células B clonales $< 5 \times 10^9/L$ en sangre periférica con ausencia de linfadenopatías, organomegalias y otras afectaciones extramedulares¹. La LBM con fenotipo de leucemia linfática crónica (LLC) es la más frecuente y se encuentra caracterizada por la coexpresión de CD19, CD5, CD23 y CD20 (débil)². El tubo LST (Tubo de screening linfocítico ó tubo 1) y el Tubo 2 del panel (B-CLPD T1: Síndromes linfoproliferativos crónicos B SLPC-B) según el protocolo Euroflow son suficientes para detectar SLPC-B (LLC vs otros SLPC-B)³. Pero, el recuento absoluto de linfocitos B clonales puede ser diferente en cada uno de estos tubos debido a su metodología de preparación.

Objetivo: Comparación del recuento de células B tipo LLC según el tubo LST vs el tubo 2 del panel Euroflow para SLPC-B.

Material y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de 20 muestras de sangre periférica (8 con diagnóstico de LBM tipo LLC y 12 con diagnóstico de LLC) siguiendo las recomendaciones del consorcio Euroflow (tubo LST en formato seco: CD4+CD20 (Pacific-Blue™), CD45 (OC515™), CD8+SmIgLambda (FITC), CD56+SmIgKappa (PE), CD5 (PerCP-Cy5.5), CD19+TCRγδ (PE-Cy7), SmCD3 (APC), CD38 (APC-C750) y Tubo 2 del panel SLPC-B en formato seco: CD23 (FITC), CD10 (PE), CD79b (PerCP-Cy5.5), CD19 (PE-Cy7), CD200 (APC), CD43 (APC-H7), CD20 (V450), CD45 (V500)). La adquisición de las muestras se hizo con un citómetro BDFACS Canto II y el análisis con el software Infinicyt™ versión 1.8. Se analizaron los porcentajes (%/total de leucocitos CD45+) de linfocitos B neoplásicos (CD19+/CD20+ débil) en ambos tubos, así como la cifra absoluta teniendo en cuenta el recuento absoluto de leucocitos a partir del hemograma del mismo día. Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS v.15.

Resultados: Los porcentajes, así como las cifras absolutas de los linfocitos B neoplásicos, obtenidas tras el análisis de cada tubo, para cada una de las muestras analizadas se muestran en la Tabla 1. La determinación del recuento absoluto de linfocitos B CD19+/CD20+_{we} fue significativamente superior en el tubo 2 con respecto al tubo LST. La media y mediana de linfocitos absolutos han sido respectivamente 13940 y 6369 en los análisis realizados en el tubo LST y 15641 y 8968 en el tubo 2 (Tabla 2). Se observó una correlación significativa entre los recuentos de ambos tubos (correlación de Pearson R=0.944; $p < 0.001$). En 3 de los 8 de casos en cuya la determinación mediante el tubo LST clasificaba al paciente como LBM, en la determinación mediante el tubo 2 del panel de SLPC-B se modificaría el diagnóstico a LLC.

Conclusiones:

1. En el tubo LST se evidencia una pérdida significativa de células B monoclonales, probablemente debido a los lavados que se realizan en la preparación de muestras, junto con la característica fragilidad de estas células.
2. El tubo LST infravalora el recuento de linfocitos clonales y clasifica como LBM a pacientes cuyo diagnóstico según la OMS es de LLC.
3. El recuento de células B tipo LLC para el diagnóstico diferencial entre

LBM y LLC podría determinarse de forma más correcta a partir del recuento en el tubo 2 del panel de Euroflow para SLPCB.

Tabla 1. Características analizadas por citometría de flujo.

Paciente	% Linfocitos / Total leucocitos Tubo 1	Tubo 1 Linfocitos absolutos	% Linfocitos / Total leucocitos Tubo 2	Tubo 2 Linfocitos absolutos	Leucocitos en el hemograma (leucocitos/mm ³)	Diagnóstico
1	16,63	8085	30,05	10152	14709	LLC
2	11	3696	32,84	5989	11200	LLC *
3	32,27	13113	39,37	14398	19800	LLC
4	8,07	3887	9,99	4923	14600	LBC
5	14	7844	23	9176	14800	LLC
6	8,79	2062	3,8	2099	11100	LBC
7	4,32	5952	24,2	9502	12400	LLC
8	9,23	886	43,27	4153	9600	LBC
9	10,56	3280	15,49	4503	8200	LBC
10	8,9	3034	30	7544	8200	LLC *
11	11,8	1714	17,6	2538	11600	LBC
12	33,11	13167	40,11	14402	19800	LLC
13	20,63	6786	36,23	8760	14500	LLC
14	10,57	4765	14,08	6540	13300	LLC *
15	20	8663	42,81	10424	13300	LLC
16	32,62	11417	54,47	12818	17500	LLC
17	21,03	10573	44,81	15200	23300	LLC
18	17,68	5320	16,55	5837	10740	LLC
19	45,78	17293	37,12	14420	21800	LLC
20	87,66	147251	92,61	150022	153100	LLC

* Diagnóstico de LLC a partir del recuento en el tubo 2 para lo que en el tubo LST hubiese sido LBM

Tabla 2. Recuento de linfocitos clonales por citometría de flujo.

Parámetro	Tubo 1 (LST)	Tubo 2	p
Media de linfocitos absolutos	13940	15671	
Mediana de linfocitos absolutos	6369	8968	
Linfocitos absolutos (rango min - máx)	886-147251	2099-150022	<0,001*

* Prueba de rangos de Wilcoxon para datos no paramétricos

Financiación: No hemos recibido ayudas financieras para la realización de este trabajo.

Conflictos de interés: Declaramos que no tenemos conflicto de intereses en relación con esta comunicación.

Bibliografía

1. Swerdlow SH et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127(20):2391-405.
2. Rawstron AC et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: an European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018; 94(1):121-128.
3. van Dongen, JJ M et al. "EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes." *Leukemia* vol. 26,9 (2012): 1908-75. doi:10.1038/leu.2012.120

PO-074

MASAS ADENOPÁTICAS DE ORIGEN INESPERADO. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

Lopez de Ugarriza Paula¹, Escalada Gonzalez Laura¹, Hernandez de Castro Isabel Asunción¹, Arias Fernandez Tamara¹, Fonseca Mourelle Ariana¹, Quiros Caso Covadonga¹, Moro Garcia Marco Antonio¹, Nicolas Garcia Maria Concepcion¹, Colado Varela Enrique¹, Alonso Alvarez Sara¹

¹Hospital Universitario Central de Asturias

Introducción: La leucemia linfática crónica (LLC) es una proliferación monoclonal de linfocitos B cuyo diagnóstico requiere la presencia de $\geq 5 \times 10^9/L$ linfocitos B monoclonales mantenidos durante al menos tres meses, confirmando la restricción de la cadena ligera en la inmunoglobulina de superficie por citometría de flujo (CMF). En cuanto a la caracterización genética de la LLC, tanto la citogenética clásica como la hibridación in situ (FISH) son obligatorias. La FISH detecta alteraciones cromosómicas en pacientes con LLC que se consideran pronósticas, de gran importancia para el manejo terapéutico. La transformación de una LLC en un linfoma agresivo o síndrome de Richter tiene una pre-

valencia del 2-10% y en el 95% de los casos es hacia un linfoma B difuso de célula grande (LBDCG). Las causas de esta evolución siguen siendo poco conocidas.

Métodos: Se trata de un paciente varón de 74 años sin antecedentes médicos previos. Acudió a urgencias de un hospital de tercer nivel presentando síndrome general y una adenopatía laterocervical izquierda de rápido crecimiento en los dos meses anteriores. Tenía hemogramas previos normales. Las pruebas realizadas incluyeron: análisis de sangre, pruebas de imagen, biopsia de adenopatía laterocervical izquierda y de médula ósea (MO).

Resultados: En la analítica tenía un hemograma normal (incluyendo el recuento linfocitario), un deterioro no conocido de la función renal y elevación de lactato deshidrogenasa. En las imágenes presentaba adenopatías generalizadas siendo las mayores a nivel laterovervical izquierdo de 9 centímetros (cm) de eje mayor y un conglomerado adenopático retroperitoneal de 26 cm de eje mayor que condicionaba ureterohidronefrosis bilateral. En la biopsia ganglionar se intuía un patrón e inmunofenotipo de LLC con clara expansión y solapamiento de los centros de proliferación con células en sábana, compatible con una transformación a LBDCG. En el estudio de CMF en sangre periférica se demostró la presencia de dos clones de LLC en rango de linfocitosis B monoclonal (LBM); el mayoritario, con el uso de la misma cadena ligera y fenotipo similar al demostrado en la adenopatía. En el análisis del reordenamiento clonal de genes de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas se observó el mismo clon en las poblaciones tumorales de adenopatía y sangre periférica, y dos poblaciones diferentes de TP53: c.695dupT; p.(His233Profs*7), con una frecuencia alélica del 36% y c.817C>T; p.(Arg273Cys) con un 2% de frecuencia alélica. El estudio de MO mostró la coexistencia de la población transformada y la LBM. La FISH detectó células grandes y con dotación hiperploide en adenopatía y MO, mostrando 4 copias de todas las regiones excepto TP53, 13q y centrómero del 13, de las que sólo había 2 copias. El ganglio linfático y el cariotipo de MO mostraron una fórmula hiperploidea 78-92,XXYY[5], aunque el análisis de metafases no fue óptimo.

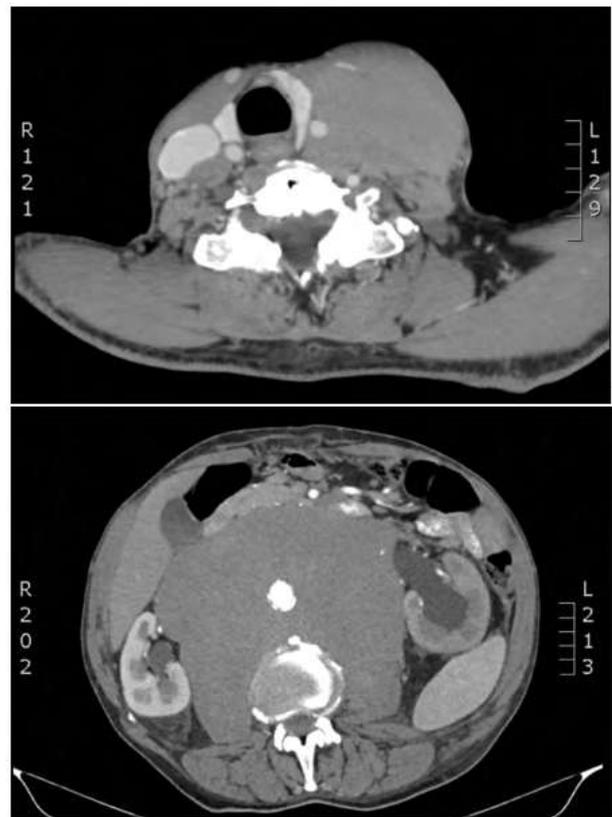


Figura 1.

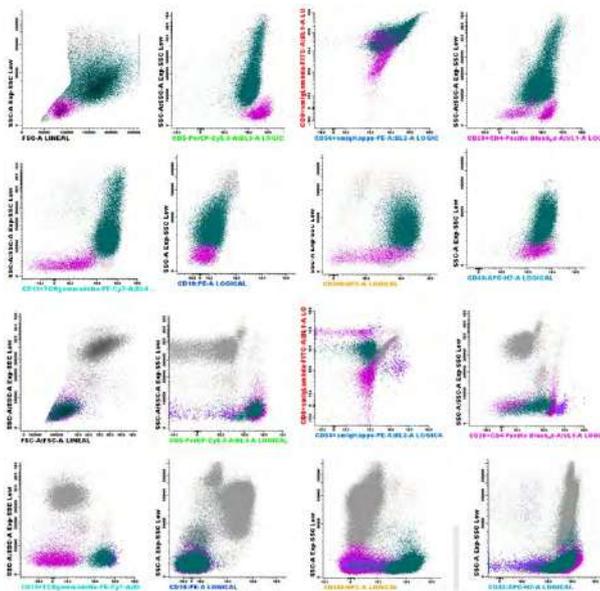


Figura 2.

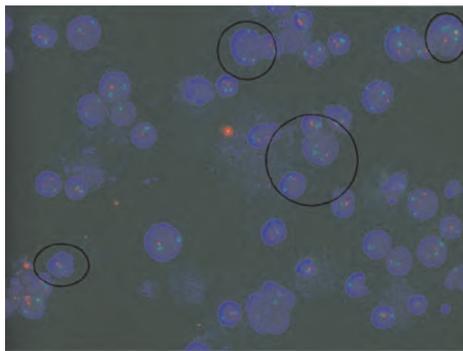


Figura 3.

Conclusiones: Esta una situación poco frecuente en la que se observa un LBDCG con fenotipo inmunológico compatible con una transformación de una LBM previa (linfocitos B monoclonales en sangre periférica inferiores a $5 \times 10^9/L$, infiltración medular que no causó ninguna citopenia y no demostración previa de adenopatías o megalias). Se trata de una situación extremadamente excepcional, posiblemente infradiagnosticada que implica un pronóstico adverso. Las características genéticas pueden condicionar la evolución clínica y deberían ser consideradas en el pronóstico.

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

PO-075

VALOR PREDICTIVO DE LA GANANCIA DE 1Q21 EN EL MIELOMA MÚLTIPLE DEPENDE EN GRAN MEDIDA DE LAS ANOMALÍAS CITOGENÉTICAS CONCURRENTES Y TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Martínez-Hernández María D¹, Periago A², Vasco-Mogorrón María³, Campillo José A³, Cabañas Valentín⁴, Remigia María J⁵, Berenguer Mercedes⁶, García-Garay María C⁴, Blanquer Miguel⁴, Cava Catalina³, Galian Jose A³, Gimeno Lourdes⁷, Soto-Ramírez María D⁷, De la Rubia Javier⁸, Teruel Ana I⁸, Muro Manuel⁷, Minguela Alfredo⁷

¹Servicio Inmunología. Hospital Clínico Virgen de La Arrixaca. Murcia; ²Sº Hematología. Hospital General Universitario Rafael Méndez.; ³Servicio de Inmunología. Hospital Clínico Virgen de La Arrixaca. Murcia; ⁴Servicio de Hematología. Hospital Clínico Virgen de La Arrixaca. Murcia; ⁵Hospital La Fe. Valencia Sº Hematología.; ⁶Servicio de Hematología. H General Universitario

Santa Lucía.; ⁷Sº Inmunología Hospital Clínico Universitario Virgen de La Arrixaca. Murcia; ⁸Hospital Universitario Fe de Valencia

Introducción: Las terapias mejoradas en el mieloma múltiple (MM) han obligado a una actualización constante de la estratificación del riesgo, desde Durie-Salmon, sistemas de puntuación internacional (ISS), a ISS revisado (RISS), incluidas las anomalías citogenéticas de alto riesgo (HRCA) como del (17p) y t (4; 14), y ahora se ha propuesto R2-ISS que incluye la ganancia 1q21.

Métodos: Se evalúa el valor predictivo de la ganancia de 1q21 por sí solo o en conjunto con otras anomalías citogenéticas en 737 pacientes con neoplasia de células plasmáticas (NPC) bajo tratamiento.

Resultados: Las tasas de supervivencia libre de progresión a diez años (SLP a 10 años) para los pacientes con 2, 3 y > 3 copias de 1q21 fueron del 72,2%, 42,5% y 43,4% ($p < 1,1 \times 10^{-17}$). El análisis de regresión de Cox confirmó que la ganancia de 1q21 fue un factor pronóstico independiente para la SLP (HR = 1,804, $P < 0,0001$, estadístico C de Harrell = $0,7779 \pm 0,01495$) pero no para la SG ($P = 0,131$). La ganancia de 1q21 se asoció fuertemente con hipodiploidía (38,8% frente a 7,0%, $P = 1,3 \times 10^{-22}$), hiperdiploidía (44,1% frente a 16,4%, $P = 1,6 \times 10^{-13}$), HRCAs (12,6% frente a 3,5%, $1,8 \times 10^{-5}$), rupturas de IGH (12,3% frente a 2,1%, $P = 2,1 \times 10^{-7}$) y del (13q) (8,0% frente a 4,0%, $P = 0,031$). En nuestra serie, la ganancia de 1q21 por sí sola no mejoró la capacidad predictiva de RISS, ni en pacientes aptos para trasplante autólogo de células madre (ASCT) ni en pacientes no aptos. Sin embargo, en comparación con pacientes con otra ganancia de 1q21: la concurrencia con hiperdiploidía mejoró su pronóstico en pacientes elegibles para TACM de 96,0% a 62,5% de supervivencia global a 10 años (10 años de SG, $p < 0,002$); la concurrencia con hipodiploidía mejoró su pronóstico en pacientes no elegibles para TACM del 71,0% al 35,7% ($P = 0,013$); y la concurrencia con del (13q) empeoró su pronóstico en pacientes no elegibles para ASCT del 12,5% al 53,4% ($P = 0,035$).

Conclusiones: La ganancia de 1q21 debe evaluarse en el paciente, independientemente de su RISS, considerando su concurrencia con otras anomalías citogenéticas y su elegibilidad para ASCT.

PO-076

UTILIDAD DE LA SELECCIÓN NEGATIVA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS PARA LA REALIZACIÓN DE FISH EN MIELOMA MÚLTIPLE: EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL TERCIARIO

Landeta Callejo Elena¹, García Naveda Laura¹, Arzuaga Mendez Javier¹, Ancin Arteaga Idoia María¹, Diez Zubia Helena¹, Roldan Galiacho Verónica¹, EliceGUI Fernandez Maria Lourdes¹, Alonso Garcia Ana Isabel¹, Martínez Matienzo Inmaculada¹, Ruiz Blasco Belen¹, Vivanco Gomez Maria Jose¹, Amutio Diez Elena¹, Gener Querol Blanca¹, Garcia Ruiz Juan Carlos¹

¹Hospital Universitario Cruces

Introducción: La citogenética convencional en el mieloma múltiple detecta alteraciones citogenéticas únicamente en el 20-30% de los casos, mientras que otras técnicas más sensibles como la hibridación in situ con fluorescencia (FISH) permiten detectar alteraciones en interfase celular. Debido al pequeño porcentaje de células tumorales presentes en el aspirado medular, la purificación o “sorting” de las células plasmáticas (CP) es necesaria para evaluar el pronóstico de los pacientes. La metodología tradicional de separación celular inmunomagnética (MACS) afecta a la calidad de las células plasmáticas seleccionadas, además de tener un coste más elevado. RosetteSep® Human Multiple Myeloma Cell Enrichment Cocktail permite la selección negativa de CP sin afectar a la calidad de las mismas.

Objetivos: Determinar si el empleo de esta técnica y posterior realización de FISH confirman la detección de las alteraciones citogenéticas que involucran al gen *TP53* y al cromosoma 1 (en concreto, la delección 1p21 y ganancia 1q21) descritas en la literatura.

Métodos: Se recogen muestras de médula ósea obtenidas mediante aspiración que contienen más del 10% de células plasmáticas contabilizadas por citomorfología. Se procesan las muestras y la separación de CP se realiza mediante selección negativa a través de la combinación de anticuerpos monoclonales (CD2, CD14, CD33, CD41, CD45RA, CD66b y glicoforina A en hematíes) con posterior fijación. Por último, se realiza FISH empleando las sondas de *TP53* y *CDKN2C/CKS1B* (XL *TP53/17cen* y XL *CDKN2C/CKS1B* de Metasystems probes, respectivamente).

Resultados: De las muestras obtenidas, 109 son analizadas con la

sonda de TP53 se detecta delección en un 12% de los casos (13/109 muestras) y trisomía del cromosoma 17 en un 3.6% (4/109). Con la sonda *CDNK2C/CKS1B* se analizan 103 muestras, de las cuales un 4.8% (5/103) muestran delección 1p21, un 44.6% (46/103) ganancia 1q21 y un 2% (2/103) presentando tanto delección 1p21 como ganancia 1q21.

Conclusiones: Teniendo en cuenta la bibliografía en la que la incidencia de delección TP53 es entorno al 10%, la delección 1p21 entorno al 20% y ganancia 1q21 entorno al 30-43% de los mielomas recientemente diagnosticados, podemos confirmar tales resultados en nuestro muestreo.

Conflictos de interés: Los autores no tiene conflicto de interés que declarar.

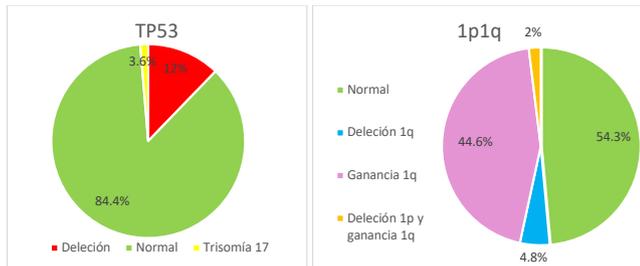


Figura 1.

PO-077

INMUNODEFICIENCIA SECUNDARIA AL DÉFICIT DE CD16B (FCγRIIB)?

Moreno Carbonell M¹, Caballero Navarro G¹, Salvador Osuna C¹, González Gómez E¹, Gómez Martínez A¹, Hernández Mata CF¹, Martín-Consuegra S¹, Civeira Marín M¹, López Peña A¹, Rodríguez Lefler C¹, Herrero Gutiérrez MM¹, López Gómez PE¹, Ordás Miguelez MS¹, Delgado Beltrán P¹

¹Hospital Universitario Miguel Servet

Introducción: Los receptores para el fragmento Fc de las inmunoglobulinas presentes en la membrana de los PMN desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmune (fundamentalmente en la fagocitosis de patógenos previamente opsonizados). El FcγRIIB (CD16b) es una molécula cuyo déficit está presente en un 0.5-1% de la población caucásica, y, hoy en día, con la evidencia científica disponible no está clara la repercusión clínica del mismo.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Revisamos datos recogidos en la historia clínica electrónica de nuestro centro, obteniendo variables demográficas, clínicas y analíticas, de pacientes con hallazgo de déficit de CD16b en estudios de citometría de flujo en sangre periférica (solicitados por motivos heterogéneos: sospechas de hemoglobinuria paroxística nocturna, estudios de linfocitosis, o sospecha clínica por infecciones de repetición). Las muestras de los pacientes se analizaron por citometría de flujo del antígeno CD16 en poblaciones de neutrófilos, monocitos y células NK, utilizando el citómetro Navios (Beckman- Coulter).

Resultados: Analizamos una muestra de 7 pacientes, con una distribución homogénea por género (3 varones, 4 mujeres) y una mediana de edad de 47 años (19-87). 4 pacientes de la muestra estaban diagnosticados de patología hematológica previa (esferocitosis hereditaria, betatalasemia menor, anemia hemolítica autoinmune y síndrome de linfocitos grandes granulares). Un 71% (5), presentaron procesos infecciosos de repetición, siendo en un 57% (4) infecciones respiratorias de vías altas y de región ORL (faringitis, otitis, amigdalitis). 4 de los 7 pacientes estudiados (57%) sufrieron eventos infecciosos graves (3 de ellos ingresaron por procesos sépticos, y uno de ellos, por una tuberculosis miliar). A pesar de que gran parte de los estudios diagnósticos fueron motivados por la sospecha de una HPN, solo una de las pacientes presentó citopenias significativas (neutropenia moderada persistente).

Conclusiones: La evidencia disponible correlaciona el déficit del FcγRIIB, principalmente, con aloinjunciones post-transfusionales y episodios de neutropenia isoimmune neonatal transitoria. Sin embargo, las publicaciones más recientes al respecto¹ si correlacionan el déficit de dicha molécula con la alteración de los mecanismos de trogocitosis (sin definir la relevancia clínica de estos hallazgos).

Aún no disponemos de publicaciones que respalden los datos presentados en nuestra serie de casos. Sin embargo, a la luz de nuestros hallazgos, consideramos que sería necesario un estudio más exhaustivo dada la gravedad de los procesos infecciosos desarrollados en algunos de nuestros aunque la escasez de nuestra muestra hace imposible una extrapolación a nivel poblacional.

Conflictos de interés: Los autores declaran que no presentan conflicto de intereses con respecto a la materia presentada.

Bibliografía

1. Golay J, Valgardsdottir R, Musaraj G, Giupponi D, Spinelli O, Introna M. Human neutrophils express low levels of FcγRIIA, which plays a role in PMN activation. *Blood*. 2019 Mar 28;133(13):1395-1405.

PO-078

IDENTIFICACIÓN DEL HAPLOTIPO A- DE LA ENZIMA ERITROCITARIA GLUCOSA-6-FOSFATO-DESHIDROGENASA MEDIANTE TÉCNICA DE EXOMA CLÍNICO

Morente Constantín Estefanía¹, Rivas Luque Marta², Moatassim De La Torre Youssef³, Bernal Sánchez Mónica², Jurado Chacón Manuel³

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada; ²Hematología y Hemoterapia; ³Hospital Santa Ana de Motril

Introducción: El avance de la tecnología NGS ha permitido en los últimos años avanzar en el diagnóstico de patologías oncohematológicas. La extensión de estas técnicas puede suponer un avance en el conocimiento y en el diagnóstico de otras entidades no oncológicas.

Objetivos: Describir los resultados obtenidos en el diagnóstico de un paciente con crisis hemolíticas, utilizando la tecnología NGS para la secuenciación de serie eritroide.

Material y métodos: Varón de 3 años que acude a Urgencias por astenia e ictericia, en analítica se objetiva anemia macrocítica, con parámetros de hemólisis positivos (reticulocitosis, elevación de BI, hapoglobina indetectable y reticulocitosis) con TCD negativo. No deterioro de función renal ni hepática, y niveles de TSH adecuados. En estudio de anemias, presentaba sobrecarga férrica, sin déficits de fólico ni B12. En frotis de sangre periférica se observaban reticulocitos, ausencia de esquistocitosis, y series blanca y plaquetar sin alteraciones. Los niveles de HbF y Hb A2 fueron normales, sin otros hallazgos en la electroforesis de Hb. El estudio enzimático para déficit de G6PDH y de Piruvato Kinasa fue negativo. Sin clona HPN. Clínicamente no presentaba datos de microangiopatía, y la ECO abdominal fue normal. Se recupera en 72h de la crisis hemolítica, sin nuevos episodios hasta la fecha. No antecedentes familiares. Ante la negatividad para todas las pruebas, solicitamos secuenciación de serie roja mediante NGS.

Resultados: Se realizó un exoma clínico, objetivando 2 variantes patogénicas en el gen de la enzima eritrocitaria glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), ambas descritas en la literatura, las cuales pueden asociarse. Estas variantes se encontraban en homocigosis (gen localizado en el cromosoma X, paciente varón). Se identificó una variante puntual no sinónima consistente en un cambio de nucleótido guanina por adenina en la posición 292 del gen G6PD, que se conoce con el nombre de variante Asashi, V98M o V68M. Coexistiendo con esta variante se halló, en cis, otra variante puntual no sinónima consistente en un cambio de nucleótido adenina por guanina en la posición 466 del gen G6PD. Esta coexistencia se conoce como haplotipo G6PD A-. Dicho haplotipo es la variante enzimática de deficiencia de G6PD más prevalente en las poblaciones africanas (0,2%) y da lugar a una reducción drástica de la estabilidad y de la actividad enzimática (10%-60%, deficiencia clase III) de la G6PD (Hirono, 2.002; Shah, 2.014), puesto que ambas variantes genéticas actúan sinérgicamente. La variante Asashi está presente en el 11% (datos de Exome Aggregation Consortium) de la población africana (debido a la alta prevalencia de la deficiencia de G6PD en esta población) y se ha descrito que da lugar a una protección parcial frente a la malaria (Manjurano, 2.012). La enzima eritrocitaria G6PD es fundamental para mantener la homeostasis de los hematíes frente al estrés oxidativo, a través de la producción de NADPH. El déficit de G6PD, en presencia de oxidantes (algunos alimentos y fármacos, infecciones) aumenta la vulnerabilidad de los hematíes y se produce su hemólisis, ya que no son capaces de revertir la acción oxidativa.

Conclusiones: El abordaje de los trastornos hematológicos no malignos mediante estudios de secuenciación masiva abre un enorme campo en el diagnóstico de hemopatías que quedaban en un diagnós-

tico de presunción o sin diagnosticar y que, por tanto, no podían ser tratadas de forma adecuada. Además, permitirá el conocimiento de nuevas variantes asociadas a distintas patologías, permitiendo un conocimiento más amplio de las mismas.

moglobina mediante exoma permitirá conocer nuevas variantes genéticas. Importancia del hematólogo en el laboratorio en su interpretación de parámetros en el hemograma que hagan sospechar ciertas patologías para después completar estudios más complejos tipo secuenciación masiva.

PO-079

DETECCIÓN DE HEMOGLOBINA SIRIRAJ MEDIANTE EXOMA CLÍNICO: A PROPÓSITO DE UN CASO

Morente Constantín Estefanía¹, Núñez García Amanda¹, Masana Flores Elena¹, Bernal Sánchez Mónica¹, Jurado Chacón Manuel¹

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

Introducción: Es de destacar la importancia del estudio genético con secuenciación masiva para describir enfermedades de la serie roja, de difícil diagnóstico. Gracias a la formación y destreza del hematólogo se pueden sospechar estas hemoglobinopatías, mediante la observación de morfología de sangre periférica y con la interpretación adecuada de los parámetros de la serie roja. En ocasiones se portan de manera heterocigota, sin anemia, siendo más difícil su diagnóstico.

Objetivos: Importancia del hematólogo de laboratorio y del exoma clínico en la patología de serie roja, aportando diagnósticos que antes podrían quedar sin diagnóstico claro.

Material y métodos: Caso perteneciente a Granada y diagnosticada de Hemoglobinopatía C a los 16 años. En 2019 se objetiva microcitosis muy leve (VCM 78,1) y aumento leve del CHCM sin anemia. La electroforesis halla una hemoglobina anómala en un 39% y se diagnostica de Hemoglobinopatía C heterocigota. Posteriormente se realiza secuenciación masiva mediante exoma clínico. Fue diagnosticada de Hemoglobinopatía C por el hallazgo de una variante puntual en la posición 7 del gen HBB (cromosoma 11). La paciente asintomática. Se estudiaron sus padres hallando la misma mutación en su madre, con hemoglobina norma, pero VCM disminuido y aumento leve de CHCM. Mediante exoma clínico, se identifica una variante puntual no sinónima en heterocigosis (VF:49,7%), un cambio de ácido glutámico por lisina en la posición 7 del gen HBB (cromosoma 11). Esta mutación está descrita como patogénica en el gen de la beta-globina (HBB), siendo causante de la hemoglobinopatía C, que fue la anomalía hallada mediante electroforesis. Este hallazgo es asintomático en heterocigosis.

Tabla 1. Carácter benigno de esta patología en heterocigosis.

GEN	TRANSCRITO	c.DNA	PROTEÍNA	EXÓN	CIGOSIDAD (VF %)	SIGNIFICADO CLÍNICO	BASES DE DATOS
HBB	NM_000518.4	c.19G>A	p.Glu7Lys	1	49,7	PATOGÉNICA	OMIM 141900; rs33930165.

Resultados: La variante del gen HBB de la paciente se conoce como hemoglobina Siriraj. Fue descubierta en una familia tailandesa por Tuchida (1965) y en varios pacientes de origen chino por Blackwell (1972). Chang (1999) observó la variante taiwanesa. En nuestro caso, la paciente es de etnia gitana. La hemoglobina C se origina de la mutación de la cadena de globina B (cambio de ácido glutámico en posición 7 por lisina), siendo menos soluble que la HbA, por lo que tiende a precipitar en cristales hexagonales, visibles en el FSP. Así mismo, la HbC, en homocigosis y heterocigosis afecta a la membrana causando tendencia a la deshidratación celular, aumentando el CHCM. Se considera a los heterocigotos para HbC portadores (tienen<50% HbC en electroforesis), siendo un rasgo benigno, asintomáticos. Se ha observado tendencia a la microcitosis o VMC en el límite bajo de la normalidad. Un estudio retrospectivo de pacientes >16 años con rasgo HbC desde 1989 en Ontario, demuestra que el VCM bajo es independiente de un rasgo alfa-talasémico o ferropenia. Mientras que los pacientes homocigotos presentan enfermedad con grado leve de hemólisis y esplenomegalia, así como una anemia leve-moderada (en torno a 8-12 g/dL), sin presentar crisis vasooclusivas. Es frecuente la presencia de dianocitos además de los cristales de precipitación de la Hb.

Conclusiones: La secuenciación masiva permite una caracterización muy específica, más allá de la electroforesis, y hacer el diagnóstico de sospecha de hemoglobinopatía. El abordaje de los trastornos de la he-

Eritropatología

PO-080

OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA FERROPÉNICA PREQUIRÚRGICA A TRAVÉS DE LA FERROTHERAPIA INTRAVENOSA SUSTITUTIVA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Díaz Jordán Bolívar Luis¹, Yépez Espinales Valeria Beatriz¹, Valverde Templado Almudena¹, Montilla Quero Concepción¹, Gómez Romero de Ávila Raúl¹, Marín Domínguez Esther¹, Hueso Espinosa Juana¹, Jiménez Laguna Encarnación¹, Corredor García Yolanda¹, Endrino Viveros Pilar¹, García Arias Manuela¹

¹Hospital General de Valdepeñas

Introducción: El tratamiento de la anemia prequirúrgica es un pilar fundamental dentro del programa de Patient Blood Management (PBM) implementado en nuestro centro. En el caso que la etiología sea ferropénica, la ferrotterapia intravenosa sustitutiva precoz es una herramienta válida. El objetivo del presente trabajo es valorar la eficacia de esta estrategia (expresada en el aumento de la cifra de hemoglobina y la reducción del soporte transfusional) en pacientes prequirúrgicos.

Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico en el que se incluyeron 36 pacientes derivados desde el servicio de Anestesia durante el año 2020 para optimización y tratamiento de anemia con componente ferropénico, recibiendo tratamiento con hierro intravenoso (carboximaltosa o sacarosa) según ficha técnica en nuestro Hospital de Día previo a intervencionismo. Se recogieron datos demográficos, clínicos y analíticos.

Resultados: La mediana de edad de la muestra fue 78 años (intervalo 39-98 años), divididos al 50% por sexo. El 61,1% presentó etiología digestiva (y de ese porcentaje, la mitad era de origen oncológico), el 11,1% origen ginecológico y el restante de etiología multifactorial. Al inicio del estudio, la mediana de hemoglobina fue de 8,0 g/dl (intervalo: 5,6-10,5, DS: 1,4), hierro sérico: 11 mcg/dl (intervalo: 5-34, DS: 8,0), índice de saturación de transferrina: 3,4% (intervalo: 1,5-11, DS: 2,7) y ferritina: 8,5 ng/ml (intervalo: 1-1012, DS: 169,2). La totalidad de la muestra recibió ferrotterapia intravenosa sustitutiva (el 91,7% con hierro carboximaltosa y la diferencia con hierro sacarosa por reacciones infusionales cutáneas leves secundarias al primero) sin registrarse eventos adversos significativos. La mediana de días hasta la cirugía fue de 37 días y el aumento de hemoglobina tras ferrotterapia intravenosa previa a la cirugía fue de 4,5 g/dl (intervalo: 1,4-7,7, DS: 1,7). El 50% de la población analizada no precisó soporte transfusional. La mortalidad en el subgrupo que precisó soporte transfusional (tras la ferrotterapia intravenosa) fue del 44,4% en comparación del 11,1% en el subgrupo que no precisó transfusión.

Conclusión: La ferrotterapia intravenosa sustitutiva es una herramienta eficaz, dentro de las estrategias incluidas en el PBM, para disminuir la necesidad de soporte transfusional asociada a anemia en pacientes prequirúrgicos.

Conflictos de interés: Ninguno.

PO-081

SÍNDROME IRIDA EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO: DIAGNÓSTICO Y MANEJO A PROPÓSITO DE UN CASO

Muñoz López Francisco Daniel¹, Calavia Aranda Eva María¹, Rodríguez Jiménez Ana Isabel¹, Clavero López Rubén¹, Doblas Márquez Alberto¹

¹HRU de Málaga

Introducción: La hepcidina-25 es una proteína implicada en el metabolismo del hierro que bloquea su absorción a nivel intestinal. Esta a su vez se encuentra regulada por la hepcidina, la cual en su forma soluble disminuye sus niveles, mientras que en su forma asociada a membrana favorece su activación. La serina proteasa del hígado TMPRSS6 es la encargada de controlar el paso de una forma a otra, mediante la escisión de la hepcidina asociada a membrana. El transportador de metales divalentes es la principal proteína transportadora de hierro que permite su absorción a nivel intestinal. Mutaciones en los genes que codifican estas proteínas pueden dar lugar a un trastorno hereditario (herencia autonómica recesiva) poco común conocido como IRIDA (Iron refractory iron deficiency anemia). La mutación más

común se produce en TMPRSS6, el cual pierde su función. Otra mutación descrita es en el gen SLC11A2 que codifica el transportador de metales divalentes afectando a la absorción del hierro. Suele manifestarse como anemia microcítica hipocrómica pasado el período neonatal con niveles disminuidos de hierro, con mala respuesta a suplementación oral, siendo en ocasiones necesaria la administración endovenosa.

Métodos: Se presenta el diagnóstico y manejo de un síndrome IRIDA en un paciente pediátrico.

Resultados: Niño de 4 años de edad con historia de anemia microcítica desde los 16 meses de vida en tratamiento con hierro con mejoría de las cifras de hemoglobina pero no de volumen corpuscular medio (VCM), por lo que se deriva a nuestro centro para estudio.

Pruebas al diagnóstico:

- Hemograma: Hemoglobina 9g/dl, VCM 53.4 fL, Plaquetas 321 x10⁹/L, Leucocitos 7.52 x10⁹/L, Neutrófilos 1.98 x10⁹/L.
- Perfil férrico: Hierro 9 mcg/dl, Ferritina 67 ng/dl, Transferrina (índice de saturación) 2.8%.
- Frotis de sangre periférica con marcada microcitosis e hipocromía sin otras alteraciones.
- Hemograma de padres y hermano normales.
- Electroforesis de hemoglobina y estudio genético de alfa y beta talasemia normales. G6PDH normal.
- Estudio de celiaquía negativo.

Se inicia suplementación con hierro por vía oral sin llegar a normalizar por completo cifras de hemoglobina ni volumen corpuscular, por lo que se realiza estudio de médula ósea:

- Citología: Aceptable celularidad con abundantes megacariocitos en diferentes estadios de maduración y serie eritroide con maduración normal y morfología aceptable presencia de algunos puentes intercitoplasmáticos y algún puente internuclear aislado. Serie granulocítica de morfología y maduración aceptables con aislados rasgos dismórficos menores consistentes en pseudo-pelger y clumping cromatínico.
- Biopsia ósea, citometría de flujo, cariotipo y biología molecular sin alteraciones significativas.

Ante la ausencia de hallazgos concluyentes, se envía muestra para estudio mutacional al Instituto de Investigación 12 de Octubre, encontrándose la variante c.1324G>C, p.Gly442Arg (rs137853119) en heterocigosis en el gen TMPRSS6 (variante patogénica), diagnosticándose así de síndrome IRIDA. Se solicitan niveles de Hcpidina con resultado >81 ng/ml. Finalmente se decide mantener y ajustar suplementación de hierro oral, con optimización de cifras de Hemoglobina a 11-12 g/dl y VCM de 75-77 fL en últimos controles realizados, sin presentar síndrome anémico en ningún momento.

Conclusiones: -El síndrome IRIDA es una entidad a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de anemia microcítica en el niño. -En caso de sospecha, es fundamental un diagnóstico genético correcto para confirmación. -A pesar de ser un trastorno en el que la absorción del hierro se encuentra alterada, algunos casos se pueden beneficiar de una suplementación mantenida de hierro oral.

Conflicto de interés: No se ha producido ningún conflicto de interés para este trabajo.

PO-082

CARACTERÍSTICAS DE LA ANEMIA DE LOS PACIENTES INGRESADOS POR COVID-19 EN LA SEGUNDA Y TERCERA OLEADA

Remacha Sevilla Angel F¹, García Roulston Kevin¹, Léoz Allegretti M^a Pilar¹, Serra Ferrer Marta², Cerda Gordillo Natalia², Pérez Cases Anna², Sánchez García Jana³, Companys Armengol Eva³, Pariente Cano Aída³

¹Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CSUR Eritropatología Hereditaria (Hospital Sant Joan de Déu – Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Barcelona; ²Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ³Servicio de Hematología. Hospital de Sant Pau, Barcelona.

Introducción: Los datos publicados sobre anemia en la COVID-19 provienen predominantemente de estudios en asiáticos, y apenas se ha reportado como un factor clínico a considerar, tampoco en una reciente revisión de las alteraciones hematológicas¹. En nuestro país, durante la primera oleada se observó un número importante de casos con anemia, incluso un 20% con anemia importante.

Objetivo: Evaluar las características de la anemia en pacientes ingresados por COVID-19 en la segunda (verano 2020) y tercera oleada (in-

vierno 2020-2021).

Metodología: Durante la segunda oleada se estudiaron 111 casos consecutivos ingresados por COVID-19 en nuestro hospital. En los casos con anemia se realizó un estudio de anemia. Durante la tercera oleada se estudiaron 313 casos consecutivos ingresados. Luego en 130 con anemia se realizó un estudio de anemia. En los casos con Hb <100 g/L se determinó la eritropoyetina sérica (Epo) y se calculó la ratio observada/prevista (O/P) según la cifra de Hb.

Resultados: De los 111 casos consecutivos de la primera oleada 59 tenían anemia (53%) (además un caso tuvo talasemia atípica y otro una beta talasemia heterocigota). En cuanto a su etiología en 45 se objetivó anemia de tipo crónico (ATC) (14 con insuficiencia renal crónica, IRC) (76% de las anemias), en 11 una anemia ferropénica (AF)(20% de las anemias, un caso con un déficit de vitamina B12 asociado, Def B12), 1 caso con Def B12, 1 con anemia macrocítica asociada a fármacos y otro a su patología de base(APB) (leucemia mieloide aguda). En cuanto al grado de severidad de la anemia, una Hb > 100 g/l se objetivó en 35 casos (78,7%), 17 con Hb entre 80 y 100 g/l (15,3%) y en 7 con Hb < 80 g/l (6,3%). De los 6 con Hb < 90 g/l la ratio de la Epo estuvo disminuida en 5. En la tercera oleada de los 313 casos ingresados consecutivos por COVID-19 en 125 se objetivó anemia (40%). En 130 con anemia se estudiaron sus características. En 93 se diagnosticó una ATC (25 con IRC) (70,6% de las anemias), en 18 AF (3 con IRC) (14%), en 3 AF y Def B12 (2,2%), 2 déficit de folato (1,5%), 1 talasemia atípica (0,8%), 5 una probable anemia hemolítica autoinmune (1 con IRC (3,8%), 1 anemia por sangrado agudo (0,8%), 7 con APB (2 hepatopatías crónicas, 1 Leucemia linfoblástica aguda, 1 por quimioterapia en N colon, 2 síndromes mielodisplásicos y 1 con anemia aplásica) (5,4%). Tuvieron una Hb > 100 g/l 67 casos (51,5%), en 48 la Hb se situó entre 80 y 100 g/l (37%) y en 15 la Hb fue < 80 g/l (11,5%). En 13 con Hb < 90 la ratio Epo estuvo disminuida en los 13.

Conclusiones: Durante la segunda y tercera oleada la anemia de los pacientes ingresados por COVID-19 tuvo una prevalencia y características muy similares a la primera. La forma más prevalente fue la ATC, seguida por la AF. Es de destacar que en casi la mitad la Hb fue < 100 g/l y que la producción de EPO estuvo disminuida. Es decir, los casos con anemia más grave, en un contexto de distrés respiratorio agudo, serían candidatos a recibir tratamiento con EPO.

Bibliografía

1. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. Int J Lab Hematol. 2020;42 Suppl 1:11-18.

PO-083

ANEMIAS HEMOLITICAS HEREDITARIAS CON FENOTIPO DE MEMBRANOPATIA Y SOBREHIDRATACION ERITROCITARIA DETECTADA MEDIANTE ECTACITOMETRIA DE GRADIENTE OSMOTICO

Vives-Corróns Joan-Lluís¹, Krishnevskaya Elena²

¹Institute for Leukaemia Research Josep Carreras, Badalona; ²Institute for Leukaemia Research Josep Carreras, Badalona

Introducción: En un estudio anterior nuestro grupo demostró que los hematíes de algunos pacientes con esferocitosis hereditaria (EH) mostraban un trastorno de permeabilidad iónica similar al que se observa en la xerocitosis congénita (XC), una forma de anemia hemolítica hereditaria (AHH) con deshidratación eritrocitaria y aumento de la concentración corpuscular media de hemoglobina (CCMH). En ambos casos los hematíes muestran un aumento de sodio (Na⁺), una disminución de potasio (K⁺) y una deshidratación debido a un aumento del flujo transmembrana de Na⁺, incluido el que se realiza a través de la bomba de Na⁺-K⁺, la difusión pasiva de Na⁺, el co-transporte de Na⁺-K⁺-2Cl⁻ y el contra-transporte de Na⁺-Li⁺ [1]. La base estructural de estos defectos de permeabilidad se desconoce, pero es posible que en la EH coexistan trastornos funcionales del transporte de cationes que pueden producir alteraciones del equilibrio hidrosalino. La posibilidad que hoy en día nos brinda el estudio de la deformabilidad eritrocitaria mediante ectacitometría de gradiente osmótico (EGO), ha contribuido, no sólo al diagnóstico de la EH, sino también a conocer mejor el comportamiento reológico de los hematíes, y su estado de hidratación/deshidratación

Material y método: Se han estudiado un total de 26 pacientes con anemia hemolítica hereditaria (AHH) sugestiva de membranopatía mediante la combinación de secuenciación masiva o "Next Generation Se-

quencing (t-NGS)" y deformabilidad eritrocitaria mediante ectacitometro óptico rotacional asistido por láser (LoRRca) cuyo módulo osmoscan proporciona tres perfiles de EGO que reflejan el grado de deformabilidad máxima de los hematíes (Elmax), su fragilidad osmótica (Omin) y su estado de hidratación/deshidratación (Ohyper). Para ello se ha empleado la metodología descrita por nuestro grupo con anterioridad [2].

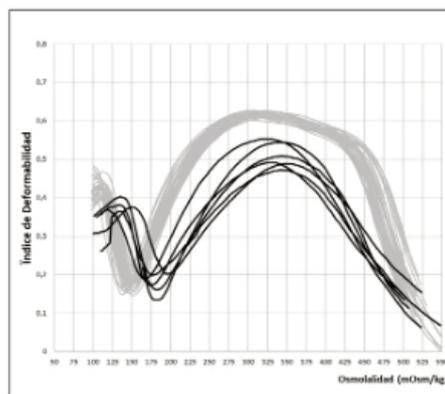
Tabla 1.

Tabla 1. Datos hematológicos de los 6 pacientes con AHH y sobrehidratación eritrocitaria

Pt	Edad (Años)	Genero	Hb (g/l) (120-160)	CCMH (g/l) (310-360)	Hyper (%)	Retica (x10 ¹² /L) (35-40)	VCM (fL) (90-98)	EMA (%) (x-11)	Morfología	DIAGNOSTICO
1	5	Masculino	94*	318	5,5*	418,5*	74,3*	-31,00*	Esterocitos, acantocitos, policromasia	Esterocitosis Hereditaria
2	4	Femenino	103*	318	5,3*	308,1*	91	-33,25*	Esterocitos hemátiles prurados, acantocitos, policromasia	Esterocitosis Hereditaria
3	4	Femenino	87*	307*	0,8	249,1*	78,2*	-20,44*	Esterocitos, hemátiles prurados, hipocromia	Esterocitosis Hereditaria
4	76	Masculino	94*	316	1	193,4*	99,5*	-3	Acantocitos, esterocitos	Membranopatía
5	70	Femenino	95*	304*	1	234,2*	92,3	-7,55	Policromasia, purpuroso basófilo, anisocitosis	Membranopatía
6	8	Masculino	134	275*	0,2	127*	88,2	-28,4*	Esterocitos, esquistocitos, anisocitosis, policromasia.	Membranopatía

EMA: Esfera-E-Maximada; Hb: Hemoglobina; CCMH: Concentración Corpuscular Media de Hemoglobina; MCV - Volumen Corpuscular Medio; Hyper - Porcentaje de hemátiles hiperocitos; Retica - Reticulocitos; * - Valores fuera del rango de referencia.

a) ESFEROCITOSIS HEREDITARIA (EH). FORMA COMUN



b) MEMBRANOPATIAS CON SOBREHIDRATACION ERITROCITARIA

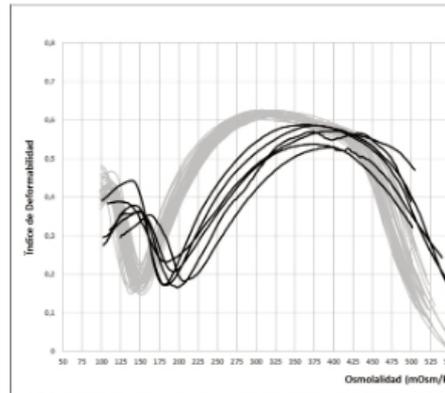


Figura 1.

Resultados y Discusión: De los 26 pacientes estudiados, 22 han sido diagnosticados de EH mediante t-NGS encontrándose una mutación de los genes de espectrina beta (SPTB) en 9 casos, de ankirina (ANK1) en 7, de Banda 3 (SLC4A) en 4, de espectrina alfa (SPTA1) en 1 y de Banda 4,2 (EPB42) en 1. Los 4 casos restantes eran AHH con fenotipo sugestivo de membranopatía pero sin mutación identificada. Todos ellos casos mostraron una curva osmoscan muy desplazada hacia la derecha, al igual que 2 casos de EH portadores de una mutación nueva en SPTB y ANK1 respectivamente (Figura 1). Todos estos pacientes tienen en común una marcada reticulocitosis con EGO donde se aprecia un valor elevado de Ohyper (> 500 mOsm/kg) y disminuido de CCMH (<320g/l), lo que es altamente sugestivo de sobrehidratación (Tabla 1). La membranopatía con sobrehidratación mejor conocida es

la estomatocitosis hereditaria (EsH), un tipo de AHH autosómica dominante, caracterizada por un grado variable de anemia, disminución de la CCMH y curva osmoscan desplazada hacia la derecha. A pesar de que en este grupo de pacientes no se ha observado estomatocitosis ni mutación del gen RHAG, la curva de osmoscan sugiere un posible trastorno de la permeabilidad iónica muy probablemente asociado a una canalopatía que debe ser investigado.

PO-084

EVALUACIÓN DE LA PRUEBA DE FRAGILIDAD OSMÓTICA POR CITOMETRÍA DE FLUJO PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

García Feria Ana¹, Marco Buades Josefa¹, Lopez Gabaldon Amparo¹, Rivera Garcia Pilar¹, Broseta Tormos Sofia¹, Villa Velazquez Maria Isabel¹, Fernandez Gayete Inmaculada¹, Gascon Clar Silvia¹, Jimenez Castillo Maria¹, Frances Aracil Eva¹, Meseguer Martinez Elena¹, Cortes Ortega Omara¹, Donato Martin Eva Maria¹, Fernandez Zarzoso Miguel¹, Juan Marco Maria Luz¹, Tolosa Muñoz Alejandra¹, Gomez Beltran Elena¹, Cejalvo Andujar Maria Jose¹, Panero Ruiz Miriam¹, Ribas Garcia Maria Paz¹, Fernandez Llavador Maria Jose¹, Sayas Lloris Maria Jose¹

¹Doctor Peset

Introducción: La Esferocitosis Hereditaria (EH) es la causa más frecuente de anemia hemolítica hereditaria, muy heterogénea clínicamente. El diagnóstico se realiza por la historia familiar, clínica y presencia de esferocitos, pero en ocasiones se utiliza una combinación de técnicas adicionales para un adecuado diagnóstico. En los últimos años se ha introducido la fragilidad osmótica por citometría de flujo (FOCF), (Won y Suh, 2009) que mide el recuento residual de hematíes después de exponerlos a una solución hipotónica. Los hematíes suspendidos en solución salina normal isotónica sufren hemólisis cuando se exponen a agua desionizada, y el recuento celular se mide secuencialmente en tiempo real y después de la adición de agua. Los índices obtenidos en esta prueba son el% de hematíes residuales tras la adición de agua desionizada y ratio% hematíes residuales respecto a una muestra control. El objetivo de nuestro estudio es la validación de la prueba de FOCF en una serie de pacientes diagnosticados de EH y analizar su capacidad como prueba diagnóstica.

Métodos: Estudio de 23 pacientes con EH en los que se recoge los siguientes datos: hemoglobina (Hb), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), ancho de distribución eritrocitaria (ADE), volumen corpuscular medio (VCM), volumen corpuscular medio esférico (VCME), morfología SP: conteo de esferocitos en 10 campos a visión x100, reticulocitos, bilirrubina, Test Coombs directo, resistencia osmótica globular (ROG), test de unión de eosina-5 -maleimida (EMA) y FOCF con el citómetro Navios (Beckman Coulter, CA, USA). La FOCF se ha evaluado en 100 muestras control. El análisis estadístico de los datos ha sido realizado utilizando el software R (versión 4.0.5). En la comparación de la prueba de FOCF con las variables estudiadas se ha utilizado el test de Mann-Whitney y el test de Kruskal-Wallis. La relación entre la FOCF y las variables cuantitativas mediante la correlación de Spearman. Para calcular el punto de corte óptimo, sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la FOCF junto a sus correspondientes intervalos de confianza al 95% se ha realizado con análisis de la curva ROC.

Resultados: Seis pacientes están esplenectomizados y una paciente embarazada en el momento del estudio. Los datos demográficos y hematimétricos de los 23 pacientes, se recogen en la tabla 1. De todos los pacientes con EH, 4 tuvieron EMA negativo, siendo FOCF positiva en el 50% (n=2) de ellos. En el análisis estadístico, la comparación de la técnica FOCF entre pacientes con EH y pacientes sanos, fue estadísticamente significativo, siendo la media de% de hematíes residuales en pacientes con EH de 35.7 y en pacientes sanos de 97.9 (p<0.001). La relación de la técnica FOCF con otras técnicas objetiva que existe una asociación significativa entre FOCF y VCME, siendo la correlación de 0.525 [IC 95% (0.131, 0.776)]. La capacidad de la FOCF para diagnosticar EH, como se observa en la curva ROC (Figura 1), tiene una elevada sensibilidad (85%) y especificidad (93%), siendo el punto de corte en el% hematíes residuales 77.53, con una AUC (IC 95%) de 98.6% (97.1, 100), con un VPP de 0.793 y un VPN de 1.

Conclusión: En nuestro estudio la sensibilidad y especificidad de la FOCF es comparable a la obtenida en otros estudios. La FOCF es una técnica sencilla, rápida, objetiva, cuantitativa, coste-efectiva y con alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la EH.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

Shim YJ and Won DI. Flow Cytometric Osmotic Fragility Testing Does Reflect the Clinical Severity of Hereditary Spherocytosis. *Cytometry Part B* 2014;86B:436-443.
 Nobre CS et al. Flow Cytometric Analysis of Erythrocyte Osmotic Fragility in Hereditary Spherocytosis: A Case-Control Study Evaluating the Best Anticoagulant Sample Pre-treatment and NaCl Concentration for Reliable Screening of this Red Blood Cell Membrane Disorder. *Cytometry part B* 2018;94B:910-917.

Tabla 1. Descripción de las variables a estudio de los pacientes con EH.

Variable	n=23	Media (DT)	n(%)
Sexo	H: 11(47,8%) / M: 12(52,2%)		
Edad	42.4 (17.2)		
Hb	14.2 (1.83)		
VCM	90 (4.78)		
CHCM	35.2 (1.24)		
VCME	66.6 (6.04)		
ADE	15.5 (2.64)		
Reticulocitos	232 (134)		
% esferocitos (Leve 0-2 % /Moderado 3-5 %/ Grave >5 %)	Leve 6 (26,1%)	Moderado 10 (43,5%)	Grave 7 (30,4%)
ROG/ ROG incubada	0.607 (0.117) / 0.809 (0.0615)		
Bilirrubina	1.76 (1.36)		
EMA	0.742 (0.0765)		
FOCF (% hematíes residuales)	35.7 (23.9)		

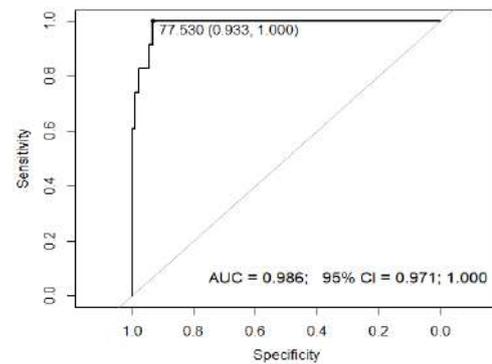


Figura 1. Curva ROC de la FOCF como prueba diagnóstica de esferocitosis.

PO-085

ESFEROCITOSIS HEREDITARIA: ES NECESARIO EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO?

Martinez Vázquez Celia¹, López Rubio Montserrat², Payan Pernia Salvador³, Magro Mazo Elena¹, Aspa Cilleruelo Jose María², Castilla García Lucía², Argüello Marina María², Sánchez Prieto Irene², Valenciano Martínez Susana², Conde Royo Diego², García Ramírez Patricia², García Ramírez Patricia², Gutiérrez Jomarrón Isabel², Martínez Fernández Raquel², López Hontanar Guzmán², Rodríguez Barquero Pedro Antonio², García Suarez Julio²

¹Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares; ²Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid; ³Hospital Santa Creu i San Pau. Barcelona

Introducción: La esferocitosis hereditaria (EH) es una anemia hemolítica hereditaria frecuente (AHH), cuyo diagnóstico se basa en la presencia de esferocitos, test de Coombs negativo y datos clínicos y analíticos de hemólisis. El diagnóstico diferencial ha de realizarse con las anemias hemolíticas autoinmunes y las anemias diseritropoyéticas congénitas (ADC). La confirmación con estudio genético, no se ha considerado hasta ahora, imprescindible para el diagnóstico.

Caso clínico: Varón de 35 años, derivado en 2011 desde Digestivo por datos bioquímicos de hemólisis. Antecedentes en la infancia de cuadros de ictericia y orinas oscuras, esplenomegalia (16 cm) y colestiasis. Hemograma: Hb: 10.1g/dl VCM:89fl CHCM: 34.2 pg/dl Leucocitos y

plaquetas normales. Reticulocitos: 4.69%, 153x10³/uL. Frotis de sangre periférica: anisocitosis, marcada hipocromía, aislados eritroblastos. RGO: disminuida. Coombs directo: negativo. BT: 6.04, BD: 0.75 ferritina: 502 ng/ml IST:63%. Se diagnosticó de EH con sobrecarga férrica. En 2019 sufrió anemización (Hb:9g/dl) y aumento de esplenomegalia a 19 cm realizándose esplenectomía y colecistectomía. Tras la esplenectomía se constató aumento de la Hb (14g/dl) y de la sobrecarga férrica, con ferritina de 1000ng/ml y hierro hepático de 114 umol/gramo (Figura 1), estudiando los polimorfismos H63D y C282Y en HFE que estaban ausentes. Mediante secuenciación del exoma clínico se evaluaron simultáneamente los genes de hemocromatosis y AHH, detectándose en homocigosis la variante c.325G>A (p.E109K) en el gen SEC23B, diagnóstico de ADC tipo II, entidad de herencia autosómica recesiva.

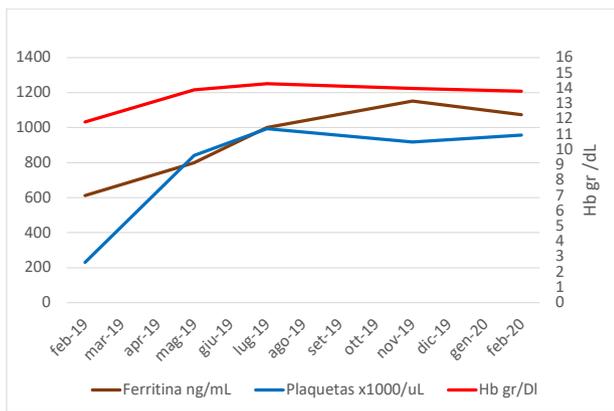


Figura 1. Evolución de Hb, plaquetas y ferritina tras esplenectomía.

Discusión: Las ADC son un grupo heterogéneo de anemias hereditarias que afectan las vías normales de diferenciación-proliferación de la línea eritroide, con eritropoyesis ineficaz y hemólisis. Los hallazgos morfológicos y clínicos no son específicos, lo que lleva a un diagnóstico erróneo y tardío hasta en un 40% de los casos; siendo frecuente su confusión con EH. La ACD tipo II es la más frecuente. Se caracteriza por anemia normocítica normocromática con ictericia y esplenomegalia, el 20% de pacientes son transfusión dependientes, siendo muy frecuente la sobrecarga férrica. Aunque debuta en la infancia (3-4 años), el diagnóstico generalmente se retrasa (22.2 ± 1.7 años) debido a la dificultad diagnóstica. La identificación errónea con una EH puede llevar a la realización de esplenectomías innecesarias. El caso reportado ilustra un caso erróneamente diagnosticado de EH, donde la sobrecarga férrica postesplenectomía fue la pista para el estudio genético y el diagnóstico correcto del paciente. Dada la disponibilidad actual de estudios genéticos mediante técnicas de NGS, creemos necesario realizarlos en todas aquellas AHH con dudas diagnósticas, ya que permitirá un mejor manejo de los pacientes.

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

PO-086

REVISIÓN DEL CONTROL GLUCÉMICO DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS CON ESFEROCITOSIS HEREDITARIA EN NUESTRO CENTRO. CORRELACIÓN DE LA HbA1c Y EL CONTROL DE LA GLUCEMIA EN PACIENTES CON HEMÓLISIS CRÓNICA

Cabezas de la Cruz MA¹, Casado Puente M¹, De la Iglesia Íñigo SN¹, Lorenzo Medina M¹, De la Nuez Melián H¹, Fernández-Caldas González P¹, López Rodríguez JF¹, Borrero Borrego A¹, Morales Curbelo A¹, Arenas Rodríguez P¹, Navarrete Bullón L¹, Veiga Vaz A¹, Molero Labarta T¹, Gómez Casares MT¹

¹HUGCDN

Introducción: La esferocitosis hereditaria (EH) y otras membrano-patías acortan la vida media de los hematíes de los pacientes afectados, produciendo un estado de hemólisis crónica. El manejo clínico actual de los paciente con Diabetes Mellitus (DM) recae principalmente en la medición de la Hb glicada (HbA1c). La HbA1c es el resultado de la glicosilación de las cadenas β de la Hb y depende de la glucemia y la

vida media del hematíe, reflejando el nivel de glucemia en los 2-3 meses anteriores a la determinación. Por tanto, cualquier condición que disminuya la supervivencia de los Hematíes, disminuirá la cifra de HbA1c.

Material y Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de un total de 16 pacientes diagnosticados de EH y DM. Analizamos los datos del tipo de DM, tratamiento anti-diabético recibido y las cifras de LDH, Haptoglobina, Hb1Ac y la Glucemia basal en ayunas medias en el último año, además del antecedente de esplenectomía y presencia de complicaciones metadiabéticas.

Resultados: La mediana del nivel de HbA1c en el último año fue de 5.9%. La mediana de HbA1c en el último año en los pacientes esplenectomizados fue de 6.4%. La mediana de HbA1c en el último año en los pacientes no esplenectomizados fue de 4.9%. La mediana del nivel de Glucemia en ayunas en el último año fue de 136.5 mg/dL. La mediana de Glucemia en ayunas en el último año en los pacientes esplenectomizados fue de 123 mg/dL. La mediana de Glucemia en ayunas en el último año en los pacientes no esplenectomizados fue de 155 mg/dL. Un 25% de los pacientes incluidos presentó complicaciones metadiabéticas: en pacientes esplenectomizados fue del 20%, mientras que en los pacientes no esplenectomizados fue del 27%. El 25% de los pacientes presentaron cifras de Hb1Ac por encima de 6.5% (mal control metabólico. ADA 2010). De los esplenectomizados, el 40% presentaban niveles >6.5 mg/dL. De los no esplenectomizados, el 27.3% presentaban cifras >6.5 mg/dL.

Conclusiones: No parece haber una correcta correlación entre los niveles de HbA1c y glucemia en los pacientes afectados de EH: la mediana global de HbA1c (5.9%) estaría dentro del rango considerado como objetivo terapéutico (6.5%). Para los mismos pacientes, la mediana global de glucemia en ayunas estaría por encima del objetivo terapéutico (<130 mg/dL), según el baremo establecido por la ADA 2010. Se observó la misma relación en el subgrupo de pacientes no esplenectomizados (4.9%; 155 mg/dL). En los pacientes esplenectomizados, dicha relación para equiparse, coincidiendo las cifras de HbA1c y glucemia en ayunas dentro del rango de control metabólico (6.4%; 123 mg/dL). Esto podría justificarse al menor índice de hemólisis crónica extravascular en los pacientes esplenectomizados. La esplenectomía podría tener un papel protector en la aparición de complicaciones metadiabéticas. Sería recomendable, al momento del diagnóstico de la DM, valorar la presencia de datos de hemólisis y realizar seguimiento de la misma. Sería recomendable hacer seguimiento estrecho de las cifras de glucemia en pacientes con datos de hemólisis crónicas (glucemia basal en ayunas o la determinación de fructosamina).

PO-087

OVALOCITOSIS DEL SUDESTE ASIÁTICO: PRESENTACIÓN DEL PRIMER CASO EN ESPAÑA

Martínez Vázquez Celia¹, López Rubio Montserrat², Del Orbe Barreto Rafael Andrés¹, Aspa Cilleruelo Jose María¹, Magro Mazo Elena¹, Castilla García Lucía¹, Argüello Marina María¹, Calleja Charavía Marta¹, Gutiérrez Jomarrón Isabel¹, Sanchez Prieto Irene¹, Valenciano Martínez Susana¹, Flores Ballester Elena¹, Conde Royo Diego¹, García Ramírez Patricia¹, García Suarez Julio¹

¹Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares.; ²Hospital Universitario Cruces. Barakaldo

Introducción: La ovalocitosis del sudeste asiático (OSA) es un trastorno de la membrana de los hematíes de herencia autosómica dominante, causado por una delección de 27 nucleótidos en el gen SLC4A1 desencadenando la pérdida de los aminoácidos 400-408 de la proteína de banda 3. La prevalencia de los portadores es alta en el sur de Tailandia, Malasia, Filipinas, Indonesia y Papúa Nueva Guinea afectando al 5-25% de la población. La OSA protege frente algunas formas de paludismo.

Caso clínico: Niña de 13 años, de origen filipino, derivada por Pediatría para estudio de esferocitosis hereditaria, por hallazgo de hipercromía en analítica de rutina. Adoptada a los 3 años, sin información de antecedentes familiares ni neonatales, y sin clínica previa de ictericia, cólicos biliares, ni crisis hemolíticas. Exploración física normal. Hemograma: Hb:13,3 g/dl VCM: 84.6 fl HCM: 27.4 pg CHCM: 32.4 gr/dl. Leucocitos y plaquetas normales. Reticulocitos: 90x10³/uL. Frotis de sangre periférica (SP): abundantes estomacitos, aislados dianocitos y eliptocitos. RGO: aumentada. G6PDH: 273U/10. Se realizó HPLC y EEF de hemoglobinas, sin hemoglobinas anormales. BrT:0.66 mg/dl,

BrD:0.24 mg/dl, LDH:181 U/l, Haptoglobina:19mg/dL. Ante la sospecha de membranopatía se realizó estudio genético por NGS, hallando mutación heterocigota enSLC4A1: c.1199_1225del, variante causante de OSA y mutación del gen G6PD: c.871G>A en heterocigosis, siendo el diagnóstico definitivo de Ovalocitosis del Sudeste Asiático y portadora de variante patogénica asociada a déficit de G6PD (Tabla 1).

Discusión: La OSA es una entidad rara en el mundo occidental y el primer caso diagnosticado en España, según nuestro conocimiento. En pacientes homocigotos resulta una condición letal con muerte prenatal o a los pocos meses de vida, mientras que en heterocigotos cursa de forma asintomática sin anemia significativa. En frotis de sangre periférica se sospecha por macro-ovalocitos, estomacitos y células theta con 1-2 hendiduras transversales (ovalocitos-estomacitos)(Figura 1). Clínicamente puede cursar con ictericia neonatal autolimitada que se resuelve a los pocos años de edad, dato no disponible en nuestra paciente, cursando de manera asintomática en la vida adulta. Dada la baja prevalencia en nuestro medio y la escasa expresión clínica, la caracterización de OSA resulta difícil, requiriendo de métodos genéticos para establecer un diagnóstico de certeza. El diagnóstico definitivo se realizó con el test genético. Se identificó la mutación por NGS en el gen SLC4A1 resultando esencial en el diagnóstico de certeza del caso presentado, al tener una clínica anodina con un frotis sin aumento visible de células tetha características de la enfermedad. Ante el aumento de los flujos migratorios y de las adopciones, es previsible que se puedan reportar cada vez más casos de OSA en nuestro medio, por lo que resulta importante conocer esta patología así como la necesidad de consejo genético de cara a la planificación familiar.

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

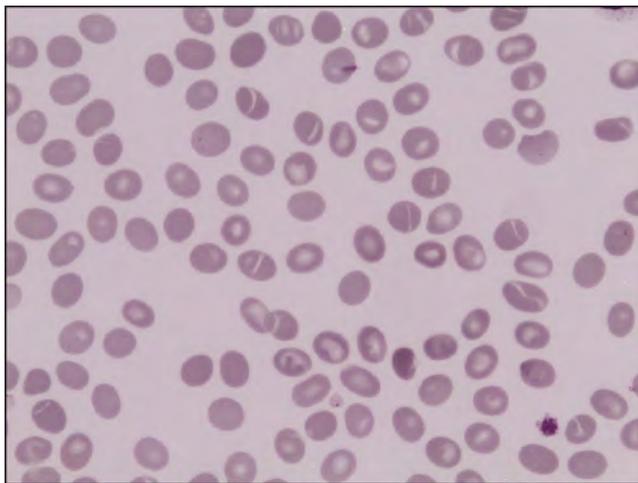


Figura 1.

Tabla 1.

Coordenada genómica	Gen	Tránsito RefSeq ID	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido	Tipo de variante	Zigosis	Clasificación
chr8:A1583416	ANK1	NM_000037.3	c.475G>T	p.Val159Phe	Misense	Heterocigosis	Variante de Significado Incierto (VUS)
chr17:A2335410	SLC4A1	NM_000342.3	c.1199_1225del	p.Ala400_Ala408del	NFS Deletion	Heterocigosis	Patogénica (rs769664228)
chrX:153761337	G6PD	NM_001042351.2	c.871G>A	p.Val291Met	Misense	Heterocigosis	Patogénica (rs137852327)

Nota: Las posiciones genómicas están descritas respecto a la secuencia del genoma de referencia GRCh37 (hg19)

PO-088

UNA NUEVA DELECIÓN DE 39.1 KB OBSERVADA EN UNA PACIENTE CON ENFERMEDAD POR HB H

Hidalgo Soto M¹, Castro Reyes L², Ortuño Cabrero A³, Tazón Vega B³, Blanco Álvarez A³, Íñiguez García R¹, Poza Santaella M¹, Zamanillo Herberos I¹, Beneitez Pastor D³

¹Hospital Universitario 12 de Octubre; ²Hospital Universitari Sant Joan de Reus; ³Hospital Universitari Vall d'Hebron

Introducción: La enfermedad de la hemoglobina H (Hb H) es la forma más grave de α -talasemia compatible con la vida en el período posnatal, siendo consecuencia de un desequilibrio del ratio globina α : β con la formación de tetrámeros de cadenas globínicas no apareadas, los cuales precipitan y causan daño oxidativo a los hematíes. La mayoría de los casos de enfermedad por Hb H son el resultado de una delección del gen de la α -globina en cis (-/-) heredada de uno de los padres, combinada con la delección en el otro alelo de un solo gen (- α /-).

Tabla 1.

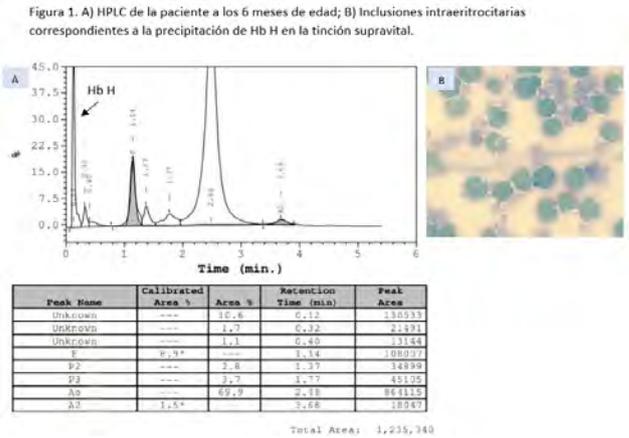


Figura 1.

Figura 2. Análisis MLPA realizado en la paciente y su padre |

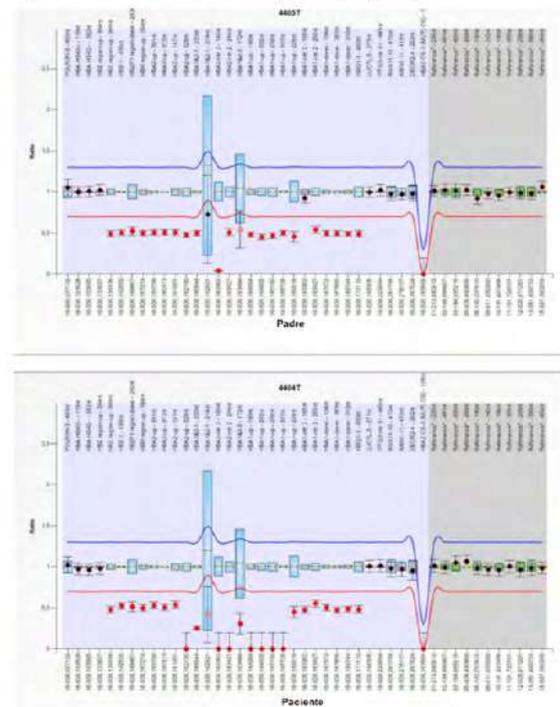


Figura 2.

Caso Clínico: Se trata de una lactante de 6 meses, sin antecedentes familiares conocidos e hija de progenitores procedentes de Paquistán con relación de consanguinidad. Se mantuvo adecuado control gestacional, con controles ecográficos prenatales regulares que no mostraron anomalías en el desarrollo. El parto fue eutócico, sin necesidad de ingreso neonatal ni alteraciones a la exploración. Se realizó un cribado de rutina para la anemia de células falciformes (ECF) mediante análisis HPLC y electroforesis de hemoglobina en gel alcalino. La presencia de una banda anormal de migración rápida en el gel alcalino alertó sobre la existencia de una posible hemoglobinopatía, que inicialmente no

pudo ser confirmada por HPLC ya que no se detectó pico anormal en ese momento. En gel ácido, se demostró que esta banda anómala migraba entre la Hb S y el resto de hemoglobinas. La electroforesis capilar no estaba disponible en el centro. A los 6 meses de edad, se repitió el segundo análisis HPLC mostrando un pico anormal en la RT de Bart (tiempo de retención) del 10,6% (Figura 1). El nivel de HbA2 del padre fue de 2.7%, con un VCM y HCM disminuído. En cuanto a la madre, presentaba anemia microcítica hipocrómica leve con reticulocitos en el rango normal (Tabla 1). A través del análisis α -Globin StripAssay® (ViennaLab Diagnostics GmbH), se detectó la delección $-\alpha^{3,7}$ en la probando y su madre, sin localizar ninguna delección prevalente en el padre. Para detectar mutaciones más amplias, se realizó un ensayo SALSAS® MLPA®, objetivando en la paciente una pérdida de 39,1 kb en el cluster de la α -globina, estando también presente en el padre en heterocigosis (del cual lo heredó). La disminución de la señal en nuestra probando es compatible con la existencia de la delección $-\alpha^{3,7}$ combinada con otra delección más amplia (-39.1 kb) que implica una pérdida completa de los dos genes alfa, así como la pérdida de una copia para HBZ, HBQ1 y hemoglobina mu (HBM) (Figura 2). No se detectaron variantes patogénicas mediante Sanger.

Conclusiones: La variabilidad clínica y fenotípica de la enfermedad por Hb H depende de una heterogeneidad genética considerable y del grado de desequilibrio entre en ratio α/β . En este trabajo, describimos un genotipo de Hb H no descrito hasta la fecha ($-\alpha^{3,7} / -\beta^{39,1}$), detectado dentro del screening de ECF. Aunque la Hb H es inestable y a menudo se pasa por alto, su presencia puede ser confirmada por HPLC (siendo un excelente método de detección para poblaciones de alto riesgo). El diagnóstico definitivo requiere pruebas genéticas moleculares basadas en PCR.

PO-089

DESCRIPCIÓN DE UNA FAMILIA CON MUTACIONES HETEROCIGOTAS PARA HEMOGLOBINA C/BETA-CERO-TALASEMIA Y SU PROCESO DIAGNÓSTICO

Fernández Poveda Elena¹, Sánchez Villalobos María², Serna Muñoz María José¹, Beltrán Agullo Victoriano¹, Navarro Almenzar Begoña³, Leal Rubio Juan Diego⁴, Salido Fierrez Eduardo⁴

¹Hospital Virgen del Castillo; ²Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca; ³Hospital Rafael Mendez; ⁴Hospital Virgen de la Arrixaca

Introducción y Objetivos: La hemoglobina C es una variante de la hemoglobina causada por una mutación en la posición 6 de la cadena beta, en la que una lisina sustituye al ácido glutámico. Esto genera que en la forma oxigenada se formen cristales que alteran la permeabilidad de la membrana eritrocitaria, produciendo la hemólisis del hematíe. Es frecuente en el noroeste de África y en el sudeste Asiático, aunque las formas homocigotas son más inusuales. Se observa una anemia hemolítica crónica de leve a moderada y esplenomegalia variable. El estado heterocigoto no tiene impacto clínico. La combinación con la hemoglobina S produce cuadros muy similares a la hemoglobinopatía SS y si aparece junto a una beta-0-talasemia dará lugar a un cuadro fenotípicamente indistinguible al estado homocigoto CC pero con diferentes consecuencias respecto al consejo genético. Nuestro objetivo es describir los casos de dos hermanas con hemoglobina C/beta-0-talasemia para ilustrar la importancia de realizar el diagnóstico genético ante la sospecha de hemoglobinopatías y talasemias.

Descripción de los Casos: Acuden a la consulta 2 hermanas procedentes de Casablanca (Marruecos). Tienen 5 hermanos más en su país, uno fallecido con esplenomegalia de causa no aclarada. El caso 1 se trata de una mujer de 44 años que refiere astenia, hiporexia, plenitud postprandial precoz e ictericia recurrente. Presenta esplenomegalia gigante de hasta 20cm por ecografía. El caso 2 es una mujer de 36 años que refiere dolores agudos intermitentes de pocos días de duración en miembros inferiores. En la ecografía abdominal presenta esplenomegalia leve de 13.6 cm. Los hallazgos analíticos se observan en la Tabla 1. En ambos casos se describe una morfología con microcitosis, abundantes dianocitos y hematíes hiperdensos (Figura 1). Se realizó una electroforesis capilar y una cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) que arrojó los siguientes valores (Tabla 2). Se realizó estudio genético de ambos casos con el siguiente resultado:

Estudio ADN cadena beta (β -Globin StripAssay®, Vienna Lab): Mutación en el codón 39 en el segundo exón del gen beta en un alelo que determina la ausencia de síntesis de cadena beta + Mutación en el

codón 6 del primer exón del gen beta en estado heterocigoto, que determina el cambio del aminoácido glutámico por lisina en la posición 6 de la hélix A de la cadena beta codificada por el alelo mutado.

Tabla 1. Datos analíticos.

	Caso 1	Caso 2
HEMOGRAMA		
Hematíes (x10 ⁹ /μL)	5.1	4.7
Hemoglobina (g/dl)	10.1	10
Hematocrito (%)	33	32.9
VCM (fL)	66	71
HCM (pg/célula)	19.9	21.5
CHCM (g/dl)	30.2	30.5
ADE (%)	21	20.2
Plaquetas (x10 ³ /μL)	168	245
Leucocitos (x10 ³ /μL)	8.5	8.8
BIOQUÍMICA		
Bilirrubina total (mg/dl)	1.96	2.56
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	1.46	2.03
LDH (U/L)	186	141
Haptoglobina (mg/dl)	9	11
Hierro (μg/dL)	74	81
Ferritina (ng/mL)	345	162
Transferrina (mg/dL)	199	142

Tabla 2. Resultados HPLC.

	Caso 1	Caso 2
Hemoglobina A (%)	0	0
Hemoglobina A2 (%)	5.8	5.7
Hemoglobina F (%)	3.3	2.7
Hemoglobina C (%)	90	91.6

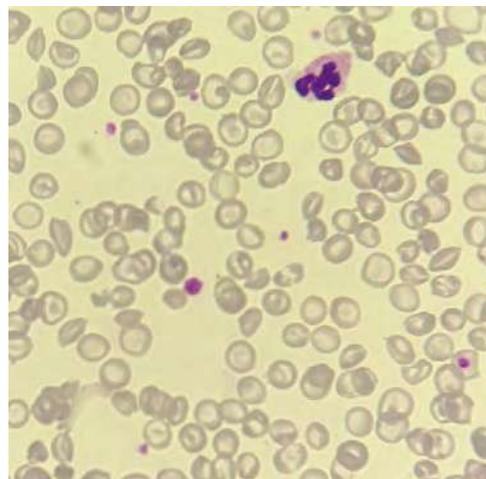


Figura 1.

Estudio genético de alfa-globina (a-Globin StripAssay®, Vienna Lab): Ausencia de las alteraciones típicas correspondientes a la alfa talasemia delecional (delecciones 3.7, 4.2, 20.5, Hb SEA, Hb MED, Hb THAI, Hb FIL) y no delecional.

Conclusiones: La hemoglobinopatía C puede cursar de forma asintomática o hasta con formas más graves con esplenomegalia gigante como se observa en el caso 1. El diagnóstico genético es fundamental para realizar el correcto estudio familiar y el consejo genético, ya que de no realizarse, podríamos pasar por alto diagnósticos como el de esta familia doble heterocigota para hemoglobina C/beta-cero-talasemia. Existen muy pocos casos descritos como este en el mundo, probablemente debido a que se han catalogado como hemoglobinopatía CC sin realizar el estudio genético.

PO-090

ASOCIACIÓN ENTRE HEMOGLOBINA HOFU Y ALFA-TALASEMIA NO DELECCIONAL: UNA COMBINACIÓN NUNCA DESCRITA

Vara Pampliega Miriam¹, Del Orbe Barreto Rafael Andres¹, Lobo Olmedo Ana¹, Aranguren Del Castillo Laura¹, García Ruiz Juan Carlos¹

¹Hospital Universitario Cruces

Introducción: Una mujer de 33 años, de raza caucásica y origen español, fue derivada a nuestro Servicio de Hematología en el Hospital Universitario Cruces para estudiar un cuadro de microcitosis (volumen corpuscular medio 74.8 fentolitros) e hipocromía (concentración de hemoglobina corpuscular media 31.7 g/dL) sin anemia (Hemoglobina (Hb) 12.6 g/dL). No presentaba datos carenciales (ferritina 77 ng/mL) ni de hemólisis (haptoglobina 156 mg/dL, lactato deshidrogenasa 202 U/L, bilirrubina total 0.8 mg/dL, reticulocitos 156.000/ μ L). La morfología eritrocitaria era normal y los cuerpos de inclusión resultaron negativos. La paciente tenía entonces un hijo de 4 años que presentaba también microcitosis e hipocromía sin anemia.

Métodos y resultados: Se realizó un estudio de hemoglobinopatía y se encontraron los siguientes resultados: La electroforesis de Hb, realizada en un Sebia capillarys 2 Flex Piercing, mostró: Banda de migración rápida 22,2%, Hb A 72,6%, Hb Fetal 1,1%, Hb A2 4,1% (Figura 1).

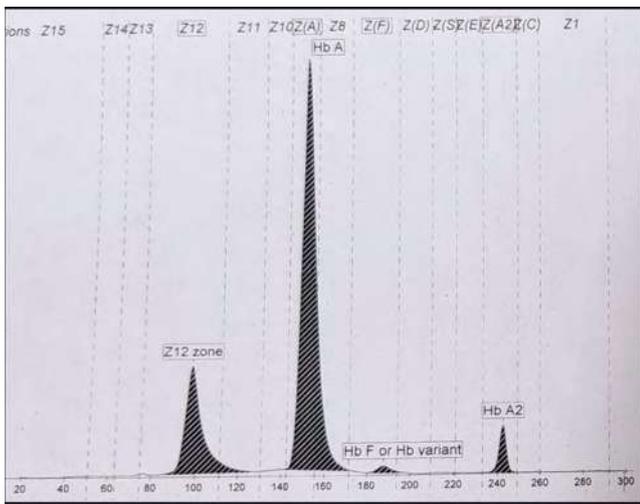


Figura 1.

El estudio se completó mediante amplificación por PCR y secuenciación directa de los genes *HBA1*, *HBA2* y *HBB*, realizada en un secuenciador ABI 3500, utilizando los siguientes cebadores (Tabla 1).

Tabla 1.

HBA	HBA1 Ex1-F	TGGAGGGTGGAGACGTCCT
	HBA1 Ex1-R	GTGCAGAGAAGGGGTCAGTGG
	HBA1 Ex2-3-F	CAGAGGATCACGCGGGTTGC
	HBA1 Ex2-3-R	CTTCGCGGTGGCTCCACTTTC
	HBA2 Ex1-2-F	AGGGTGGAGACGTCCTGG
	HBA2 Ex1-2-R	TGCAGAGAAGAGGGTCAGTGC
	HBA2 Ex3-F	ACAGGCCACCCTCAACCGTCC
	HBA2 Ex3-R	GGGATGGTTCAGCACCTTCTTTG
HBB	Ex1-2-F	TTGAGGTTGTCCAGGTGAGCCA
	Ex1-2-R1	GGCCAATCTACTCCAGGAGCA
	Ex2-F	TGTACTAGGCAGACTGTGTAAGTT
	Ex2-R	TGTCCACTCCTGATGCTGTAT
	Ex3-F	CTCACCTTCTTCATGGAGTTAAGA
	Ex3-R	TCCAGTACCATTCTGCTTTTATT

Las condiciones de temperatura del termociclador fueron las siguientes (Tabla 2).

Tabla 2.

HBA1-A2/HBB (1h 50m)	
1 ciclo	95°C 15'
35 ciclos	94°C 30'' – 62°C 30'' – 72°C 1'
1 ciclo	72°C 7'
Infinito	4°C

La secuenciación del gen *HBB* mostró la variante c.380T>A en heterocigosis. Dicho cambio produce la sustitución del aminoácido Valina por Ácido glutámico en el codón 126 (Figura 2).

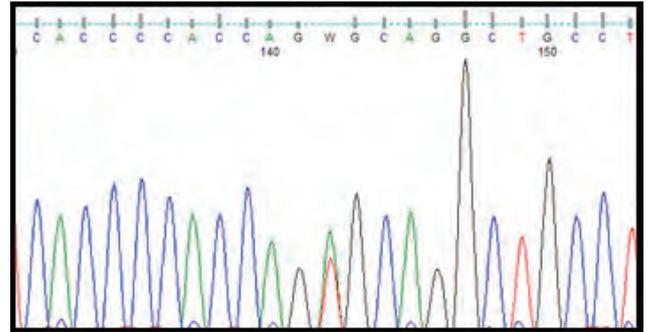


Figura 2.

Esta variante da lugar a una Hb anormal, reportada previamente como Hb Hofu (HbVar ID 519). Se trata de una variante de Hb hereditaria rara, descrita como una Hb levemente inestable. Se ha identificado en pacientes procedentes de Japón, India, Sri Lanka, América y España, algunas veces en combinación con Beta-Talasemia y Hb S, presentando en ocasiones datos de hemólisis leve.

La secuenciación del gen *HBA2* mostró una delección de 5 nucleótidos en el intrón 1c.95+2_95+6delTGAGG en heterocigosis. Esta variante provoca un desplazamiento del marco de lectura y afecta al *splicing*. Se ha descrito este hallazgo como causante de Alfa-Talasemia no deleccional en familias de la zona mediterránea (HbVar ID 1065) (Figura 3).

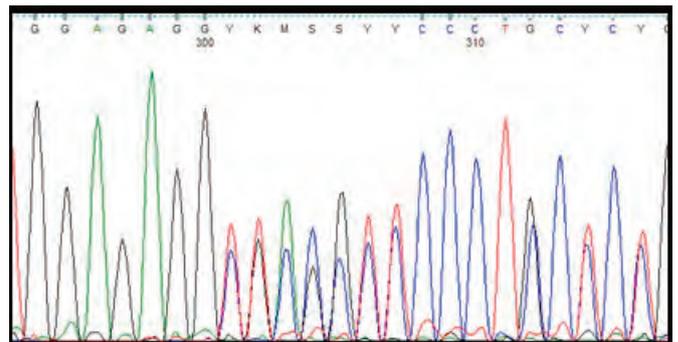


Figura 3.

El hijo de la paciente fue estudiado y se objetivaron los mismos hallazgos que en su madre, tanto en el gen *HBB* como en el gen *HBA2*.

Conclusiones: Hasta la fecha se habían descrito casos de combinación de Hb Hofu con otras variantes de cadenas beta (Hb S y Beta-Talasemia) con clínica variable. Aquí presentamos un caso familiar en el que coexiste la combinación de Alfa-Talasemia no deleccional y Hb Hofu (hemoglobinopatía estructural de cadena beta), sin evidenciarse datos clínicos ni analíticos de patología relevante. La identificación de las hemoglobinopatías estructurales es importante para realizar un adecuado consejo genético.

PO-091

HEMOGLOBINA BICÊTRE: DEBUT EN UN HOMBRE ADULTO CON CRISIS DE ANEMIA HEMOLÍTICA

Farfán-Quiroga Giovanna¹, García-Muñoz Ricardo¹, Herosilla-Fernández Mar¹, Feliu-Sanchez Jesús¹, Hernandez-Perez Prisma Montserrat¹, Larreina-Perez Javier¹, Alberdi-Ballina Jone¹, Najera-Irazu Maria Jose¹

¹Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja

Introducción: La hemoglobina Bicêtre es producida por una mutación en el gen HBB en portadores heterocigotos que resulta en la sustitución de la histidina proximal por prolina en la posición 64. Este cambio produce una gran inestabilidad de la molécula de hemoglobina, que se manifiesta clínicamente como crisis de anemia hemolítica severa. Descrito por primera vez en una niña de 13 años en Francia en 1976 y más tarde en 1986 en un hombre de 26 años en los Estados Unidos. Desde entonces no se han informado nuevos casos.

RESULTADO

Gen	Región	Variante en gDNA (NC_000011.10)	Variante en cDNA (NM_000518.4)	Variante en Proteína (NP_000509.1)	Estado
HBB	Exón 2	g.5226701T>G	c.191A>C	p.His64Pro	Heterocigoto

Figura 1. Secuenciación Sanger del gen HBB.

Tabla 1. Resultados analíticos seleccionados durante un seguimiento de 4 años.

Edad (años)	Hb (g/dl)	VCM (fL)	HCM (pg)	CHCM (g/dl)	Reticulocitos (%)	Plaquetas
Pre-esplenectomía						
58 8/12	11.3	104.5	34.8	33.3	21	82.000
59 3/12	11.1	106.8	34.5	30.9	17.6	109.000
59 6/12	10.7	107.4	35.2	32.7	20.2	83.000
60 6/12	8.8	106.9	34.4	32.2	30.1	80.000
61	7.2	108.2	33.8	31.3	20.7	71.000
Post-esplenectomía						
61 5/12	11.1	96	29.5	30.7	30.4	628.000
62	10.9	109.9	32.7	29.8	32.5	593.000
62 6/12	10.8	107.8	33.5	31.1	31.0	572.000
63	10.2	100.6	30.7	30.5	36.3	856.000
63 6/12	11.3	108.2	33	30.5	33.6	516.000
63 9/12	11.4	116.6	34	30.5	40.5	596.000

Reporte de caso: Se trata de un varón derivado por primera vez a los 58 años de edad por anemia (Hb 9g/dl) con signos analíticos de hemólisis (reticulocitosis, LDH elevada, haptoglobina indetectable), coluria y hepato-esplenomegalia. Las pruebas de Coombs directa e indirecta fueron negativas. La electroforesis de hemoglobinas fue normal. El frotis de sangre periférica mostró anisopoiquilocitosis, punteado basófilo y policromatofilia. El aspirado de médula ósea reveló hiperplasia eritroide sin displasia. El estudio de citometría de flujo para hemoglobinuria paroxística nocturna fue negativo. El TC de abdomen mostró discreta hepatomegalia y esplenomegalia de 21 cm. Se realizó secuenciación de próxima generación y secuenciación de Sanger para estudio genético identificando la mutación con cambio de sentido c.191> C en el exón 2 del gen HBB en heterocigosis (Figura 1), descrita como hemoglobina Bicêtre. A los 60 años presenta crisis hemolíticas moderadas a severas parcialmente compensadas con niveles de hemoglobina en torno a 7-8 g / dl y requerimientos transfusionales semanales, sin desencadenante aparente. Se decide tratamiento quirúrgico con esplenectomía. Tras la intervención, sus niveles de hemoglobina se mantuvieron estables en torno a 9-11 g / dl, lo que permitió independencia transfusional (Tabla 1). A diferencia de los dos casos de hemoglobina de Bicêtre reportados previamente, nuestro paciente presentó por primera vez anemia hemolítica severa a la edad de 60 años. Esto significa que a pesar de ser una

anemia hemolítica congénita, su aparición clínica en la edad adulta es posible como se describe en este caso. Cabe destacar el beneficio de la esplenectomía en los casos descritos hasta la fecha, permitiendo independencia transfusional.

PO-092

INTERACCIÓN HB C / HB HOPE POR HETEROCIGOCIA COMBINADA

Ricard Andrés María Pilar¹, Roperero Gradilla Paloma², González Fernández Fernando Atáulfo², Martínez Nieto Jorge², Arribalzaga Juaristi Kar-mele¹, García Bueno María José¹, García Roa María¹, Martínez Barranco Pilar¹, Trelles Martínez Roberto¹, Villalón Blanco Lucía¹, Peñal-ver Párraga Francisco Javier¹

¹Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid; ²Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid

Introducción: La mayoría de las hemoglobinopatías estructurales cursan asintomáticas y silentes. Se presenta el hallazgo casual de heterocigocia combinada de HbC/Hb Hope en un paciente africano.

Método y resultados: Varón de 49 años natural de Costa de Marfil, estudiado por microcitosis (VCM 76.5 fL), sin anemia ni ferropenia, y sin signos de hemólisis. En el HPLC de Hb (anализador HA-8180T) se separaron Hb C, A2 y variante, sin HbA. La electroforesis de Hb pH 8.6 separó 2 bandas, la primera de punto isoeléctrico (Pi) análogo a la HbA2 que corr espondía a HbC, y la segunda de Pi ligeramente más anódico que la HbA, sin encontrar HbA. La electroforesis de Hb pH 5.6 separó HbC y una segunda variante de Pi ligeramente más anódico que la HbF, sin HbA. La electroforesis capilar separó Hb C, A2 y variante, pero no HbA. El estudio por biología molecular, confirmó heterocigocia combinada de Hb C [BETA6(A3) Glu>Lys; HBB:c.19G>A] y de Hb HOPE [BETA136(h14) Gly>Asp; HBB:c.410G>A], descartándose alfa talasemia asociada.

Discusión y conclusiones: Identificar hemoglobinas variantes es de importancia porque aunque sean clínicamente silentes, su interacción con otros defectos de la Hb puede causar fenotipos graves. Es difícil encontrar información en la literatura de estas interacciones por la rareza de pacientes identificados y las escasas publicaciones existentes. Su diagnóstico con métodos básicos no suele ser concluyente ya que muchas variantes comparten propiedades fisicoquímicas aún en diferentes condiciones. Su diagnóstico definitivo precisa estudio molecular La Hb Hope es una rara hemoglobinopatía β, descrita en pacientes de origen africano, japonés, laosiano, tailandés y espa ñol. Es ligeramente inestable aunque silente e inocua a pesar de su afinidad por el oxígeno reducida, que puede afectar el rendimiento deportivo en atletas. Puede interferir la determinación de HbA1c por HPLC sobreestimándola, dando lugar a confusiones en el diagnóstico de diabetes mellitus. La mayoría de los métodos fisicoquímicos separan la Hb Hope de la HbA y de otras variantes comunes como HbS, HbE y HbC, pero no pueden identificarla específicamente. La HbC es también hemoglobinopatía β, de origen en África occidental. La forma heterocigota HbAC carece de significado clínico, salvo el consejo genético por su posibilidad de interacciones con otros defectos de la Hb en la descendencia. En la forma homocigota HbCC existe un estado hemolítico leve con cifra de Hb normal o anemia >8 g/dL, esplenomegalia, marcada microcitosis, hematíes hiperdensos, dianocitos, y raras formas con cristales. La heterocigocia combinada HbC / talasemia β⁰ ó β⁺ grave causan fenotipos de talasemia intermedia; con talasemias β⁺ leves, su fenotipo es análogo a la HbCC homocigota. La heterocigocia combinada HbSC causa enfermedad falciforme, con predominio de vasooclusión y más frecuencia de necrosis aséptica de cabeza femoral y de retinopatía proliferativa.

Describimos la interacción de HbC y Hb Hope en heterocigocia combinada por su interés dada su rareza. Resulta asintomática, sin anemia, con microcitosis muy ligera, sin anisocitosis significativa ni signos de hemólisis, en definitiva, sin repercusión clínica.

Financiación: Ayudas o fuentes de financiación del trabajo: ninguna.

Conflictos de interés: Declaración de conflicto de interés: ninguno.

PO-093

DETECCIÓN DE ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES A TRAVÉS DEL CRIBADO NEONATAL EN EL SECTOR SANITARIO DE BARBASTRO

Barberá Pérez Paula María¹, Paúl Vidaller Pedro José¹, Auría Caballero Clara¹

¹Hospital de Barbastro

La enfermedad de células falciformes es una de las hemoglobinopatías hereditarias más comunes, debida a la presencia de HbS. En condiciones de hipoxia se produce la polimerización de dicha Hb anómala, dando lugar a anemia hemolítica y crisis vasooclusivas. Debido a los fenómenos migratorios y a la detección de esta enfermedad a través del cribado neonatal, la incidencia de la anemia falciforme ha aumentado considerablemente en nuestro medio.

Material y Métodos: Se ha llevado a cabo un estudio observacional descriptivo retrospectivo, analizando el resultado del cribado neonatal de todos los pacientes nacidos en el Hospital de Barbastro desde el 22 de octubre 2016 (fecha en la que se inició el cribado de hemoglobinopatías en el screening neonatal en la Comunidad Autónoma de Aragón) al 30 de abril de 2021. Asimismo, se ha registrado el país de origen de los padres.

Resultados: En este periodo han nacido en el Hospital de Barbastro un total de 2513 niños, de los cuales 227 tenían padres originarios de África subsahariana, lo que supone un 9,03% del total de nacimientos.

Se registraron un total de 4 recién nacidos con enfermedad de células falciformes (3 homocigotos SS y 1 doble heterocigoto SC), representando un 1,17% de los nacimientos con ascendencia en el África subsahariana y el 0,16% del total. Los padres de dichos pacientes son originarios de Mali (2 pacientes), Gambia y Guinea Bissau. Se han detectado, además, 48 portadores sanos de hemoglobina S (21,1% del total con ascendencia en el África subsahariana y un 1,91% del total de nacimientos). Los portadores tienen su origen familiar en Gambia (22 pacientes), Mali (17), Guinea Bissau (3), Senegal (2), Ghana (1) y Costa de Marfil (1). Cabe destacar la alta incidencia de portadores con origen en Gambia (22/75, 29,33%), superior a la de Mali (17/104, 16,35%). Además de los descritos previamente, se han diagnosticado otros 2 portadores de HbS; uno de ellos procedente de Argelia y otro de República Dominicana.

Conclusiones: - El cribado neonatal permite un diagnóstico precoz, un seguimiento y tratamiento óptimos y una adecuada información y planificación familiar. - La incidencia de enfermos y portadores de hemoglobina S es mayor en nuestro sector sanitario que lo publicado en otras series de nuestro entorno. - La tasa de portadores sanos es elevada en pacientes del África subsahariana, especialmente en aquellos con origen familiar en Gambia. - El cribado neonatal ha permitido, asimismo, diagnosticar a otros familiares afectos de la enfermedad.

PO-094

CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES EN ANDALUCÍA Y CEUTA: DESCRIPCIÓN Y RESULTADOS 2019-2020

Núñez Jurado D¹, Delgado-Pecellín C¹, Yahyaoui Macías R², Herrera Díaz-Aguado A³, Jiménez Jambrina M³, Palma Vallengano A⁴, Pérez de Soto I⁵, Granados Prieto MJ⁵, Lendínez Molinos FA⁵, Rodríguez Jiménez AI⁶, Bardan Rebollar D⁶, Garrastázul Sánchez MP⁷, Fernández Sánchez FJ⁸, Arqueros Martínez V⁹, Ortega Acosta MJ¹⁰, Abdelkader Maanan M¹¹, Junco Gómez M¹², Irastorza Aldasoro MA¹³, Pérez-Simón JA³, Payán-Pernía S³

¹Unidad de Metabolopatías, Unidad de Gestión Clínica de Laboratorios, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ²Laboratorio de Metabolopatías y Cribado Neonatal, Hospital Universitario de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga; ³Unidad de Eritropatología, Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (CSIC/IBIS), Sevilla; ⁴Servicio de Hematología, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva; ⁵Unidad de Oncohematología Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Torrecárdenas, Almería; ⁶Servicio de Hematología, Hospital Materno-Infantil Carlos Haya, Málaga; ⁷Unidad de Gestión Clínica de Hematología, Inmunología y Genética, Hospital Puerta del Mar, Cádiz; ⁸Servicio de Hematología, Hospital de Jaén, Jaén; ⁹Servicio de Hematología, Hospital Reina Sofía, Córdoba; ¹⁰Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de las Nieves, Granada; ¹¹Dirección Médica de Atención Primaria, INGESA-Ceuta, Ceuta; ¹²Subdirección

de Sistemas de Información y TIC, Escuela Andaluza de Salud Pública; ¹³Servicio de Planes Integrales, Servicio Andaluz de Salud

Introducción: La enfermedad de células falciformes (ECF) no se manifiesta hasta meses tras el nacimiento. El cribado neonatal (CN) ha demostrado disminuir la mortalidad de los niños afectados, gracias a la atención sanitaria temprana, destacando la introducción de la penicilina profiláctica, y la educación de los cuidadores en el reconocimiento de las complicaciones. En noviembre de 2018 se inició el programa de CN de ECF en Andalucía y Ceuta. Está implementado en todas las comunidades, y difiere de unas a otras.

Metodología: Las muestras de sangre seca en papel de todos los recién nacidos (RN) son analizadas mediante HPLC en dos Laboratorios de Cribado (LC), uno en el Hospital Carlos Haya (Málaga) para los casos de las provincias orientales de Andalucía y otro en el Hospital Virgen del Rocío (Sevilla) para las provincias occidentales y Ceuta. Cuando el resultado es compatible con enfermedad o estado de portador de alguna hemoglobinopatía, el recién nacido se visita en la Unidad Clínica de Diagnóstico y Seguimiento (UCDS). Posteriormente se extrae una muestra por venopunción, que se envía a la Unidad de Eritropatología del Hospital Virgen del Rocío para confirmar el resultado obtenido previamente en la sangra seca de talón. La confirmación se realiza mediante HPLC, electroforesis capilar y, cuando se estima necesario, electroforesis en gel a pH alcalino y ácido. El resultado es transmitido a los progenitores por el referente de la UCDS y se realiza consejo genético tanto en portadores como en enfermos.

Resultados: Entre noviembre de 2018 y diciembre de 2020 se estudiaron un total de 146.214 RN. En 679 RN (1/215) se detectó hemoglobinopatía. Se detectaron 21 casos de ECF, con una incidencia global de 1/6963 RN. Los casos se dividieron según genotipos: SS o Sβ⁰ el 61,9% (13), SD el 9,5% (2), SC el 23,8% (5) y Sβ⁺ el 4,8% (1). Los casos de ECF se distribuyeron por provincias: 6 casos Almería; 5 casos Málaga; 4 casos Sevilla; 3 casos Huelva; 1 caso cada una: Ceuta, Córdoba y Jaén; ningún caso en Cádiz ni Granada. Hubo 2 casos de enfermedad de la Hb C, compatibles con C/β⁺. La incidencia de portadores fue: Hb S, 1/330; Hb C, 1/860; Hb D, 1/5848; Hb E, 1/16246. Se detectó un único caso con fenotipo F, concordante con talasemia dependiente de transfusión (genotipo β⁰/β⁰). No se detectaron casos con Hb de Barts. La Hb G-Philadelphia fue la variante alfa detectada con mayor frecuencia.

Conclusión: Los movimientos migratorios se relacionan con los casos de ECF en Andalucía. El CN permite un diagnóstico precoz y ha demostrado disminuir la morbi-mortalidad en ECF.

PO-095

ENFERMEDAD DE CELULAS FALCIFORMES: DISTINCIÓN ENTRE HEMOGLOBINOPATIA S/S Y HEMOGLOBINOPATIA S/C

Ruiz Mercado M¹, Mata Vázquez MI¹, Moreno Beltrán ME¹, Casanova Espinosa M¹, Medina Pérez Á¹

¹Hospital Costa Del Sol

Fundamento: La enfermedad de células falciformes (ACF) constituye un grupo de hemoglobinopatías en la que los pacientes pueden presentar manifestaciones clínicas muy variadas dependiendo de la mutación coheredada. La forma homocigota S/S (HbSS) es la forma más grave mientras que la hemoglobinopatía SC (HbSC) es considerada más leve. Se realiza la comparación de los síntomas clínicos y parámetros de laboratorio entre ambos genotipos de ACF.

Material y Métodos: Se recogen los parámetros hematimétricos, bioquímicos e inflamatorios, así como el historial clínico y de ingresos hospitalarios desde su derivación a hematología hasta el último seguimiento en consultas en pacientes con HbSS y HbSC.

Resultados: Desde 2011 a la actualidad, son derivados a consulta de Hematología para estudio y seguimiento 5 pacientes con HbSS y 3 pacientes con HbSC. La mediana de edad en HbSS y HbSC es de 8 y 4 años, respectivamente, con predominio de mujeres (60% vs 66,7%), siendo el 87,5% de África y el 12,5% del Caribe. Los casos de HbSS presentan niveles de hemoglobina y hematocritos significativamente inferiores mientras que el VCM y la CHM son superiores con respecto a los HbSC. En los HbSC, la CHCM tiene a ser mayor y la ADE inferior. Los parámetros de hemólisis (LDH, bilirrubina total y reticulocitos) son más altos en los HbSS con respecto a los HbSC, siendo estas diferencias significativas, observando una tendencia hacia haptoglobinas más bajas también en dicho grupo sin alcanzar significación. La leucocitosis con

neutrofilia predomina en HbSS, no habiendo diferencias en el número de plaquetas.

Tabla 1. Parámetros de laboratorio en Hb S/S y Hb S/C. VCM=Volumen Corpuscular Medio; HCM= Hemoglobina Corpuscular Media; CHCM= Concentración Corpuscular Media de Hemoglobina; ADE=Amplitud de Distribución Eritrocitaria; GOT=glutamato oxalacetato; GPT=glutamato piruvato; LDH=lactato deshidrogenasa.

Parámetros de laboratorio	Hb S/S	Hb S/C	Valor de p
Edad (años)	8 años	4 años	0,132
Sexo (% mujeres)	60	66,7	0,850
Hemoglobina (g/L)	86	102	0,011
Hematocrito (%)	25,9	28,6	0,027
VCM (fL)	81,7	63,8	0,021
HCM (pg)	29,3	22,8	0,020
CHCM (g/dl)	33,5	35	0,159
ADE (%)	22,7%	16,8	0,056
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	13,43	7,92	0,039
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	6,65	3,88	0,041
Linfocitos (x10 ⁹ /L)	4,74	3,12	0,454
Monocitos (x10 ⁹ /L)	1,15	0,63	0,050
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	444	411	0,205
Reticulocitos absolutos (%)	320,1	117,5	0,002
Reticulocitos (%)	14,45	3,12%	0,004
Hemoglobina S (%)	78,5	45,8%	0,000
Hemoglobina F (%)	15,3	1,8%	0,014
Creatinina (mg/dl)	0,37	0,45	0,465
GOT (U/L)	64	43,5	0,147
GPT (U/L)	37	20	0,493
Bilirrubina total (mg/dl)	2,5	0,9	0,022
LDH (U/L)	1091	467,5	0,037
Haptoglobina (mg/dl)	8	93,5	0,058
Triglicéridos (mg/dl)	88,5	116,5	0,420
Ferritina (ng/mL)	149	169,3	0,357
PCR (mg/L)	4,7	3,3	0,478

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y tratamientos en Hb S/S y Hb S/C.

Manifestaciones clínicas y Tratamientos	Hb S/S (n=5)	Hb S/C (n=3)
Nefropatía	40%	33,3%
Hepatomegalia y/o hepatopatía	40%	0%
Esplenomegalia	0%	33,3%
Cardiopatía	20%	0%
Alteraciones oftalmológicas	20%	100%
Colelitiasis	20%	0%
Afectación neurológica	40%	0%
Neuropatía	20%	0%
Afectación ósea	20%	0%
Ingresos hospitalarios	100%	33,3%
Crisis vasooclusivas	100% (mediana de 4,5)	0%
Síndrome torácico agudo	40%	0%
Infecciones	60%	100%
Neumonía	40%	0%
Tratamiento con Hidroxicarbamida	60%	0%
Tratamiento con ácido fólico	100%	100%
Prevención con penicilina	60%	100%

El perfil hepático, renal, lipídico, inflamatorio y férrico, no muestran diferencias significativas (Tabla 1). En el periodo mediana de seguimiento de 61 meses (4-215 meses), el 60% de los HbSS desarrolla hepatopatía, nefropatía y neuropatía a diferencia de los HbSC (Tabla 2). Los ingresos hospitalarios son más frecuentes (100% vs 33,3%) por crisis vasooclusivas (CVO) o síndrome torácico agudo en HbSS e infecciones en HbSC. En los HbSS predominan las infecciones urinarias y/o pulmonares y en los HbSC las digestivas y/o ORL, bajo correcta vacunación. La hepatomegalia y la colelitiasis es más habitual en HbSS y la esplenomegalia y alteraciones oftalmológicas en HbSC. El 40% ha recibido transfusión de hematíes en HbSS vs ninguno en HbSC. Todos re-

ciben fólico, 80% penicilina y tres de 5 con HbSS toma hidroxicarbamida por CVO, logrando el control de las CVO en el 66,7%.

Conclusiones: La HbSS y la HbSC aunque muestran un perfil genético similar, exhiben un espectro de manifestaciones clínicas, hematiométricas y bioquímicas distintas. La HbSS cursa con más frecuencia con anemias severas y patrón hemolítico más acentuado que conduce a mayor número de CVO, daño orgánico e ingresos hospitalarios.

PO-096

SHOCK HIPOVOLÉMICO EN NIÑO AFECTO DE ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES

Abío Calvete María de la O¹, Díaz Merchán Raquel¹, Figaredo García-Mina Gloria¹, Raynero Mellado Roberto¹, Zamora Gómez Marcos¹, Rodríguez Alén Agustín¹, Cuesta Tovar Jorge¹

¹Hospital Universitario Virgen de la Salud

Introducción: En la primera infancia, los pacientes con enfermedad de células falciformes (ECF) pueden presentar episodios agudos potencialmente mortales secundarios a sepsis bacteriana, anemización grave relacionada con secuestro esplénico (SE) / hepático o crisis aplásica relacionada con parvovirus B19. Presentamos el caso de un varón de 14 meses en seguimiento por ECF (HbSS) en tratamiento (tto) con hidroxiurea (22 mg/Kg/día) iniciado recientemente que acude al S. de Urgencias por muy mal estado general.

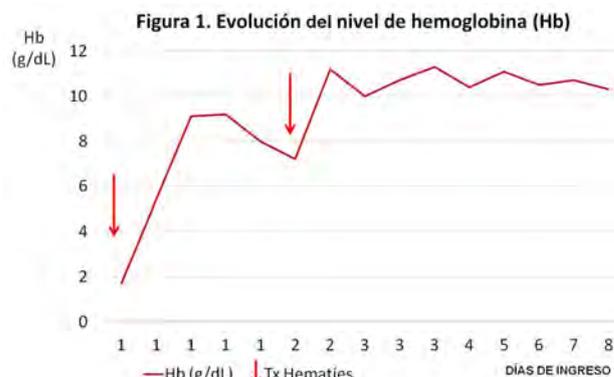


Figura 1.

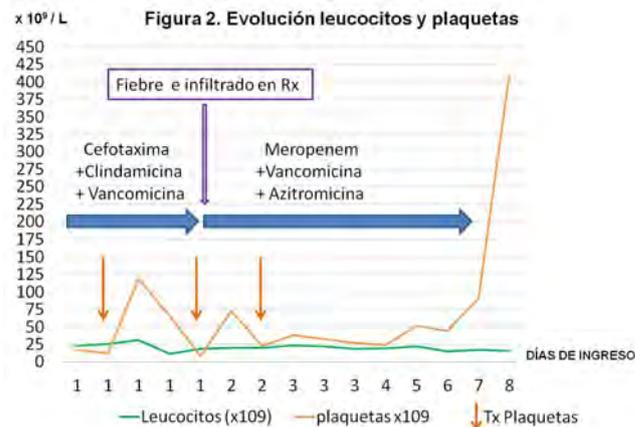


Figura 2.

Caso Clínico: El paciente acude traído por su madre con dificultad respiratoria, somnolencia y palidez cutánea de horas de evolución. A su llegada: T^a 32,5°C, imposibilidad de obtener TA, SatO₂ basal 50-60% con una frecuencia respiratoria de 28 rpm. Inicialmente FC 128 lpm, posteriormente tendencia a la bradicardia (70 lpm). Exploración: taquipneico, con tiraje y quejido continuo, importante sequedad de mucosas, mala perfusión periférica, pulsos periféricos débiles. AC: rítmico, soplo sistólico. AP: respiración ineficaz, Abdomen blando, depresible,

esplenomegalia de 3 cm bajo el reborde costal, no hepatomegalia. Neurológicamente arreactivo, movimiento de las 4 extremidades, pupilas medias reactivas. Con todo ello, se sospecha un SE. En la analítica inicial: Hb 5.4 g/dL, Hto 17.5%, reticulocitos 71.8 x10⁹/L, plaquetas 12x10⁹/L, Leucocitos 25.4 x 10⁹/L, Neu 7.7 x 10⁹/L Linf 16.5 x 10⁹/L, Mon 1 x 10⁹/L. (Ver evolución y pruebas radiológicas en Figuras 1 - 3). Ingresa en UCI por shock hipovolémico y acidosis graves con un láctico de 153 mg/mL, precisando de vía central por imposibilidad de canalizar vías periféricas e intraóseas. Se inicia expansión con SSF 0.9% iv (10 mL/Kg) y soporte transfusional de hematíes (15/mL/kg), plaquetas (10 mL/kg) y plasma fresco congelado (10 mL/kg) por coagulopatía, así como inotrópicos, necesidad de IOT para una correcta oxigenación y bicarbonato iv. Ante la situación de shock se instauró antibioterapia empírica con cefotaxima, vancomicina y clindamicina y con la aparición de fiebre, derrame pleural derecho y sospecha de infiltrado basal, se sustituyó por meropenem, vancomicina (7 días) y azitromicina (5 días). Posteriormente hemocultivos positivos para *Streptococcus oralis* y urocultivo positivo para *E. coli*, que fueron sensibles a los tto recibidos. El paciente evolucionó favorablemente siendo dado de alta a los 12 días del ingreso.

Figura 3. Pruebas radiológicas.

- **Radiografía Tórax:** Sospecha de infiltrado pulmonar y pequeño derrame pleural derecho.
- **Ecografía abdominal:** aumento del tamaño del bazo de 104 mm de diámetro con alteración del parénquima de manera parcheada y geográfica con zonas más hipoeogénicas en la vertiente adyacente al hilio y en polo inferior sugestivas de infartos esplénicos.
- **TAC cerebral** sin hallazgos.



Figura 3.

Discusión: Nuestro paciente presenta datos de SE. La mayoría de los episodios de SE se producen entre los 6 meses y 3 años por vasooclusión y atrapamiento de los hematíes en los sinusoides esplénicos. Además de anemización aguda puede verse trombocitopenia y cursa con esplenomegalia aguda y / o infarto esplénico, somnolencia o letargia como en nuestro caso y a veces con dolor abdominal, náuseas, vómitos e irritabilidad. El tº con oxigenoterapia, expansión de volumen y transfusión de hematíes debe ser rápido, si no puede derivar en shock hipovolémico como ocurre en nuestro caso e incluso ser mortal. Se debe transfundir con el objetivo de mantener una Hb de 8 g/dL y evitar así un cuadro de hiperviscosidad cuando los hematíes atrapados en el bazo vuelvan a la circulación. Ante un episodio de shock hipovolémico no se debe olvidar la necesidad de iniciar antibioterapia por el riesgo que tienen estos pacientes de sepsis bacteriana.

Conflictos de interés: No existe conflicto de intereses.

PO-097

EVALUACIÓN DE LA HEPICIDINA EN DIFERENTES TIPOS DE ANEMIA. UTILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE BETA TALASEMIA HETEROCIGOTA Y ANEMIA FERRO-PÉNICA

Remacha Sevilla Angel F¹, Léoz Allegretti M^a Pilar¹, Serra Ferrer Marta¹, Jiménez Pulido Alba², Pariente Cano Aída², Dinares Domínguez Alex², Aljarilla Medina Alba², Companys Armengol Eva³, Lafuente Martínez Sandra³, Casas Martín Laura³

¹Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CSUR Eritropatología Hereditaria (Hospital Sant Joan de Déu – Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Barcelona; ²Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ³Servicio de Hematología. Hospital de Sant Pau, Barcelona.

Introducción. Los niveles de hepcidina (HEP), el principal regulador del metabolismo férrico, dependen de varios estímulos: el eritropoyético (mediado por varios mediadores, reflejados en los niveles de receptor de la transferrina (TFR) en suero), el contenido de hierro o la inflamación; además, hay una regulación local hepática¹. La HEP está

elevada en la inflamación, permanece normal o baja en la ferropenia¹. Por lo tanto, la HEP es útil para diferenciar las anemias ferropénicas (AF) de las de tipo crónico (ATC). También podría ser útil en otros tipos de anemia, como en el diagnóstico entre beta talasemias heterocigotas y AF, donde el receptor de la transferrina (TFR) no es muy útil, pues se eleva en ambas².

Objetivo. Evaluar la utilidad de la HEP en diferentes tipos de anemias incluyendo, síndromes mielodisplásicos (SMD), megaloblásticas (MEGA), hemolíticas (AH) y beta talasemias heterocigotas (TALA).

Metodología. Se evaluó la hepcidina (HEP) mediante un inmunoensayo comercial en diferentes tipos de anemia, incluyendo MEGA (17 por déficit de vitamina B12, 14 de folato y 7 mixtos), SMD (19 sideroblásticas, 13 sideroblásticas con displasia multilinea, 5 síndrome 5q- y 10 por otros), AH, incluyendo adquiridas (ADQ) (15 hemolíticas autoinmunes, 11 microangiopatías, sin diferencias entre ellas) y congénitas (CONG) (10 anemias falciformes, 12 membranopatías, 9 talasemias intermedias, sin diferencias entre ellas) y 30 talasemias heterocigotas del cluster beta (TALA) (ver Tabla 1). En todos los pacientes se recogieron datos del hemograma con reticulocitos, inflamación (PCR o VSG), metabolismo férrico, incluyendo saturación de la transferrina (SAT), ferritina sérica (FT) y receptor de la transferrina (TFR). Los grupos se compararon entre sí y con un grupo de referencias sin anemia (NT) (70 casos), con AF (23 casos) y ATC (67), usando un ANOVA con corrección de Bonferroni. También se realizó un estudio de relación de las diferencias variables recogidas con los niveles de hepcidina usando un análisis de regresión uni y multivariante. Los cálculos se efectuaron mediante el programa estadístico SPSS.

Tabla 1. Niveles de hepcidina sérica en diferentes tipos de anemias.

Tipo de anemia	N	Hepcidina en ng/ml Media ±desviación estándar
Megaloblástica	38	14,9±19
Síndrome mielodisplásico.	46	35±37
Hemolítica adquirida	27	39±44
Hemolítica congénita	32	6,5±7,3
Beta talasemia heterocigota	30	12±23

Resultados. Dentro de las MEGA no hubo diferencias en los niveles de HEP según el tipo de déficit, tampoco entre los diferentes tipos de SMD. En cambio, si se diferenciaban entre las AH por lo que se diferenciaron entre AH ADQ y AH CONG. Según los niveles de HEP se objetivaron dos agrupaciones: las MEGA/AH CONG/TALA tenían niveles de HEP menores que en SMD/AH ADQ. Sin diferencias entre los grupos de cada agrupación. Cuando se compararon con las AF, ATC y NT, en los SMD/AH ADQ la HEP era mayor que en la AF y NT, pero inferior a ATC. Las MEGA/AH CONG/ TALA no se diferenciaban de los grupos NT y AF y también la HEP era inferior a las ATC. Es decir, el nivel de HEP no se diferencia entre las AF y el grupo de TALA. Los niveles de HEP en los SMD se relacionaron con la FT y el TFR; con la PCR y la SAT en las MEGA y con la PCR y la Ft en las AH.

Conclusiones: Los niveles de HEP varían según el tipo de anemia, siendo diferentes en las AH ADQ y CONG. Mientras que, en un grupo de anemias formado por las MEGA, AH CONG y TALA la HEP no se diferenciaba de los grupos NT y AF, en las AH ADQ la HEP era mayor. Es de destacar, al igual que sucede con el TFR, que los niveles de HEP tenían escaso valor en el diagnóstico diferencial entre el grupo de AF y las TALA.

Bibliografía

1. Ginzburg YZ. New diagnostic tools for delineating iron status. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2019 (1):327-336.
2. Gimferrer F, Ubeda J, Remacha AF. Serum transferrin receptor levels are "physiologically" high in heterozygous beta-thalassemia. Haematologica 1997; 82:728-9.

PO-098

UTILIDAD DIAGNOSTICA DE LA HEPICIDINA EN LA HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA Y OTRAS SOBRECARGAS FERRICAS

Remacha Sevilla Angel F¹, Serra Ferrer Marta¹, Léoz Allegretti M^a Pilar¹, Payán Pernía Salvador², Sánchez García Jana², Cerda Gordillo Natalia², Pérez Cases Anna², Ranera Novellón Laura³, Guerrero López Laura³, Carmona Labrada Cindy³, Bufí Roig Paula³

¹Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CSUR Eritropatología Hereditaria (Hospital Sant Joan de Déu – Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Barcelona; ²Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ³Servicio de Hematología. Hospital de Sant Pau, Barcelona

Introducción: Los niveles de hepcidina (HEP), el principal regulador del metabolismo férrico, depende de estímulos a distancia y de una regulación local hepática¹. La sobrecarga férrica (SF) en la hemocromatosis hereditaria (HH) es la consecuencia de mutaciones en las proteínas que regulan la producción de HEP; por lo tanto, la HEP podría ser útil en el escrutinio de las SF. La HH tipo 1, responsable del 95% de las HH, se debe a una mutación en el gen HFE. En la HH, como en otras causas de SF, se observa un aumento de la saturación de la transferrina (SAT) y/o de la ferritina sérica (FT).

Objetivo: Evaluar la utilidad de la HEP en el escrutinio de las SF para diferenciar la HH de otros tipos de SF.

Metodología: Se evaluó la HEP mediante un inmunoensayo comercial en diferentes tipos de SF, definida por una SAT $\geq 50\%$, y/o una FT $\geq 500\mu\text{g/l}$. Se incluyeron 22 casos con HH tipo 1 (homocigotos mutados para la mutación C282Y del gen HFE), 41 casos con patrón de SF (grupo atesoramiento férrico, ATE) (23 por s. dismetabólico, 13 por enolismo y 5 por hepatopatía vírica) y otras HH (13 muestras). En todos los pacientes se recogieron datos del hemograma, inflamación, metabolismo férrico, incluyendo SAT, FT y receptor de la transferrina (TFR). Los grupos se compararon entre sí usando un ANOVA con corrección de Bonferroni. Luego se estudió el valor diagnóstico de la hepcidina usando una regresión logística y curva ROC. También se realizó un estudio de relación de las diferentes variables recogidas con los niveles de hepcidina usando un análisis de regresión uni y multivariante. Los cálculos se efectuaron mediante el programa estadístico SPSS.

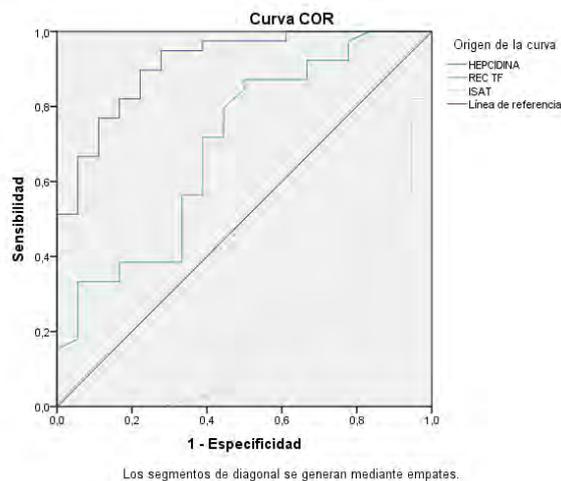


Figura 1. Curva ROC de la hepcidina en pacientes con patrón férrico de sobrecarga férrica (Receptor de la transferrina, REC TF: saturación de la transferrina, ISAT).

Resultados: No se observaron diferencias en la HEP en los casos con patrón de SF entre sí, por lo que se consideraron juntos como grupo (grupo ATE). La HEP fue menor en el grupo HH ($4,9 \pm 4,8\text{ng/ml}$) que en el grupo ATE ($22,1 \pm 16,6\text{ng/ml}$) ($p < 0,0001$). Además, se observaron diferencias en la Hb, SAT y TFR. En el estudio multivariante la HEP, la TFR y la SAT siguieron siendo significativas. Usando curvas ROC (figura) el valor global diagnóstico de la HEP fue del 91,5%, del TFR del 81% y de la SAT del 71%. Todos los casos con HEP < 3 fueron HH y los casos con HEP $> 19,5$ fueron todos del grupo ATE. Usando el punto de corte de 12,5 sólo 3 casos con HH tuvieron niveles superiores (valor

más alto 18,9). Por el contrario, sólo 3 ATE tuvieron niveles $< 12,5$ (1 doble heterocigoto C282Y y H63D, 1 homocigoto mutado para la mutación H63D y otro con cirrosis hepática). Los niveles de HEP en las muestras con otras HH (todos con Fe hepático elevado) fueron muy bajos (< 1) en las 7 muestras de los dos pacientes con HH tipo 2 (forma juvenil por mutación de la hemojuvelina), variables en 4 casos con HH tipo 4 (mutación de la ferroportina) y baja en los otros casos en los que no se ha encontrado una mutación.

Conclusiones: Es de resaltar el gran valor diagnóstico para diferenciar los SF de la HEP, por lo que debería incluirse en el diagnóstico sistemático de las SF. En este contexto clínico, niveles $< 12,5$ sugieren la presencia de HH. También es de destacar que en los pocos casos de ATE donde esperaríamos $> 20\text{ng/ml}$, un nivel de HEP $< 12,5$ sugiere la presencia de otras mutaciones en el gen HFE (dobles heterocigotos, homocigotos mutados H63D), aunque el número de casos es pequeño y debería ampliarse.

Bibliografía

- Ginzburg YZ. New diagnostic tools for delineating iron status. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2019 (1):327-336.

PO-099

ELABORACIÓN E IMPLEMENTACIÓN DE UN PROTOCOLO MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DE LAS HIPERFERRITINEMIAS Y HEMOCROMATOSIS HEREDITARIAS EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Civeira Marin Maria¹, Abadia Molina Claudia¹, Rodriguez Lefler Carmen¹, Lahoz Alonso Raquel¹, López Peña Amaia¹, González Gómez Eduardo¹, Sierras Bailo Paula¹, Moreno Carbonell Marta¹, Hernandez Mata Carlos Francisco¹, Gómez Martínez Ana¹, Martín Consuegra Sofía¹, Goñi Ros Nuria¹, López Gómez Pablo Estuardo¹, Herrero Gutiérrez Mar¹, Ordás Miguélez Marta Sofía¹, González Tarancón Ricardo¹, Rello Varas Luis¹, Bajador Andreu Eduardo¹, Fuentes Olmo Javier¹, Izquierdo Álvarez Silvia¹, Recasens Flores Valle¹, Montañés Gracia Maria Angeles¹

¹Hospital Universitario Miguel Servet

Justificación: El diagnóstico clínico-genético de las HH requiere la coordinación entre diferentes especialistas para garantizar una adecuada gestión de la demanda las pruebas moleculares. La solicitud inadecuada de un estudio genético genera costes innecesarios para el sistema sanitario. Es preciso establecer unos criterios comunes entre todos los especialistas implicados para decidir la aceptación o rechazo del estudio genético.

Objetivos:

- Establecer unos criterios comunes para la solicitud de estudios genéticos en pacientes con sospecha de HFH y HH.
- Establecer indicadores para medir el rendimiento del protocolo.

Métodos: Se diseñó un protocolo para el abordaje diagnóstico de las hiperferritinemias hereditarias (HFH) y hemocromatosis hereditarias (HH) en el sector Zaragoza II en febrero de 2021. Fue consensuado por los servicios de Bioquímica Clínica, Hematología y Hemoterapia, Digestivo y Medicina interna fundamentándose en las guías clínicas y recomendaciones de las sociedades: EASL (2010), EMQN (2016), ACG (2019). La población diana incluye pacientes provenientes de consultas externas de los servicios de Digestivo (Hepatología), Hematología, Medicina Interna y/o Genética Clínica con solicitud de estudio genético de HH y/o HFH.

Resultados: El protocolo define los criterios de derivación y solicitud de estudio genético: diagnóstico diferencial previo y presencia de alteraciones bioquímicas del metabolismo del hierro: sideremia $> 150\mu\text{g/dL}$, ferritina $> 500\text{ng/mL}$ y/o IST $\geq 45\%$ en 2 determinaciones separadas en un periodo de 6 meses entre ambas.

Se diferenciarán dos tipos de estudios genéticos:

- estudio de las mutaciones más frecuentes para la HH tipo 1 o HH HFE, y
- estudio de variantes y/o grandes deleciones/duplicaciones de otros genes asociados a hiperferritinemias y otras hemocromatosis no HFE y sobrecargas férricas.

Se propusieron los siguientes indicadores para medir el rendimiento del protocolo:

- Número de estudios genéticos de hemocromatosis hereditaria tipo 1 que no cumple criterios/total de estudios genéticos de HH tipo 1 re-

alizados (Estándar 10%)

- Número de estudios genético HH tipo 1 rechazados por estudio genético ya realizado/total de estudio genéticos de HH tipo 1 realizados (Estándar 98%)
- Porcentaje de informes de HH tipo 1 con tiempo respuesta <14 días/total de informes de HH tipo 1 (Indicador mensual) (Estándar 10%) (Estándar 95%)
- Porcentaje de estudios genéticos de HH tipo 1 remitidos desde Atención Primaria/ Total de estudio genéticos de HH tipo 1 (Estándar <2%)
- Porcentaje de estudios genéticos de HH tipo 1 con resultado positivo/Total de estudios genéticos de HH tipo 1 (Estándar 70%)

Conclusiones: El protocolo para el abordaje de las hiperferritinemias y hemocromatosis hereditarias ha nacido del consenso de aquellas especialidades implicadas en el diagnóstico clínico-genético de HH y HFH con el fin de emplear unas pautas comunes en el abordaje de estos pacientes y hacer un uso eficiente de las pruebas de diagnóstico molecular.

PO-100

SOBRECARGA FÉRRICA Y NIVELES DE HEPCIDINA EN EL TRANSPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS Y EN LA TERAPIA CAR-T

Remacha Sevilla Angel F¹, Caballero González Ana Carolina¹, Léoz Allegretti M^a Pilar¹, Serra Ferrer Marta², Jiménez Pulido Alba², Casas Martín Laura², Pariente Cano Aída², Dinares Domínguez Alex³, Aljarilla Medina Alba³, Carmona Labrada Cindy³

¹Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CSUR Eritropatología Hereditaria (Hospital Sant Joan de Déu – Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Barcelona; ²Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ³Servicio de Hematología. Hospital de Sant Pau, Barcelona.

Introducción: En pacientes sometidos a un trasplante de progenitores hematológicos (TPH) la presencia de hiperferritinemia se relaciona con la supervivencia e infecciones¹. El tratamiento de la sobrecarga férrica (SF) de estos pacientes supone una mejoría en los resultados del TPH². El metabolismo férrico es regulado por la hepcidina (HEP) de producción hepática. Esta producción está regulada por diferentes estímulos entre ellos el eritropoyético, la inflamación y el estatus férrico. La HEP se ha postulado como un nuevo parámetro a evaluar en el estudio de la SF en los TPH.

Tabla 1. Niveles de Hecpidina en pacientes con trasplante de progenitores hematológicos (TPH), en pacientes que recibieron terapia con células CAR-T (CART). Comparación con otros grupos (SMD, síndromes mielodisplásicos; ATC, anemias de tipo crónico; AF, anemias ferropénicas, NT, normalidad teórica).

	TPH	CART	SMD	ATC	AF	NT
N	44	13	46	69	24	70
Hepcidina ng/ml Media ± desviación estándar	56±30	76±39	35±37	69±35	3,8±10	9,6±7,9

1. Altes A, Remacha AF, Sarda P, Baiget M, Sureda A, Martino R, Briones J, Brunet S, Canals C, Sierra J. Early clinical impact of iron overload in stem cell transplantation. A prospective study. Ann Hematol. 2007;86:443-7.
2. Isidori A, Loscocco F, Visani G, Chiarucci M, Musto P, Kubasch AS, Platzbecker U, Vinchi F. Iron Toxicity and Chelation Therapy in Hematopoietic Stem Cell Transplant. Transplant Cell Ther. 2021; 27:371-379.

Objetivo: Estudiar la HEP en pacientes con TPH y compararla con otros grupos clínicos.

Metodología: Se evaluó la HEP mediante un inmunoensayo comercial en pacientes después de recibir un TPH en los que existía una hiperferritinemia (FT ≥500µg/l) post-TPH, todos los estudios se realizaron al menos 3 meses después del TPH. También se compararon con los resultados obtenidos en 13 casos con linfoma que recibieron terapia con células CAR-T (CART), 46 síndromes mielodisplásicos (SMD) con patrón férrico de SF (SAT ≥50%, y/o una FT ≥500µg/l), 69 anemias de tipo crónico (ATC), 24 anemias ferropénicas (AF) y 70 normales (NT). En todos los pacientes se recogieron datos del hemograma, inflamación, metabolismo férrico, incluyendo SAT, FT y receptor de la transferrina (TFR). Los grupos se compararon entre sí usando un ANOVA con corrección de Bonferroni. Luego se estudió la relación de la HEP en TPH con otras variables usando un análisis de regresión uni y mutivariante.

Los cálculos se efectuaron mediante el programa estadístico SPSS.

Resultados: En la Tabla 1 aparecen los resultados obtenidos. En el TPH con hiperferritinemia la HEP sérica fue similar a la observada en pacientes CART o con ATC. Fue mayor que la observada en SMD, AF y NT. Los pacientes con CART tienen unos niveles similares a los casos con ATC y superior a los SMD, AF y NT. En los casos con CART y TPH con o sin anemia sólo se diferenciaron en la TFR. En los pacientes con TMO la hepcidina se relacionó en el análisis multivariante con la TFR (negativa) y positiva con la PCR y la FT.

Conclusiones: La HEP en el TPH y las CART fue similar entre ambos grupos y similar a la observada en las ATC, siendo superiores a las concentraciones de los SMD, de las AF y las NT. Los niveles en el TPH se relacionaron negativamente con parámetros de actividad eritropoyética elevada (TFR), y positivamente con la inflamación (PCR) y/o sobrecarga férrica (FT). Estos datos sugieren un mecanismo complejo de regulación de la HEP en los TPH.

Bibliografía

1. Altes A, Remacha AF, Sarda P, Baiget M, Sureda A, Martino R, Briones J, Brunet S, Canals C, Sierra J. Early clinical impact of iron overload in stem cell transplantation. A prospective study. Ann Hematol. 2007;86:443-7.
2. Isidori A, Loscocco F, Visani G, Chiarucci M, Musto P, Kubasch AS, Platzbecker U, Vinchi F. Iron Toxicity and Chelation Therapy in Hematopoietic Stem Cell Transplant. Transplant Cell Ther. 2021; 27:371-379.

Insuficiencia Medular

PO-101

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA APLÁSICA ADQUIRIDA Y LA CITOPENIA REFRACTARIA DE LA INFANCIA. REVISIÓN DE UNA COHORTE HISTÓRICA

González de Pablo Jesús¹, Jiménez Cobo Cristina, Azorín Cuadrillero Daniel, Zubicaray Josune, Gálvez Eva, González-Vicent Marta, Molina Blanca, Madero Luis, Sebastián Elena, Sevilla Julián

¹Fundación para la Investigación Biomédica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

Introducción: Los protocolos de tratamiento de la Aplasia Medular Adquirida (AMA) y la Citopenia Refractaria de la Infancia (CRI) se basan en el trasplante hematopoyético (TPH) o en el uso de protocolos de tratamiento inmunosupresión (TIS) en caso de no existir donantes HLA compatibles. El objetivo de este estudio es evaluar de forma retrospectiva la tasa de respuesta, la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de evento (SLE) de los pacientes con AMA y CRI sometidos a TPH o TIS en nuestro centro.

Métodos: Se han revisado las historias clínicas de los 49 pacientes diagnosticados y/o tratados por AMA o CRI en nuestro centro entre los años 2001 y 2020. Se ha definido evento en la estimación de la supervivencia libre de eventos (SLE) como la fecha del siguiente tratamiento, o la de exitus en los pacientes que alcanzaron independencia transfusional tras el tratamiento previo. Las variables cuantitativas han sido expresadas mediante mediana y rango intercuartílico. Las curvas de incidencia acumulada se elaboraron con el estimador de supervivencia Kaplan-Meier. La comparación de sus resultados se realizó mediante Log-Rank. El paquete estadístico utilizado para el análisis fue SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp, Chicago, IL, USA).

Resultados: La supervivencia global (SG) de toda la serie estudiada ha sido del 90,6%. En 9 casos (18,75%) la primera línea de tratamiento fue el trasplante hematopoyético de donante familiar HLA idéntico. En 37 pacientes (77,08%) fue TIS. No existen diferencias estadísticamente significativas en la SG independientemente de la primera línea de tratamiento realizada en nuestra serie, aunque la SLE tras trasplante es claramente mejor para el grupo de trasplante ($p=0,038$) (figura 1). El intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el inicio del primer tratamiento en el caso de la TIS como primera línea es de 23 (8,5-46) días. Cuando este periodo es superior a 30 días, la SG de ese grupo de pacientes desciende de manera significativa ($p=0,005$) (figura 2). No hemos podido demostrar diferencias estadísticamente significativas en la SG o la SLE dependiendo del TIS empleado (ATGAM vs Timoglobulina) ($p=0,123$ y $p=0,514$ respectivamente). No hemos encontrado diferencias en la SLE ($39\% \pm 11$ vs $50\% \pm 16$) ($p=0,541$) ni en la SG ($81\% \pm 8$ vs 100%) ($p=0,129$) entre los pacientes diagnosticados de AMA y CRI en nuestra serie.

Conclusión: La AMA y la CRI son enfermedades con pronóstico fatal con altas tasas de curación con una aproximación terapéutica adecuada. El tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento inmunosupresor se demuestra como una variable determinante en la evolución de los pacientes. El trasplante hematopoyético sigue siendo la mejor opción curativa para estos pacientes, aunque un número significativo de ellos alcanza la curación con TIS. Aquellos que recaen se rescatan con trasplante en un elevado porcentaje de casos.

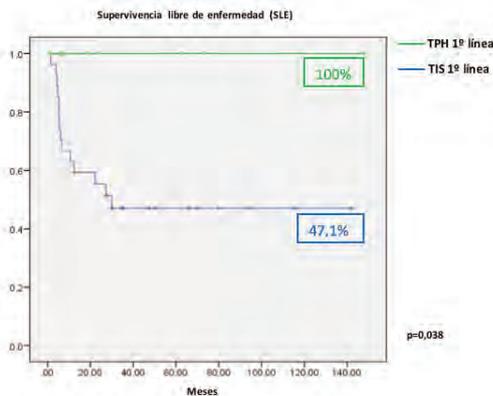


Figura 1. Estudio Log Rank sobre la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de las cohortes estudiadas de acuerdo al tratamiento recibido en primera línea.

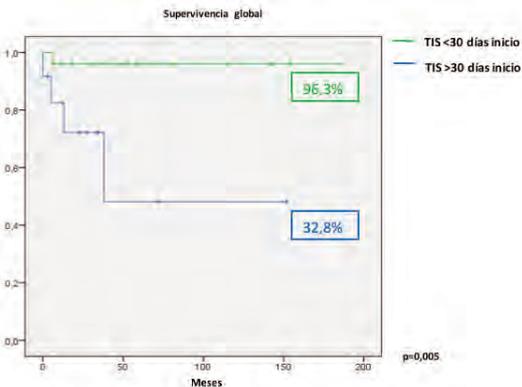


Figura 2. Estudio Log Rank sobre la supervivencia global (SG) de las cohortes estudiadas de acuerdo al tiempo que se tarda en iniciar TIS en 1ª línea.

Laboratorio Básico y Automatización en Hematología

PO-102

HALLAZGO DE INCLUSIONES CITOPASMÁTICAS EN NEUTRÓFILOS Y MONOCITOS

Fernandez-Landazuri Sara¹, Mainar Gil Isabel¹, Martin Rodriguez Samuel¹, Fuster Cabré Maria¹, Esteban-Figuerola Ada¹, Campeny-Najara Andrea¹, Herrera Pérez Maria Pilar¹, Larreina Pérez Javier¹, Calvo Ferrer Alicia¹, Thomlimson Alonso Leticia¹, Garrido Contreras Miriam¹, Camino Ferró Helena¹, Macias Pascual Maria¹

¹Hospital San Pedro

Introducción: La enfermedad hepática aguda aparece de forma abrupta en un corto periodo de tiempo debido a ingestión de sustancias tóxicas, infecciones o inadecuada perfusión sanguínea.

Tabla 1. Determinaciones en el ingreso hospitalario y a las 12 horas. NS: No solicitada. NC: No calculable.

	Ingreso	+12horas
pH arterial	6,91	7,13
pCO ₂ (mmHg)	79	61
CO ₂ (mmHg)	83	79
HCO ₃ (mmol/L)	16	20
Exceso bases(mmol/L)	-18	-9,1
Saturación de O ₂ (%)	93	94
Lactato(mg/dL)	81	110
Glucosa(mg/dL)	105	113
Creatinina(mg/dL)	2,13	2,58
Urea(mg/dL)	45	50
Sodio(mmol/L)	141	146
Potasio(mmol/L)	5,9	6,6
Troponina ultrasensible(ng/L)	145	607,3
Creatinin-kinasa(UI/L)	1.145	1.139
AST(UI/L)	6.165	11.539
ALT(UI/L)	3.726	5.433
Bilirrubina(mg/dL)	2,1	2,5
Amonio(µg/dL)	NS	320
PCT(ng/mL)	0,17	2,6
Hemates(millones/µL)	4,47	3,51
Hemoglobina(g/dL)	13,9	10,9
Hematocrito(%)	44	34,1
VCM(fl)	98,4	97,2
HCM(pg)	31,1	31,1
CHCM(g/dL)	31,6	32
Plaquetas/µL	85.000	29.000
VPM(fl)	11,5	11,5
Leucocitos/µL	26.300	22.800
Neutrófilos(%)	87,6	90,9
Linfocitos(%)	10,2	5,8
Monocitos(%)	1,6	3
Eosinófilos	0,2	0
Basófilos	0,4	0,3
Tiempo de protrombina(%)	57	NC
INR	1,42	NC
Tiempo de protrombina ratio	1,42	NC
Tiempo de tromboplastina activado(segundos)	NS	NC
Tiempo de tromboplastina activado(%)	NS	NC
Dímero D(µg/µL)	148.448	191.820
Paracetamol	Indetectable	NS
Salicilatos	Indetectable	NS

NS: No solicitada. NC: No calculable.

Exposición del Caso: Hombre de 26 años ingresa en la Unidad de Medicina Intensiva por coma de origen desconocido, hipotermia, hipotensión arterial y acidosis mixta. Fumador y consumidor de cannabis y benzodiacepinas. Trastorno de ansiedad. No alergias medicamentosas. El paciente tiene una evolución desfavorable y progresa rápidamente hacia el fallo hepático fulminante sin filiar, con el consiguiente fallo multiorgánico a pesar de tratamiento médico intensivo. Pendiente estudio de tóxicos en jugos gástricos, enviado a laboratorio externo.

La actuación del laboratorio:

1. Revisar terapia anticoagulante. La dosis de enoxaparina no justifica la interferencia con las pruebas de coagulación, y ante el fallo hepático se determina el fibrinógeno de Clauss(FC) para comprobar si

existe hipofibrinogenemia, la cual se confirma[FC:104mg/dL(valor de referencia:200-498)].

2. Realizar la extensión en sangre periférica por descenso de la cifra de plaquetas, hemoglobina(3g/dL) y hematocrito en menos de 12 horas para valorar la presencia de esquistocitos como signo de anemia hemolítica microangiopática o púrpura trombótica trombocitopénica.

Se descarta la presencia de esquistocitos. Se confirma la trombocitopenia. Lo destacable es el hallazgo de unas inclusiones verdes-azuladas en el citoplasma de los neutrófilos y los monocitos denominadas "cristales verdes de la muerte". Se notifican los resultados y su interpretación.

A las 24 horas acontece el fallecimiento por fallo multiorgánico.

Discusión: El fallo hepático fulminante se manifiesta con notable elevación de las enzimas hepáticas, especialmente en hepatitis víricas o tóxicas(entre 10 y 100 veces el límite de referencia), junto con la alteración de la capacidad excretora por elevación de bilirrubina.La alteración de la capacidad sintética se evidencia con la hipofibrinogenemia. Las inclusiones verdes citoplasmáticas de los neutrófilos,"cristales verdes de la muerte"se originan por lisis de los hepatocitos, los cuales contienen lipofuscina de color verde. Se asocian a fallo hepático agudo y grave. Es fundamental diferenciarlos de los cuerpos de Döhle, inclusiones citoplasmáticas azul-grisáceas, asociadas a infección o inflamación. Destaca el papel del laboratorio en el manejo del presente caso.

Financiación: No se ha precisado ser subvencionado.

PO-103

DETECCIÓN DE CRISTALES VERDES DE LA MUERTE EN NEUTRÓFILOS Y MONOCITOS Y SU SIGNIFICADO CLÍNICO

Merino González Anna¹, Rodríguez-García María¹, Laguna Moreno Javier¹, Molina Borrás Angel¹

¹Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: Las inclusiones verdes denominadas "cristales verdes de la muerte" en el citoplasma de los neutrófilos y, ocasionalmente, en monocitos es un hallazgo morfológico que, aunque poco conocido, tiene una importante relevancia clínica por ser un signo predictor de daño hepático agudo y asociado a muy elevada mortalidad. En este trabajo presentamos la detección de cristales verdes (CV) en un total de 21 pacientes.

Métodos: Se recogieron los hallazgos clínico-biológicos de interés en 21 pacientes en los que la revisión del frotis de sangre puso de manifiesto la presencia de CV en el citoplasma de los neutrófilos o monocitos. Los primeros dos casos fueron detectados en el 2019, siendo la cifra incrementada a 14 durante 2020 y a 21 durante los primeros cinco meses del 2021. Tal como se muestra en la Figura 1 los diagnósticos de los pacientes fueron los siguientes: infección o sepsis (13), trasplante hepático (3), hepatitis isquémica (1), hemorragia subaracnoidea (1), leucemia de células plasmáticas (1) y leucemia aguda y sepsis (2). Los parámetros hematológicos básicos del hemograma se obtuvieron en el autoanalizador Advia 2120i, los frotis de sangre se tiñeron con MGG y las imágenes se adquirieron mediante el CellaVision DM96.

Resultados : Un total de 17 pacientes presentaron anemia (ver Figura 1), el recuento de leucocitos fue anormal en 16 pacientes y un total de 15 mostraron plaquetopenia. Es importante señalar la elevación de GOT y GPT en 16 pacientes, alcanzando valores de 28.173 y 9.313 U/L, respectivamente en el caso 15. Otras alteraciones biológicas fueron las siguientes: elevación de LDH en 17/19, así como de la PCR en los 19 pacientes en los que se determinó. Los valores de lactato y del tiempo de protrombina se encontraron alterados en 14/18. Los CV en el interior de los neutrófilos (Figura 2) o monocitos se encontraron en proporciones variables (1-14%). Estas inclusiones leucocitarias se han relacionado con un daño hepático agudo y grave. El pigmento *lipofuscina* se tiñe de color verde mediante Giemsa y tiene un aspecto granular en el citoplasma de los hepatocitos. Los CV al parecer derivan del pigmento lipofuscina, que es fagocitado por los neutrófilos o monocitos cuando se produce la necrosis del parénquima hepático por diversas razones. En un 75% de los pacientes los clínicos desconocían el fallo hepático agudo cuando los CV fueron detectados e informados desde el laboratorio. En nuestro grupo de pacientes la mortalidad fue del 52%.

Conclusiones: Nuestros datos demuestran que la detección de cristales verdes en los neutrófilos predice una muerte inminente en los pacientes con sepsis. Este hallazgo morfológico debe ser considerado

como un “valor crítico” en el laboratorio de hematología, donde los especialistas deben conocer este tipo de inclusiones y tener un papel proactivo en su búsqueda.

Diagnóstico	Fallecimiento	Hb (g/L)	Leucocitos*	Plaquetas*	GOT (U/L)	GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	Urea/Lactato mmol/L	PCR (mg/dL)	TP (seg)
1 Sepsis (E. Coli)	NO	115	31,84	101	341	671	52	272	4,15	25,6	17,4
2 Hepatitis tujarémica	NO	93	1,56	251	4651	3315	462	2237	1,22	5,77	12,9
3 Malaria	NO	74	14,46	44	7940	3590	71	1431	9,55	9,89	>180
4 Sepsis (A. Perfringens)	SI	76	40,31	165	5802	696	869	1062	20,6	12,6	35,9
5 Sepsis (A. Niger)	SI	90	1,6	42	45	13	491	238	2,3	13,5	14,8
6 Trasplante Hepático	NO	80	5,48	37	151	468	224	NO	1,71	3,3	11,9
7 Hemorragia subaracnoidea	SI	121	12,75	62	4525	4645	15	4128	13,41	NO	42,4
8 Sepsis (E. faecium)	SI	78	10,34	25	150	219	872	2133	4,09	3,5	15,2
9 COVID-19	SI	127	4,53	360	48	67	69	342	1,33	6,86	12,1
10 COVID-19	NO	75	18,83	201	100	108	129	518	13,11	12,86	15,7
11 Sepsis (E. Coli)	SI	100	18,25	22	2322	415	70	3312	14,93	25,25	31,7
12 Leucemia de C. Plasmáticas	SI	117	4,95	148	25	26	317	259	NO	NO	NO
13 Sepsis (Aspergillus fumigatus)	NO	94	1,85	159	10233	5508	1910	16272	NO	15,03	31,4
14 Sepsis (E. Pneumoniae)	NO	139	19,62	149	36	30	48	398	7,8	6,2	12,3
15 Trasplante Hepático	SI	70	4,89	21	28178	9113	107	27640	1,82	1,31	42,1
16 Sepsis (E. Coli)	SI	87	2,6	141	4114	2855	54	9850	11,54	1,82	17,3
17 Leucemia mieloide aguda y sep	NO	84	1,3	5	54	37	76	486	NO	0,81	11,3
18 Trasplante Hepático	SI	83	8,95	32	8823	2647	84	NO	13,88	0,95	NO
19 COVID-19	SI	107	8,1	251	1732	1909	547	1884	1,21	21,18	NO
20 Sepsis	NO	111	1,55	20	19	37	107	147	2,83	11,31	14,5
21 Leucemia linfocide aguda y sep	NO	85	1,79	7	25	45	141	400	NO	NO	6,91

Figura 1. Diagnóstico y principales resultados de laboratorio de los 21 pacientes en los que se detectaron inclusiones verdes en los neutrófilos o monocitos.

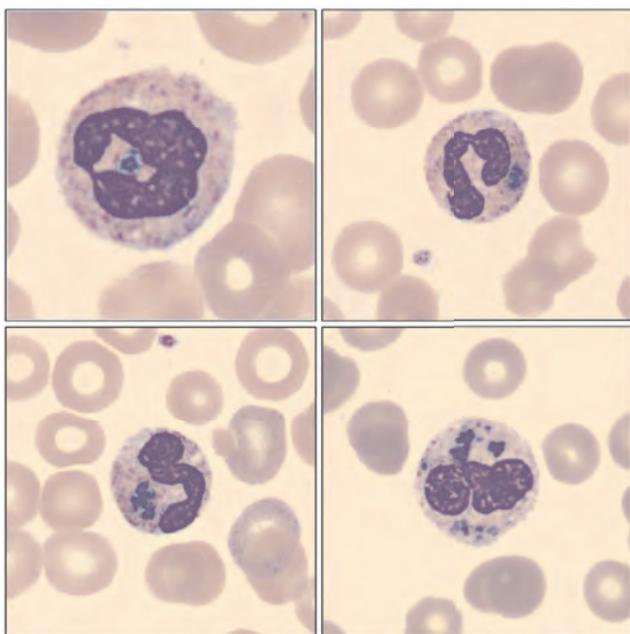


Figura 2. Frotis de sangre periférica e imágenes capturadas por el CellaVision DM96 (May Grünwald-Giemsa x1000). Neutrófilos que contienen inclusiones verdes en su citoplasma.

PO-104

AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN MONOCÍTICA (MDW) COMO MARCADOR PRECOZ DE SEPSIS EN URGENCIAS

Fernández García Sergio¹, Velasco de Cos Guillermo¹, Maiztegui Azpiarte Ainhoa¹, Iturralde Ros Marta¹, Fernández Luis Sara¹, Dominguez García Juan Jose¹, Calvo Sánchez Jose Alvaro¹, Moyano Martínez Ana¹, Muruzabal Sitges María Jose¹, Ocio San Miguel Enrique Maria¹

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Introducción: Según la última definición de sepsis (2016), esta se define como una disfunción de órganos potencialmente mortal causada por una respuesta disregulada a la infección. El diagnóstico precoz es clave y un inicio temprano de las medidas terapéuticas aumenta exponencialmente la supervivencia. Para identificarla existen escalas clínicas como el qSOFA y el SOFA y parámetros analíticos como proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, lactato y presepsina que ayudan al clínico en la toma de decisiones. En este contexto se ha identificado un nuevo parámetro, la amplitud de distribución monocítica (MDW). Se trata de un parámetro de diagnóstico *in vitro* obtenido a través del análisis del hemograma que refleja el volumen de los monocitos en respuesta a se-

ñales proinflamatorias de organismos infecciosos. En nuestro centro este parámetro se obtiene junto con el análisis del hemograma, en el analizador DxH900 de Beckman Coulter®. Según la bibliografía aportada por el fabricante, valores por encima de 21,5 en muestras de EDTA tripotásico ayudan a identificar pacientes con sepsis o riesgo de desarrollarla en las primeras 12 horas de ingreso hospitalario. El objetivo de nuestro estudio es realizar un análisis descriptivo de carácter retrospectivo de las peticiones de MDW y analizar la aplicabilidad del parámetro.

Método: Se analizaron las determinaciones de MDW durante el mes de marzo, obteniendo de la base de datos del laboratorio un total de 6865 pacientes. Junto con el valor del MDW se obtuvieron los resultados de PCR y leucocitos. Se realizó una búsqueda en la historia clínica de aquellos pacientes que presentaron un resultado >21.5 (N=530), recogiendo valores de tensión arterial, frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, nivel de consciencia y si se llegó finalmente a un diagnóstico clínico de sepsis. Se excluyeron 191 muestras procedentes de pacientes oncológicos, COVID, hepatópatas y embarazadas en los que el valor de MDW no está validado (N=339). El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS V21, test de Kolmogorov-Smirnov y Mann-Whitney.

Resultados: Para el grupo con MDW>21,5 se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 1). Del total de 339 pacientes con MDW>21,5 207 fueron ingresados. Comparamos el resultado de MDW entre estos pacientes sépticos y no sépticos ingresados. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (p=0,01), siendo la mediana de MDW de 24,1 [21,5 – 37,5] para los no sépticos y de 25,5 [22,0 – 42,5] para los sépticos. Dentro del total de pacientes analizados, se buscaron diferencias en los valores de MDW en función de PCR y leucocitos:

- Se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p=0,000) entre los valores de MDW y leucocitos <4000 y >12000 (Criterio SIRS). (17,9 [11,4 – 39,1] vs 18,6 [11,2 – 42,5] Figura 1.
- A 3858 pacientes se les realizó una determinación de PCR, estableciendo un punto de corte de PCR=8 (Asociado a menor riesgo de sepsis), se encontraron diferencias estadísticamente significativas p=0,000 entre los valores de MDW. (19,3 [14,2 – 36,8] vs 22,4 [16,9 – 38,5] Figura 2.

Conclusiones: El MDW es un parámetro útil en la valoración del paciente séptico, tanto a la llegada a urgencias como al ingreso. Existe relación entre su valor y algunas de las variables que se emplean normalmente en la valoración del paciente séptico, por lo que aporta un valor añadido al hemograma a la hora del diagnóstico del paciente. Nuestro trabajo presenta la limitación de no incluir a pacientes con valores de MDW inferior a 21,5. Se pretende ampliar esta información en futuros estudios.

Tabla 1. Parámetros de sepsis y distribución por sexo y edad en función del diagnóstico (N=339).

	MDW	PCR (mg/dL) *(N=316)	Leucocitos	Edad	Sexo
Sepsis (Diag clínico) N=31	25,4 [25,4 – 42,5]	16,8 [0,1 – 29,3]	15,1 [4,6 – 39,6]	82 [24 – 100]	48% V 52% M
No sepsis (Diag clínico) N=308	23,5 [21,5 – 37,5]	5,4 [0,1 – 30,1]	10,3 [1,9 – 34,2]	72 [19 – 101]	46% V 54% M
qSofa >1 N=17	25,2 [22,3 – 29,2]	8,4 [0,1 – 26,6]	13,6 [5,9 – 21,6]	87,5 [70 – 95]	47% V 53% M
qSofa =1 N=64	24,4 [21,6 – 39,1]	6,4 [0,1 – 30,1]	11,5 [3,6 – 27,8]	83,5 [37 – 100]	44% V 56% M
qSofa =0 N=258	23,5 [21,5 – 42,5]	5,9 [0,1 – 29,3]	10 [1,9 – 39,6]	69 [19 – 101]	46% V 54% M

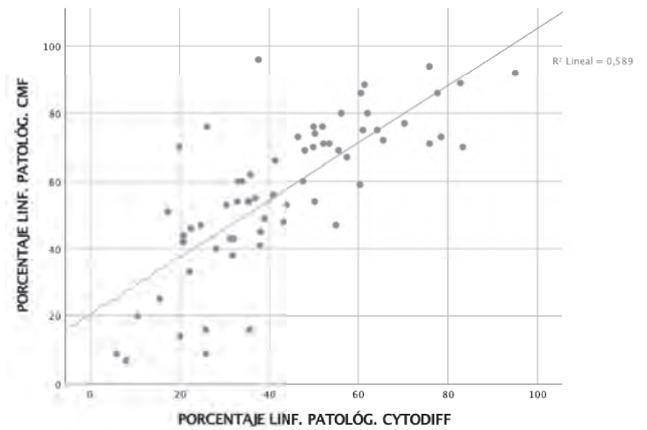
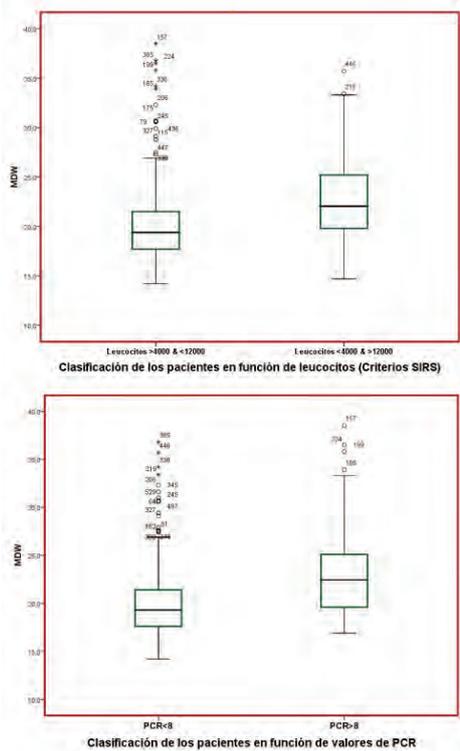


Figura 1. Correlación entre los estudios de Cytodiff y CMF en el estudio de linfocitosis.

Figura 1 y Figura 2.

PO-105

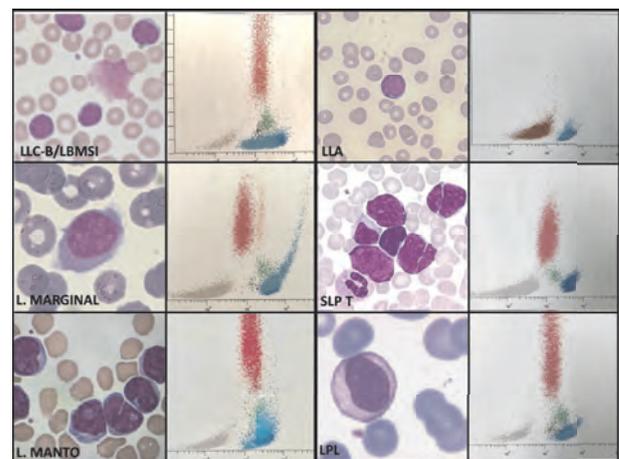
UTILIDAD DE LA TECNOLOGÍA CYTODIFF EN EL DIAGNÓSTICO INICIAL DE LOS SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS EN EL LABORATORIO DE HEMATIMETRÍA: EXPERIENCIA EN VIDA REAL

Gil Manso Rodrigo¹, Sánchez Munárriz Jon¹, Gómez Rojas Sandra¹, Pérez Segura Gloria María¹, Carreño Gómez-Tarragona Gonzalo¹, Buendía Ureña Buenaventura¹, Gil Alós Daniel¹, Colmenares Gil Rafael¹, Íñiguez García Rodrigo¹, Poza Santaella María¹, Zamanillos Herrero Irene¹, Martínez López Joaquín¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción y objetivo: Uno de los desafíos del laboratorio de hematimetría y citología es el diagnóstico diferencial de la linfocitosis, siendo en ocasiones dificultoso distinguir aquellas policlonales de las de etiología monoclonal. La tecnología HematoFlow con los reactivos Cytodiff (Beckman Coulter) permite, de forma rápida, una separación de las cinco poblaciones leucocitarias en sangre periférica y es capaz de diferenciar blastos, linfocitos B, T y NK; siendo esto especialmente útil en el diagnóstico diferencial de las linfocitosis. Mediante este estudio pretendemos mostrar la utilidad en el laboratorio de hematimetría del uso combinado de la citología óptica y la tecnología Cytodiff en el diagnóstico de la linfocitosis.

Métodos: Se trata de un estudio unicéntrico retrospectivo en el que se incluyó toda aquel estudio de laboratorio entre 2019 y 2021 (n=67) con linfocitosis superior a 5.000/ml y/o alarma de linfocitos variantes que presentara extensión de sangre periférica, estudio mediante Cytodiff y estudio de citometría de flujo (CMF). Se recogieron parámetros demográficos (edad, sexo), de hemograma (cifra de hemoglobina, linfocitos y plaquetas, detección de linfocitos variantes mediante analizador), del estudio de citología (morfología linfocitaria), del estudio Cytodiff (morfología de la distribución de poblaciones celulares y% de poblaciones linfocitarias/blastos linfoides), el diagnóstico de sospecha combinado de citología y Cytodiff y de CMF (diagnóstico de sospecha y% de linfocitos o blastos linfoides). Las variables se expresan mediante porcentajes, medias y desviación estándar (DE) o mediana y rango (RIQ); para el estudio estadístico se empleó el test de correlación de Pearson. El análisis estadístico se realizó mediante SPSS v.25.0.



Colores de gráfica de distribución celular: azul claro, linfocitos B; azul oscuro, linfocitos T y NK, marrón, blastos; turquesa, granulocitos neutrófilos; gris, restos celulares. Abreviaturas: LLC-B/LBMSI, leucemia linfática crónica/linfocitosis B monoclonal de significado incierto; LLA, leucemia linfóide aguda; L marginal, linfoma marginal; SLP-T, síndrome linfoproliferativo T; L manto, linfoma del manto; LPL, linfoma linfoplasmocítico.

Figura 2. Ejemplos de relación citología óptica-Cytodiff (eje X: expresión de CD45 [maduración celular], eje Y: SSC [complejidad])

Tabla 1. Características de los pacientes, estudio mediante hemograma y Cytodiff (n=67)

Edad media (DE)	67,62 (20)		
Sexo	Hombres: 43 (65,15%)	Mujeres: 23 (34,85%)	
Valores de hemograma (media [DE])	Hb: 13,37 g/dl (2,22)	Linfocitos*: 7250/µl (5600-12.950)	Plaquetas: 191.000/µl (80.000)
	Alarma analizador linfocitos variantes	Sí: 57 (86,36%)	No: 9 (13,64%)
Diagnóstico de sospecha mediante citología y panel Cytodiff	LLC/LBMSI: 34 (51,51%)	SLPc NOS: 10 (15,15%)	
	LMarg: 9 (13,64%)	LManto: 1 (1,52%)	
	LLA: 6 (9,01%)	LPL: 1 (1,52%)	
Concordancia citología+Cytodiff con CMF	Ausente: 3 (4,55%)	Parcial: 14 (21,21%)	Total: 49 (74,24%)

*Mediana y RIQ. Abreviaturas: DE (desviación estándar), Hb (hemoglobina), LLC/LBMSI (leucemia linfática crónica/linfocitosis B monoclonal de significado incierto), SLPc NOS (síndrome linfoproliferativo crónico no especificado subtipo), LMarg (Linfoma marginal), LManto (Linfoma del manto), LLA (leucemia linfóide aguda), LPL (linfoma linfoplasmocítico), CMF (citometría de flujo).

Resultados: En la Tabla 1 se muestra la edad media de la muestra estudiada, sexo de los pacientes, niveles de hemoglobina, linfocitos y plaquetas. Se muestra además si el analizador detectaba alarma por linfocitos variantes, así como el grado de correlación (ausente: ausencia de relación entre estudios, parcial: diferencias entre el tipo de SLP diagnosticado; total: congruencia total) entre el estudio de citología óptica

combinada con Cytodiff frente a CMF. En caso de sospecharse clonalidad sin conseguir esclarecerse el tipo de síndrome linfoproliferativo se denota como SLPc NOS. En la Figura 1 se muestra la correlación entre el porcentaje de linfocitos patológicos mediante tecnología Cytodiff y el mismo mediante citometría de flujo (linfocitos B, T o blastos linfoides). La correlación entre ambas variables, como puede apreciarse fue significativamente estadística, con un coeficiente de correlación de 0,77 ($p < 0,001$). Es decir, existe una adecuada discriminación de poblaciones linfocitarias mediante Cytodiff, con una buena correlación con CMF. La Figura 2 muestra ejemplos de cómo la combinación de la morfología linfocitaria en sangre periférica junto a la morfología de distribución linfocitaria en Cytodiff permite orientar hacia el subtipo de síndrome linfoproliferativo y enfocar así la urgencia del diagnóstico y la necesidad de pruebas complementarias.

Conclusión: La cuantificación de poblaciones linfocitarias mediante Cytodiff muestra un adecuado grado de correlación con respecto a la CMF. Esto, unido a la morfología linfocitaria por citología óptica y a la distribución linfocitaria por Cytodiff permite establecer un adecuado diagnóstico de sospecha en los síndromes linfoproliferativos guiando al resto de estudios y resultando una herramienta útil en los laboratorios de hematimetría, particularmente en situaciones de urgencia y en centros sin acceso inmediato a CMF.

PO-106

ESTUDIO PROSPECTIVO PARA CONFIRMAR LA UTILIDAD DE LA VALORACIÓN DE LAS HPCs MEDIANTE EL CONTADOR DE HEMATIMETRÍA SYSMEX XN2000

López Parra Miriam¹, López Cadenas Félix¹, Palomino Danilo¹, Peña Felipe¹, Román Luz Gema¹, Azibeiro Raúl¹, Fonseca Marta¹, Rey Beatriz¹, Leoz Pilar¹, Sierra Magdalena¹, Martín Mateos María Luisa¹, López Villar Olga¹, Vidriales Belén¹, Yeguas Ana¹, Díez Campelo María¹

¹CAUSA, IBSAL

La recogida de células progenitoras de sangre periférica (CPSP) comienza con la determinación de un número mínimo de progenitores circulantes. La técnica gold standar es la cuantificación por citometría de flujo (CMF) de las células CD34 circulantes. Sin embargo, esta técnica requiere preparación, coste y análisis experto lo que retrasa y dificulta su obtención. La determinación automatizada mediante los autoanalizadores de hematimetría podría suponer un avance agilizando el procedimiento, su procesamiento y coste. El objetivo del presente trabajo se centró en analizar en 35 donantes sanos de CPSP 1) si la identificación de Hematopoietic Stem Cells (HPCs) mediante el analizador Sysmex XN2000 era similar a la detección de CD34 mediante CMF y 2) si aporta alguna ventaja en su utilización (Figura 1). Para ello analizamos 43 muestras pareadas de 35 donantes, todos ellos movilizados con G-CSF, mediana de edad de 42 años, 4 donantes requirieron de dos aféresis para alcanzar la cifra a idónea de la colecta y dos de ellos también de Peri xaflor como segundo agente movilizador. Antes de iniciar la aféresis, la media de CD34/uL fue de 104.24 (SD +/-64.28) con una mediana de 95.73 (rango 7.4-267). Las HPCs/uL fueron similares a estos resultados, media de 104.82 (SD +/-61.26) y mediana de 105 (rango 12-277). En la figura 2 se observa la gráfica de correlación entre las dos técnicas, constatándose una muy buena correlación lineal entre las dos determinaciones (Correlación de Pearson 0.896, $p < 0.001$). Entre los pacientes que fueron malos movilizados y requirieron 2 aféresis, no encontramos diferencias entre la determinación de CD34 y HPCs, pudiendo identificarse a los malos movilizados como aquellos con recuentos de HPCs inferiores a 32/uL. Se mantiene alta correlación en esta comparativa también. Cuando analizamos el total de CD34 en el producto final, se confirma que sigue manteniéndose una alta correlación entre las dos técnicas, figura 3, con un cociente de correlación de Pearson de 0.893, $p < 0.001$. Las medias y medianas del producto obtenido fueron similares (media de 3235 +/-1853 para CD34/uL y de 3148 +/-1748 para las HPCs; mediana de 3320 vs 2945 para CD34 y HPCs, respectivamente). Se midieron los tiempos en ambos procedimientos, siendo 3 veces más largos para la determinación por CMF, media de 94 minutos, mediana 90 minutos frente a media de 31 y mediana de 26 para la determinación de las HPCs. Se analizaron muestras también de 86 pacientes con hemopatías malignas que serán actualizados en el congreso.

Conclusiones: la determinación de HPCs en donantes sanos de CPSP presenta una alta correlación con los resultados de la técnica actual

gold standar, la CMF. Tanto la media como la mediana determinadas en la pre-colecta y en el producto por esta metodología son similares a las determinadas mediante CMF con un acortamiento del tiempo hasta el resultado de una hora (un 66%). Estamos pendientes de validar estos resultados en pacientes hematológicos sometidos a este procedimiento.

Métodos



Figura 1. Esquema del estudio.

Donantes. 43 muestras. SP.

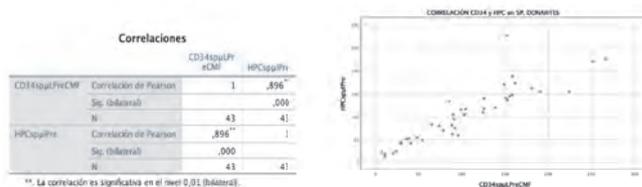


Figura 2. Correlación HPCs y CD34 pre-aféresis.

DONANTES. PRODUCTO FINAL. 39 MUESTRAS PAREADAS

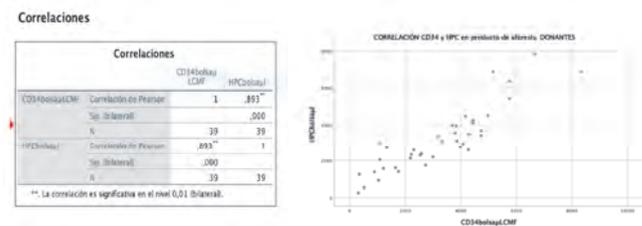


Figura 3. Correlación HPCs y CD34 en el producto de aféresis.

PO-107

PROPUESTA DE UN MODELO PREDICTIVO DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS A TRAVÉS DE LOS PARÁMETROS DE POBLACIONES CELULARES DEL ANALIZADOR

Domínguez-García Juan José¹, Ocio San Miguel Enrique María¹, Muruzabal Sitges María José¹

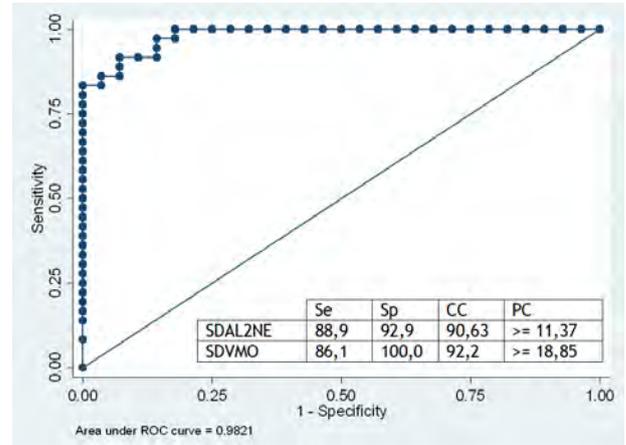
¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Introducción: El reto diagnóstico de un síndrome mielodisplásico (SMD) parte de un buen análisis morfológico ante citopenias de causa incierta. Dado que hasta en un 30% pueden transformarse en leucemias agudas, su diagnóstico precoz es fundamental. Se sabe que las alteraciones morfológicas de las células displásicas producen desviaciones del láser en el analizador hematimétrico, obteniendo distintos parámetros de poblaciones celulares (CPDs) según el ángulo de dispersión analizado. El objetivo del trabajo fue elaborar un modelo de diagnóstico precoz de SMD a través del análisis de estos CPDs incluso antes de que aparezcan las citopenias.

Tabla 1. Abreviaturas de los parámetros de investigación del analizador relacionados con la desviación del láser del VCS (Volumen-Conductividad-Scatter) utilizados en el estudio obtenidos por un analizador Beckman® Coulter DxH800.

		NE	LI	MO	EO	EGC	NNRBC
V	MN	MNVNE	MNVLI	MNVMO	MNVEO	MNVEGC	MNVNNRBC
	SD	SDVNE	SDVLI	SDVMO	SDVEO	SDVEGC	SDVNNRBC
C	MN	MNCNE	MNCLI	MNCMO	MNCEO	MNCEGC	MNCNNRBC
	SD	SDCNE	SDCLI	SDCMO	SDCEO	SDCEGC	SDCNNRBC
SM	MN	MNSMNE	MNSMLI	MNSMMO	MNSMEO	MNSMEGC	MNSMNNRBC
	SD	SDSMNE	SDSMLI	SDSMMO	SDSMEO	SDSMEGC	SDSMNNRBC
SU	MN	MNSUNE	MNSULI	MNSUMO	MNSUEO	MNSUEGC	MNSUNNRBC
	SD	SDSUNE	SDSULI	SDSUMO	SDSUEO	SDSUEGC	SDSUNNRBC
SL	MN	MNSLNE	MNSLLI	MNSLMO	MNSLEO	MNSLEGC	MNSLNNRBC
	SD	SDSLNE	SDSLLI	SDSLMO	SDSLEO	SDSLEGC	SDSLNNRBC
SA	MN	MNSANE	MNSALI	MNSAMO	MNSAEO	MNSAEGC	MNSANNRBC
	SD	SDSANE	SDSALI	SDSAMO	SDSAEO	SDSAEGC	SDSANNRBC
AL2	MN	MNAL2NE	MNAL2LI	MNAL2MO	MNAL2EO	MNAL2EGC	MNAL2NNRBC
	SD	SDAL2NE	SDAL2LI	SDAL2MO	SDAL2EO	SDAL2EGC	SDAL2NNRBC

V: Volumen; C: Conductividad; SM: Dispersión media; SU: Dispersión superior; SL: Dispersión media-inferior; SA: Dispersión inferior; AL2: Pérdida de dispersión axial. NE: Neutrófilos; LI: Linfocitos; MO: Monocitos; EO: Eosinófilos; EGC: Células granuladas tempranas; NNRBC: Células nucleadas en eritroblásticas.



Se: Sensibilidad; Sp: Especificidad; CC: Correctamente clasificados; AUC: Área bajo la curva; PC: Punto de corte.

Tabla 2. Regresiones logísticas simples de los distintos RUOs, junto a sus sensibilidades, especificidades y puntos de corte correspondientes. Se mostraron solamente los correctamente clasificados de aquellos con sensibilidades y especificidades superiores al 75%

VARIABLES	Coef.	p-valor	Se	Sp	CC	AUC	PC
LE	-0,0001	0,3352	91,7	3,6			
NE	-0,0001	0,4305	91,7	0,0			
LI	-0,0008	0,0400	77,8	42,9			
MO	0,0005	0,3341	100,0	0,0			
EO	-0,0176	0,0000	72,2	67,9			
BA	-0,0008	0,8703	100,0	0,0			
PLQ	-0,0057	0,0123	80,6	39,3			
VPM	0,4188	0,0362	63,9	42,9			
HG	-2,2270	0,0000	88,9	92,9	90,625	0,96	<= 12,76
VCM	0,1493	0,0000	75,0	85,7			
ADE	2,1129	0,0000	86,1	96,4	90,625	0,96	>= 14,74
MNVNE	0,0568	0,0419	69,4	35,7			
SDVNE	1,4013	0,0000	86,1	96,4	90,625	0,94	>= 17,93
MNCNE	-0,9416	0,0000	83,3	78,6			
SDCNE	2,4742	0,0000	80,6	75,0			
MNSMNE	-0,2639	0,0000	86,1	85,7			
SDSMNE	1,1947	0,0000	80,6	85,7			
MNSUNE	-0,1386	0,0000	75,0	71,4			
SDSUNE	1,8170	0,0000	83,3	82,1			
MNSLNE	-0,3105	0,0000	83,3	85,7			
SDSLNE	0,4505	0,0010	72,2	78,6			
MNSANE	-0,0706	0,0003	75,0	64,3			
SDSANE	0,3206	0,0000	77,8	85,7			
MNAL2NE	-0,0134	0,6215	94,4	0,0			
SDAL2NE	1,4024	0,0000	88,9	92,9	90,625	0,97	>= 12,15
MNVMO	0,2083	0,0000	75,0	71,4			
SDVMO	1,2548	0,0000	91,7	89,3	90,625	0,95	>= 18,84
MNCMO	-0,3832	0,0002	83,3	57,1			
SDCMO	0,4984	0,0243	66,7	42,9			
MNSMAMO	0,0111	0,7549	97,2	0,0			
SDSMAMO	0,2008	0,1448	83,3	10,7			
MNSUMO	0,0509	0,1710	83,3	28,6			
SDSUMO	0,0728	0,4774	97,2	0,0			
MNSLMO	0,0111	0,7946	100,0	0,0			
SDSLMO	0,3361	0,0286	69,4	42,9			
MNSAMO	-0,0295	0,1016	75,0	35,7			
SDSAMO	0,1253	0,0639	69,4	39,3			
MNAL2MO	-0,0093	0,6290	91,7	0,0			
SDAL2MO	0,7359	0,0000	77,8	89,3			
MNVEGC	0,0572	0,0006	75,0	64,3			
SDVEGC	0,0334	0,1833	88,9	35,7			
MNCEGC	-0,5088	0,0000	80,6	85,7			
SDCEGC	0,9372	0,0003	75,0	60,7			
MNALSEGC	-0,2321	0,0000	75,0	85,7			
SDMALSEGC	0,1188	0,2602	80,6	21,4			
MNALSEGC	-0,0816	0,0010	69,4	60,7			
SDMALSEGC	-0,0577	0,3714	88,9	10,7			
MNALSEGC	-0,2436	0,0000	88,9	89,3			
SDMALSEGC	-0,0352	0,6430	94,4	3,6			
MNALSEGC	-0,0447	0,0016	75,0	53,6			
SDALSEGC	-0,0115	0,7150	100,0	0,0			
MNAL2EGC	-0,0002	0,9925	100,0	0,0			
SDAL2EGC	0,0769	0,0337	80,6	46,4			
MNVNNRBC	-0,1047	0,0000	86,1	82,1			
SDVNNRBC	-0,2987	0,0000	86,1	71,4			
MNCNNRBC	-0,0606	0,0019	83,3	50,0			
SDCNNRBC	0,2875	0,0000	75,0	71,4			
MNALSNRBC	-0,3114	0,0000	88,9	89,3			
SDMALSNRBC	0,2843	0,0003	72,2	53,6			
MNALSNRBC	-0,2475	0,0000	88,9	89,3			
SDMALSNRBC	-0,4438	0,0000	86,1	71,4			
MNALSNRBC	-0,3095	0,0000	86,1	92,9			
SDMALSNRBC	0,9428	0,0000	83,3	71,4			
MNALSNRBC	-0,5595	0,0000	94,4	92,9	93,75	0,99	<= 86,36
SDALSNRBC	-0,2463	0,0000	83,3	67,9			
MNAL2NRBC	-0,1820	0,0000	86,1	82,1			
SDAL2NRBC	-0,3131	0,0000	78,0	53,6			

NE: Neutrófilos; LI: Linfocitos; MO: Monocitos; EO: Eosinófilos; PLQ: Plaquetas; VPM: Volumen plaquetar medio; HG: Hemoglobina; VCM: Volumen corpuscular medio; ADE: Ancho de distribución eritrocitaria; Coef.: Coeficiente de regresión; Se: Sensibilidad; Sp: Especificidad; CC: Correctamente clasificados; AUC: Área bajo la curva; PC: Punto de corte.

Figura 1. Curva ROC del mejor modelo estimado para predecir SMD en función de SDAL2NE y SDVMO.

Material y métodos: Se obtuvo una muestra de sangre periférica de 36 pacientes con diagnóstico reciente de SMD confirmado mediante estudio de médula ósea y una muestra de 28 sujetos sanos escogidos de una cohorte aleatoria de la población. Se recogieron el sexo y la edad del paciente, las variables hematimétricas y la media y desviación estándar de los CPDs en las distintas subpoblaciones nucleadas utilizando los analizadores de Beckman® Coulter DxH800. Las abreviaturas de los 84 parámetros analizados se resumen en la Tabla 1.

Resultados: La edad mediana de la muestra analizada fue 65,2 años (RIC: 53,5 a 76,6) El 59,4% fueron varones.

Se analizaron mediante regresión logística los 84 CPDs y se obtuvieron sus distintos puntos de corte resumidos en la tabla 2. Aquellos que mostraron una mayor precisión para discriminar SMD (superior al 85%) y una mejor área bajo la curva fueron el ancho de distribución eritrocitaria (ADE) y las desviaciones estándar del volumen de los neutrófilos (SDVNE), de la pérdida de dispersión axial de los neutrófilos (SDAL2NE) y del volumen de los monocitos (SDVMO). Con estos parámetros, se estimó un modelo predictivo siguiendo la exclusión secuencial por pasos utilizando un p-valor de 0,05 como criterio de inclusión y de 0,10 como criterio de exclusión. Se obtuvo un modelo con un ajuste global del 76% (p<0,001) en el que se incluyeron como parámetros finales el SDAL2NE y el SDVMO. Los puntos de corte de estos CPDs, sus sensibilidades, especificidades y la curva ROC global del modelo se recogieron en la Figura 1.

Conclusiones: En nuestra muestra, los parámetros que mejor correlacionan la aparición de SMD son el ADE, el SDVNE, el SDAL2NE y el SDVMO. Se podría llegar a predecir el desarrollo de SMD con un 92% de sensibilidad y un 93% de especificidad para aquellos sujetos con SDAL2NE mayor de 11,37 y SDVMO superior a 18,85, siempre asumiendo la necesidad de confirmación posterior con estudio morfológico en sangre periférica y médula ósea. Gracias a la ayuda de los analizadores podríamos anticiparnos al desarrollo de formas más agresivas de SMD instaurando tratamiento precoz, aunque son necesarios estudios adicionales con mayor tamaño muestral y en los nuevos analizadores como el DxH900 para su correcta homogeneidad y caracterización.

PO-108
MACROTROMBOCITOPENIA Y DIAGNÓSTICO DE TROMBOCITOPENIA HEREDITARIA. EL RETO A RESOLVER

Provencio Andrea¹, Lopez Bernardo¹, Medina Elena¹, Lo Riso Laura¹, Muncunill Josep², Sampol Antonia¹, Duran Maria Antonia¹

¹Servicios de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Son Espases, Palma, España; ²Fundació Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears. Palma, España

Introducción: La macrotrombocitopenia es la disminución del recuento plaquetar (<150 000/ml) asociada a un aumento del volumen

plaquetar medio (VPM>11,7fL). Se determina mediante técnicas de laboratorio, siendo de elección el recuento manual, ya que evita infraestimaciones en el conteo debido a la presencia de plaquetas grandes. En su etiología figuran causas adquiridas y congénitas. Estas últimas constituyen los casos de trombocitopenia hereditaria (TH) y asocian alteraciones genéticas responsables de diversos síndromes sistémicos. Los genes principalmente afectados (MYH9, ACTN1, FLNA, TUBB1, DIAH y ATA1, FOG1, FLI1, ETV6, HOXA11, MECOM) participan en la organización del citoesqueleto y diferenciación de los megacariocitos, existiendo más de 12 mutaciones descritas actualmente. Como síndromes asociados más comunes figuran los desórdenes de *May Hegglin*, *Epstein*, *Fechtner* y *Sebastian*, relacionados con alteraciones en la cadena pesada de la miosina MYH9; los síndromes de *di George*, *Bernard Soulier*, *Gray Platelet* y la *Macrotrombocitopenia Mediterránea*, cuya variante ABCG5 se relaciona con alteraciones en la absorción del fitoesterol. La detección de estas entidades está infraestimada y constituye un reto diagnóstico.

Métodos: Realizamos un estudio retrospectivo en el Hospital de Son Espases en el que analizamos los diagnósticos asociados con macrotrombocitopenia y su relación con otros parámetros del hemograma.

Resultados: Se analizaron 173 pacientes, 83 de ellos varones (48%) y 90 (52%) mujeres, con edad media de 36,7 años que presentaron plaquetopenia > 100 000/ml y VPM > 11,7fL en al menos un determinación. El 97,6% presentaba trombocitopenia secundaria, en relación a hepatopatía crónica (13 casos, 7,5%); causa carencial (8 casos, 4,6%), infecciosa (14 casos, 8%), oncohematológica (37 casos 21%), patología inmune idiopática (49 casos, 28%) y conocida (3 casos 1,7%). Se detectaron 4 casos (3,4%) de trombocitopenia hereditaria: dos casos de Síndrome de *May Hegglin*, un caso de fitoesterolemia y un caso de mutación homocigótica G6PC3. Se determinaron 21 casos (12%) de pseudotrombocitopenia y uno de hiperesplenismo. Se analizó la relación entre parámetros del hemograma básicos y los ratios neutrófilo/linfocito, plaquetas/linfocito, linfocito/monocito, VPM/plaquetas, PDW/plaquetas, con distintos diagnósticos entre sí y con el de trombocitopenia hereditaria. No encontraron diferencias estadísticamente significativas salvo una disminución de 1,6% en el RDW ($p < 0,001$), únicamente detectada en el análisis univariante, posiblemente atribuible al reducido número de casos de TH (ver Tabla).

Conclusiones: La macrotrombocitopenia es una entidad asociada a la trombocitopenia hereditaria, cuyo seguimiento y diagnóstico diferencial es importante en el diagnóstico precoz de esta entidad y de sus síndromes asociados.

PO-109

TROMBOPENIA Y MORFOLOGÍA MEGACARIOCÍTICA OSTEOCLASTOIDE

Ricard Andrés María Pilar¹, García Roa María¹, Arribalzaga Juaristi Kar-mele¹, García Bueno María José¹, Martínez Barranco Pilar¹, Trelles Martínez Roberto¹, Villalón Blanco Lucía¹, Peñalver Párraga Francisco Javier¹

¹Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid

Introducción. Los megacariocitos (MGK) en las neoplasias mieloides muestran diversos cambios morfológicos, como los MGK multinucleados u osteoclastoides. Según las clasificaciones OMS, su presencia en médula ósea (MO) es criterio de displasia para el diagnóstico de síndrome mielodisplásico (SMD), aunque puede darse en sujetos sanos y asociarse a otras causas y/o fármacos. Se presenta y discute esta morfología a propósito de una paciente de 86 años con trombocitopenia grave y únicamente esta morfología MGK.

Método y resultados. Mujer de 86 años en hemodiálisis crónica por ERC secundaria a poliquistosis hepatorenal, que presenta trombocitopenia de $3 \times 10^9/L$ plaquetas (leucocitos $4,38 \times 10^9/L$, Hb 12,2 g/dL) y sangrado peripunción durante la diálisis. Previo tratamiento inmunosupresor (trasplante renal 2001-2003) y actualmente amlodipino. Se realiza estudio de MO por trombocitopenia no explicada. Aspirado de MO discretamente hipocelular. 28% de serie mieloides con signos reactivos, 37% de serie roja y 18% de células plasmáticas maduras. MGK aumentados, morfológicamente de múltiples núcleos separados en suelta de globos u osteoclastoides, sin otros caracteres de displasia MGK ni otros signos dishemopoyéticos en las demás líneas celulares, no exceso de blastos. El estudio inmunofenotípico sugería la posibilidad de AREB-1. Cariotipo 46, XX, sin alteraciones estructurales. Biopsia ósea sin infiltración tumoral ni fibrosis reticulínica.

Discusión y conclusiones. En las neoplasias mieloides, los MGK presentan diversos cambios morfológicos, como microMGK, hipobulbulación, hiperbulbulación, núcleos hiper cromáticos y múltiples núcleos separados, a estos últimos se refiere el término MGK multinucleados u osteoclastoides. Si su cuantía excede el 10% del total de MGKs, se debe considerar el diagnóstico de SMD, en particular si co existe con otros rasgos displásicos en las líneas MGK, mieloides y/o eritroide. En los SMD, la displasia MGK tiende a correlacionarse con trombocitopenia, salvo en el Síndrome 5q-.

Este hallazgo es raro en una MO por otra parte anodina. Sólo excepcionalmente se ha considerado su significado en ausencia de datos para el diagnóstico de SMD. Su causa se desconoce. Se ha demostrado implicada la regulación del balance apoptótico-antiapoptótico. Ciertos fármacos pueden inducir multinucleación de los MGKs. En estudios previos, el 78% de los pacientes recibían al menos 1 fármaco de actividad antiesfingomielinasa, como amiodarona, amlodipino, carvedilol, dexametasona, fluoxetina, paroxetina y verapamil, fármacos de uso difundido en mayores de 50 años y/o con comorbilidades, y de efecto antiapoptótico. Otros potencialmente causantes serían los antibióticos oxazolidinonas (linezolid, tedizolid). Esta morfología no se ha descrito asociada a trombocitopenia salvo en púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), anemia megaloblástica y Kala-azar. /p>

Con el diagnóstico citológico de MO MGKcítica con morfología MGK con múltiples núcleos separados en suelta de globos u osteoclastoide, y con la reflexión expresada, se suspendió amlodipino por ser fármaco potencialmente implicado, y se inició tratamiento esteroideo, lográndose respuesta completa de la trombopenia. Reinicio de esteroides a dosis bajas +3 meses de retirados por trombocitopenia grave, con buena respuesta y posterior pauta descendente muy lenta y progresiva hasta suspensión manteniendo cifra de plaquetas $> 100 \times 10^9/L$.

En conclusión, al igual que sucede con otros rasgos dishemopoyéticos, esta morfología no es exclusiva de SMD y su hallazgo aislado no debe entenderse como signo de neoplasia clonal mieloides, evitando sobrediagnosticar de SMD y considerando otras posibilidades diagnósticas como las descritas, recomendándose en estos pacientes monitorización clínica y de la MO.

Financiación: Ninguna.

Conflicto de interés: Ninguno.

PO-110

LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA B: INTEGRACIÓN ENTRE CITOMORFOLOGÍA Y CITOMETRÍA

Ordoñez Vahi Sofia¹, Rodríguez Gutierrez Juan Francisco¹, Berruezo Salazar Maria Jose¹, Garcia Fletes Mario¹

¹Hospital Universitario De Jerez De La Frontera

Introducción: La leucemia prolinfocítica B (LP-B) es un trastorno que supone menos del 1% de todos los síndromes linfoproliferativos (SLP). Por definición el porcentaje de prolinfocitos circulantes debe superar el 55% del total de linfocitos, con hallazgos morfológicos e inmunofenotípicos característicos aunque no definitorios, siendo de gran importancia la integración de ambas disciplinas. Aunque se ha descrito que los pacientes suelen presentarse con enfermedad agresiva (alta tasa linfoproliferativa, esplenomegalia masiva, citopenias, síntomas B), puede manifestarse también como enfermedad silente.

Métodos: Estudio descriptivo de los casos diagnosticados en nuestro centro de LP-B a raíz de analíticas de rutina en los 5 primeros meses de 2021, atendiendo a características epidemiológicas y analíticas.

Resultados: Durante el periodo de tiempo analizado se han diagnosticado en nuestro laboratorio 42 SLP a raíz de analíticas rutinarias solicitadas fundamentalmente por Atención Primaria, habiéndose catalogado 3 de éstos como LPL-B (7,1%), dos de ellas a raíz de analíticas solicitadas por AP y un tercer paciente que realizaba seguimiento anual en consultas por linfocitosis leve estable desde hace 5 años, sin diagnóstico hasta ahora. Con una edad media de 74 años (70-77) y predominio femenino, la media de leucocitos en el momento del diagnóstico fue de $17,09 \times 10^9/\mu L$ (11,29-26,28), con linfocitosis moderada de $10,1 \times 10^9/\mu L$ (6,01-17,8), cifra media de hemoglobina de 11,5g/dl y plaquetas de $198 \times 10^9/\mu L$. En los tres casos la LDH era normal. En todos los casos se evidenció en el frotis linfocitosis a expensas de células de mediano/gran tamaño, núcleo ovoide y cromatina madura densa con nucleolo central prominente. Por citometría de flujo se detectó infiltración

mayoritaria de linfocitos clonales con una media de 63% de linfocitos B CD19+ con restricción de cadena ligera (2 kappa y 1 lambda), CD20+, CD5+, FMC7+, CD38-, CD10-, CD43-, CD23 fue ± de forma heterogénea en los tres casos, CD11c fue negativo en dos y ± en el tercer caso, CD25 fue positivo en un caso y CD103+ débil en otro. Todos los casos se encontraban asintomáticos al momento del diagnóstico -evidenciándose en dos de ellos leve esplenomegalia homogénea y sin cumplir criterios de tratamiento, motivo por el que son seguidos en consultas externas de forma estrecha.

Conclusiones: La LP-B es una rara entidad que suele presentarse con curso agresivo y rápido; sin embargo, resta un pequeño porcentaje de casos en los que la enfermedad se desarrolla de manera lenta, siendo en estos casos fundamental el papel del laboratorio en el diagnóstico precoz a raíz de analíticas solicitadas por otros motivos. Aunque el patrón de presentación inmunofenotípico puede presentar datos comunes con el de otros SLP (Linfoma del Manto, Leucemia Linfática Crónica), la integración con los datos morfológicos complementa el diagnóstico diferencial de estas entidades para su correcto manejo.

PO-111

ALNET: UN NUEVO MODELO DE DEEP LEARNING PARA EL SOPORTE DIAGNÓSTICO EN LA ESTIRPE DE LEUCEMIA AGUDA MEDIANTE IMÁGENES DE CÉLULAS DE SANGRE PERIFÉRICA

Boldú Laura¹, Acevedo Andrea², Molina Angel¹, Rodellar José², Merino Anna¹

¹Hospital Clínic de Barcelona; ²Universitat Politècnica de Catalunya

Introducción: Los sistemas basados en *deep learning* son cada vez más utilizados en los sistemas automáticos del laboratorio de hematología. El objetivo de este estudio fue diseñar y evaluar un modelo basado en redes neuronales convolucionales (RNC) para el reconocimiento automático de blastos circulantes en sangre periférica, así como de su estirpe mielóide o linfóide, a partir de un set de imágenes de un frotis individual de sangre periférica (FSP).

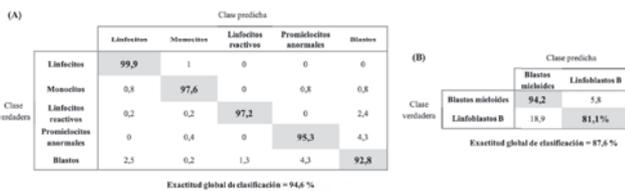


Figura 1. Matriz de confusión de los resultados de clasificación (en %) de las imágenes del módulo 1 (A) y 2 (B). Las filas indican la clase verdadera y las columnas representan la clase predicha por ALNet. Los valores de la diagonal principal son los ratios de verdaderos positivos para cada tipo de célula.

Figura 1.

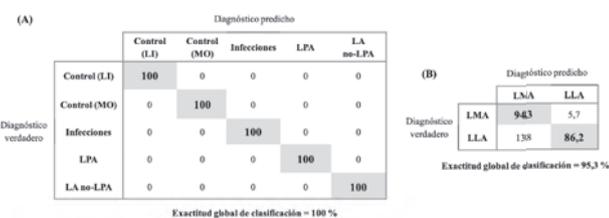


Figura 2. Matriz de confusión de los resultados de clasificación (en %) para los frotis de los módulos 1 (A) y 2 (B). Las filas indican el diagnóstico verdadero y las columnas representan el diagnóstico predicho por ALNet. Los valores de la diagonal principal son los ratios de verdaderos positivos para cada frotis. LI, linfocitos; MO, monocitos; LA, leucemia aguda; LPA, leucemia promielocítica aguda.

Figura 2.

Métodos: Diseñamos una nueva estrategia con un esquema de clasificación en dos etapas (ALNet), donde dos clasificadores separados trabajan en serie. El primer módulo consiste en una VGG16 entrenada para distinguir promielocitos anormales entre linfocitos, monocitos, linfocitos reactivos y blastos. El segundo módulo necesitó una VGG19 para discriminar entre blastos mielóides y linfocitos. Para evaluar ALNet utilizamos un grupo de imágenes digitales obtenidas en tres hospitales diferentes (Hospital Clínic de Barcelona, Josep Trueta de Girona y Germans Trias i Pujol de Badalona). Se incluyó un total de 4.424 imágenes: 1.358 promielocitos anormales, 1.096 blastos de estirpe mielóide (mieloblas-

tos y monoblastos), 1.082 linfoblastos B, 459 linfocitos reactivos, 312 linfocitos y 117 monocitos. Los FSP fueron teñidos con May-Grünwald Giemsa y las imágenes se adquirieron mediante el analizador CellaVision®DM96. Para utilizar el FSP como unidad diagnóstica, finalmente se estableció un punto de corte para la clasificación automática del FSP en uno de los grupos asignados cuando el porcentaje de imágenes clasificadas se encontró por encima de dicho valor.

Resultados: La Figura 1A resume los resultados de clasificación del módulo 1, el cual clasificó correctamente el 99,9% de linfocitos, 97,6% de monocitos, 97,2% de linfocitos reactivos, 95,3% de promielocitos anormales y 92,8% de blastos. Además, el 94,2% de las imágenes correspondientes a blastos mielóides y el 81,1% correspondientes a linfoblastos B fueron correctamente clasificadas (Figura 1B). La Figura 2 resume el diagnóstico predicho por ALNet. Para todas las categorías del módulo 1 se obtuvieron valores de sensibilidad, especificidad y precisión del 100% (Figura 2A). Finalmente, un 94,3% de los frotis con blastos fueron predichos a pertenecer a pacientes con LMA y 86,2% a pacientes con LLA (Figura 2B).

Conclusiones: El estudio multicéntrico demostró que ALNet es un modelo predictivo diseñado con dos RNC conectadas en serie como soporte a la primera orientación diagnóstica de las leucemias agudas realizada en la revisión del FSP. Ha sido probado que es capaz de distinguir entidades neoplásicas (leucemias) de no neoplásicas (infecciones), así como detectar la presencia de promielocitos atípicos y distinguir la estirpe de las células blásticas (mielóide o linfóide).

PO-112

ESTANDARIZACIÓN Y AUTOMATIZACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DEL ANTICOAGULANTE LÚPICO MEDIANTE UN ALGORITMO INFORMÁTICO COMPLEJO

Sáez de Cámara Alvarez Andrea¹, Ponga Palacio Cristina², Mugertza Berastegi Garazi², Canibe Galindez Uxue², Ajuria Morentin Iratxe²

¹Dpto. Biología Celular e Histología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Leioa, 48940, España; ²Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao, España

Introducción: El diagnóstico de anticoagulante lúpico (AL) consiste en una estrategia multitest difícil de estandarizar e incorporar en los laboratorios. A través de este estudio se busca automatizar, estandarizar y encontrar la mejor solución coste-efectiva para proporcionar el mejor diagnóstico de AL a través de un estudio observacional no intervencionista.

Tabla 1.

Tabla 1		Nº Pasos	Número total de acciones manuales	Suma total del tiempo medio de procesamiento de la muestra para cada paso (minutos)	Suma total del tiempo medio de procesamiento humano para cada paso (minutos)	Tiempo total de procesamiento por semana (minutos)	Tiempo total de procesamiento humano por semana (minutos)
P0	Fase 1	5	7	72	3		
	Fase 1 + Fase 2	12	21	199	7,3	1027,0	42
P1	Fase 1	5	5	70	3		
	Fase 1 + Fase 2	12	18	196,5	7	1001,5	41,5
P2	Algoritmo completo	9	13	114	3,5	684	21,9

Tabla 2.

Tabla 2		
Reactivos	Nº de viales para P0 y P1/semana	Nº de viales para P2/semana
STA-DRV Screen 5 mL/vial	2	1
STA-DRVV Confirm 2 mL/vial	2	1
PTT-LA 2 mL/vial	5	1
Sta clot-LA (5 reactivos)	5	5
STA-Control LA 1 1 mL/vial	5	1
STA-Control LA 2 1 mL/vial	5	1
Pool Norm 1 mL/vial	5	1
	29	11
	Número Total de viales	

Material y Métodos: Se analizaron 40 muestras con petición de AL

a través de tres protocolos diferentes con reactivos y analizador de Diagnostica Stago. Protocolo (P) sin algoritmo (P0): fase 1 todos los días (DRVV screen-confirmatorio + APTT screen luego congelación de muestras positivas para APTT screen) y fase 2 un día/semana (APTT confirmatorio). P1 Algoritmo automatizado de Stago¹ en dos días: fase 1 todos los días (DRVV screen-confirmatorio + APTT screen-mezcla/congelar las muestras encontradas positivas) y fase 2 un día/semana (APTT confirmatorio). Algoritmo P2 por lotes: algoritmo completo un día/semana (DRVV screen-mezcla-confirmatorio + APTT screen-mezcla-confirmatorio) congelando muestras cada día.

Se anotó el diagnóstico final junto con, la cuantificación del número de pasos, las acciones manuales y el tiempo de procesamiento para cada paso en cada uno de los protocolos. También se registró el consumo de reactivos.

Resultados: 37 muestras coincidían con el mismo diagnóstico. Se encontraron tres muestras positivas para la vía DRVV sólo en P0 pero negativas para P1/P2 (a confirmar con 12 semanas de diferencia según las guías de diagnóstico). El porcentaje del tiempo humano ahorrado a la semana respecto al P0 fue del 1,2% para P1 y del 47,9% para P2. El porcentaje de ahorro de tiempo total del proceso para el diagnóstico de la AL por semana respecto a P0 fue del 2,5% para P1 y del 33,4% para P2 (Tabla 1). El porcentaje de viales de reactivos ahorrados con P2 frente a P0/P1 fue del 62,07% (Tabla 2). Sólo P2 garantizó la doble centrifugación de todas las muestras. Sólo con P1 y P2 se incluyó en todos los casos de APTT screen y DRVV screen positivos el test de mezcla. El algoritmo garantizó la estandarización del diagnóstico debido a la adición automática de pruebas con comentarios asociados.

Conclusiones: La incorporación del algoritmo garantizó seguir las recomendaciones de la guía ISTH en todas las muestras². El trabajo por tandas de muestras congeladas con el algoritmo automatizado de Stago demostró la forma más precisa, rentable y estandarizada de trabajar para el diagnóstico de la AL.

Conflicto de intereses: No existe conflicto de intereses por parte de los autores.

Bibliografía

1. Florin L., et al. *Int J Lab Hematol.* 2019;1-6.
2. Pengo V., et al *JTH*, 7: 1737-1740

Leucemias

PO-113

ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA EN LEUCEMIAS AGUDAS EN UN PERÍODO DE 5 AÑOS DEL REGISTRO DE TUMORES (RTMAD) DE LA COMUNIDAD DE MADRID

Escolano Escobar Cristian¹, García-Suárez J², Díez JL³, Alegre A⁴, Martínez J⁵, López J⁶, Llamas P⁷, Jiménez-Yuste V⁸, Duarte R⁹, Benavente C¹⁰, Peñalver FJ¹¹, Benito L¹, Hernández-Rivas JA¹², Sánchez-Godoy P¹³, Herráez R¹⁴, Del Campo JF¹⁵, Matilla A¹⁶, Sebrango A¹⁷, Quirós V¹⁸, Garrido C¹⁹

¹H.U. de Getafe; ²H.U. Príncipe de Asturias; ³H.U. Gregorio Marañón; ⁴H.U. de la Princesa; ⁵H.U. 12 de Octubre; ⁶H.U. Ramón y Cajal; ⁷H.U. F. Jiménez Díaz; ⁸H.U. La Paz; ⁹H.U. Puerta de Hierro-Majadahonda; ¹⁰H.U. Clínico San Carlos; ¹¹H.U. Fundación Alcorcón; ¹²H.U. Infanta Leonor; ¹³H.U. Severo Ochoa; ¹⁴H.U. Infanta Sofía; ¹⁵H.U. del Henares; ¹⁶H.U. Central de la Defensa Gómez Ulla; ¹⁷H.U. Torrejón; ¹⁸H.U. Infanta Cristina; ¹⁹RTMAD-ORCO

Introducción: Los estudios de registro epidemiológico de enfermedades son de gran relevancia para conocer la situación real de incidencia y prevalencia de determinadas patologías en un área geográfica y período de tiempo concretos. La creación de RTMAD ha facilitado la recopilación de datos, pudiéndose redactar este primer informe donde se analizan los casos recogidos de neoplasias hematológicas de hospitales de la Comunidad de Madrid.

Objetivos: En este estudio se presentan los resultados recopilados por RTMAD de incidencia y supervivencia de casos de leucemias agudas tanto mieloides (LMA) como linfoides (LLA) registrados en los hospitales públicos y concertados de la Comunidad de Madrid durante un período comprendido entre los años 2014 y 2018.

Pacientes y Métodos: En el informe se analizan un total de 13,179 neoplasias hematológicas registradas desde el 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2018, en 29 hospitales de la red autonómica. El análisis de los casos infantiles (menores de 18 años) tanto de LMA como LLA se han extraído del cómputo y se han recopilado en otro informe. Los criterios empleados para seleccionar todos los tumores hematológicos han sido las categorías C42 y C77 de la CIE-O 3ª edición. El análisis de la supervivencia se ha realizado mediante el método de Kaplan-Meier. Para la realización de comparaciones entre diferentes categorías o factores, se ha empleado el modelo de regresión de Cox.

Tabla 1.

	Supervivencia	1 año	3 años	5 años
LMA	Menor de 40 años	88,9%	74,3%	74,3%
	De 40 a 70 años	69%	49,4%	41,6%
	Mayor de 70 años	35,3%	15,9%	10%
LLA	Menor o igual a 70 años	74,8%	53,4%	49,3%
	Mayor de 70 años	65,6%	33,4%	No datos suficientes

Resultados: En el caso de las LMA se recogieron un total de 1.107 casos y la tasa bruta de incidencia fue de 3,32 por 100,000 habitantes, mientras que la ajustada fue de 3,55 por 100,000 habitantes, con ligero predominio en varones (53%) y edad media de 65,1 años. En cuanto a las LLA, con 349 casos registrados, la incidencia es menor con unas tasas de incidencia bruta y ajustada de 1,11 y 1,17 por 100.000 habitantes respectivamente. La edad media se calculó en 53,1 años, también con ligero predominio en varones (54,7%). La mediana de tiempo de seguimiento fue 12,23 meses. En las tablas que se muestran a continuación se observan las tasas de supervivencia según edad al año, a los tres y a los cinco años del diagnóstico.

Conclusiones: Según muestra el estudio, dentro de las variables representadas es la edad la principal predictora de supervivencia. En el ámbito de la LMA la supervivencia fue superior a la publicada por REDECAN⁽¹⁾ y el ECIS⁽²⁾ y similar a la publicada por el SEER⁽³⁾. En cuanto a la LLA también se halló una supervivencia mayor que la publicada por REDECAN y ECIS, aunque inferior a la publicada por SEER. Dentro de las limitaciones del estudio están que la recogida de datos sólo se realiza en hospitales públicos/concertados, que la calidad de la cumplimentación de las variables no es completamente homogénea por lo que hay que interpretar los resultados en algunas variables con precaución; y que los datos de mortalidad son globales y no específicos del cáncer.

Bibliografía

1. Supervivencia de cáncer en España, 2000-2007. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2014
2. ECIS - European Cancer Information System. From <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>, accessed on 14/6/2018. © European Union, 2018
3. SEER - Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute (NCI).

PO-114

CARACTERÍSTICAS Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MUTACIÓN RUNX1: ANÁLISIS EN UN CENTRO

Salamanca Cuenca Araceli¹, Verdugo Cabeza De Vaca Victoria¹, Ordoñez Vahi Sofia¹, Rodríguez Gutierrez Juan Francisco¹, Hermosin Ramos Lourdes¹

¹Hospital Universitario De Jerez De La Frontera

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) con mutación RUNX1 representa el 8-16% de las LMA de novo. La OMS 2016 la reconoce como entidad provisional y dentro del grupo pronóstico de la ELN 2017 la cataloga como grupo pronóstico desfavorable. Es frecuente la coexistencia de alteraciones citogenéticas (trisomía 8 o 13) y moleculares adicionales típicas (ASXL1, IDH2, KMT2A y SRSF2) y ausencia casi completa de otras mutaciones como NPM1 y CEBPA. Algunos estudios demuestran que la coexistencia de ASXL1, SRSF2 o PHF6 confiere peor pronóstico.

Métodos: Estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados entre 2017-2020 en nuestro centro de LMA-RUNX1 mediante panel de secuenciación masiva NGS (Ion S5 panel Oncomine Myeloid Research Assay). Se analizaron las características epidemiológicas, clínicas, citogenéticas y moleculares al diagnóstico, tratamiento y respuesta, así como datos de supervivencia (SG y SLE).

Resultados: Entre 2017-2020 han sido diagnosticados en nuestro centro 75 LMA de novo, de los cuales 14 presentaban la mutación RUNX1 (18,6%). Nueve pacientes son varones y cinco mujeres. La mediana de edad fue 68 años (48-84). Al diagnóstico 6 pacientes (42,9%) presentaban displasia, dos tenían el diagnóstico previo de síndrome mielodisplásico y un paciente linfoma de Hodgkin. Cuatro pacientes (28,6%) presentaban cariotipo normal al diagnóstico y ocho pacientes (57,1%) cariotipo patológico, siendo en 3 de ellos complejo. En 2 pacientes no crecieron metafases para realizar el estudio. A nivel genético-molecular, 11 pacientes (78,6%) presentaban otras mutaciones asociadas: SRSF2,BCOR e IDH1 (n=3), FLT3 y PTPN11 (n=2), IDH2, DNMT3A, ASXL1, TET2, KRAS, NRAS, SF3B1, MPL, STAG2, JAK2 y CBL (n=1). Cuatro pacientes habrían sido riesgo intermedio I y cinco riesgo intermedio II según la ELN 2010, y todos riesgo desfavorable con la revisión de 2017. Once pacientes (78,6%) recibieron quimioterapia intensiva (QTI) y tres (21,4%) hipometilantes (HM). De los 11 pacientes con QTI, 8 (72,7%) alcanzaron remisión completa, 2 respuesta parcial y 1 refractariedad. La SG y SLE a los 6 meses fue 90,9%. De los pacientes sometidos a QTI con más de un año de seguimiento (n=8), la SG y SLE a los 12 meses fue del 62,5% y 12,5%. Ocho pacientes se sometieron a trasplante, siendo la SG y SLE a los 6 meses 100%. A un año de seguimiento (n=5), la SG y SLE a los 12 meses fue del 60% y 20%. De los tres pacientes tratados con HM, la SG y SLE al año fue del 66% y 0%.

Conclusiones: Nuestra serie reproduce el mal pronóstico de la LMA-RUNX1, siendo la SLE y SG muy pobres. El subgrupo de pacientes sometidos a TPH consigue los mejores resultados en supervivencia, reafirmándose ésta como la mejor estrategia terapéutica en este grupo de pacientes.

PO-115

LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE CON T(8;21); RUNX1-RUNX1T1: ANÁLISIS MULTICÉNTRICO RETROSPECTIVO DE 165 PACIENTES

Raya José María¹, Gómez-Hernando Marta², Guijarro Francesca², Alonso Esther³, Arnan Montserrat³, Senent Leonor⁴, Vicente Ana Isabel⁴, Borrego Asunción⁵, Gómez-Casares María Teresa⁵, González-González Carmen⁶, Ondarra Laida⁶, Saumell Silvia⁷, Montoro María Julia⁷, Abío María de la O⁸, Daza Sonia⁹, Orma Elisa⁹, Caballero María del Mar¹⁰, Ródenas Isabel¹¹, Lo Riso Laura¹², De Miguel Carlos¹³, Blanco Angela¹⁴, Ricard María Pilar¹⁵, Roldán Verónica¹⁶, Martín-Santos Taida¹, Grupo Español

de Citología Hematológica¹⁷

¹Hospital Universitario de Canarias (Tenerife); ²Hospital Clínic (Barcelona); ³Hospital Universitario Bellvitge (Hospitalet); ⁴Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia); ⁵Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (Las Palmas); ⁶Hospital Universitario Donostia (San Sebastián); ⁷Hospital Universitario Vall d Hebrón (Barcelona); ⁸Hospital Universitario Virgen de la Salud (Toledo); ⁹Hospital Germans Triás i Pujol (Badalona); ¹⁰CHU Insular - Materno Infantil (Las Palmas); ¹¹Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia); ¹²Hospital Son Espases (Palma de Mallorca); ¹³Hospital Universitario de Alava (Vitoria); ¹⁴Hospital Universitario de Basurto (Bilbao); ¹⁵Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid); ¹⁶Hospital Universitario de Cruces (Baracaldo); ¹⁷GECH

Introducción: La leucemia aguda mieloide (LAM) con t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 supone un 4-8% de las LAM, de mayor incidencia en personas jóvenes y con morfología propia de maduración granulocítica (M2), además de coexpresión frecuente de CD19, anomalías citogenéticas adicionales (sobre todo pérdida de un cromosoma sexual, del(9q) y trisomía 8), y *a priori* pronóstico favorable. Presentamos las características de un número significativo de pacientes.

Material y Métodos: Realizamos un estudio retrospectivo de este subtipo de LAM dentro del GECH. La hoja de recogida de datos recogió un amplio conjunto de características epidemiológicas, biológicas, clínicas, terapéuticas y evolutivas. Entre otros, recogimos: edad, sexo, antecedentes neoplásicos, debut como sarcoma mieloide, subtipo morfológico FAB, estudios citogenético y molecular, analíticas hematológica y bioquímica, características del aspirado de médula ósea (MO), inmunofenotipo, tratamiento de primera línea, respuesta al tratamiento, trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), recaídas y tratamiento de segunda línea. Además, supervivencia global (SG) y mortalidad. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS.

Resultados: Analizamos 165 pacientes procedentes de 16 hospitales españoles, diagnosticados entre 1994 y 2020. La edad media fue de 42 ± 18 años (rango 2-79), 61,2% varones, y 13 casos (8%) fueron pediátricos. Antecedentes neoplásicos en un 9,8% de pacientes. Las medias y extremos de valores hemoperiféricos fueron: leucocitos 19,6 x10⁹/L (0,8-213), hemoglobina 8,5 g/dL (3,0-14,8) y plaquetas 53 x10⁹/L (4-300). La LDH estuvo elevada al diagnóstico en un 81,2% de casos y el ácido úrico en un 9,1%. Nueve pacientes (5,5%) debutaron como sarcoma mieloide. El fenotipo blástico mostró positividad más frecuente para CD34 (97%), HLA-DR (97%), CD117 (96%), CD13 (93%), CD33 (88%), CD38 (88%), CD56 (64%), CD19 (63%), y CD15 (56%), y más raramente para CD64 (22%), TdT (21%) y CD7 (11%). La morfología FAB fue: M2 80%, M1 13%, M4 4% y otras morfologías 3%. Se recogió disgranulopoyesis en MO en 67% de casos, diseritropoyesis en 15% y dismegacariopoyesis en 6%, y granulocitos pseudo-Chediak en los blastos en un 27%. Un 61% de los pacientes presentaron alteraciones citogenéticas añadidas a la t(8;21), siendo las más frecuentes -Y (29% de casos) y -X (13%); tanto del(9q) como trisomía de 8 fueron raras (4% y 2% respectivamente). Recibieron TPH en primera remisión completa (RC1) 42 casos (25%): alogénico 18 y autólogo 24. Un 33,9% del total de pacientes han fallecido. Los factores que en nuestra serie se asociaron a un peor pronóstico fueron: ADE elevado, ácido úrico elevado, negatividad para CD117 y no TPH en RC1. La supervivencia fue peor en pacientes con ADE elevado al diagnóstico frente a normal (63,5% vs 80,6%; p=0,016), ácido úrico elevado frente a normal (46,7% vs 72%; p=0,013), negatividad frente a positividad para CD117 (20% vs 72%; p=0,001), y no recibir un TPH en RC1 frente a haber sido trasplantado (62,2% vs 83,8%; p=0,012) (véanse figuras). Si bien no significativo, la supervivencia fue peor en varones (59,3% vs 73,4%; p=0,1) y en pacientes CD38 positivos frente a negativos (62,7% vs 88,9%; p=0,1).

Conclusiones: Nuestro estudio corrobora gran parte de las características propias de este subtipo específico de LAM, y añade algunos datos interesantes, a confirmar en estudios futuros más amplios, como el establecimiento de ciertos factores pronósticos como son el ADE (ya descrito en otras neoplasias) y el ácido úrico al diagnóstico, la expresión de CD117 y la realización de TPH en RC1.

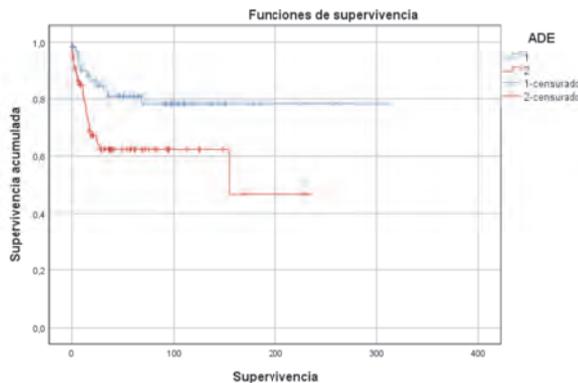


Figura 1.

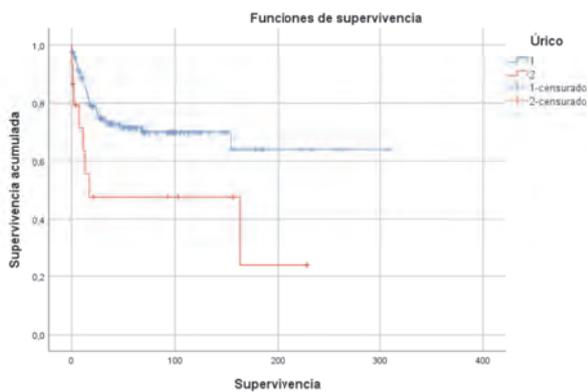


Figura 2.

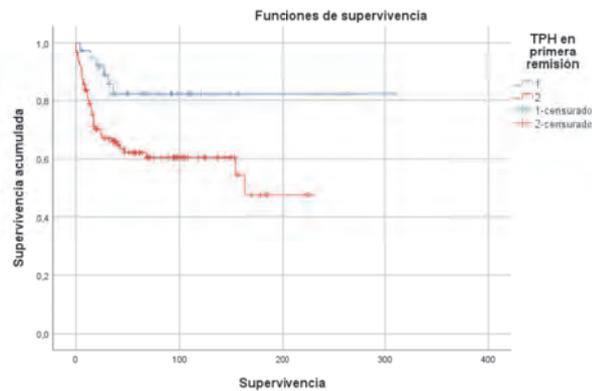


Figura 3.

PO-116

VALOR PRONÓSTICO INDEPENDIENTE DE UNA CONCENTRACIÓN DE PLAQUETAS AL DIAGNÓSTICO SUPERIOR A 300X10⁹/L EN LOS PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA, NO M3, TRATADOS CON INTENCION CURATIVA

Ródenas I¹, Jerez A¹, Ferrer B², Tormo M², Ortiz A², Orna E³, Navarro-Ferrando JT³, Raya JM⁴, Martín-Santos T⁴, Ricard MP⁵, Bermejo A⁶, Morales R⁷, Prats C⁷, Navarrete M⁸, Roldán-Galiacho V⁹, Amigo ML¹, Vicente V¹, Ortuño FJ¹

¹Hospital General Universitario Morales Meseguer; ²Hospital Clínico Universitario Valencia; ³Hospital Germans Trias i Pujol/ICO-Badalona; ⁴Hospital Universitario de Canarias; ⁵Hospital Universitario Fundación Alcorcón; ⁶Hospital Universitario de Fuenlabrada; ⁷Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ⁸Hospital Vall d'Hebron; ⁹Hospital Universitario Cruces

Introducción: La leucemia aguda mieloblástica (LMA) cursa habitualmente con citopenias en los elementos terminales de todas las líneas hematopoyéticas, aunque su grado de afectación es desigual y en algunos casos inexistente. En relación a este último grupo, es de destacar la existencia de casos con LMA de *novo* que debutan con concentraciones de plaquetas normales o elevadas.

Métodos: Estudio retrospectivo multicéntrico dentro del GECH, de variables clínicas y biológicas en pacientes diagnosticados de LMA. En función de la concentración de plaquetas al diagnóstico, se definieron dos grupos: aquellos que debutaron con $\geq 300 \times 10^9/L$ y los que lo hicieron con una concentración de plaquetas inferior. Los pacientes también se distribuyeron en función de si recibieron o no tratamiento con quimioterapia intensiva. Para el análisis de supervivencia se ha realizado un análisis estadístico mediante regresión de Cox uni- y multivariante.

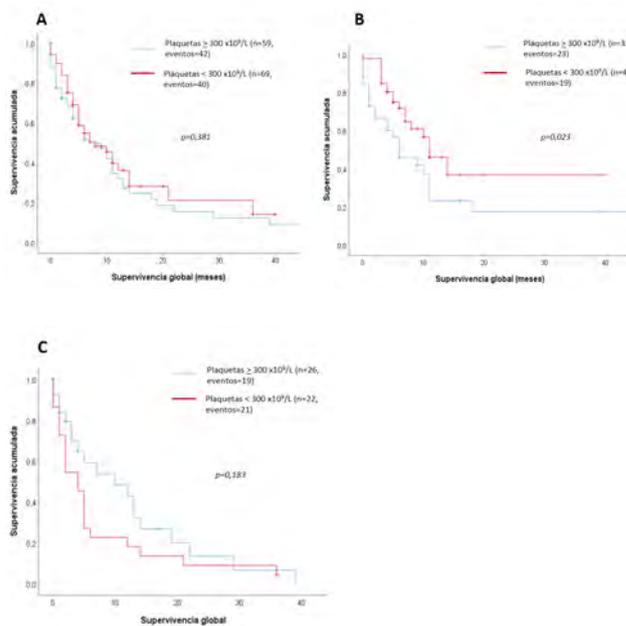


Figura 1. Supervivencia acumulada en función de la concentración de plaquetas al diagnóstico. A: Cohorte total. B: Pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia intensiva. C: Pacientes que no recibieron quimioterapia intensiva.

Resultados: Se han incluido 128 pacientes diagnosticados de LMA entre los años 2000 y 2021, con una edad mediana de 65 años (25-89). Ochenta pacientes recibieron tratamiento con intención curativa.

En el análisis de supervivencia, el presentar una concentración de plaquetas $\geq 300 \times 10^9/L$ resultó ser un factor pronóstico adverso solo en el grupo que recibió tratamiento con intención curativa (Figura 1). Dentro de este grupo, realizamos un análisis univariante con factores potencialmente predictores de una menor supervivencia global. En este análisis univariante, alcanzaron una $p < 0,1$ la edad ($p=0,079$), el grupo de riesgo intermedio-adverso según la clasificación ELN-2017 (*European LeukemiaNet*) ($p=0,008$) y el porcentaje de blastos en médula ósea al diagnóstico ($p=0,05$). Al enfrentar en un análisis multivariante estas tres variables con la presencia de una concentración de plaquetas al debut

≥300x10⁹/L, las variables que mantuvieron la independencia pronóstica fueron solo dos: el grupo intermedio-adverso según la ELN-2017 y presentar una concentración de plaquetas ≥ 300 x10⁹/L (Tabla 1).

Analizamos distintas variables en este subgrupo de pacientes que habían recibido tratamiento intensivo, en función de la presencia de una concentración de plaquetas al diagnóstico ≥300x10⁹/L, y encontramos las siguientes diferencias significativas: la cifra de leucocitos, siendo esta superior en los pacientes con concentraciones de plaquetas ≥300x10⁹/L (19,9x10⁹/L vs 5,3x10⁹/L, p= 0,047); y el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento y aquellos que alcanzaron respuesta completa, siendo este porcentaje inferior en los pacientes que debutaron con una concentración de plaquetas ≥300x10⁹/L (56,0% vs 87,0%, p=0,004 y 44,0% vs 80,4%, p=0,002, respectivamente).

Conclusiones: Encontramos que, en aquellos pacientes tratados con quimioterapia intensiva, el presentar una cifra de plaquetas inusualmente elevada se relaciona con un peor pronóstico, manteniendo la independencia pronóstica al ser enfrentado a la clasificación ELN-2017. Estos hallazgos abren el camino para ampliar el estudio genético en este grupo de pacientes.

Tabla 1. Resultados del análisis multivariante mediante regresión de Cox.

RESULTADOS DEL ANÁLISIS MULTIVARIANTE			
Variables	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza 95%	p
Concentración de plaquetas*	2,17	1,11-4,24	0,023
Edad	1,01	0,97-1,05	0,409
% Blastos en médula ósea	0,99	0,98-1,01	0,737
Grupo de riesgo intermedio-adverso ELN-2017	3,50	1,16-10,54	0,025

*Punto de corte: 300 x10⁹/L.

PO-117

PERFIL MUTACIONAL DE PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA DEL HOSPITAL FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ

Martínez Díez Yolanda¹, López Lorenzo Jose Luis¹, Franganillo Suárez Aida¹, Cornago Javier¹, Solan Laura¹, Alonso Domínguez Juan Manuel¹, Blas Carlos¹, Salgado Rocio¹, Atance Mireia¹, Soto Carlos¹, Ayala Díaz Rosa², Martínez Joaquín², Llamas Sillero Pilar¹

¹Fundación Jiménez Díaz; ²Hospital 12 de Octubre

Introducción: La secuenciación de nueva generación (NGS) permite analizar el perfil mutacional de la célula clonal alterada en la leucemia aguda mieloblástica (LMA). Supone un primer paso para el desarrollo de la medicina de precisión basada en alteraciones moleculares por lo que se está implantando y valorando su uso de rutina para la clasificación diagnóstica y pronóstica.

Objetivos: 1) Describir las características de las LMA no seleccionadas y consecutivas estudiadas por NGS en pacientes del Hospital Fundación Jiménez Díaz (HUFJD). 2) Evaluar la relevancia de NGS, tanto en el estudio como en el manejo clínico.

Métodos: Se evaluaron de forma retrospectiva los diagnósticos y recidivas de LMA, de 2018 a 2020, en pacientes del HUFJD. Las muestras se remiten a un laboratorio centralizado (H.12 de Octubre) para realizar el panel NGS, en colaboración con el grupo PETHEMA, en el contexto de diferentes estudios cooperativos. El panel incluye los siguientes genes, agrupados funcionalmente en: proteínas de señalización que incluyen las tirosin-quinasas (FLT3, JAK2, KIT, MPL, EPOR, CSF3R, THPO) y otras en estas vías (proteínas de la familia RAS, CBL, CALR, SH2B3); factores de transcripción (RUNX1, ETV6, GATA1, KMT2A, DHF6, ATRX, CEBPA, WT1, EPAS1); supresores de tumor (TP53, VHL, PTEN, KDM6A, NF1); modificadores epigenéticos (TET2, ASXL1, EZH2, DNMT3A, IDH1, IDH2, BCOR, BCORL1, SETBP1); factores del splicing pre-ARNm

(SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2, SF1, PRPF40B), cohesinas y otros (RAD21, SMCA1, STAG2, EGLN1). Se analizaron las variables: edad, situación de enfermedad, subgrupo diagnóstico (WHO), subgrupo pronóstico (ELN), tratamiento, relevancia de NGS en el manejo del paciente (por uso de tratamientos dirigidos, cambio de grupo pronóstico), relevancia en el estudio (alteraciones sin implicación pronóstica o terapéutica bien definida), respuesta, recidiva, mortalidad y mutaciones detectadas. Se realizó un estudio descriptivo para analizar la muestra a utilizando el programa SPSS v23.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, USA).

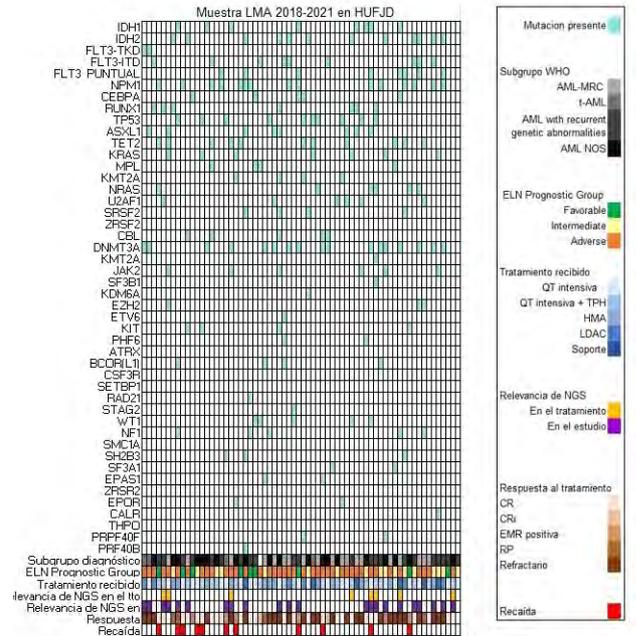


Figura 1: Representación grafica de características de la muestra

Figura 1.

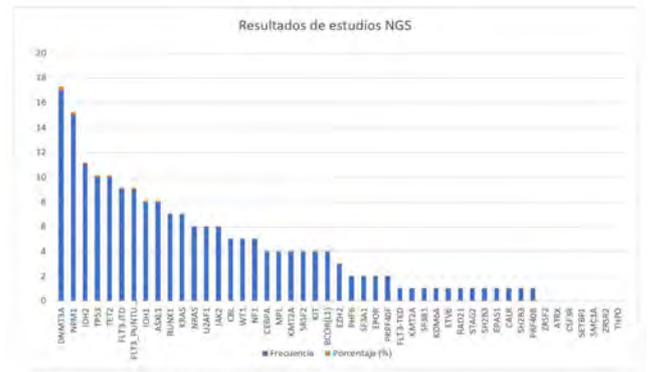


Figura 2: Incidencia de mutaciones detectadas en NGS

Figura 2.

Resultados: Pacientes 66. Mediana de edad 60 años (22-93). Clasificación: LMA con cambios relacionados con mielodisplasia 19, LMA secundaria a tratamiento 4, LMA con alteraciones genéticas recurrentes 23 y LMA NOS 20. 57 fueron evaluados al diagnóstico, 8 en recaída y 1 en refractariedad. Grupos pronósticos (ELN): 9 favorable, 17 intermedio y 40 adverso. Tratamiento: Quimioterapia intensiva 23, trasplante 19, hipometilantes 12, citarabina a dosis bajas 6 y soporte 6. Relevancia de los estudios de NGS en el tratamiento, 8; en el estudio 22. Se detectaron un total de 191 mutaciones, descritas detalladamente en las Figuras 1 y 2. Respuesta: 25 remisión completa (CR), 2 CRi, 6 CR con EMR positiva, 4 respuesta parcial (RP) y 26 refractarios. Recaídas: 11 (16,7%). Mortalidad: 41 (62%). Mediana de supervivencia: 13 meses.

Conclusión: En esta serie de pacientes hay un aumento de LMA secundarias y de pronóstico adverso. Lo que se refleja en el perfil mutacional de los estudios de NGS (ASXL1 o TP53). DNMT3A fue la alteración más frecuente, seguida de NPM1 como es usual. Sin em-

bargo, encontramos una alta frecuencia de mutaciones de IDH, probablemente por la limitación de la serie. Destacamos que en 12% de pacientes los estudios de NGS tuvieron implicación en el manejo terapéutico. Hasta un tercio de la muestra, se detectan mutaciones de carácter incierto o benigno en el panel de NGS; cuyo valor y significado esta por aclarar.

Conflictos de interés: Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

PO-118

LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA MLL+ CON FENOTIPO PROMYELOCYTIC-LIKE EN PACIENTE CON NMPc TIPO TROMBOCITEMIA ESENCIAL

Doblas Marquez Alberto¹, Martín Téllez Sandra¹, Muñoz López Francisco Daniel¹, Pérez Raya María¹, Mena Santano Ana María¹, Clavero López Rubén¹, Calavia Aranda Eva¹, Ruiz Nuño María Concepción¹, Ortiz Pareja Macarena¹, Herruzo Delgado Beatriz Inmaculada¹, Gonzalez Espinosa María Carmen¹, Contento Gonzalo Alejandro Luis¹, Barrios Decoud Daniel Ernesto¹, Barrios García Manuel¹, Alcalá Peña María Magdalena¹, López Jaime Francisco José¹, Sánchez Bazán Irene¹, García Sola Abel¹, Gallardo Morillo Ana Isabel¹, Cuesta Casas María Ángeles¹, Pascual Cascón María Jesús¹, Muñoz Pérez Manuel Isidro¹

¹Hospital Regional Universitario de Málaga, Spain

Introducción: La Trombocitemia Esencial (TE) es una Neoplasia Mieloproliferativa Crónica (NMPc) que se caracteriza por hiperplasia megacariocítica y trombocitosis, siendo el 50-60% de los casos explicados por la mutación driver JAK2V617F. De las NMPc, se considera la más indolente con progresión a leucemia del 2-5% a los 15 años. Con técnicas de secuenciación masiva se ha observado que hasta el 53% de las TE presentan mutaciones no-driver, siendo la adquisición de determinadas mutaciones como TP53 o el aumento de la VAF de las ya presentes los eventos relacionados con la transformación leucémica. En el caso de las TE JAK2+ que progresan, el 50% aumentan la VAF de JAK2 y el otro 50% no. Los reordenamientos de MLL se encuentran en el 10% del total de las leucemias, habiéndose descrito más de 120 traslocaciones diferentes y, siendo ELL [t(11,19) (q23,p13.1)] una de las más frecuentes. La Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) representa el 10-15% de las Leucemias Mieloblásticas Agudas (LMA) y se caracteriza por la t(15;17) que da lugar al reordenamiento PML-RARA. Sin embargo, se han descrito casos con morfología e inmunofenotipo LPA-like con ausencia de reordenamiento RARA.

Métodos: Presentar un caso de una paciente con antecedente de NMPc tipo TE JAK2+ que desarrolló posteriormente una LMA MLL+ JAK2- con fenotipo LPA-like.

Resultados: Mujer de 22 años diagnosticada en enero de 2020 de NMPc tipo TE JAK2 V617F+ tras trombocitosis persistente (700 x10⁹/L) con biopsia medular compatible y cariotipo 46XX. En junio de 2020, acude a Urgencias por astenia, lumbalgia y cefalea de unas semanas de evolución. En el hemograma se objetiva Hemoglobina (Hb) 112g/L, Plaquetas 92 x10⁹/L, Leucocitos 38.96 x10⁹/L, Neutrófilos 25.44 x10⁹/L, Linfocitos 10.49 x10⁹/L, Monocitos 2.89 x10⁹/L. Se realiza frotis de sangre periférica y se observan células de tamaño mediano-grande con intensa granulación, ingresando para estudio. A las 24 horas del ingreso presenta deterioro del estado general con bicitopenia progresiva (Hb 68g/L, plaquetas 42 x10⁹/L), ascenso leucocitario (75.64 x10⁹/L) y diátesis hemorrágica con TP ratio de 2.4, TTPa ratio de 1.47 y fibrinógeno de 63.4mg/dL. Ante la sospecha de LPA, se inicia ATRA a dosis de 45mg/m²/12h, presentando a las 48 horas mayor empeoramiento con desaturación. Se realiza AngioTAC que descarta TEP y se objetiva derrame pleural con infiltrados bibasales. Ante la sospecha de síndrome de diferenciación se inicia corticoterapia con mejoría posterior.

Se realiza estudio medular objetivándose:

Mielograma: Médula ósea hiperclular con población de mediano-gran tamaño hipergranular en el 80% del total. Mieloperoxidasa negativa.

Inmunofenotipo: Población mieloide (CD33+, CD13+h, MPOc+, TdT-) con diferenciación granulomonocítica (CD15+, CD64+) y stop madurativo en promielocito (CD34-, HLA DR-, CD117-) y marcador aberrante CD56+.

Biología molecular:

- PML-RARA negativo.
- NGS: Mutación FLT3_D835 positiva, JAK2 negativo.

Cariotipo: 46,XX,t(11;19)(q23;p13)

FISH: MLL positivo 92.5%. TP53 positivo 8%

Se realiza estudio retrospectivo descartándose la presencia de reordenamiento MLL en el diagnóstico de TE y FISH positivo para TP53 del 7%. Inicia tratamiento de inducción según protocolo PETHEMA LMA10 <65 años con esquema 3+7, entrando en remisión completa. Posteriormente recibe primera consolidación y se realiza Alo-TPH de sangre periférica de donante emparentando HLA-idéntico en septiembre de 2020, manteniendo respuesta.

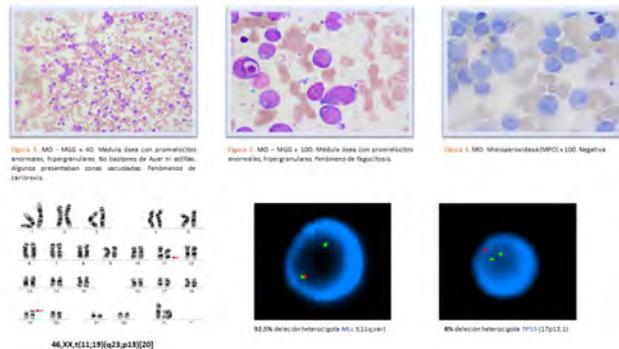


Figura 1. Citomorfología, citogenética y FISH.

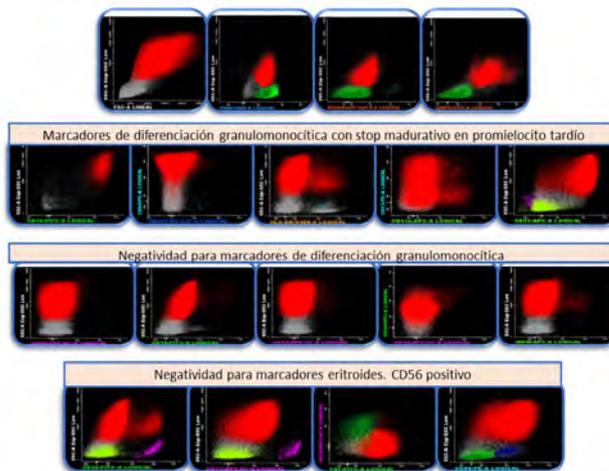


Figura 2. Inmunofenotipo.



Figura 3. Evolución clínica.

Conclusiones: El 53% de las TE presentan mutaciones no-driver. Si bien, solo el 3-5% progresará a leucemia. El reordenamiento MLL está presente en el 10% de las leucemias y se asocia a mal pronóstico. No todos los casos con fenotipo LPA, en especial con morfología variante van a ser PML-RARA positivos.

Conflictos de interés: Sin conflictos de intereses.

PO-119

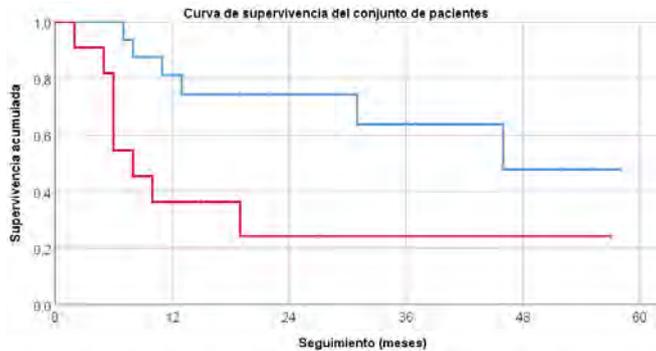
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MUTACIÓN EN NPM1: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO EN LOS ÚLTIMOS 6 AÑOS

Colmenares Gil R¹, Martínez Sánchez P¹, Sánchez Pina JM¹, Poza Santaella M¹, Álvarez Sánchez-Redondo N¹, Gil Alós D¹, Gil Manso R¹, Zamanillo Herreros I¹, Íñiguez García R¹, Hidalgo Soto M¹, López Muñoz MN¹, Vera Guerrero E¹, Rapado Martínez I¹, Ayala Díaz R¹, Martínez López J¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: La mutación NPM1 es una mutación frecuente que afecta aproximadamente al 30% de los casos de leucemia mieloide aguda (LMA) en menores de 65 años, consistiendo en una inserción de 4 pares de bases en el exón 12 de este gen. Los mecanismos por los que esta mutación interviene en el desarrollo de la leucemia no están aclarados. La presencia de la mutación NPM1 confiere buen pronóstico siguiendo los criterios de la ELN (2017), aunque este pronóstico empeora si se asocia a la mutación FLT3-ITD con alto ratio alélico.

Métodos: Se trata de un estudio retrospectivo en el que se analizaron los casos de LMA primarias de nuevo diagnóstico en nuestro centro entre 2015 y 2020 en los que se detectó la mutación de NPM1. Los datos se analizaron con SPSS (versión 25), empleando herramientas de estadística descriptiva y curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) con test de Log rank.



Curva de supervivencia del conjunto de pacientes. En azul, aquellos tratados inicialmente con tratamiento intensivo (mediana de supervivencia 46 meses), en rojo el resto (mediana de supervivencia 6 meses). La diferencia fue estadísticamente significativa (Log rank p = 0,015)

Figura 1.

Resultados: Se estudiaron 27 casos; el 55,6% eran mujeres y la media de edad fue 61,7 años. Los pacientes presentaron una mediana de 23600 leucocitos/mm³; el 3,7% presentó hipofibrinogenemia. La media de blastos por citología en médula ósea al diagnóstico fue de 60,4%; siendo el subtipo de la Fab más frecuente el M2 (37,0%). El 77,8% de los estudios genéticos fueron normales. Siguiendo los criterios de riesgo genético de ELN (2017), el 59,3% de los pacientes presentaban riesgo favorable, el 29,6% riesgo intermedio y el 11,1% riesgo adverso. El 59,3% recibió tratamiento de inducción intensivo tipo "3+7". En el conjunto de la muestra, la mediana de seguimiento fue de 15 meses, con una mediana de supervivencia de 31 meses (46 meses en tratados con quimioterapia intensiva y 8 meses en el resto de pacientes, siendo la diferencia estadísticamente significativa). El 48,7% de los pacientes fallecieron durante el seguimiento (el 22,2% por progresión, el 22,2% por infección y el 3,7% por hemorragia cerebral). Entre los pacientes tratados con quimioterapia intensiva, el 87,5% presentó respuesta completa tras la inducción (el 31,3% con EMR < 0,01%, medida por citometría de flujo, aunque desde 2018 se ha seguido en nuestro centro el algoritmo del protocolo de PETHEMA para LMA NPM1 positivo). El 50% fueron llevados a trasplante (25% autólogo y 25% alogénico); 2 de los pacientes fallecieron tras recibir trasplante alogénico, 1 falleció tras recibir trasplante autólogo y 3 fallecieron sin recibir trasplante. La mutación DNMT3A fue la más frecuente en este grupo (50%); se relacionó de forma significativa la mutación FLT3 y la mutación TET2 con un empeoramiento de la supervivencia. En este grupo, en pacientes con riesgo genético favorable no se alcanzó la mediana de supervivencia; en riesgo intermedio o adverso la supervivencia fue de 11 meses, aunque la diferencia no fue significativa.

Conclusiones: En nuestra serie se confirma que la mutación de NPM1 e asocia con mejor pronóstico; no obstante, es necesario estudiar otros factores

que influyen en pacientes con esta mutación, pero cuya enfermedad es más resistente al tratamiento o recae con más frecuencia y precocidad. Este estudio retrospectivo, a pesar de sus limitaciones, confirma que la asociación con mutaciones de FLT3 empeora el pronóstico del paciente; además, la mutación TET2 aparece como otro factor de pronóstico adverso en estos casos. La mutación DNMT3A, la más frecuente asociada a NPM1 en este estudio, no ha podido relacionarse con una alteración de la supervivencia.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	Media	dt	Clasificación FAB	
Edad	61,7	14,0	M0	1 3,7%
% blastos MO	60,4%	21,0%	M1	7 25,9%
	Mediana	ri	M2	10 37,0%
Hemoglobina (g/dL)	8,4	6,4 - 9,5	M4	2 7,4%
Leucocitos/mm ³	23600	7350 - 99325	M5	6 22,2%
Plaquetas/mm ³	72000	29000 - 135750	Sin datos	1 3,7%
Sexo		Estudio citogenético		
Mujer	15	55,6%	Normal	21 77,8%
Varón	12	44,4%	Alterado	5 18,5%
Edad		No realizado	1 3,7%	
Menos de 65 años	13	48,1%	Riesgo genético (ELN 2017)	
65 años o más	14	51,9%	Favorable	16 59,3%
Fibrinógeno		Intermedio	8 29,6%	
< 150 mg/dL	1	3,7%	Adverso	3 11,1%
> 150 mg/dL	26	96,3%	Tipo de tratamiento	
LDH		Intensivo ("3+7")	16 59,3%	
> 225 UI/L	22	81,5%	No intensivo	11 40,7%
< 225 UI/L	7	25,9%	Causa de la muerte	
Filtrado glomerular		Infección	6 22,2%	
FG > 60 ml/min	18	66,7%	Progresión de la enfermedad	6 22,2%
FG < 60 ml/min	9	33,3%	Hemorragia cerebral	1 3,7%
			Vivo	14 51,9%

Desde sexo a causa de la muerte se indican los porcentajes sobre el total de la muestra. dt: desviación típica; MO: médula ósea; ri: rango intercuartilico; LDH: lactato deshidrogenasa; FG: filtrado glomerular; FAB (French-American-British); ELN: European Leukemia Net

Tabla 2. Pacientes que recibieron tratamiento intensivo.

Reevaluación tras inducción			
Enfermedad estable	1 6,3%		
Respuesta parcial	1 6,3%		
RC (EMR > 0,1%)	3 18,8%		
RC (EMR 0,01-0,1%)	6 37,5%		
RC (EMR < 0,01%)	5 31,3%		
Trasplante			
Autólogo	4 25,0%		
Alogénico	4 25,0%		
No trasplante	8 50,0%		
Mutaciones:		Mediana sup. (meses)	p
Mutación CEBPA	2 12,5%	11	p=0,428
No mutación CEBPA	14 87,5%	n.a.	
Mutación DNMT3A	8 50,0%	46	p=0,877
No mutación DNMT3A	8 50,0%	31	
Mutación FLT3	3 18,8%	11	p=0,026
No mutación FLT3	13 81,3%	n.a.	
Mutación IDH2	5 31,3%	n.a.	p=0,059
No mutación IDH2	11 68,8%	13	
Mutación NRAS	3 18,8%	n.a.	p=0,613
No mutación NRAS	13 81,3%	46	
Mutación RUNX1	2 12,5%	13	p=0,535
No mutación RUNX1	14 87,5%	n.a.	
Mutación TET2	3 18,8%	13	p=0,033
No mutación TET2	13 81,3%	n.a.	

Se indican los porcentajes sobre el total de la muestra. En mutaciones se indica la mediana de supervivencia y su p (Log rank). RC: respuesta completa; EMR: enfermedad mínima residual; sup.: supervivencia. n.a.: no alcanzada.

PO-120

VEYXOS EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA: EXPERIENCIA DEL HOSPITAL LA PRINCESA

García-Noblejas Ana¹, Díaz-Lopez Sofia¹, Ortiz-Martín Javier¹, Figuera Angela¹

¹Hospital La Princesa

Introducción: El tratamiento curativo de la Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM) implica quimioterapia intensiva con/sin trasplante (TPH). Durante décadas, el tratamiento ha consistido en la combinación de citarabina y antraciclinas (esquema 3 + 7). Vyxeos^R es una formulación liposomal de daunorrubicina y citarabina en una combinación fija aprobada para el tratamiento de LAM con cambios relacionados con mielodisplasia o secundaria a tratamiento.

Métodos: Análisis retrospectivo unicéntrico de los pacientes con LAM tratados con Vyxeos^R en el Hospital La Princesa. El análisis estadístico fue realizado mediante SPSS vs 15.0.

Resultados:

Características: hemos tratado 7 pacientes: 100% varones, mediana de edad 65 años (rango 62-78), todos con ECOG ≤ 1, 71% secundarias, 29% cariotipo complejo o monosómico. La mediana de ciclos recibidos fue 1 (rango 1-3). Dos pacientes fueron consolidados con alo-TPH y uno recibió mantenimiento con Sorafenib por ser FLT3 positivo. Tabla 1.

Tabla 1. Características de la serie.

Edad	Tipo LAM	Ciclos	Respuesta	Consolidación	Mantenimiento	Recaida	Muerte	Causa
70	De novo con displasia	3	RC EMR+	Alo-TPH	No	Si	No	----
78	Secundaria	1	Refractario	No	No	No	Si	LAM
63	Secundaria	1	RC	No	No	Si	Si	LAM
66	Secundaria	2	RC	Alo-TPH	No	Si	Si	LAM
63	De novo con displasia	2	RC EMR+	No	Si	Si	No	----
65	Secundaria	1	RC	No	No	No	Si	MRT
62	Secundaria	1	Refractario	No	No	No	No	----

Respuesta: cinco de los 7 (71%) pacientes tratados alcanzaron RC tras el primer ciclo aunque 2 de ellos presentaban enfermedad mínima residual.

Supervivencia: con una mediana de seguimiento de los pacientes vivos de 23 meses la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 7.9 (CI95% 1.2-14.5) y la global (SG) de 8.1 meses (CI95% 1.6-14.6).

Toxicidad: en los pacientes con respuesta, la mediana de tiempo desde que se inicia el tratamiento hasta que se alcanzan los 500 neutrófilos/mm³ fue de 29 días (rango 23-41) y hasta que se alcanzan las 50.000 plaquetas/mm³ de 30 (rango 25-31). Un paciente precisó ingreso en UCI por episodio de insuficiencia cardiaca aguda que se resolvió favorablemente sin secuelas posteriores. Dos pacientes fallecieron en los primeros 60 días, uno por toxicidad en el contexto de fracaso multiorgánico durante la inducción pese a haber alcanzado RC y otro de enfermedad por quimiorrefractoriedad.

Conclusiones: En nuestra pequeña experiencia con Vyxeos^R, se observa una tasa de respuestas del 71%, no inferior a las comunicadas en los ensayo clínicos que le dieron su aprobación (66.7% en el fase 2 y 47.7% en el fase 3) (Lancet JE et al Blood 2014 y J Clin Oncol 2018). El tiempo de recuperación hasta que se alcanzan los 500 neutrófilos/mm³ y las 50.000 plaquetas/mm³ fue de 29 y 30 días respectivamente en nuestro estudio, siendo los comunicados en el fase 3 de 35 y 36 días. La mediana de SG en nuestro centro fue de 8.1 meses frente a los 9.5 reportados en el fase 3. Con todo ello podemos decir que Vyxeos^R en nuestra práctica clínica parece tener una similar eficacia y toxicidad a la previamente reportada en los ensayos clínicos aunque una mayor experiencia es necesaria.

PO-121

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA CON BROTE DE SHU ATÍPICO. UNA NUEVA EXPERIENCIA DEL ECULIZUMAB DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

Quiñones Rocés Teresa¹, Díaz Santa Joana², Santos Carbajal Nazly¹, Vila Bou Jordi¹, Sitges Arriaga Marta¹, Moret Puig Carla¹, Coll Jordá Rosa¹, Tuset Andujar Esperanza¹, Gallardo Giralte David¹

¹Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Servicio de Hematología y Hemoterapia (ICO-Girona); ²Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Servicio de Hematología Hemoterapia (ICO-Girona)

Introducción: Las leucemias agudas son patologías pocos frecuentes, con una alta mortalidad y multitud de complicaciones. También se sabe que el SHU atípico es una entidad extremadamente rara producida por una desregulación de la vía alternativa del complemento, que frecuentemente evoluciona a insuficiencia renal terminal, también de elevada mortalidad. Encontrar ambas entidades en un mismo paciente, además de suponer un caso extraordinario, implica un reto a la hora de instaurar un tratamiento, ya que no se dispone de experiencia en combinar Eculizumab con quimioterapia, y al mismo tiempo se trata de dos enfermedades que precisan de un tratamiento de urgencia.

Tabla 1.

	AUGO 2019	AGOSTO 2019	SEPTIEMBRE - DICIEMBRE 2019	ENERO - JUNIO 2020	AGOS - NOVIEMBRE 2020	ACTUALMENTE	
CLÍNICA	Hemograma normalista	Shu atípico	Bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Recidiva SHU	No clínicos	No clínicos	
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	HLA DRB1 3 y 4, DQB1 02 y 03, DQA1 01 y 02, DSA 01 y 02, DSA 03 y 04, DSA 05 y 06, DSA 07 y 08, DSA 09 y 10, DSA 11 y 12, DSA 13 y 14, DSA 15 y 16, DSA 17 y 18, DSA 19 y 20, DSA 21 y 22, DSA 23 y 24, DSA 25 y 26, DSA 27 y 28, DSA 29 y 30, DSA 31 y 32, DSA 33 y 34, DSA 35 y 36, DSA 37 y 38, DSA 39 y 40, DSA 41 y 42, DSA 43 y 44, DSA 45 y 46, DSA 47 y 48, DSA 49 y 50, DSA 51 y 52, DSA 53 y 54, DSA 55 y 56, DSA 57 y 58, DSA 59 y 60, DSA 61 y 62, DSA 63 y 64, DSA 65 y 66, DSA 67 y 68, DSA 69 y 70, DSA 71 y 72, DSA 73 y 74, DSA 75 y 76, DSA 77 y 78, DSA 79 y 80, DSA 81 y 82, DSA 83 y 84, DSA 85 y 86, DSA 87 y 88, DSA 89 y 90, DSA 91 y 92, DSA 93 y 94, DSA 95 y 96, DSA 97 y 98, DSA 99 y 100	FE 42%	Análisis hematológico y bioquímico normalista HLA DRB1 3 y 4, DQB1 02 y 03, DQA1 01 y 02, DSA 01 y 02, DSA 03 y 04, DSA 05 y 06, DSA 07 y 08, DSA 09 y 10, DSA 11 y 12, DSA 13 y 14, DSA 15 y 16, DSA 17 y 18, DSA 19 y 20, DSA 21 y 22, DSA 23 y 24, DSA 25 y 26, DSA 27 y 28, DSA 29 y 30, DSA 31 y 32, DSA 33 y 34, DSA 35 y 36, DSA 37 y 38, DSA 39 y 40, DSA 41 y 42, DSA 43 y 44, DSA 45 y 46, DSA 47 y 48, DSA 49 y 50, DSA 51 y 52, DSA 53 y 54, DSA 55 y 56, DSA 57 y 58, DSA 59 y 60, DSA 61 y 62, DSA 63 y 64, DSA 65 y 66, DSA 67 y 68, DSA 69 y 70, DSA 71 y 72, DSA 73 y 74, DSA 75 y 76, DSA 77 y 78, DSA 79 y 80, DSA 81 y 82, DSA 83 y 84, DSA 85 y 86, DSA 87 y 88, DSA 89 y 90, DSA 91 y 92, DSA 93 y 94, DSA 95 y 96, DSA 97 y 98, DSA 99 y 100	FEV1 recuperada No bacteriemia TAC normalista con abscesos pulmonares y necrosis cortical renal bilateral Bacteriemia completa (citrabina y idarubicina)	FEV1 recuperada No bacteriemia Respuesta completa (citrabina y idarubicina)	FEV1 recuperada No bacteriemia Respuesta completa (citrabina y idarubicina)	
TRATAMIENTO	Idarubicina 120mg Citarabina 2000mg ATRA 45mg Eculizumab 1200mg AMO 100mg AMO 100mg AMO 100mg	Idarubicina 120mg Citarabina 2000mg ATRA 45mg Eculizumab 1200mg AMO 100mg AMO 100mg AMO 100mg	Idarubicina 120mg Citarabina 2000mg ATRA 45mg Eculizumab 1200mg AMO 100mg AMO 100mg AMO 100mg	Idarubicina 120mg Citarabina 2000mg ATRA 45mg Eculizumab 1200mg AMO 100mg AMO 100mg AMO 100mg	Idarubicina 120mg Citarabina 2000mg ATRA 45mg Eculizumab 1200mg AMO 100mg AMO 100mg AMO 100mg	Idarubicina 120mg Citarabina 2000mg ATRA 45mg Eculizumab 1200mg AMO 100mg AMO 100mg AMO 100mg	Idarubicina 120mg Citarabina 2000mg ATRA 45mg Eculizumab 1200mg AMO 100mg AMO 100mg AMO 100mg

Métodos: Mujer de 41 años, natural de Marruecos, antecedente de diabetes gestacional. En julio de 2019 es diagnosticada de leucemia promielocítica aguda de alto riesgo (leucocitos 59 × 10⁹/L) tras estudio de trombocitopenia y diátesis hemorrágica. Inicia tratamiento de inducción según protocolo PETHEMA 2017 (idarubicina + ATRA), alcanzando remisión completa. Preciso ajuste de dosis de ATRA por miocarditis secundaria (FEV1 42%, previa normal). Recuperada la función contráctil, inicia primera consolidación (citarabina + idarubicina + ATRA), con múltiples complicaciones: bacteriemia por *S. Aureus* y polimiositis, observándose abscesos intramusculares y necrosis cortical renal en TAC, y con nueva disminución de FEV1, por lo que se traslada a UCI. Análíticamente destaca incremento de los parámetros de hemólisis, con Coombs directo negativo. En el frotis se confirma la presencia de esquistocitos, por lo que estaríamos ante una microangiopatía trombótica.

Resultados: A la espera de niveles de ADAMTS13, se inicia plasmaféresis y corticoides, suspendiendo ATRA. Nefrología indica biopsia renal que informa de microangiopatía trombótica severa, siendo finalmente los niveles de ADAMTS 13 del 93%. Se orienta como SHU atípico y se solicita estudio genético que constata delección en homocigosis de CFHR1 y CFHR2.

Conclusión: Comenzado Eculizumab, la paciente presenta buena evolución de todo el proceso, con AMO en respuesta completa. Dada la ausencia de experiencia del Eculizumab en combinación con quimioterapia, con riesgo de infecciones y de interacción farmacológica, inicialmente se prioriza tratamiento de la leucemia continuando consolidaciones según esquema de bajo riesgo (ATO+ATRA). La paciente evoluciona favorablemente, sin nuevas complicaciones y tolerando un aumento progresivo de la dosis de ATRA, por lo que se reinicia Eculizumab en la segunda consolidación. Realiza mantenimiento de alto riesgo (2 ciclos de ATO+ATRA), que finaliza en noviembre de 2020. Actualmente la paciente se encuentra asintomática, en respuesta completa citológica y molecular, con controles trimestrales, y en tratamiento con Eculizumab 1200 mg cada 14 días.

Conflictos de interés: No se declaran conflictos de interés.

PO-122

ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD DE MIDOSTAURINA EN LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE FLT3+

Sánchez Cristina¹, Rosado Belén¹, Martín María Dolores², Alonso Juan Manuel³, Sola Elena¹, Miranda Carolina¹, Salvatierra Gabriela¹, Velasco Alberto¹, Urbina Raquel¹, Llamas Pilar⁴

¹Hospital Universitario Rey Juan Carlos; ²Hospital Universitario Rey Juan Carlos/ Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; ³Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz Di; ⁴Hospital Universitario Rey Juan Carlos/Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Introducción. El gen FLT3 se encuentra frecuentemente mutado en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA), confiriéndole un peor pronóstico a la enfermedad. Esto hace que sea diana terapéutica para nuevos fármacos como la Midostaurina.

Objetivos. Evaluar la efectividad de la Midostaurina en pacientes diagnosticados de LMA con FLT3 mutado (FLT3+).

Materiales y métodos. Se ha realizado un estudio retrospectivo de cohortes con una muestra de 18 pacientes diagnosticados de Leucemia Aguda Mieloide FLT3+ desde Enero de 2018 hasta Diciembre de 2020, en los siguientes centros: Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Hospital Universitario Infanta Elena, Hospital General de Villalba y Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Las principales variables incluidas en la base de datos son la edad, sexo, cariotipo, mutaciones genéticas, leucocitosis, tratamiento con Midostaurina, trasplante y fallecimiento. Los pacientes se han dividido en dos grupos: tratamiento convencional vs tratamiento convencional más Midostaurina.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.

VARIABLES	Total n (%)	Tto no n (%)	Tto si n (%)	P
Hombres	9 (50)	4 (44,4)	5 (55,6)	1
Cariotipo normal	14 (77,8)	9 (100)	5 (55,6)	0,082
Alt. Citogenéticas				
- No	5 (27,8)	3 (33,3)	2 (22,2)	0,549
- NPM1+	12 (66,7)	6 (66,7)	6 (66,7)	0,452
- DNMT3A	1 (5,6)	0 (0)	1 (11,1)	0,390
ECOG				
- 0	5 (31,3)	1 (11,1)	4 (57,1)	0,318
- 1	5 (31,3)	3 (33,3)	2 (28,6)	
- 2	2 (12,5)	2 (22,2)	0 (0)	
- 3	4 (25)	3 (33,3)	1 (14,3)	
FAB/OMS				
- M0	2 (11,1)	0 (0)	2 (22,2)	0,852
- M1	1 (5,6)	0 (0)	1 (11,1)	
- M2	3 (16,7)	2 (22,2)	1 (11,1)	
- M4	3 (16,7)	2 (22,2)	1 (11,1)	
- M5	5 (27,8)	2 (22,2)	3 (33,3)	
- M2-M5a	1 (5,6)	1 (11,1)	0 (0)	
- Rasgos displásicos	2 (11,1)	1 (11,1)	1 (11,1)	
Leucocitosis	13 (72,2)	6 (66,7)	7 (77,8)	1
Cifra plaquetas				
- <50 000	5 (27,8)	2 (22,2)	3 (33,3)	1
- 50 000-100 000	7 (38,9)	4 (44,4)	3 (33,3)	
- >100 000	5 (27,8)	2 (22,2)	3 (33,3)	
Alt. Coagulación	10 (58,8)	4 (50)	6 (66,7)	0,637
R. Completa tras 1er ciclo	14 (77,8)	6 (66,7)	8 (88,9)	0,576
Trasplante	9 (50)	3 (33,3)	6 (66,7)	0,347
Fallecidos	12 (66,7)	8 (88,9)	4 (44,4)	0,131
Enf. Extramedular	3 (16,7)	0 (0)	3 (33,3)	0,206
Complicaciones:				
- Hemorragia cerebral				
- Rash	1 (5,6)	0 (0)	1 (11,1)	1
- Sepsis	3 (16,7)	1 (11,1)	2 (22,2)	1
- IR x ciclosp	5 (27,8)	2 (22,2)	3 (33,3)	1
- TEP	1 (5,6)	0 (0)	1 (11,1)	1
- Bacteriemia	1 (5,6)	0 (0)	1 (11,1)	1
- Neut febril	1 (5,6)	0 (0)	1 (11,1)	1
	6 (33,3)	4 (44,4)	2 (22,2)	0,620
VARIABLES	Diferencia medias (IC 95%)	Tto no X (DE)	Tto si X (DE)	P
Edad	12,8 (-2,7; 28,5)	65,4 (14,6)	52,5 (16,6)	0,100
Porcentaje blastos	-19,1 (-46,2; 7,9)	55,1 (23,8)	74,2 (24,6)	0,150
SV tras tratamiento	11,3 (-11,2; 33,9)	26,7 (30,1)	15,4 (10,8)	0,304

Resultados. El 50% de los pacientes fueron hombres, de los cuales un 55,5% recibió tratamiento con Midostaurina. Fallecieron un 66,7% (n=12), siendo la mortalidad menor en el grupo de tratamiento, 88,9% vs 44,4% (p=0,131) que, si bien no es estadísticamente significativa por el tamaño muestral, es clínicamente relevante. Al estratificar por diferentes factores de riesgo se mantiene esta menor mortalidad: los pacientes con leucocitosis fallecen el 33,3% (p=0,070); con plaquetopenia el 33,3% (p=0,4), con alteración en el cariotipo el 20% (p=0,095) y con alteraciones en la coagulación el 33,3% (p=0,07). Los pacientes que fallecieron tenían una media de edad de 64 (DE:13) años, no existiendo diferencias en cuanto al tratamiento. La respuesta completa tras el primer ciclo se da en el 77,8% y el 72,2% presentaron alteraciones genéticas (92,3% NPM1+). La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 9 y 15 meses (con vs sin tratamiento).

Conclusión. A pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas debido al pequeño tamaño muestral, se ha visto una

menor mortalidad clínicamente relevante en los pacientes tratados con Midostaurina; aún en presencia de factores de mal pronóstico como las alteraciones citogenéticas, leucocitosis u otras alteraciones de coagulación, resultados que van en concordancia con los estudios publicados.

Tabla 2. Análisis estratificado según factores de mal pronóstico.

Variables	Exitus no n (%)	Exitus si n (%)	RR (IC 95%)	p
Tto con Midostaurina	4 (33)	5 (83)	0,5 (0,23-1,07)	0,131
Cariotipo				
- Normal	3 (75)	2 (20)		0,095
- Anormal	2 (100)	2 (100)		
Leucocitosis				
- Si	4 (100)	3 (33,3)	0,4(0,18-1)	0,07
- No	1 (100)	1 (33,3)	0,5(0,12-1,9)	1
Plaquetas				
- <50.000	2 (100)	1 (33,3)	0,3 (0,06-1,6)	0,4
- 50.000-100.000	1 (100)	2 (33,3)	0,6 (0,3-1,4)	0,42
- >100.000	2 (100)	1 (33,3)	0,3 (0,06-1,6)	0,4
Alt coagulación				
- Si	4 (100)	2 (33,3)	0,3 (0,1-1)	0,07
- No	1 (100)	2 (33,3)	0,6 (0,3-1,4)	0,4

PO-123

ANGIOMA DE CÉLULAS LITORALES EN PACIENTE CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Cano Alburquerque P¹, Cervera Calvo M¹, Casanova Galán E¹, Aguilar Balta LA¹, Arnaldos López A¹, Martín Batista S¹, Restrepo J¹, Vicent Castelló A¹, Rovira Solé J¹, Do Nascimento J¹, Vallansot RO¹, Talam Forcadell C¹, Aguinaco Culebras MR¹, Araguás Arasanz C¹, Nebot Muro L¹, Goyda L¹, Sarrá Escarré J¹, Escoda Teigell L¹

¹Hospital Universitario Juan XXIII, Tarragona

Introducción: El angioma de células litorales es un tumor vascular benigno y poco frecuente, del que apenas encontramos 150 casos en la literatura¹. La mayoría de casos se detectan de forma incidental, aunque puede manifestarse con esplenomegalia e hiperesplenismo. Pese a que es una neoplasia benigna, se recomienda el seguimiento de estos pacientes, ya que se ha descrito asociación en un tercio de los casos con neoplasias malignas o enfermedades autoinmunes, que pueden aparecer previamente o posterior al diagnóstico del angioma².

Métodos: Descripción de un caso.

Resultados: Varón de 54 años con leucemia mieloide aguda con NPM1 y FLT3 wt, con reordenamiento CFBF-MYH11 (inversión del cromosoma 16) diagnosticado a raíz de estudio por esplenomegalia.

Alcanza respuesta completa tras la segunda consolidación con citarabina a altas dosis según el protocolo de la CETLAM para menores de 70 años. Sin embargo, presenta progresión de la enfermedad tras la tercera consolidación, iniciando tratamiento de rescate con el esquema IDA-FLAG. En todo momento presenta una esplenomegalia estable de 19 cm, con lesiones nodulares hipodensas (la mayor de 12 cm), que en el PET-TC muestra captación heterogénea del radiofármaco, con un área de mayor metabolismo en el polo superior (Figura 1). Esto condiciona un alto requerimiento transfusional por hiperesplenismo con una trombopenia grave, que precisa de la transfusión de 175 pool de plaquetas en 13 meses (media de 1 pool de plaquetas cada 2,25 días). Se realiza una esplenectomía programada cuyo estudio histopatológico informa de lesiones vasculares anastomosadas entre sí, recubiertas por células que expresan CD31, factor VIII, ERG y CD34 y que también son positivas para marcadores histiocitarios CD68, CD163 y CD4 (Figuras 2-5), lo que sugiere el diagnóstico de angioma de células litorales. Tras la esplenectomía se observa una mejoría progresiva en las cifras de plaquetas hasta normalizarse, sin haber requerido soporte transfusional hasta el momento (2 meses post-esplenectomía al envío de esta comunicación).

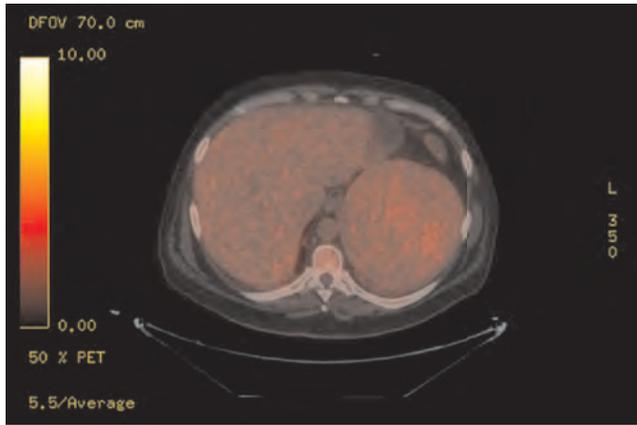
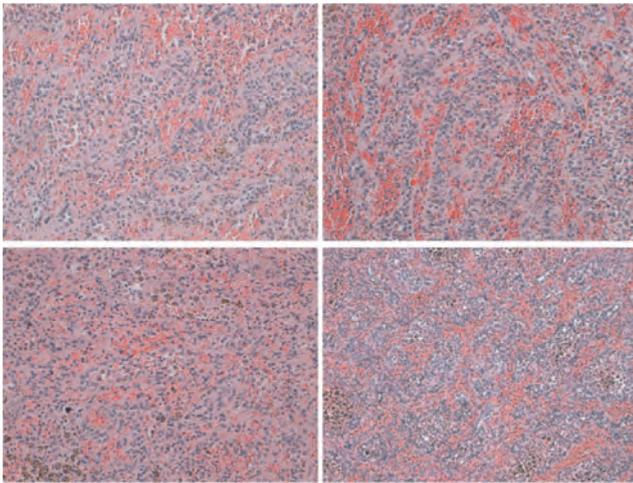


Figura 1. PET-TC.



Figuras 2-5. Imágenes al microscopio de la pieza quirúrgica de esplenectomía.

Conclusiones: El angioma de células litorales es una neoplasia benigna e infrecuente que debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de las lesiones del bazo. Aunque la mayoría se diagnostican de forma incidental, los pacientes pueden presentar hiperesplenismo con alto requerimiento plaquetar, como en el caso expuesto. Con este caso se hace patente la asociación del angioma de células litorales con la patología neoplásica.

Conflictos de interés: Los autores declaran la ausencia de conflictos de interés.

Bibliografía

- Ramael M, Schoeters P, De Pooter K, Van Sonhoven F, Van Steelandt H, Swaegers J et al. Multi-Focal Splenic Tumour in a Belgian Patient and a Brief Review of the Literature on Littoral Cell Angioma. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020; 7 (11): 001863.
- eckova K, Michal M, Hadravsky L, Suster S, Damjanov I, Miesbauerova M, et al. Littoral cell angioma of the spleen: a study of 25 cases with confirmation of frequent association with visceral malignancies. *Histopathology.* 2016; 69 (5): 762-74.

PO-124

EXPERIENCIA CLÍNICA LEUCEMIAS AGUDAS MIELOBLÁSTICAS EN ADULTOS 2017-2020 HOSPITAL DE JEREZ

Jiménez Guerrero Patricia¹, Salamanca Cuenca Araceli¹, Escamilla Gómez Virginia²

¹Hospital Universitario de Jerez de la Frontera; ²Hospital Universitario Virgen del Rocío

Introducción: La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es la más común en los adultos. Es una enfermedad heterogénea, biológicamente

compleja cuya incidencia incrementa con la edad. Las alteraciones genéticas y moleculares tienen un elevado impacto pronóstico

Métodos: Estudio observacional retrospectivo. Período: enero 2017a diciembre de 2020. Se incluyeron todos los pacientes > 18 años diagnosticados de LMA no promielocítica en el Hospital de Jerez Se analizaron variables demográficas, clasificación WHO 2016, estratificación de riesgo según ELN 2017, tratamiento y evolución clínica. Análisis estadístico descriptivo, mostrando variables cualitativas como proporciones y cuantitativas como mediana y rango (SPSS).

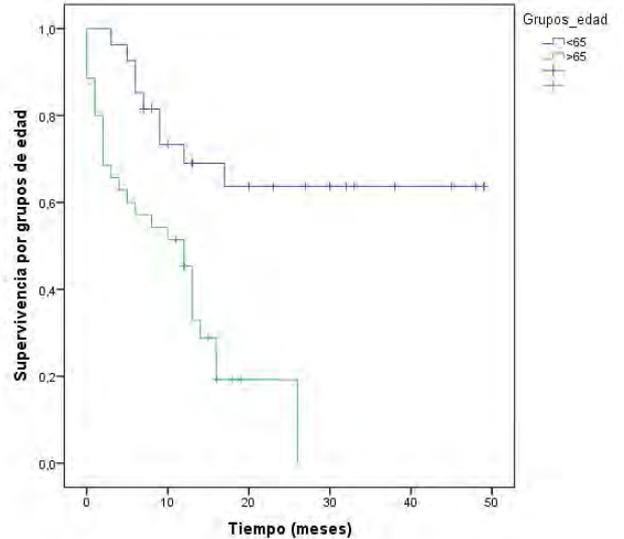


Figura 1. Supervivencia global en función grupo de edad.

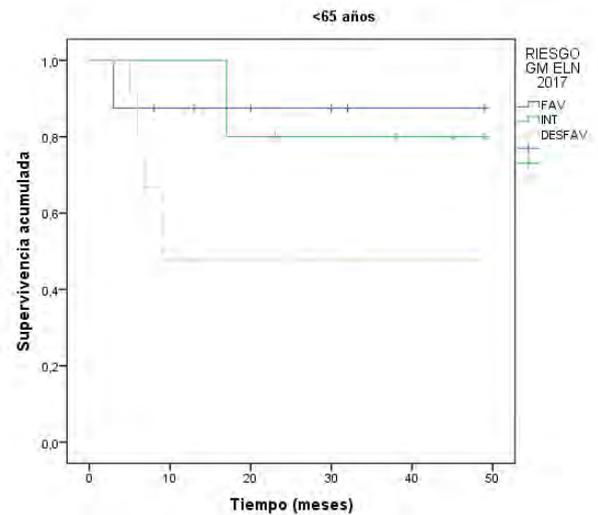


Figura 2. Supervivencia global grupos < 65 años estratificado por categoría de riesgo eln 2017.

Resultado: Se diagnosticaron 63 casos de LAM no promielocítica en adultos. La edad mediana fue 69 (30-96 años), 24 (38%) menores de 65. Eran mujeres 30 (47%). El 28,57% (18/63) cumplió criterios de LMA con cambios relacionados con mielodisplasia y el 8% (5/63) neoplasia mieloide relacionada con la terapéutica (OMS 2016). Categoría de riesgo citogenético según ELN 2017: favorable (25,8% 16/63), intermedio 23,8% (15/63), adverso (44,4% 28/63), en 4 no se realizó estudio citogenético. En el subgrupo ≥ 65 años la frecuencia de riesgo adverso fue similar a los < 65: 46% (18/39) vs 41% (10/24) siendo inferior el favorable (18% vs 37,5%). El 13% de la serie global presentaba cariotipo complejo. El 22% portaba la mutación RUNX1 y el 8% la ASXL1. En el subgrupo de pacientes ≤65 años 96% (23/24) recibieron quimioterapia intensiva (4 enfermedad refractaria primaria, todos riesgo desfavorable) La tasa de recaída fue del 37,5%. El 75% recibió trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH): 1 autólogo, 17 alógeno, 1 ambos. Del

grupo ≥65 años: 10 se trataron con quimioterapia intensiva, 4 protocolo FLUGA, 1 dasatinib (debut crisis blástica LMC), 15 azacitidina (1 asociado a sorafenib), 1 ensayo clínico, 8 soporte. El 19% (6/31) refractarios a primera línea (5 desfavorables). Recibieron TPH 6 (1 autólogo). La supervivencia global (SG) de la serie fue del 56%. La mediana de supervivencia para el grupo de ≥65 años fue de 12 meses mientras que no se ha alcanzado en < 65 años (test Log Rank p=0,00). Realizando análisis estratificado por riesgo citogenético en < 65 años la SG es superior en grupo favorable a intermedio (mediana no alcanza) vs desfavorable (9 meses) aunque sin alcanzar significación estadística (p 0,06). La SG a 1 año en los que recibieron un trasplante alogénico fue del 77,4% (IC 69,3-85,5)

Conclusiones: En nuestra experiencia, al igual que en la literatura los pacientes de mayor edad y de categoría de riesgo adversos son los que presentan una menor supervivencia.

PO-125

HEMORRAGIA O TROMBOSIS EN LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA? EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Bonete Román Mónica Clara¹, Manzanares Pérez Marina¹, Muñoz García M^aCarmen¹, Martínez Chinchilla Carlos¹, Jiménez Morales Sara¹, Rodríguez Fernández Alicia¹

¹Hospital Universitario Virgen Macarena

Introducción: La Leucemia Promielocítica (LPA) es un subtipo de leucemia que se caracteriza por la presencia de promielocitos anormales hiper o hipogranulares y la presencia de la translocación recíproca de la porción del receptor alfa del ácido retinoico en el cromosoma 17, con una porción variable de otro gen, en el 95% de los casos el gen PML del cromosoma 15. No sólo es diferente morfológica y molecularmente, desde el punto de vista clínico, es distinta a otros subtipos de leucemia mieloide aguda y cuenta con unas complicaciones hemorrágicas que constituyen el mayor reto en su abordaje, siendo la mayor causa de muerte precoz. El inicio de tratamiento ante la sospecha mejora la supervivencia, sin embargo las complicaciones trombóticas, que cobran menos importancia, son cada vez más frecuentes. El conocimiento fisiopatológico de esta coagulopatía y la consecuente terapia con los nuevos agentes ácido transretinoico (ATRA) y trióxido de arsénico (ATO) ha logrado mejorar la mortalidad inicial debido a esta complicación hematológica pero ha incrementado otros efectos secundarios.

Objetivo: Analizar los datos epidemiológicos, características clínicobiológicas e incidencia de coagulopatía en los casos de LPA diagnosticados en nuestro centro. Evaluar correlación entre tratamiento quimioterápico y las manifestaciones hemostáticas de los pacientes afectados.

Material Y Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo en el que se evalúan los casos de LPA diagnosticados en el Hospital Universitario Virgen Macarena (HUVVM) en los últimos 5 años (2015-2020). Las características clínicobiológicas se adjuntan en la Tabla 1.

Resultados: Se analizaron un total de 9 pacientes cuya mediana de edad fue 43 años [24-88], siendo un 60% (5) mujeres. En todos ellos la morfología de LPA era típica, 2 alto riesgo, 4 riesgo intermedio y 3 bajo riesgo. Las manifestaciones hemorrágicas mucocutáneas fueron las más frecuentes. Sólo un caso presentó alteración de los tiempos de coagulación pero sin expresión clínica. Cinco pacientes presentaron hipofibrinogenemia leve-moderada al diagnóstico. La mayoría de ellos fueron tratados con esquema de inducción Idarubicina (IDA) y Ácido Transretinoico (ATRA). El 40% presentaron manifestaciones mucocutáneas tardías (8-12 días postratamiento). Dos de los tres diagnósticos de bajo riesgo recibieron terapia según protocolo PETHEMA LPA 2017 ATRA/ATO e iniciaron ATRA ante la sospecha. Estos dos desarrollaron síndrome de ATRA y trombosis pulmonar subsegmentaria.

Conclusiones: Al igual que lo descrito en la literatura, los sangrados mucocutáneos fueron la forma más frecuente de presentación clínica. Por el contrario, la incidencia de LPA en nuestro centro parece mayor a lo descrito. En nuestra serie no hubo complicaciones hemorrágicas graves independientemente de la cifra de plaquetas o hipofibrinogenemia, lo que podría deberse a un diagnóstico y manejo precoz en la era del ATRA. Destacar la presencia de manifestaciones hemorrágicas, pasada la semana de tratamiento, en relación al posible fenómeno de Netosis inducido por el ATRA y descrito por algunos expertos. La presencia de TEP podría estar relacionado con la asociación del ATO al ATRA aun-

que resulta difícil establecer una relación causal. La variabilidad en la forma de presentación de las hemorragias menores y la escasa relación con los valores de plaquetas, descenso del fibrinógeno o riesgo de la hemopatía, apoyan una vez más la compleja fisiopatología de la coagulopatía que acompaña a esta enfermedad.

Tabla 1.

MOTIVO CONSULTA	Edad	Riesgo	Tratamiento	PL/mm3	EBC	Fib/mg/d	D-D ng/ml	manifestaciones hemorrágicas	ETL	OTRAS
ANEMIA TROMBOPENIA PURPURA	47	AR	AIDA (IDA+ATRA)	7.000	N	203	NE	NO	NO	+23 SD ATRA
PANCIPTOPENIA GINGIVORRAGIAS	24	RI	AIDA (IDA+ATRA)	30.000	NE	NE	NE	+8 GINGIVORRAGIAS (PL 51.000)	NO	+11 MUCOSITIS IV
HEMATOMA ABDOMINAL	54	RI	AIDA (IDA+ATRA)	24.000	N	72	NE	NO	NO	
HEMATOMAS EPISTAXIS	38	RI	AIDA (IDA+ATRA)	34.000	N	124,10	7734	NO	NO	BACTERIEMIA SA MUCOSITIS III-IV
HEMATOMAS	84	RI	ATRA	20.000	N	215	NE	NO	IAM +5	+20 SD ATRA CARDIOTOXICIDAD
ANEMIA CEFALEAS	28	BR	AIDA (IDA+ATRA)	40.000	N	80	NE	+2	NO	BACTERIEMIA SA
PANCIPTOPENIA METORRAGIAS GINGIVORRAGIAS	43	AR	AIDA (IDA/ATRA)	25.000	N	104	NE	+12 EPISTAXIS (PL 30.000)	NO	MUCOSITIS III-IV
BICITOPENIA LEVE CEFALEAS	40	BR	ATRA/ATO	108.000	INR 1,56	83	41368	+12 EPISTAXIS (PLA 20.000)	TEP LID	+12 SD ATRA
PANCIPTOPENIA HEMATURIA	62	BR	ATRA/ATO	20.000	N	157	18336	+9 GINGIVORRAGIA (PL 30.000)	TEP LID	+24 SD ATRA

N: Normal. NE: No extraído. AR=Alto Riesgo. RI=Riesgo intermedio. BR=Bajo Riesgo

PO-126

ANÁLISIS DE LA EFICACIA DEL USO DE AZACITIDINA-VENETOCLAX EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) EN RECAÍDA/REFRACTARIOS: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Verdugo Cabeza De Vaca M^a Victoria¹, Olivencia Plaza Virginia¹, Garrido Prados Clara¹, Salamanca Cuenca Araceli¹

¹Hospital De Jerez De La Frontera

Introducción: La introducción de nuevas terapias dirigidas como Venetoclax, un inhibidor potente y selectivo de la proteína antiapoptótica BCL-2, aprobado inicialmente para el tratamiento de pacientes con LLC o Linfoma linfocítico de células pequeñas. Recientemente se ha aprobado su uso en combinación con agentes hipometilantes para pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) de novo ≥ de 75 años o con comorbilidades que impiden el uso de quimioterapia intensiva o como terapia puente previo a Trasplante Alogénico (TPH) en pacientes recaídos/refractarios, en los que la terapia intensiva puede estar contraindicada, con resultados esperanzadores.

Objetivo: Analizar las características clínico-biológicas, respuesta y efectos adversos en pacientes tratados con Azacitidina-Venetoclax en nuestro centro.

Material y método: Estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes que han recibido Azacitidina y bajas dosis de Venetoclax en nuestro centro (2019-2021). Se recogieron las características epidemiológicas, enfermedad de base, riesgo de SLT, líneas previas de tratamiento, respuesta a los tratamiento previos y alteraciones analíticas previas, presencia o no de SLT clínico y analítico así como otros efectos adversos al tratamiento y respuesta al mismo.

Resultado: Un total de 5 pacientes recibieron Azacitidina 75 mg/m² IV (7 días) y bajas dosis de Venetoclax (200 mg si Fluconazol como profilaxis vs 100 mg si reciben Voriconazol, todos previa escalada de 3 días: 50-100-200). El 60% (3) varones y el resto mujeres, con edades entre los 37 y 67 años. En nuestra serie 4 de los pacientes estaban diagnosticado de LAM y 1 de SMD con EB tipo II. 4 pacientes lo recibieron como tratamiento de rescate post-TPH (3 LMA y 1 SMD AREB II) previo a 2º ALOTPH y 1 LAM tras recaída a tratamiento de inducción previo TPH. Todos los pacientes pertenecía a Riesgo Adverso, según la ELN 2017. Recibieron el tratamiento ingresados pese a considerarse bajo riesgo de desarrollo de SLT y no lo presentaron. El 60% (3) recibieron profilaxis con fluconazol, desarrollando sospecha de Aspergilosis pulmonar 2 pacientes, confirmándose en 1. El resto (2) recibieron Voriconazol con reajuste de la dosis de Venetoclax, sin datos de IFIs. La mediana de ciclos fueron 2 (1-4). El 40% (2) alcanzaron RC o RP, 1 fallecimiento por complicaciones infecciosas durante el 1er ciclo y un 40% (2) progresaron, estos pacientes presentaban cariotipo complejo monosómico, además de alteraciones moleculares de mal pronóstico.

Conclusiones: En nuestra experiencia, el esquema de administración de AZA-venetoclax fue bien tolerado, sin reportar datos de SLT. Las res-

puestas obtenidas coinciden con los estudios publicados por lo cual es una buena opción terapéutica, sobre todo en pacientes en recaída precoz post-TPH, ya que ofrece buenas respuestas aportando menor toxicidad, siendo estrategia útil como terapia puente previo a un 2º TPH. Destacar que los 2 pacientes que progresaron tenían alta carga tumoral previa y cariotipos complejos monosómicos.

Tabla 1.

	CITOGENETICA	BIOLOGIA MOLECULAR	TPH PREVIO	Nº CICLOS	RESPUESTA
1	NORMAL	MUT RUNX1	NO	3	RC
2	MONOSOMICO	MUT RUNX1	SI	1	PROGRESION
3	DEL 5Q		SI	2	RP
4	TRISOMIA CR:8	MUT RUNX1	SI	1	NO EVALUABLE
5	MONOSOMICO		SI	4	PROGRESION

PO-127

SEGUIMIENTO DOMICILIARIO DE LA ESCALADA DE DOSIS Y FASES TEMPRANAS DEL TRATAMIENTO CON VENETOCLAX E HIPOMETILANTES EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Martínez-Roca Alexandra¹, Jiménez-Vicente Carlos¹, Bataller Alex², Gallego Cristina¹, Ballestar Nuria¹, Carreras María¹, Guijarro Francisca³, Esteban Daniel¹, Gómez-Hernando Marta¹, Castillo-Girón Carlos Miguel¹, Alvarez-Larrán Alberto¹, Castaño-Diez Sandra¹, Rodríguez-Lobato Luis Gerardo², Díaz-Beyá Marina¹, Esteve Jordi², Fernández-Avilés Francesc²

¹Departamento de Hematología, Hospital Clínic Barcelona; ²Departamento de Hematología, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS; ³Departamento de Hematopatología, Hospital Clínic Barcelona

Introducción: La combinación de venetoclax (Ven) con agentes hipometilantes (AHM) ha mostrado resultados prometedores en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) *de novo*, en recaída o refractarios, no candidatos a quimioterapia intensiva. Dada nuestra experiencia en el manejo de procedimientos de alta complejidad en domicilio, iniciamos en febrero del 2020 un programa de escalada de dosis y seguimiento de pacientes en tratamiento con Ven + AHM (VenAHM). Presentamos así, nuestra experiencia en la escalada de dosis y manejo de eventos adversos (EAs) durante los primeros 2 ciclos de tratamiento con VenAHM en el ámbito domiciliario.

Métodos: Dada la asociación del VEN al síndrome de lisis tumoral (SLT), es necesario realizar una dosificación escalonada al iniciar el tratamiento, la cual en la mayoría de casos se realiza hospitalizada. Nuestro modelo domiciliario inicia con una visita médica y de enfermería, donde se evalúa la historia clínica y el riesgo de SLT. Se realiza así mismo, una extensa educación al paciente como a su cuidador. En todos los pacientes se emplea un catéter de inserción periférica (PICC), por este se administra sueroterapia intravenosa a través una bomba portátil 24hrs previas al inicio de VenAHM y hasta 24hrs tras alcanzar la dosis máxima de Ven. Esta hidratación se asocia a agentes uricosuricos, y se insiste a los pacientes en mantener la ingesta hídrica. El equipo de enfermería realiza visitas diarias durante el periodo de escalada, donde se administra el AHM, se monitorean signos vitales, se extraen analíticas, y se comprueba la adherencia al tratamiento. Los pacientes inician el Ven en dosis progresivas de 100 mg en el día 1, 200 mg en el día 2 y 400 mg en el día 3 del ciclo, se indica tomar el Ven después de la cena y solo cuando nuestra unidad se lo informa (Figura 1). Se realiza ajuste de dosis en pacientes que reciben inhibidores de CYP3A4. Los pacientes son vigilados durante el ciclo por el equipo domiciliario. La transfusión de plaquetas se realiza en domicilio, y de hematíes en el hospital.

Tabla 1. Eventos adversos (EAs) durante los primeros 2 ciclos de VenAHM.

Eventos adversos	Total (N =51)	Tratamiento ingresado (n=29)	Tratamiento domiciliario (n=22)	P
Cualquier EAs, no. (%)	50 (98)	29 (100)	21 (95.5)	NS
Neutropenia, no. (%)	48 (94.1)	29 (100)	19 (86.3)	NS
Grado 3	5 (9.8)	5 (17.2)	0 (0)	
Grado 4	43 (84.3)	24 (82.8)	19 (86.3)	
Trombocitopenia, no. (%)	45 (88.2)	25 (86.2)	20 (90.9)	NS
Grado 2	4 (7.8)	1 (3.4)	3 (13.6)	
Grado 3	3 (5.9)	0 (0)	3 (13.6)	
Grado 4	38 (74.5)	24 (82.8)	14 (63.6)	
Anemia, no. (%)	45 (88.2)	27 (93.1)	19 (86.4)	NS
Grado 2	22 (43.1)	14 (48.3)	9 (40.9)	
Grado 3	21 (41.1)	12 (41.4)	9 (40.9)	
Grado 4	2 (3.9)	1 (3.4)	1 (4.5)	
Fiebre, no. (%)	27 (52.9)	19 (65.5)	8 (36.4)	0.074
Fiebre en neutropenia	13 (25.5)	9 (31)	4 (18.2)	NS
Infección bacteriana	12 (23.5)	9 (31)	3 (13.6)	NS
Infección viral	5 (9.8)	3 (10.3)	2 (9.1)	
Infección fúngica	4 (7.8)	3 (10.3)	1 (4.5)	NS
Infección por SARS-Cov-2	2 (3.9)	0 (0)	2 (9.1)	
Sepsis, no. (%)	3 (5.9)	2 (6.9)	1 (4.5)	NS
Sangrado agudo, no. (%)	3 (5.9)	2 (6.9)	1 (4.5)	NS
Trombosis venosa profunda, no. (%)	2 (3.9)	2 (6.9)	0 (0)	NS
Readmisiones hospitalarias, mediana. (rango)	0 (0-4)	1 (0-4)	0 (0-1)	NS
Readmisiones hospitalarias tras la escalada de dosis. (%)	25 (49)	19 (71.4)	4 (21.7)	0.001
Días de hospitalización tras la escalada de dosis, mediana. (rango)	0 (0-63)	8 (0-63)	0 (0-14)	0.23

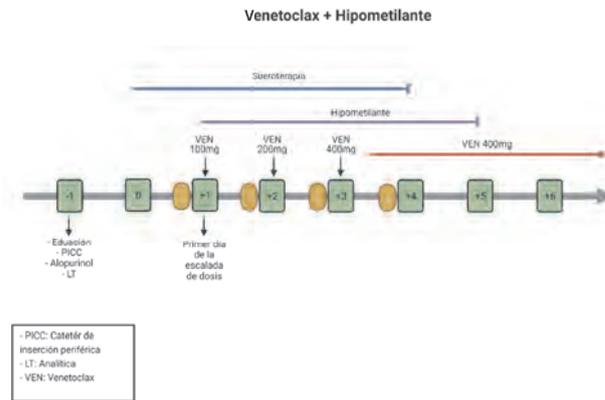


Figura 1.

Resultados: Previo al inicio del programa 29 pacientes realizaron la escalada de dosis de forma ingresada. Entre febrero del 2020 y enero del 2021, 22 LAM (40 ciclos) recibieron VenHMA en el domicilio. Catorce pacientes eran hombres (63.6%), con una edad media de 73 (23-83) años. Previo al inicio de la terapia, la mediana del porcentaje de blastos era de 28% (0-71), siendo la mediana de neutrófilos, hemoglobina y plaquetas 0.6 x/L (0 -7,1), 10 g/dl (7.1-13.9), y 53 x/L (7-168), respectivamente. Los EAs más frecuentes fueron la neutropenia, trombocitopenia y anemia. Los episodios de fiebre fueron menores (19/29 vs 8/22, p=0.074), así como las readmisiones hospitalarias (19/29 vs 4/22, p=0.001) en la cohorte domiciliaria. Ningún paciente presentó SLT analítico o clínico en ambos grupos. Los EAs más frecuentes están descritos en la Tabla 1. La mediana de días de tratamiento en domicilio fue de 49 (19-187) días. La principal razón para suspender el tratamiento fue la refractariedad en 5 (22,7%) pacientes, y dos (9%) pacientes presentaron infección por SARS-CoV-2 a inicios de marzo 2020 falleciendo debido a esta complicación.

Conclusiones: El manejo domiciliario de la escalada de dosis y fase inicial del VenAHM es seguro y reproducible, reduciendo los episodios de neutropenia febril, así como el número de readmisiones hospitalarias, optimizando así, los recursos sanitarios, y probablemente mejorando el bienestar de los pacientes y sus cuidadores.

PO-128

VENETOCLAX EN COMBINACIÓN COMO TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN PACIENTES EN RECAÍDA O REFRACTARIOS

Villarreal Hernández Jasson¹, Condom Esteve María¹, Pomares Marín Helena¹, Vives Polo Susana², Coll Jorda Rosa³, Cervera Calvo Marta⁴, Maluquer Artigal Clara¹, Ibarra Fernández Gladys², Torrent Albert², Galiano Barajas Mercedes¹, Sureda Balari Anna¹, Arnan Sangerman Montserrat¹

¹Servei d'Hematologia, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.; ²Servei d'Hematologia, Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, España.; ³Servei d'Hematologia, Institut Català d'Oncologia, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), Universitat de Girona, Girona, España.; ⁴Servei d'Hematologia, Institut Català d'Oncologia, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, España

Introducción: Venetoclax es un inhibidor de BCL2 que en combinación con azacitidina ha demostrado en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) no tributarios a tratamiento con quimioterapia intensiva prolongar significativamente la supervivencia global y lograr mejores tasas de respuesta que azacitidina en monoterapia (*Di Nardo et al. N Engl J Med 2020; 383:617-629*). La combinación de venetoclax con tratamiento hipometilante o dosis bajas de citarabina es ampliamente utilizada, fuera de indicación, como alternativa terapéutica en pacientes con LMA recaídos o refractarios (R/R). En nuestro estudio presentamos la experiencia del Institut Català d'Oncologia (ICO) de los pacientes con LAM R/R tratados con venetoclax en combinación con hipometilantes o citarabina a dosis bajas.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico que incluye a 26 pacientes de 4 hospitales pertenecientes al ICO desde mayo del 2019 hasta abril del 2021 con LMA R/R que recibieron tratamiento de rescate con venetoclax en combinación con hipometilantes o bajas dosis de citarabina.

Tabla 1.

	Nº	%
Edad, mediana	66	
Diagnóstico		
LMA con cambios relacionados con displasia	13	50
LMA con mutación bialélica en CEBPA	1	4
LMA con mutación NPM1 y FLT3 TKD	1	4
LAM con mutación NPM1 y FLT3 ITD en ratio baja	1	4
LAM NOS	6	23
Trasplante alogénico previo	5	19
Línea correspondiente a Venetoclax en combinación		
Segunda línea	17	65
Tercera línea y posteriores	9	35
Mejor respuesta al tratamiento		
Remisión Completa	12	46
Remisión Parcial	2	8
Enfermedad Estable	1	4
Progresión de la enfermedad	5	19
No valorable	6	23
Causas de discontinuación		
Exitus	6	23
Progresión	8	31
Consolidación con trasplante alogénico	4	15

Resultados: Las características clínicas de los 26 pacientes se resumen en la tabla. La mediana de edad fue de 66 años (rango de 44-77 años). Siete pacientes presentaban cariotipo complejo o monosómico

(26%) y 5 deleción del cromosoma 17 (19%). Catorce pacientes se clasificaron según la clasificación de la ELN 2017 en riesgo adverso (54%), 7 en el subgrupo de riesgo intermedio (29%) y 5 en el subgrupo de riesgo favorable (19%). Diecisiete pacientes recibieron venetoclax en combinación con azacitidina (65%), 6 con decitabina (23%) y 3 con dosis bajas de citarabina (12%). La mediana de ciclos recibidos fue de 4 (rango de 1-22 ciclos). La tasa de respuesta global (ORR) fue del 54%, de los cuales 12 (46%) pacientes alcanzaron una respuesta completa y 2 (8%) pacientes una respuesta parcial. Entre los respondedores, la respuesta se produjo en los 2 primeros ciclos de tratamiento en el 92% de los pacientes. La combinación con venetoclax se utilizó como puente al trasplante alogénico en 4 pacientes. La mortalidad precoz a los 30 días del inicio del tratamiento fue del 3.8% (2 pacientes por eventos hemorrágicos y 1 paciente por progresión de la enfermedad en SNC) y precisaron ajuste de dosis por citopenias 12 (46%) de los pacientes.

Conclusiones: El tratamiento de rescate con venetoclax en combinación es una opción terapéutica adicional en los pacientes con LMA R/R, con una rápida respuesta tras 1-2 ciclos, que permite identificar precozmente aquellos que puedan beneficiarse del mismo, y con un perfil de toxicidad aceptable.

Conflictos de interés: Declaro que no tengo conflictos de interés.

PO-129

GILTERITINIB EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (LMA) CON MUTACIONES EN FLT3 RECAÍDA O REFRACTARIA (R/R): ESTUDIO RETROSPECTIVO DE EFICACIA Y SEGURIDAD

Quintela D¹, Morgades M¹, Cervera M², Díaz-Beyá M³, Arnan M⁴, Garrido A⁵, Coll R⁶, Tormo M⁷, Merchan B⁸, Sampol A⁹, Huguet M¹, De la Fuente C¹, Esteve J³, Sierra J⁵, Ribera JM¹, Vives S¹

¹ICO-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca Josep Carreras.; ²ICO-Hospital Joan XXIII.; ³Hospital Clínic de Barcelona.; ⁴ICO-Hospital Duran i Reynals.; ⁵Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.; ⁶ICO-Hospital Josep Trueta.; ⁷Hospital Clínic Universitario de Valencia.; ⁸Hospital del Mar.; ⁹Hospital Universitari Son Espases.

Introducción: Los pacientes con LMA R/R a tratamiento de inducción tienen mal pronóstico. Las mutaciones de FLT3 condicionan peor pronóstico, pero ofrecen una diana terapéutica. Gilteritinib ha demostrado eficacia en monoterapia en LMA R/R. El objetivo del presente estudio fue analizar la eficacia y seguridad de Gilteritinib en LMA FLT3 mutada R/R en vida real.

Tabla 1. Características clínico-biológicas al diagnóstico y en R/r.

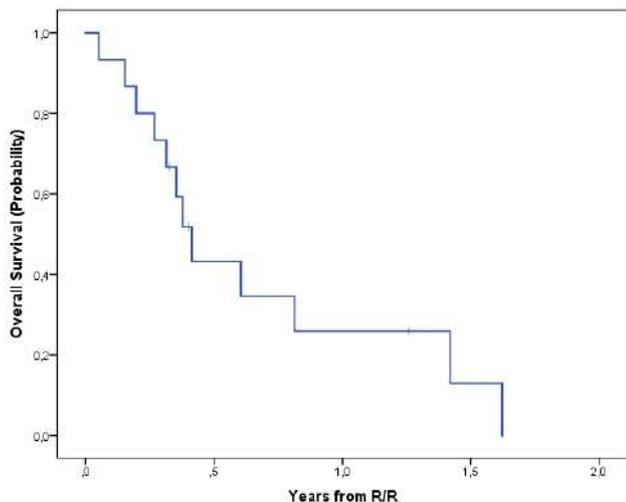
		Diagnóstico N=15	R/r N=15
Características clínico-biológicas			
Edad	Mediana [extremos]	67 [21 ; 81]	68 [25 ; 81]
Género	Hombre	6 (40%)	
	Mujer	9 (60%)	
ECOG agrupado	0-1	14 (93%)	10 (66%)
	≥2	1 (7%)	5 (34%)
Leucocitos, x10⁹/L	Mediana [extremos]	23,5 [2,8 ; 278] (n=13)	7,1 [0,1 ; 102,6] (n=14)
Bilirrubina, mg/dL	Mediana [extremos]	0,6 [0,4 ; 3] (n=13)	0,6 [0,2 ; 6] (n=14)
Creatinina, mg/dL	Mediana [extremos]	0,8 [0,6 ; 1,7] (n=13)	0,7 [0,4 ; 1,4] (n=14)
LDH, U/L	Mediana [extremos]	563 [301 ; 2299] (n=13)	330 [98 ; 10840] (n=13)
Uratos, mg/dL	Mediana [extremos]	4,4 [1,8 ; 8,4] (n=13)	4,1 [1,8 ; 7,4] (n=12)
Características LMA			
Clasificación WHO 2016	LMA con NPM1 mutado	6/14 (43%)	6 (40%)
	LMA con cambios relacionados con mielodisplasia	4/14 (29%)	4 (27%)
	Leucemia monocítica/monoblástica aguda	1/14 (7%)	4 (27%)
	Leucemia mielomonocítica aguda	1/14 (7%)	1 (6,5%)
	LMA con RUNX1 mutado	1/14 (7%)	1 (6,5%)
LMA relacionada con el tratamiento	1/14 (7%)	1 (6,5%)	
Clasificación ELNet 2017 riesgo	Bajo	2/14 (14%)	2 (13%)
	Intermedio	6/14 (43%)	5 (33%)
	Alto	6/14 (43%)	8 (53%)
NPM1	Negativo	9 (60%)	9 (60%)
	Positivo	6 (40%)	6 (40%)
FLT3 TKD	Negativo	11 (73%)	12 (80%)
	Positivo	4 (27%)	3 (20%)
FLT3 ITD	Negativo	4 (27%)	3 (20%)
	Positivo	11 (73%)	12 (80%)
Ratio FLT3 ITD	<0,5	4/11 (36%)	6/12 (50%)
	≥0,5	7/11 (64%)	6/12 (50%)
Ratio FLT3 ITD valor	Mediana [extremos]	0,60 [0,03 ; 4,25]	0,42 [0,05 ; 3,08]
Cariotipo	Normal	9 (60%)	5/14 (36%)
	Alterado	6 (40%)	9/14 (64%)

Métodos: Entre febrero-2019 y diciembre-2020, se trataron 17 pacientes con Gilteritinib en 9 centros del grupo CETLAM, (15 en monoterapia en R/R, 1 en mantenimiento post Alo-TPH y 1 en combinación con azacitidina). Se han analizado las características clínico-biológicas al diagnóstico y en la R/R, la respuesta al tratamiento, la SG y la toxicidad de los pacientes que recibieron Gilteritinib en monoterapia en R/R.

Tabla 2. Resumen del tratamiento con Gilteritinib.

		N=15
Nº ciclos	1	2
	2	3
	3	5
	5	1
	6	1
	9	1
	11	1
	21	1
Nº ciclos	Mediana [extremos]	3 [1 ; 21]
Ciclos hasta mejor respuesta, meses	Mediana [extremos]	2 [1,2-3,5]
Respuesta Gilteritinib ¹	RC	3/13 (23%)
	RCi	3/13 (23%)
	RP	3/13 (23%)
	EE	1/13 (8%)
	PD	3/13 (23%)
Mediana duración de la respuesta ² , meses	Mediana [extremos]	2,9 [1,8-16,6]
EMR CMF	≥0,1	8/8
Gilteritinib puente a TPH	No	12 (80%)
	Sí	3 (20%)
AloTPH post Gilteritinib	No	11 (73%)
	Sí	4 (27%)

¹ Dos pacientes no fueron evaluados. ² Pacientes que alcanzan respuesta (n=9)



¹ La mediana [extremos] de seguimiento de los pacientes vivos es de 6,97 [5,28 ; 17,28] me

Figura 1. SG desde la R/r¹. Mediana de SG 4,97 (3,77; 6,16) meses.

Resultados: La Tabla 1 resume las características clínico-biológicas (diagnóstico y R/R). La mediana de edad en R/R fue de 68 [25 ; 81] años, el 60% eran mujeres. El 47% fueron refractarios y el 53% recaídos (40% RC1 <6 mese, 60% ≥6 meses). El 40% fueron 1ª R/R y el 60% ≥2ª R/R. Como 1ª línea, el 64% de los pacientes recibieron QT (33% con midostaurina) y el 36% hipometilantes (80% azacitidina). El 53% recibieron inhibidores de FLT3 previo al Gilteritinib (63% midostaurina, 25% sorafenib y 12% quizartinib). El 47% recibieron >1 línea de trata-

miento previo a Gilteritinib (el más frecuente FLAG-IDA, 37%). Los pacientes en R/R tenían peor estado funcional (ECOG <2 93% vs 66%) y cifra de leucocitos, LDH y ratio FLT3 en mutaciones DIT superiores al diagnóstico (23,5 x10⁹/L vs 7,1x10⁹/L, 563 U/L vs 330 U/L y 0,60 vs 0,42, respectivamente). Hubo evolución clonal en la R/R con adquisición de alteraciones citogenéticas en pacientes con cariotipo alterado al diagnóstico y aparición de alteraciones en pacientes con cariotipo normal (n=3). La dosis de Gilteritinib fue de 120mg/día, aumentándose a 200mg en el 47% de los pacientes (falta de respuesta tras 28 días). La tasa de respuestas globales fue del 69% y la mediana de SG fue de 4,97 (3,77; 6,16) meses desde la R/R (Tabla 2 y Figura 1). El 73% de los pacientes presentaron toxicidad (g3/4, 29%). La hepatotoxicidad fue la más frecuente (50%) seguida de neutropenia febril (33%) y alargamiento del Q-T (14%). Un paciente falleció por toxicidad atribuida a Gilteritinib (neutropenia febril).

Conclusiones: El tratamiento con Gilteritinib en monoterapia es una opción eficaz y tolerable para pacientes con en LMA R/R FLT3 mutada en vida real, con tasas de respuesta y toxicidad superponibles a lo publicado en el ensayo Fase 3 a pesar de que la población de estudio es más heterogénea.

PO-130

LEUCEMIAS AGUDAS DE LINAJE AMBIGUO: INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN LA SUPERVIVENCIA

Bolea Jarreta Lucía¹, Núñez-Torrón Stock Claudia¹, Palomo Rumschisky Pablo¹, De Felipe Noguerales Blanca¹, China Rodriguez Anabelle¹, Villarrubia Espinosa Jesus¹, Piris Villaespesa Miguel¹, Herrera Puente Pilar¹, López Jiménez Francisco Javier¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: Las leucemias agudas de linaje ambiguo (LALA) representan un grupo heterogéneo de neoplasias hematopoyéticas en las que los blastos no muestran una evidencia clara de diferenciación hacia una sola línea. El diagnóstico inmunofenotípico se basa en las clasificaciones de la EGIL y más recientemente de la OMS 2016. En cuanto a su tratamiento, la mayoría de los estudios retrospectivos muestran superioridad con el uso de esquemas de quimioterapia (QT) tipo leucemia linfoblástica aguda (LLA) frente al tipo leucemia mieloide aguda (LMA), y debido a su mal pronóstico se recomienda generalmente consolidación con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Nuestro objetivo es estudiar la supervivencia en función del tratamiento pautado y el grado de concordancia entre las clasificaciones inmunológicas.

Métodos: Análisis retrospectivo de 17 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Leucemia Aguda entre 2007 y 2020 en nuestro centro, que cumplían criterios inmunofenotípicos de LALA (por EGIL, OMS 2016 o ambas). Dada la rareza de esta entidad, se incluyeron 7 pacientes que por la clasificación OMS pertenecen a otra categoría, pero que también cumplían criterios inmunofenotípicos. De estos, 4 (23.5%) fueron clasificados LMA asociada a terapia y 3 (17.6%) como LMA secundarias a procesos hematológicos previos como síndromes mielodisplásicos o neoplasias mieloproliferativas crónicas. En la tabla 1 se muestran las características basales de la población. Se ha calculado la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de evento (SLE) con el método de Kaplan-Meier y el grado de concordancia entre ambas clasificaciones con el índice Kappa. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el software IBM SPSS Versión 26.

Resultados: El 53.3% cumplían criterios de ambas clasificaciones inmunológicas, no pudiéndose establecer una concordancia significativa (índice Kappa 0,2, p=0.156) entre ambas. La mediana de seguimiento de nuestra población fue de 14 meses (0-159). En cuanto al tratamiento, 14/17 pacientes (82.4%) recibieron tratamiento intensivo, de los cuales 5 fueron tratados con QT tipo LLA, 8 con QT tipo LMA y 1 con QT con esquema mixto de LLA/LMA (FLAG-IDA). La SG a los 18 meses (SG-18m) fue del 71.4% (p<0.001) y la SLE a los 18 meses (SLE-18m) del 62.5% (p=0.002). En función del tipo de esquema de inducción, la SG-18m fue del 60% con QT tipo LLA y del 75% con QT tipo LMA (p=0.82), y la SLE-18m del 60% en QT tipo LLA y del 62.5% en QT tipo LMA (p=0.81). Como parte del tratamiento intensivo, 11/14 pacientes (78.6%) recibieron TPH, siendo en este grupo la SG-18m y la SLE-18m del 90.9% (p<0.001).

Conclusiones: En nuestra serie la SG-18m y la SLE-18m fueron similares independientemente del tipo de tratamiento intensivo utilizado

(tipo LLA vs tipo LMA), aunque el número de pacientes fue pequeño debido a la rareza de este tipo de leucemias. Nuestros resultados van en línea con que estos pacientes se benefician de consolidación con TPH. La baja concordancia entre ambas clasificaciones inmunofenotípicas refleja el reto diagnóstico que presenta este grupo de leucemias.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en la elaboración de este trabajo.

Tabla 1.

Tabla 1. Características basales de la población

Edad diagnóstico	Mediana (rango)				
	58 (24-83)				
Sexo	N (%)				
	Varón	7 (41,2)			
Mujer	10 (58,8)				
Edad	N (%)				
	>65 años	4 (23,5)			
≤65 años	13 (76,5)				
Criterios inmunofenotípicos de LALA	Total pacientes	Cumplen criterios EGIL	Cumplen criterios OMS	Cumplen ambas clasificaciones	
	Tipo B/Mieloide	8	8	2	2
	Tipo T/Mieloide	7	7	6	6
	Tipo Leucemia aguda indiferenciada	2	NA	NA	NA

PO-131

EVIDENCIA EN VIDA REAL DEL TRATAMIENTO CON VENETOCLAX EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN RECÁIDA O REFRACTARIA

Labrador Jorge¹, Saiz-Rodríguez Miriam¹, De Miguel Dunia², De la Iglesia Almudena³, Rodríguez-Medina Carlos⁴, Vidriales María-Belén⁵, Pérez-Encinas Manuel⁶, Sánchez-Sánchez MJ⁷, Cuello Rebeca⁸, Roldan-Perez Alicia⁹, Vives Susana¹⁰, Benzo-Callejo Gonzalo¹¹, Colorado Mercedes¹², García-Fortes María¹³, Sayas María-José¹⁴, Olivier Carmen¹⁵, Recio Isabel¹⁶, Conde-Royo Diego¹⁷, Bienert-García Álvaro¹⁸, Vahi María¹⁹, Muñoz-García Carmen²⁰, Seri-Merino Cristina²¹, Martínez-Cuadrón David²², Miguel-Ángel Sanz²², Montesinos Pau²²

¹Hospital Universitario de Burgos, Burgos; ²Hospital Universitario de Guadalajara; ³Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid; ⁴Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria; ⁵Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca; ⁶Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela; ⁷Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo; ⁸Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid; ⁹Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid; ¹⁰Hospital Germans Trias i Pujol-ICO, Badalona; ¹¹Hospital Universitario La Princesa, Madrid; ¹²Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; ¹³Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga; ¹⁴Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia; ¹⁵Hospital General de Segovia, Segovia; ¹⁶Complejo Asistencial de Ávila, Ávila; ¹⁷Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid; ¹⁸Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife; ¹⁹Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla; ²⁰Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla; ²¹Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid; ²²Hospital Universitari I Politècnic La Fe

Introducción: El pronóstico de los pacientes con leucemia mieloide aguda en recidiva o refractaria (LMA-RR) es muy malo, y las opciones de tratamiento son muy limitadas. Los buenos resultados de venetoclax (VEN) en la LMA no tratada han llevado a su uso fuera de indicación en la LMA-RR. Sin embargo, la evidencia en la LMA-RR es todavía escasa y los datos disponibles provienen en su mayoría de estudios retrospectivos y unicéntricos. El objetivo de nuestro estudio fue analizar la efectividad del uso de VEN en pacientes con LMA-RR comunicados al registro epidemiológico de LMA de PETHEMA

Material y Métodos: Realizamos un estudio observacional retrospectivo, multicéntrico, de aquellos pacientes con LMA-RR que recibieron tratamiento con VEN en los hospitales del grupo PETHEMA.

Resultados: Se incluyeron 51 pacientes, 33 hombres y 18 mujeres, con una mediana de edad de 68 años (25-82). Las principales características de los pacientes incluidos se muestran en la Tabla 1. Con una mediana de seguimiento de 167 días, 10/51 pacientes (19%) continuaban recibiendo VEN. Los pacientes recibieron una mediana de 2 ciclos

(0-8). VEN se administró con azacitidina (AZA) en el 59%, con decitabina (DEC) en el 29% y con bajas dosis de citarabina (LDAC) en el 12% de los pacientes, respectivamente. La tasa de RC/RCi y de respuesta parcial (RP) fue del 12,4% y del 10,4%. La RC/RCi y respuesta global (RG, RC/RCi+RP) fue mayor en los pacientes que recibieron VEN+AZA (17,9% y 32,1%) que en los que recibieron DEC + VEN (6,7% y 13,3%) o LDAC + VEN (0%). La presencia de NPM1 mutado y CEBPA monoalélico fueron las dos únicas variables asociadas con una mayor RC/RCi con VEN en LMA-RR. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 104 días (IC del 95%: 56 - 151) (Figura 1A), 120 días en combinación con AZA, 104 días con DEC, y 69 días con LDAC; p=0,875. La respuesta al tratamiento (Figura 1B) y el ECOG 0 fueron las únicas variables que influyeron en la SG en un modelo multivariante ajustado por edad y sexo (Tabla 2). Los pacientes resistentes a VEN que recibieron una terapia de rescate posterior tuvieron una SG superior (98 frente a 5 días, p=0,004). El 28% de los pacientes requirió la interrupción de VEN debido a toxicidad. El 61% de los pacientes requirió algún ingreso, principalmente por infecciones (45%), 10% por hemorragias y otras causas en el 12%. Se describió un caso de síndrome de lisis tumoral.

Tabla 1.

Característica	Edad en diagnóstico (años)	Sexo	Edad (años)	Sexo	Edad (años)	Sexo	Edad (años)	Sexo
Edad en diagnóstico (años)	58 (24-83)		58 (24-83)		58 (24-83)		58 (24-83)	
Sexo		7 (41,2%)		10 (58,8%)		7 (41,2%)		10 (58,8%)
Edad		4 (23,5%)		13 (76,5%)		4 (23,5%)		13 (76,5%)
Criterios inmunofenotípicos de LALA		8	8	2	2	7	7	6
Tipo B/Mieloide		8	8	2	2	7	7	6
Tipo T/Mieloide		7	7	6	6	2	2	NA
Tipo Leucemia aguda indiferenciada		2	NA	NA	NA	2	NA	NA

Tabla 2.

Variable	Mediana (días)	P colectivo	P multivariante	HR (IC 95%)
Total, n=57	78			
Edad				
< 65a, n=37	84	0,919	0,926	1,48 (0,68-3,23)
≥ 65a, n=20	78			
Sexo		0,217	0,050	3,37 (1,45-7,82)
Femenino, n=18	132			
Masculino, n=39	78			
ECOG				
0, n=59	98	0,001	0,005	14,96 (1,93-117,23)
1, n=59	75			
RII (RC + RCi + RP)		0,004	0,002	6,13 (0,68-5,22)
RII	215			
No, n=7	99			

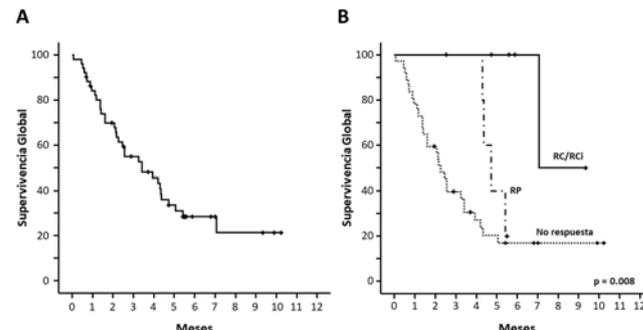


Figura 1.

Conclusiones: Este estudio proporciona evidencia en vida real sobre las características, los patrones de tratamiento y los resultados de los pacientes con LMA-RR tratados con VEN. Las respuestas y la SG observadas estuvieron lejos de los resultados observados en primera línea e inferiores a la mayoría de las series retrospectivas en LMA-RR debido sus características de mal pronóstico, pero fueron muy similares a otra serie con características similares, siendo una opción para la LMA-RR.

Los pacientes con NPM1 mutado tuvieron una mayor RC/RCi y la respuesta al tratamiento y el ECOG 0 fueron los únicos factores predictivos de la SG en nuestra serie. Cabe destacar que proporcionamos un análisis de las respuestas, la SG y los patrones de tratamiento posteriores tras el tratamiento con VEN.

PO-132

PATRONES DEL TRATAMIENTO DE RESCATE EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA TRATADOS EN PRIMERA LÍNEA CON AZACITIDINA Y DECITABINA: RESULTADOS DEL REGISTRO LMA DE PETHEMA

Labrador Jorge¹, Martínez-Cuadrón David², De la Fuente Adolfo³, Rodríguez-Veiga Rebeca², Serrano Josefina⁴, Tormo Mar⁵, Pérez-Simón José-Antonio⁶, Ramos Fernando⁷, Bernal Teresa⁸, López-Pavía María⁹, Trigo Fernanda¹⁰, Martínez-Sánchez María-Pilar¹¹, Rodríguez-Gutiérrez Juan-Ignacio¹², Rodríguez-Medina Carlos¹³, Gil Cristina¹⁴, García-Belmonte Daniel¹⁵, Vives Susana¹⁶, Foncillas-García María-Ángeles¹⁷, Pérez-Encinas Manuel¹⁸, Novo Andrés¹⁹, Recio Isabel²⁰, Rodríguez-Macias Gabriela²¹, Bergua Juan-Miguel²², Sanz Miguel-Ángel², Montesinos Pau on behalf of PETHEMA group

¹Complejo Asistencial Universitario de Burgos, Burgos; ²Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia; ³MD Anderson Cancer Center Madrid, Madrid; ⁴Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; ⁵Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia; ⁶Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ⁷Hospital Universitario de León, León; ⁸Hospital Universitario Central Asturias, ISPA, IUOPA, Oviedo; ⁹Hospital General de Valencia, Valencia; ¹⁰Centro Hospitalar Universitario de São João, Porto, Portugal; ¹¹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ¹²Hospital Universitario Basurto, Bilbao; ¹³Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria; ¹⁴Hospital General Universitario de Alicante, Alicante; ¹⁵Hospital Sanitas La Zarzuela, Madrid; ¹⁶Hospital Germans Trias i Pujol-ICO, Badalona; ¹⁷Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid; ¹⁸Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela; ¹⁹Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca; ²⁰Complejo Asistencial de Ávila, Ávila; ²¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; ²²Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres

Introducción: Los agentes hipometilantes (AHM), decitabina (DEC) y azacitidina (AZA), han permitido tratar cada vez a más pacientes con LMA de edad avanzada. Sin embargo, alrededor del 60% de los pacientes son resistentes y la mayoría sufrirá una recaída tras una RC/RCi, y es muy poco lo que se conoce sobre el manejo de estos pacientes con LMA en recaída o resistencia (LMA-RR) tras AHM.

Métodos: Realizamos un estudio retrospectivo para describir y comparar los patrones de tratamiento de rescate y los resultados clínicos en vida real de aquellos pacientes con LMA tratados en primera línea con AZA y DEC incluidos en el registro LMA de PETHEMA.

Resultados: Entre 2006 y 2019, incluimos 626 pacientes con LMA tratados en primera línea con AHM, 487 (78%) recibieron AZA y 139 (22%) recibieron DEC. La tasa de respuestas fue similar con ambos AHM. Se observaron un 59,7% de resistencias tras AHM, 60% tras AZA y 58,8% tras DEC; y el 6,5% tuvo otro tipo de respuesta (< RP), 7,9% con AZA y 1,6% con DEC. En el momento del análisis había 76 pacientes en recaída, 66 tras AZA y 10 tras DEC, siendo mayor la mediana de supervivencia libre de recaída con DEC (25,6 vs 17,5 meses; p=0,027). El 74,5% de los pacientes con LMA-RR recibió tratamiento de soporte (TS), que incluía transfusiones y fármacos orales para el control de los leucocitos; el 71,5% de los pacientes tras AZA y el 84,3% tras DEC (p= 0,004). No se observaron diferencias en las características de los pacientes tratados con TS entre ambos grupos, salvo una mayor proporción de pacientes con riesgo citogenético adverso en el grupo AZA (46,6% frente a 33,7%, p=0,039). De los 116 pacientes con LMA-RR tratados, el 26% continuó recibiendo AHM (26% del grupo de AZA y 22% del grupo de DEC). En el grupo de AZA, el 16% continuó con AZA y el 10% cambió a DEC, mientras que en el grupo de DEC el 11% continuó con DEC y el 11% cambió a AZA. El 37% de los pacientes recibió FLUGA, FLAG-IDA-Lite, bajas dosis de Ara-C u otros regímenes no intensivos; el 37% tras AZA y el 42% tras DEC. Se administraron otras terapias de rescate en el 34% de los pacientes (33% tras AZA y 37% tras DEC). Disponemos de la respuesta al tratamiento de rescate en 111/116, 96 en el grupo AZA y 15 en el grupo DEC. En el grupo de AZA, el 11,7% de los pacientes alcanzó una RC, el 4,5% una RCi, el

5,4% una RP, el 69,4% fue resistente y el 9,0% falleció sin evaluar. Sin embargo, ningún paciente del grupo de DEC respondió al tratamiento de rescate, el 86,7% presentó resistencia y el 13,3% falleció. A pesar del bajo número de pacientes, la respuesta global de la terapia de rescate fue superior el grupo de AZA que en el de DEC (21,6% frente a 0%, respectivamente) (p=0,035).

Conclusión: Este estudio muestra y compara por primera vez las pautas del tratamiento de rescate en pacientes con LMA-RR tratados en primera línea con AHM. La tasa de respuestas fue similar con ambos AHM en primera línea, pero llama la atención la ausencia de respuestas en los pacientes con LMA-RR inicialmente tratados con DEC, que podría justificar la similar SG observada entre ambos AHM.

PO-133

COMPARACIÓN DE ÍNDICES DE COMORBILIDAD (IC) EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (LMA) QUE RECIBEN UN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

Algar Rodriguez E¹, Ortiz Algarra A², Fernández Pérez B², Sáez Pomares T², Hernani Morales R³, Calabuig Muñoz M³, Pérez Martínez A³, Amat Martínez P³, Carretero Márquez C³, Solano Vercet C³, Tormo Diaz M³

¹Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia; ²Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia; ³Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Instituto de Investigación sanitaria INCLIVA

Introducción: La mortalidad relacionada con la LMA no es sólo inherente a la propia enfermedad si no que puede ser debida a toxicidad del tratamiento. Estos dos aspectos son fundamentales a la hora de decidir si el paciente es candidato o no a tratamiento intensivo. Los IC son instrumentos desarrollados para medir el riesgo de mortalidad al diagnóstico o con el tratamiento. El IC específico para TPH (HCT-CI) utiliza comorbilidades conocidas pre-TPH. El HCT-CI ampliado incorpora la hipoalbuminemia, la trombocitopenia, y los niveles altos de LDH para predecir la mortalidad tras el tratamiento. El índice de riesgo de enfermedad (DRI) utiliza la enfermedad y su estado al TPH para clasificar a los pacientes en 4 grupos según el riesgo de recaída. El *AML composite model* (AML-CM) añade la edad y el grupo de riesgo citogenético y molecular al HCT-CI.

Objetivo: Comparar diferentes IC pre-TPH y evaluar su utilidad para predecir los resultados del TPH en una serie de pacientes con LMA.

Material Y Métodos: se analizan los índices de comorbilidad HCT-CI, HCT-I ampliado, DRI y AML-CM en 69 pacientes diagnosticados de LMA y sometidos a TPH de 18/04/13 a 21/01/21 en nuestro centro. El análisis estadístico se realizó con el programa R versión 1.4.1103.

Resultados: La mediana de edad fue de 60 años [15-71], 38 varones. Según el grupo de riesgo ELN2017, 13 pacientes (18,8%) pertenecían al grupo favorable, 15 (21,7%) al intermedio y 41 (59,4%) al desfavorable. Cincuenta y cuatro pacientes presentaron una LMA *de novo* (78%) y 15 secundaria (22%). La situación al trasplante fue de primera respuesta completa (RC) en 47 (68,1%), 2ª o más RC en 12 (17,4%) y recaída/refractariedad en 10 (14,5%). La enfermedad residual medible (ERM) al trasplante era negativa en 40 pacientes (58%) y positiva en 16 (23,2%). La Tabla 1 muestra el tipo de TPH y de acondicionamiento. Los resultados de los IC se detallan en la Tabla 2. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) a los 24 meses, fue del 54%. Presentaban un DRI bajo 21 pacientes y 44 alto, con una SG a los 2 años del 72% y del 46%, respectivamente (p=0.0483) Figura 1. La SG a los 2 años de los pacientes con ERM negativa pre-TPH fue del 62% frente al 46% en las positivas (p=0.0341). En la LAM secundaria, la SLE a los 24 meses fue del 33% (p= 0.0366). Los índices AML-CM, Sorror y HCT-I ampliado no mostraron diferencias estadísticamente significativas según la puntuación. En el análisis del grupo de riesgo desfavorable, la SG fue del 53% a los 24 meses. En este grupo, los pacientes 59 años mostraron una SG a los 24 meses significativamente menor (28% vs 62%; p= 0.0439) Figura 2. El análisis de los IC no mostró diferencias significativas en este grupo.

Conclusiones: en nuestro estudio la edad, ERM y DRI permitieron identificar un subgrupo de pacientes con LMA que recibieron TPH con una menor supervivencia. Aunque no se llegaron a demostrar diferencias significativas con los otros IC, es probable que se deba al tamaño de la muestra. Es necesario establecer unos IC sencillos para identificar de forma objetiva aquellos pacientes que se puedan beneficiar de un tratamiento convencional o en investigación.

Tabla 1. Índices de comorbilidad.

ECOG		HCT-CI		HCT-CI ampliado		DRI		AML-CM	
Valor	N (%)	Valor	N (%)	Valor	N (%)	Valor	N (%)	Valor	N (%)
0	2 (2,9%)	0	6 (8,7%)	0	1 (1,4%)	1	7 (10,1%)	2	2 (2,9%)
1	65 (94,2%)	1	6 (8,7%)	1	4 (5,8%)	2	15 (21,7%)	4	10 (14,5%)
2	1 (1,4%)	2	15 (21,7%)	2	8 (11,6%)	3	40 (58%)	5	15 (21,7%)
3	-	3	17 (24,6%)	3	11 (15,9%)	4	7 (10,1%)	6	11 (15,9%)
4	1 (1,4%)	4	11 (15,6%)	4	13 (18,8%)	-	-	7	4 (5,8%)
-	-	5	10 (14,5%)	5	13 (18,8%)	-	-	8	9 (13%)
-	-	6	1 (1,4%)	6	11 (15,9%)	-	-	9	8 (11,6%)
-	-	7	3 (4,3%)	7	6 (8,7%)	-	-	10	6 (8,7%)
-	-	-	-	8	2 (2,9%)	-	-	11	1 (1,4%)
-	-	-	-	-	-	-	-	12	3 (4,3%)

PO-134

SUPERVIVENCIA Y FACTORES DE MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON LMA SECUNDARIA CANDIDATOS A QT INTENSIVA

Núñez-Torrón Stock Claudia¹, Jiménez Chillón Carlos¹, Marquet Palomanes Juan¹, Martín Moro Fernando¹, Luna de Abia Alejandro¹, Sáez Marín Adolfo Jesús¹, Rubio Lopes-García Lucía¹, Piris Villaespesa Miguel¹, Villarrubia Espinosa Jesús¹, García Gutiérrez Valentín¹, Chinea Rodríguez Anabelle¹, Lario Arribas Ana¹, Velázquez Kennedy Kyra¹, Moreno Jiménez Gemma¹, López Jiménez Javier¹, Herrera Puente Pilar¹

¹Hospital Ramón y Cajal

Introducción: La Leucemia Mieloide Aguda Secundaria (s-LMA) engloba a los subgrupos de LMA con Cambios Asociados a Mielodisplasia (LMA-CAM), LMA asociada a Terapia (t-LMA) y Neoplasia Mieloproliferativa Ph- en fase blástica (NMPc-FB). La s-LMA constituye un grupo de mal pronóstico a pesar de quimioterapia intensiva, por lo que la consolidación con Trasplante Alogénico (AloTPH) es la única estrategia curativa disponible actualmente.

Objetivos: Analizar la Supervivencia Global (SG) y la Supervivencia Libre de Evento (SLE) de un grupo de pacientes con s-LMA tratados con quimioterapia intensiva en un centro y analizar factores con impacto en la supervivencia.

Material y métodos: Se ha realizado un análisis retrospectivo de 65 pacientes con s-LMA candidatos a quimioterapia intensiva diagnosticados entre los años 2008 y 2020. Se han calculado la SG y la SLE con el método de Kaplan Meier y la Incidencia Recaída (IAR) con el test de Gray. Para el cálculo del riesgo se ha utilizado la regresión de Cox.

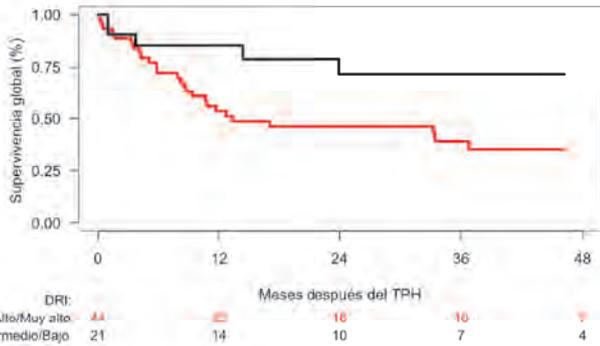


Figura 1. Supervivencia según el DRI.

Tabla 1. Características basales de los 116 pacientes con s-LMA.

Variable	N (%)
Edad mediana (rango)	62 (55.5-68)
Sexo varón	37 (56.9%)
Subtipo de s-LMA	
LMA-CAM	45 (69.2%)
NMPc-FB	7 (10.7%)
t-LMA	13 (20.1%)
Clasificación de riesgo ELN	
Riesgo intermedio	44 (67.7%)
Riesgo adverso	21 (32.3%)
Clasificación de la FAB	
M0	4 (6.2%)
M1	13 (20%)
M2	5 (7.7%)
M4/M5	26 (40%)
M6	1 (1.5%)
M7	1 (1.5%)
No disponible	14 (23.1%)
Exposición previa a hipometilantes	6 (9.2%)
Displasia significativa al diagnóstico	36 (55.4%)
Cariotipo monosómico	12 (18.5%)
Cariotipo complejo	18 (27.7%)
Respuesta inducción 1	
Remisión citológica	31 (47.7%)
≥5% de blastos por citología	27 (41.5%)
Muerte previo a reevaluación	7 (10.8%)
Mejor Respuesta final inducción (1-2 ciclos)	
Remisión citológica	34 (52.3%)
≥5% de blastos por citología	22 (33.8%)
Muerte previo a reevaluación	2 (3.1%)
No disponible	

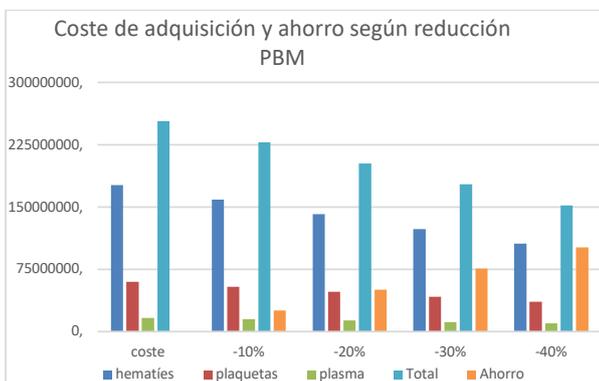
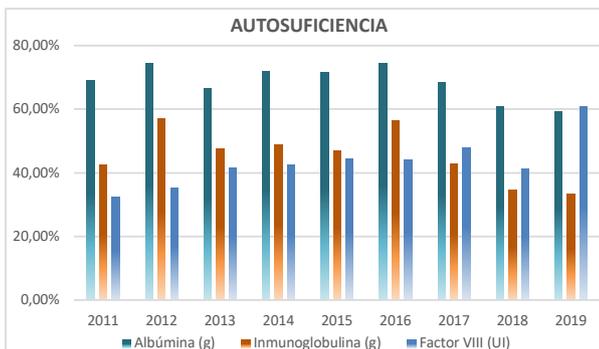


Figura 2. Supervivencia según la edad (grupo desfavorable ELN2017).

Resultados: La mediana de seguimiento fue de 9 meses (rango, 3-17.5). La SLE a los 2 años (2a-SLE) fue del 6% y la SG a los 2 años (2a-SG) del 18%, con una IAR a los 2 años (2a-IAR) del 75%. Tras el primer ciclo de inducción 7 pacientes fallecieron previo a la reevaluación (10.8%) y 31 pacientes (47.7%) alcanzaron Remisión Citológica (RC). De los 27 pacientes restantes que no alcanzaron RC tras el primer ciclo, 7 no continuaron con tratamiento intensivo y 20 pacientes recibieron un segundo ciclo de quimioterapia intensiva. De estos 20 pacientes, sólo 3 (15%) alcanzaron RC tras la reinducción. De la población global, 23 pacientes (35.4%) pudieron recibir trasplante como parte del tratamiento (19 AloTPH y 4 autoTPH). El 87% de los pacientes que recibieron TPH eran del grupo de pacientes que alcanzaron RC tras 1 o 2 ciclos de inducción ($p < 0.001$). La SLE y SG fue significativamente mejor en aquellos pacientes que recibieron TPH respecto a los que no (HR 0.2, $p < 0.001$ para la SLE; HR 0.3, $p < 0.001$). Se realizó un análisis univariante con las variables incluidas en la Tabla 1. La única variable con una HR significativa para la SLE fue no alcanzar RC tras la inducción (1 o 2 ciclos) (HR 2.3, $p < 0.001$). Las variables con una HR significativa para la SG fueron presentar un cariotipo monosómico al diagnóstico y la respuesta tras la inducción. En el análisis multivariante la única variable con una HR significativa fue la respuesta a la inducción (HR 2.3, $p < 0.001$).

Conclusiones: Los pacientes con s-LMA candidatos a quimioterapia intensiva presentan una alta proporción de quimiorrefractariedad a la inducción. La SLE y SG han sido muy desfavorables debido principalmente a una alta incidencia de recaída. Aunque el TPH es la única estrategia curativa en este grupo y supone un beneficio en la supervivencia, más de la mitad de los pacientes de nuestra serie no llegaron a poder consolidar con TPH.

Conflictos de interés: Ninguno de los autores presenta conflicto de interés.

PO-135

APLICACIÓN DEL PROTOCOLO DE HEMATO-CARDIOLOGÍA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA AGUDA EN NUESTRO CENTRO

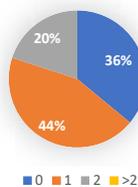
Sanz Rekalde L¹, García Fortes M¹, Fernández Fernández A¹, Rogríguez González M¹, Conde Ausín M¹, García Delgado R¹

¹Hospital Universitario Virgen de la Victoria

Introducción: EL avance en el tratamiento de la Leucemia Aguda (LA) ha reducido de manera significativa la mortalidad de los pacientes. Sin embargo, la toxicidad cardiovascular (CV) es un problema ampliamente reconocido con muchos de estos fármacos. Las complicaciones CV pueden ser a corto o largo plazo y pueden comprometer los beneficios clínicos obtenidos al influir en la calidad de vida y la supervivencia¹. El alcance de esta cardiotoxicidad es variable, dependiendo del esquema terapéutico, presencia de factores de riesgo (FRCV) y comorbilidades. Un reciente consenso de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Hematología aborda la monitorización CV y el manejo de estos pacientes².

Método: En nuestro centro, desde enero de 2021, se evalúa a todos los pacientes con LA que reciben tratamiento intensivo, según el protocolo de Hemato-Cardiología. Hasta finales de mayo de 2021, se han incluido 33 pacientes. Se calcula el riesgo cardiovascular mediante la valoración de los FRCV no bien controlados (HTA, Hb1Ac, LDL, tabaquismo, IMC), el riesgo de cardiotoxicidad del tratamiento, los antecedentes de ECV, los marcadores de daño miocárdico y un ecocardiograma con strain. Además, se analiza el riesgo de muerte cardiovascular mediante la tabla "SCORE".

FRCV presentes en pacientes con SCORE bajo.



FRCV presentes en pacientes con SCORE moderado-alto.

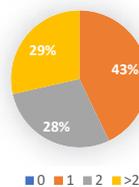


Figura 1. FRCV presentes en los diferentes grupos según el cálculo SCORE.

Tabla 1. Características de los pacientes evaluados.

Género	Hombres	19 (57%)
	Mujeres	14 (43%)
Edad (mediana)	54.5 Años (20-80).	
Enfermedad	LMA	12 (37%)
	LPA	11 (33%)
	LLA	7 (21%)
	LAFM	3 (9%)
Tipo protocolo	LMA, PETHEMA	12 (37%)
	LPA2017, PETHEMA	11 (33%)
	LAL2019, PETHEMA	10 (30%)
Tratamiento cardiotóxico	33 (100%)	
HTA no controlada	9 (27.27%)	
LDL alto	9 (27.27%)	
Tabaquismo	2 (6.06%)	
HbA1c >7%	0	
IMC	Normopeso	15 (45.45%)
	Sobrepeso	11 (33.33%)
	Obesidad grado 1	4 (12.12%)
	Obesidad grado 2	2 (6.06%)
	Obesidad grado 3	1 (3.03%)
SCORE	Bajo	25 (75.75%)
	Moderado	7 (21.21%)
	Alto	1 (3.03%)
FRCV	0	10 (30%)
	1	14 (42.42%)
	2	7 (21.21%)
	>2	2 (6.06%)
Género	Hombres	19 (57%)
	Mujeres	14 (43%)
Edad (mediana)	54.6 Años (20-80).	
Enfermedad	LMA	12 (37%)
	LPA	11 (33%)
	LLA	7 (21%)
	LAFM	3 (9%)
Tipo protocolo	LMA, PETHEMA	12 (37%)
	LPA2017, PETHEMA	11 (33%)
	LAL2019, PETHEMA	10 (30%)
Tratamiento cardiotóxico	33 (100%)	
HTA no controlada	9 (27.27%)	
LDL alto	9 (27.27%)	
Tabaquismo	2 (6.06%)	
HbA1c >7%	0	
IMC	Normopeso	15 (45.45%)
	Sobrepeso	11 (33.33%)
	Obesidad grado 1	4 (12.12%)
	Obesidad grado 2	2 (6.06%)
	Obesidad grado 3	1 (3.03%)
SCORE	Bajo	25 (75.75%)
	Moderado	7 (21.21%)
	Alto	1 (3.03%)
FRCV	0	10 (30%)
	1	14 (42.42%)
	2	7 (21.21%)
	>2	2 (6.06%)

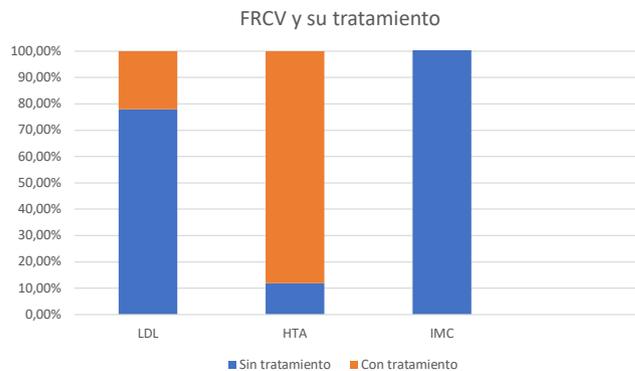


Figura 2. Porcentaje de pacientes con FRCV recibiendo tratamiento para corregirlo (naranja) y sin tratamiento (azul).

Resultados: Se han incluido 33 pacientes, 57% hombres y 43% mujeres, con mediana de edad de 54.5 años. Las características basales se describen en la Tabla 1. Presentaban sobrepeso el 33.33%, obesidad-1 el 12.12%, obesidad-2 el 6.06% y obesidad-3 el 3.03%. Tenían mal control de LDL el 27.27% y de HTA el 27.27%. Todos los pacientes tenían Hb1Ac en rango. Fumaban el 6.06%. Al analizar el "SCORE", obtuvieron riesgo bajo el 75.75%, moderado el 21.21% y alto el 3.03%. El 70% de los pacientes tenía ≥ 1 FRCV modificable (figura 1), y sólo el 38.4% tenía tratamiento para corregirlo (Figura 2). Se detectaron signos de disfunción ventricular en un 3.03% mediante FEVI (FEVI < 53%) y en un 12.12% mediante strain (strain > -14%).

Conclusión: En pacientes con LA es necesario considerar los posibles riesgos CV del tratamiento, sobretodo en aquellos con FRCV. Nuestros

resultados sugieren que un diagnóstico y tratamiento temprano, así como la prevención, de los FRCV o las complicaciones CV, permite evitar o minimizar el riesgo de cardiotoxicidad. Una unidad especializada de Hemato-Cardiología, constituida por un equipo multidisciplinar, beneficiaría al manejo óptimo de la LA y de la salud CV en estos pacientes.

Bibliografía

1. D.J. Lenihan, G. Hartlage, J. DeCara, et al. Cardio-oncology training: A proposal from the international cardioncology society and canadian cardiac oncology network for a new multidisciplinary specialty. *J Card Fail.*, 22 (2016), pp. 465-471
2. López-Fernández T, Martín A, Santaballa A, et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones *Rev Esp Cardiol* 2017;70:1028-910.1016

PO-136

CINÉTICA DE ELIMINACIÓN DEL CLON LEUCÉMICO TRAS TRATAMIENTO COMBINADO CON INMUNOTERAPIA Y TERAPIA CELULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFBLÁSTICA B RECAIDA/REFRACTARIA

González Teomiro Ana Camila¹, Aparicio Pérez Clara¹, Fernández Camacho Inmaculada¹, Paumard Rodríguez Elena¹, Martínez Losada Maria Del Carmen¹, Sánchez García Joaquín¹, Rojas Contreras Rafael¹, Martín Calvo Carmen¹, Molina Hurtado José Ramón¹, Rodríguez Villa Antonia¹, Serrano López Josefina¹

¹Hospital Universitario Reina Sofía

Introducción: La leucemia aguda linfoblástica B (LAL-B) es una neoplasia hematológica cuyo pronóstico en situación de recaída o refractariedad (R/R) es muy pobre. Las nuevas terapias basadas en Inmunoterapia (IT) dirigida contra antígenos tumorales (CD19 o CD22) han mostrado una mayor tasa de respuestas con respecto a la quimioterapia convencional. De esta manera, pueden ser empleados como terapia puente a Trasplante Alogénico de Precusores Hematopoyeticos (Alo-TPH) o terapia con CAR-T. En este trabajo, se han analizado la efectividad clínica, toxicidad y detección de enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo (CMF) en pacientes con LAL R/R tratados con Inotuzumab ozogamicina (Ac-Mn anti-CD22) o Blinatumumab (Anti-CD19/CD3) como puente a terapia celular en nuestro centro entre 2016 y enero de 2021.

Tabla 1.

Total de pacientes		N= 12	%
Mediana edad al diagnóstico		18 (rango 4-52)	
Sexo	Mujer	4	33,3
	Varón	8	66,7
Tipo EGIL	Pro-B	2	16,7
	B común	10	83,3
Riesgo	Intermedio	3	25
	Alto	8	66,7
	Ph+	1	8,3
TPH previo	Sí	6	50
	No	6	50
Situación pre-IT	1ª RC EMR+	1	8,3
	2ª RC EMR+	2	16,7
	Refractaria 1ª	2	16,7
	1ª Recaída	6	50
	2ª Recaída	1	8,3
Tipo IT	Inotuzumab	6	50
	Blinatumomab	6	50
Nº ciclos IT	1	10	83,3
	Más de 1	2	16,7
Respuesta clínica	Respuesta completa	12	100
EMR por CMF	EMR -	8	66,7
	EMR + (<0,01)	2	16,7
	EMR + (>0,01)	2	16,7
Terapia celular posterior	TPH	8	66,7
	ILD	1	8,3
	CAR-T	2	16,7
	No	1	8,3
Toxicidad hematológica	Sí	12	100
Toxicidad no hematológica grado <=2	Hepática	1	8,3
	Neurológica	1	8,3
	No	10	83,3
EVOH en TPH	Sí	2	16,7
	No	10	83,3

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes, respuesta clínica al tratamiento y perfil de seguridad de IT.

tos de LAL-B R/R, de los cuales el 50% ya habían recibido Alo-TPH previamente. De ellos 6 pacientes recibieron tratamiento con Inotuzumab y 6 con Blinatumumab. Todos los pacientes recibieron al menos un ciclo de Inmunoterapia, y dos pacientes precisaron dos ciclos. Las características clínicas se recogen en la Tabla 1. Se cuantificó la Enfermedad Mínima Residual (EMR) y el patrón de linfopoyesis B normal mediante CFM en Citómetro FACSCanto II.

Resultados: En cuanto a la respuesta clínica, el 100% de los pacientes alcanzaron respuesta completa tras el primer ciclo de IT, y en el 91.7% (n=11) de los pacientes se consolidó la respuesta con alguna modalidad de terapia celular (8 Alo-TPH, 1 ILD y 2 CAR-T). Un paciente progresó al finalizar el 2º ciclo no recibiendo tratamiento posterior. De los 12 pacientes tratados con IT, el 41.7% sufrieron progresión o recaída al finalizar el periodo de seguimiento, con una mediana de tiempo hasta la progresión de 13 meses. La probabilidad de supervivencia global estimada mediante Kaplan-Meier fue de 44,6 +/- 17,6%, con 7 pacientes vivos al final del periodo de seguimiento. (Figuras 2A y 2B). En cuanto al perfil de seguridad, el 100% de los pacientes presentaron toxicidad hematológica grado III-IV y dos pacientes presentaron toxicidad hepática y neurológica grado II, ambas reversibles. Dos pacientes de los ocho que recibieron Alo-TPH posterior sufrieron enfermedad venoclusiva hepática (EVOH), ambos tratados con Inotuzumab y con TPH previo. Tabla 1. El porcentaje medio de Linfocitos B CD19+ en médula ósea previos a la administración de IT fue de 25% (rango 0.2-65%) con un porcentaje de EMR 61% (rango 2-100%) sobre población total B. En muestras obtenidas a los 3 meses post-tratamiento el porcentaje de linfocitos B fue de 10.3% (0.4-16%) con poblaciones normales BI, BII y BIII y EMR negativa (Figura 1).

Conclusiones: La estrategia de tratamiento con inmunoterapia (Inotuzumab o Blinatumomab) combinada con terapia celular subsiguiente, alcanza altas tasas de negativización de la EMR en la LAL-B y reconstitución de linfopoyesis B normal a los 3 meses constituyendo una opción de tratamiento curativo.

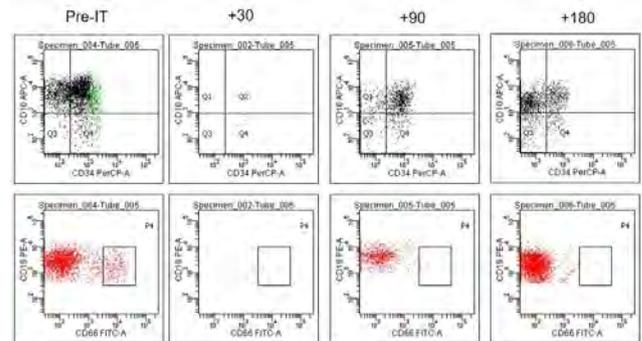
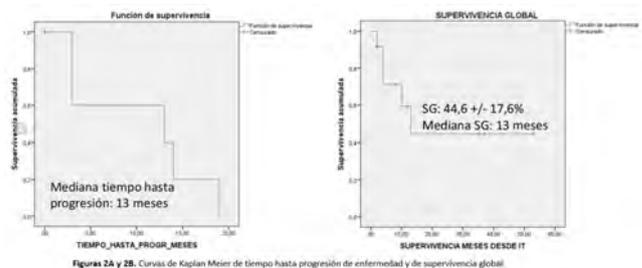


Figura 1. Cinética de eliminación del clon leucémico y posterior reconstitución inmune cuantificada por CMF: previo a infusión de IT, a los 30, 90 y 180 días posteriores.

Figura 1



Figuras 2A y 2B. Curvas de Kaplan Meier de tiempo hasta progresión de enfermedad y de supervivencia global

Figura 2.

Pacientes y Métodos: Se han incluido un total de 12 pacientes afectos

PO-137

SÍNDROME DE LEUCOENCEFALOPATIA POSTERIOR REVERSIBLE INDUCIDO POR ASPARAGINASA EN UN ADULTO

López Peña A¹, Civeira Marín M¹, Rodríguez Lefler C¹, Ordás Miguélez MS¹, López Gómez PE¹, Herrero Gutiérrez MM¹, Moreno Carbonell M¹, González Gómez E¹, Hernández Mata CF¹, Martín-Consuegra Ramos S¹, Gómez Martínez A¹, Horna Cañete L¹, De Rueda Ciller B¹

¹Hospital Universitario Miguel Servet

Introducción: El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES) es un síndrome clínico-radiológico caracterizado por la instauración rápida de síntomas neurológicos: cefalea, trastornos visuales, crisis epilépticas y alteración del nivel de consciencia. En la resonancia magnética (RM) destaca la afectación bilateral extensa de la sustancia blanca subcortical principalmente en el área parieto-occipital. Presentamos un caso de PRES tras la infusión de PEG-Asparaginasa (PEG-Asp) en combinación con otros quimioterápicos en un adulto diagnosticado de leucemia aguda linfoblástica (LAL) en progresión.

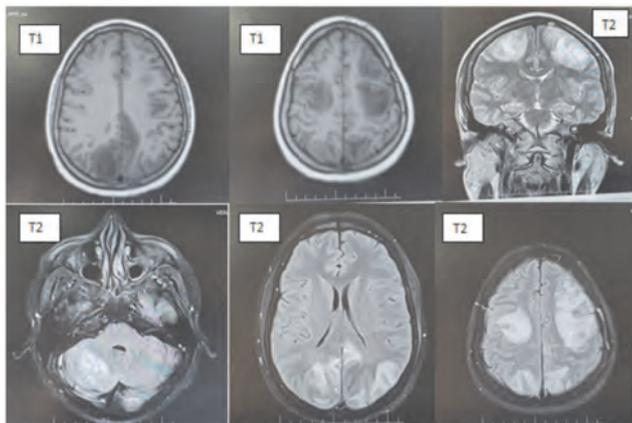


Imagen 2. Hallazgos en la RM al diagnóstico de PRES. Presenta extensa afectación frontal, parietal, occipital bilateral y focos temporales y en hemisferios cerebelosos. Presencia de edema subcortical.

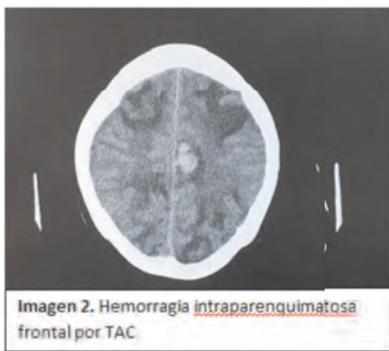


Imagen 2. Hemorragia intraparenquimatosa frontal por TAC.

Figuras 1 y 2.

Caso Clínico: Varón de 26 años diagnosticado de LAL-B Ph negativa en enero de 2019 tratado con inducción-1 según PETHEMA-LAL-AR-11 + triple terapia intratecal (TIT) por infiltración leptomeníngea. El día +14, cambiamos a Inducción-2 con FLAGIDA por persistencia de infiltración, alcanzando enfermedad mínima residual (EMR) negativa tras consolidación. En julio de 2019 se realiza trasplante haploidéntico (hermana). En diciembre de 2019 tras objetivar recaída, se rescata con Inotuzumab alcanzando EMR negativa en febrero de 2020 y es aceptado para terapia con CAR-T, que por la pandemia se retrasa y el paciente progresa. En abril de 2020 ingresa para tratamiento de rescate con AALL1331 (prednisona + vincristina + PEG-Asp + mitoxantrona) + TIT. El día +6 desarrolla coagulopatía (Fibrinógeno von claus <0.3 g/L) y trombocitopenia severa, requiriendo aportes de fibrinógeno y plaquetas

durante el ingreso. En el día +12 comienza con elevación de bilirrubina y enzimas hepáticas por toxicidad. El día +17 administramos 2ª dosis de PEG-Asp y 3ª de vincristina. El día +18 presenta crisis tónico-clónica durante 5 minutos con normotensión, estupor postcrítico y pérdida de visión completa durante 5 horas, observándose en TAC: lesiones multifocales corticosubcorticales bilaterales asimétricas en sustancia blanca frontal, parietooccipital izquierda y parietal derecha. La RM confirma la sospecha diagnóstica de PRES (Figura 1). El día +21 padece crisis hipertensiva, cefalea holocraneal brusca y desconexión del medio y se repite TAC objetivando hemorragia intraparenquimatosa frontal (Figura 2). Del día +18 al +25 presenta alteraciones mentales, cefaleas, convulsiones repetidas, hipertensión, alteraciones visuales e hipertensión intracraneal (HIC). Además, desarrolla cuadro de hiponatremia secundaria a secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Recibió tratamiento con antihipertensivos, corticoterapia, levetiracetam, lacosamida, sueros hipertónicos y manitol. En el día +26, 6-7 días tras infusión de PEG-asp y vincristina, comienza a mejorar clínica y radiológicamente. Actualmente, se encuentra en remisión completa tras CAR-T hace 11 meses y sin secuelas neurológicas.

Conclusiones: El PRES es un síndrome que aunque puede ser grave, tiende a presentar una evolución benigna y reversible en días o semanas. Es más frecuentemente en LAL infantil y a día de hoy existen pocos casos reportados en adultos. La fisiopatología es multifactorial, principalmente por hipertensión y disfunción endotelial. Se ha sugerido que PEG-Asp puede producir daño endotelial y depleción de óxido nítrico dando lugar a ambos mecanismos fisiopatológicos. En nuestro caso, existe asociación entre la aclaración de PEG-Asp en sangre y el inicio de la mejoría del cuadro clínico a los 6-7 días. La vincristina y las lesiones cerebrales por el PRES han podido tener un rol conjunto en el desarrollo del SIADH. La importancia de este caso radica en la necesidad de realizar un buen manejo multidisciplinar para optimizar el tratamiento y evitar complicaciones como la isquemia cerebral, HIC y las posibles secuelas.

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

PO-138

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA; EXPERIENCIA Y RESULTADOS EN UN CENTRO

Ramos Cillán S¹, Solán Blanco L¹, Cornago Navascués J¹, López García A¹, Díaz Aizpún C¹, López Lorenzo JI¹, Llamas Sillero P¹

¹Fundación Jiménez Díaz

Introducción: La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la segunda leucemia aguda más frecuente en adultos y pese a su baja incidencia su pronóstico es ominoso. Desde que la citogenética se ha impuesto como principal factor pronóstico, los estudios se centran en la descripción de alteraciones que permitan diseñar nuevas estrategias terapéuticas. El objetivo de este trabajo es revisar los resultados en los pacientes diagnosticados y tratados en nuestro centro así como identificar posibles factores de riesgo asociados a la supervivencia.

Métodos: Se analizaron todos los casos de LAL diagnosticados y tratados en nuestro centro desde 2010 hasta enero de 2021. Para ello hemos utilizados la base de datos de los estudios de médula ósea. Para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier. Para la comparación de variables cualitativas el test estadístico Chi-cuadrado y para estudiar las diferencias en variables cuantitativas entre grupos independientes se utilizó la U de Mann-Whitney. El soporte informático empleado ha sido IBM-SPSS-Statistics.

Resultados: Hemos analizado 46 pacientes. Sus características se muestran en la Tabla 1. La mediana de edad al diagnóstico fue 44 años (cuartil 25-75; 37-57 años). La mediana de seguimiento fue de 30 meses. El 37% de los pacientes presentaban el reordenamiento BRC-ABL1. El 65% de los pacientes Philadelphia-positivos (de los que el 100% recibieron iTKs) y el 62% de los Philadelphia-negativos recibieron tratamiento intensivo que incluía Asparaginasa en inducción. La mediana de supervivencia global (SG) fue 33,4 meses, IC95% (11 a 55), Figura 1A. Al intentar relacionar diferentes variables con la SG, ni las diferencias en sexo, subtipo FAB o inmunofenotipo presentaron significación estadística. Sin embargo, los mayores de 65 años sí presentaron una mediana de supervivencia significativamente menor que los menores de 65 [18 (8-29) vs 65 meses (11-55); $p=0,005$], Figura 1B. La afectación extramedular al diagnóstico, el riesgo en función de las alteraciones ci-

togenéticas y moleculares o la enfermedad medible residual (EMR) por inmunofenotipo tras el tratamiento de inducción mostraron tendencia hacia la significación estadística ($p=0,08$, $p= 0,1$ y $p= 0,2$); Figuras 1C-D-E. El 44% de los pacientes se sometieron a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). La ausencia de enfermedad medible en el momento del mismo propició un aumento de la SG (Figura 2, $p=0,05$). Se analizaron diferentes variables (riesgo citogenético, situación previa al trasplante o tipo de acondicionamiento) y su asociación con recaída postrasplante, sin mostrar diferencias. De forma significativa en nuestra cohorte la afectación extramedular al diagnóstico se relacionó con una mayor probabilidad de recaída postrasplante ($p=0,019$).

Conclusiones: El pronóstico de la LAL sigue siendo desfavorable. En nuestra cohorte la edad supone un factor de riesgo asociado a menor SG. Otros factores posiblemente asociados son la afectación extramedular, la EMR alcanzada tras la inducción o las alteraciones genéticas al diagnóstico. Como factor predictor de recaída postrasplante cabe destacar la afectación extramedular. Estudios prospectivos multicéntricos con un mayor número de pacientes son necesarios para mejorar la caracterización de esta patología tan heterogénea, descubrir nuevas dianas terapéuticas y mejorar así los resultados en nuestros pacientes.

Conflictos de interés: Declaramos no presentar ningún conflicto de interés a la hora de presentar esta comunicación.

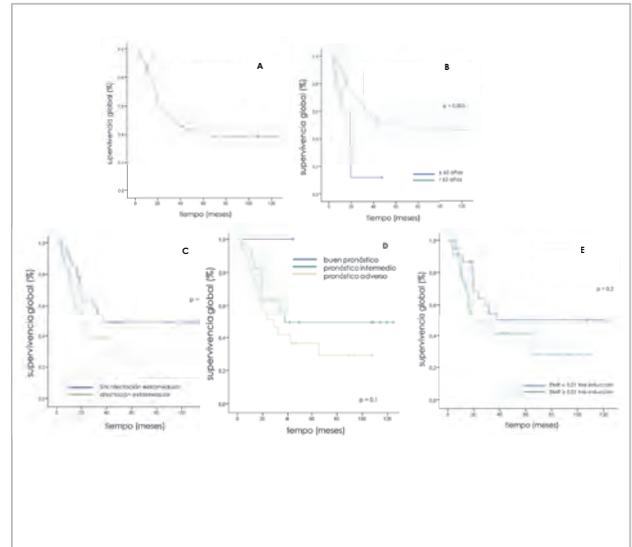


Figura 1. A. Supervivencia global (SG). 33,4 meses de mediana, IC95% (11-55). B. SG según la edad. La SG fue menor en el grupo de 65 años o más [18 vs 65 meses, IC95% (8-29 y 22-55)]. C. SG según la afectación extramedular al diagnóstico. La SG fue menor en el grupo con afectación extramedular al diagnóstico (19 vs 37 meses). D. SG según riesgo citogenético. En el grupo de riesgo favorable ($n=1$) no se pudieron calcular medianas. En los grupos de alto riesgo y riesgo intermedio la mediana de supervivencia fue más corta en el de alto riesgo (28 vs 37 meses). E. SG según EMR tras inducción. Medianas de supervivencia menores si EMR mayor o igual a 0,01 (18 vs 37 meses).

Tabla 1. Descripción de la población. LAL diagnosticadas en FJD entre 2010 y 2021.

Nº pacientes (n)	46
Edad al dx. (años)[mediana, cuartiles 25-75]	44, 37-57
Sexo, n (%)	
Mujer	27 (58,7%)
Varón	19 (41,3%)
Afectación extramedular, (n)/ %	13 (28,3%)
SNC	6 (46,2%)
Masa mediastínica	5 (38,5%)
Otros	2 (15,3%)
Subtipo FAB al diagnóstico, (n)/ %	
L2	27 (64,3%)
L3	8 (19%)
L1	4 (9,5%)
Otros	3 (7,1%)
Inmunofenotipo	
Estirpe B, n (%)	39 (84%)
común	28 (63,6%)
preB	8 (18,2%)
proB	1 (2,3%)
Estirpe T, n (%)	7 (15,9%)
proT	2 (4,6%)
preT	2 (4,6%)
tímica cortical	1 (2,3%)
Cromosoma Ph, n (%)	
Negativo	29 (63%)
Positivo	17 (37%)
Cariotipo al diagnóstico, n (%)	
sin metafases/no informativo	17 (37,8%)
t(9;22)	10 (22,2%)
normal	9 (20%)
no realizado	3 (6,7%)
complejo	2 (4,4%)
t(11;:)	2 (4,4%)
t(12;21)	1 (2,2%)
t(;;14)	1 (2,2%)
Marcadores moleculares, n (%)	
sin marcadores	17 (37%)
BCR/ABL p190	10 (22,2%)
no estudiado	8 (17,6%)
ML-AF4 (t4;11)	5 (10,9%)
BCR/ABL p210	4 (8,8%)
p210+p190	1 (2,2%)
TEL-AML1	1 (2,2%)
aloTMO (n)/ %	20 (44,4%)
LAL-B Phi POS que fueron a aloTMO n (%)	12 (71%)
LAL-B Phi NEG que fueron a aloTMO n(%)	8 (27,6%)

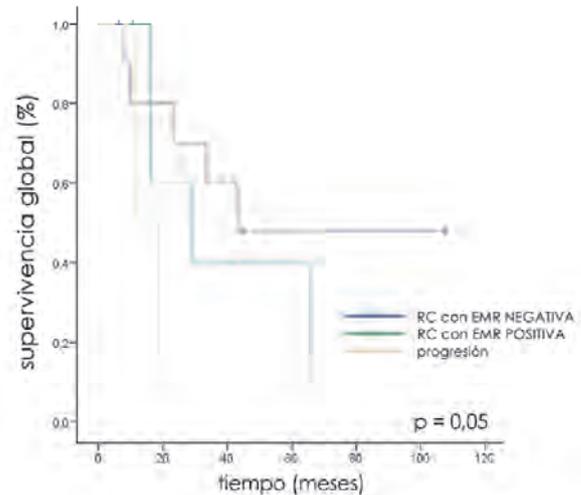


Figura 2. SG según respuesta pre aloTPH. La gráfica muestra las curvas de supervivencia según los pacientes llegasen al trasplante en situación de remisión completa con EMR negativa, positiva o en progresión. Las medianas de supervivencia muestran diferencias significativas (43 vs 28 vs 11 meses respectivamente).

PO-139

ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA A CORTO Y LARGO PLAZO DE LA LEUCEMIA NO AGUDA EN UN PERÍODO DE 5 AÑOS DEL REGISTRO DE TUMORES (RTMAD) DE LA COMUNIDAD DE MADRID

Herrera Federico¹, García-Suárez J², Díez J³, Alegre A⁴, Martínez J⁵, López J⁶, Llamas P⁷, Jiménez-Yuste V⁸, Duarte R⁹, Benavente C¹⁰, Peñalver Fj¹¹, Benito L¹², Hernández-Rivas Ja¹³, Sánchez-Godoy P¹⁴, Herráez R¹⁵, Del Campo Jf¹⁶, Matilla A¹⁷, Sebrango A¹⁸, Gómez Mj¹⁹, Garrido G²⁰
¹HU GETAFE; ²H.U. Príncipe De Asturias; ³H.U. Gregorio Marañón; ⁴H.U. De La Princesa; ⁵H.U. 12 De Octubre; ⁶H.U. Ramón Y Cajal; ⁷H.U. F. Jiménez Díaz; ⁸H.U. La Paz; ⁹H.U. Puerta De Hierro-Majadahonda; ¹⁰H.U. Clínico San Carlos; ¹¹H.U. Fundación Alcorcón; ¹²H.U. De Getafe; ¹³H.U. Infanta Leonor; ¹⁴H.U. Severo Ochoa; ¹⁵H.U. Infanta Sofía; ¹⁶H.U. Del Henares; ¹⁷H.U. Central De La Defensa Gómez Ulla; ¹⁸H.U. Torrejón; ¹⁹H.U. Móstoles; ²⁰RTMAD-ORCO

Introducción: los estudios de registro epidemiológico sobre enfermedades hematológicas son de gran importancia de cara a conocer la situación de salud actual de la población, permitiendo además estimar la incidencia y prevalencia de ciertas enfermedades en un área geográfica determinada. Para ello se creó la RTMAD (plataforma de registro de cáncer de la Comunidad de Madrid) facilitando así la recopilación de datos

Objetivos: en este estudio se presentan los resultados recopilados por RTMAD de incidencia y supervivencia de casos de leucemias no agudas, así sea la línea mieloide (LMC) o linfocítica (LLC) que han sido registrados en los hospitales de la Comunidad de Madrid durante un periodo de tiempo comprendido entre el 2014 y 2018.

Pacientes y Métodos: En este informe se han registrado un total de 13.179 neoplasias hematológicas en un periodo de tiempo de 5 años. Del total de casos, 232 han sido excluidos por duplicidad, no tener información suficiente o no cumplir el espacio temporal o morfológico. En este mismo periodo de tiempo se han registrado 146.488 casos de neoplasias en la misma plataforma, lo que indica que las neoplasias hematológicas suponen un 8.99% del total del registro. Los criterios utilizados para seleccionar las neoplasias hematológicas han sido categorías C42 y C77 de la CIE-O 3ª edición y código morfológico (últimos 3 dígitos, del 959 al 999). Para el análisis de supervivencia se ha realizado mediante el método de Kaplan-Meier, y para las comparaciones entre distintas categorías, se ha empleado el modelo de regresión de Cox.

Resultados: En el caso de las LMC (361 casos) la tasa bruta y ajustada de incidencia anual fue de 1.03 y 1.05 por 100.000 habitantes respectivamente. La edad media fue de 61.6 años, y el predominio en varones (61.3%). La supervivencia neta estandarizada, podemos ver en la tabla a continuación discriminada por años. Por otro lado, las LLC (987 casos) presentan unas tasas brutas y ajustadas anuales de incidencia de 3.01 y 2.86 por 100.000 habitantes respectivamente. La edad media fue de 71.3 años y predominio en varones (55.8%). La supervivencia neta estandarizada la podemos observar en la tabla a continuación, discriminada por años.

Tabla 1.

Supervivencia al año	Supervivencia a los 2 años	Supervivencia a los 3 años	Supervivencia a los 4 años	Supervivencia a los 5 años
95.8%	87.4%	81.9%	74.9%	66.5%

Tabla 2.

Supervivencia al año	Supervivencia a los 2 años	Supervivencia a los 3 años	Supervivencia a los 4 años	Supervivencia a los 5 años
97.7%	95.9%	94.7%	92.7%	91.3%

Conclusiones: Según nuestro estudio, la supervivencia del paciente con LMC o LLC es superior a la publicada por REDECAN y el ECIS para LMC (50,2% y 56,7% respectivamente a los 5 años), y semejante a la publicada por el SEER (70,4%), y para LLC es superior a la publicada por REDECAN u el ECIS (69,5% y 74,2% respectivamente a los 5 años), y semejante a la publicada por el SEER (86,1%). Como limitación a este estudio encontramos la recogida de datos en la que solo se incluyen los

hospitales públicos o concertados y la heterogeneidad de algunas variables a tener en cuenta a la hora de interpretar resultados.

Bibliografía

ECIS - European Cancer Information System. From <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>, accessed on 17/8/2020. © European Union, 2018
 SEER - Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute (NCI). From 2018 <https://seer.cancer.gov/statfacts/more.html>, accessed on 17/8/2020.

PO-140

ESTUDIO RETROSPECTIVO OBSERVACIONAL DEL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC) CON IBRUTINIB EN MONOTERAPIA, ENFOCADO EN EL MANEJO DE HIPERTENSIÓN

Parra Gabilondo Rafael¹, Abrisqueta Costa Pau², Loscertales Pueyo Javier³, Terol Castera Maria José⁴, Ramírez Payer Angel⁵, Ortiz Pareja Macarena⁶, Pérez Fernández Inmaculada⁷, Cuellar-García Carolina⁸, Fernández de la Mata Margarita⁹, Rodríguez Fernández Alicia¹⁰, Lario Arribas Ana¹¹, Delgado González Julio¹², Godoy Molias Ana¹³, Arguiñano Pérez José M¹⁴, Berrueto Salazar M¹⁵ José¹⁵, Oliveira Ramos Ana¹⁶, Hernández Rivas José Ángel¹⁷, Lorient Manzaneres Cristina¹, Villanueva Forero Miguel¹, Arribas Ruiz Alberto¹

¹Janssen-Cilag, S.A., Madrid, España; ²H. Vall d hebron, Barcelona; ³H. La Princesa, Madrid; ⁴H. Clínico de Valencia, Valencia; ⁵H. Universitario Central de Asturias, Asturias; ⁶H. Carlos Haya; ⁷H. Virgen de la Victoria, Málaga; ⁸H. de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ⁹H. Reina Sofía, Córdoba; ¹⁰H. Virgen Macarena, Sevilla; ¹¹H. Ramón y Cajal, Madrid; ¹²H. Clinic i Provincial, Barcelona; ¹³H. Miguel Servet, Zaragoza; ¹⁴Complejo H. Navarra, Pamplona; ¹⁵H. Universitario de Jerez, Cádiz; ¹⁶ICO Hospitalet, Barcelona; ¹⁷H. Infanta Leonor, Madrid

Introducción: En España, la hipertensión (HTA) es el problema de salud más frecuente (20% de la población española la padece). Además, ha aumentado en un 75% desde 1997¹. Se ha evidenciado un riesgo incrementado en el desarrollo de HTA en pacientes con LLC que reciben ibrutinib durante más de un año²⁻⁴. La mayoría de las publicaciones están hechas en el entorno de ensayos clínicos y en nuestro medio hay escasos datos en práctica clínica habitual^{2,3,6,7}.

Objetivos: El objetivo primario de este estudio fue describir los resultados de pacientes con LLC tratados en práctica asistencial en España en función de la presencia o no de HTA. Como segundo objetivo, se planteó comparar el perfil de seguridad y eficacia de ibrutinib en dicha población. Por último, identificar el número de pacientes que desarrollaron HTA durante el tratamiento con ibrutinib y analizar el perfil de seguridad en esta población.

Métodos: En este estudio observacional en 37 centros de España, se recogieron datos de variables cardiovasculares de 269 pacientes tratados en la práctica asistencial a lo largo del tiempo. Se describió y comparó el perfil de seguridad de los pacientes según el historial de HTA previo al inicio de ibrutinib, así como durante el tratamiento con ibrutinib

Resultados: Se incluyeron 269 pacientes de los cuales 130 (48,3%) padecían de hipertensión antes del tratamiento con ibrutinib. De estos últimos, 112 (41,6%) estaban recibiendo un tratamiento antihipertensivo previo. Los pacientes tuvieron una exposición a ibrutinib de hasta 40 meses (mediana de tiempo de exposición; 18,4 meses). De entre los pacientes que no estaban recibiendo tratamiento antihipertensivo (157), 18 individuos (11.5%) empezaron a recibirlo durante el tratamiento con ibrutinib. De esos 18 pacientes, 4 pacientes habían sido diagnosticados de HTA antes de iniciar el estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en pacientes con eventos adversos de cualquier grado (χ^2 ; p=0,114) ni de grado 3-4 (χ^2 ; p=0,107) entre los pacientes con HTA y sin HTA durante el tratamiento con ibrutinib. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en pacientes que presentaron alguna toxicidad de interés (sangrados, fibrilación auricular, arritmias e hipertensión) de cualquier grado (χ^2 ; p=0,609) ni de grado 3-4 (χ^2 ; p=0,925) entre los pacientes con y sin HTA durante el tratamiento con ibrutinib. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de discontinuaciones entre pacientes hipertensos (20) y no hipertensos (29) (χ^2 ; p=0,350). Todos los eventos adversos de interés que tuvieron lugar en los 18 pacientes que comenzaron a recibir un antihipertensivo durante el tratamiento

con ibrutinib fueron de grado ≤ 2 y ninguno llevó a discontinuación del tratamiento. En términos de eficacia no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia de ibrutinib en términos de SLP (log-rank; $p=0,121$) y SG (log-rank; $p=0,085$) independientemente de que los pacientes estuvieran recibiendo o no un antihipertensivo de forma concomitante.

Conclusiones: El perfil de seguridad fue similar tanto en los pacientes que tenían HTA previa al inicio de ibrutinib como en los que inician tratamiento con antihipertensivo durante el tratamiento con ibrutinib y sin discontinuaciones del tratamiento debidas a la HTA. En consecuencia, ibrutinib es un tratamiento bien tolerado y representa una opción óptima de tratamiento tanto para pacientes con LLC e historial previo de HTA como para aquellos que desarrollaron HTA durante el tratamiento con ibrutinib.

Conflicto de intereses: Estudio apoyado por Janssen-Cilag, S.A.

Bibliografía

1. INE.2021.INEbase/Sociedad/Salud/Encuestanacionaldesalud/Resultados.[online]Av ailableat:<https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176783&menu=resultados&idp=1254735573175#!tabs-1254736195650> [Accessed 17 February 2021].
2. Dickerson, T., Wiczler, T., Waller, A., Phillipson, J., Porter, K., Haddad, D., Guha, A., Rogers, K. A., Bhat, S., Byrd, J. C., Woyach, J. A., Awan, F., & Addison, D. (2019). Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood*, 134(22), 1919–1928. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000840>
3. Roeker, L. E., Sarraf Yazdy, M., Rhodes, J., Goodfriend, J., Narkhede, M., Carver, J., & Mato, A. (2019). Hypertension in Patients Treated With Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA network open*, 2(12), e1916326. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16326>
4. Caldeira, D., Alves, D., Costa, J., Ferreira, J. J., & Pinto, F. J. (2019). Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 14(2), e0211228. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211228>
5. Coutre, S. E., Byrd, J. C., Hillmen, P., Barrientos, J. C., Barr, P. M., Devereux, S., Robak, T., Kippis, T. J., Schuh, A., Moreno, C., Furman, R. R., Burger, J. A., O'Dwyer, M., Ghia, P., Valentino, R., Chang, S., Dean, J. P., James, D. F., & O'Brien, S. M. (2019). Long-term safety of single-agent ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia in 3 pivotal studies. *Blood advances*, 3(12), 1799–1807. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018028761>
6. Winqvist, M., Andersson, P. O., Askliid, A., Karlsson, K., Karlsson, C., Lauri, B., Lundin, J., Mattsson, M., Norin, S., Sandstedt, A., Rosenquist, R., Späth, E., Hansson, L., Österborg, A., & Swedish CLL Group (2019). Long-term real-world results of ibrutinib therapy in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: 30-month follow up of the Swedish compassionate use cohort. *Haematologica*, 104(5), e208–e210. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.198820>
7. Ysebaert, L., Aurran-Schleinitz, T., Dartigeas, C., Dilhuydy, M. S., Feugier, P., Michallet, A. S., Tournilhac, O., Dupuis, J., Sinet, P., Albrecht, C., & Cymbalista, F. (2017). Real-world results of ibrutinib in relapsed/refractory CLL in France: Early results on a large series of 428 patients. *American journal of hematology*, 92(8), E166–E168. <https://doi.org/10.1002/ajh.24773>

PO-141

ESTUDIO SREALCLL: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y REGÍMENES DE TRATAMIENTOS DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC) EN PRÁCTICA CLÍNICA EN ESPAÑA

Loscertales Pueyo Javier¹, Abrisqueta Costa Pau², García-Marco José Antonio, Gutiérrez García Antonio Manuel³, Hernández Rivas José Ángel⁴, Andreu Lapiedra Rafael⁵, Mora Alba⁶, Cebollero M^a Antonia⁷, Callejo Mellén Ángel⁸, Moya Carlota⁸, Leiva Carolina⁸

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Princesa; ²Servicio de Hematología, Hospital Universitario Vall d'Hebron; ³Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda; ⁴Hospital Universitario Son Espases/IdISBa; ⁵Hospital Universitario Infanta Leonor; ⁶Hospital Universitario La Fe; ⁷Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ⁸AstraZeneca Farmacéutica Spain

Introducción: La Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) es la leucemia más común en la edad adulta y su incidencia aumenta con el envejecimiento de la población. En los últimos años, ha habido un auge en el conocimiento biológico de esta enfermedad, con el desarrollo de nuevos fármacos que permiten la terapia dirigida. En este estudio, se analiza con técnicas de Inteligencia Artificial (IA) el texto libre de las historias clínicas electrónicas (HCE) de pacientes con LLC para describir sus características demográficas y pautas de tratamiento.

Métodos: SRealCLL es un estudio piloto observacional, retrospectivo y multicéntrico basado en el análisis secundario de las HCE de 7 hospitales españoles. Se analizaron los datos clínicos no estructurados de las HCE de los pacientes utilizando la tecnología EHRRead®, basada

en el procesamiento de lenguaje natural (PLN) y “machine learning”. Se realizó un análisis transversal de los pacientes con LLC dentro del periodo de estudio (del 1 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2018).

Resultados: Se analizó un total de 3.070.434 pacientes con HCE, de los cuales se detectaron 547 con el diagnóstico de LLC. Los resultados preliminares mostraron que en el 49,4% ($n = 270$) de los pacientes con LLC no se detectó ningún tratamiento durante el periodo de estudio (“watch-and-wait”, W&W), mientras que se detectaron pacientes con tratamiento de primera línea (1L) en el 44,6% ($n = 244$) y segunda línea (2L) en el 12,2% ($n = 67$), considerando que un mismo paciente puede pertenecer a ambas líneas. Se observó mayor frecuencia de hombres que de mujeres en todos los grupos (54,8% de hombres en el grupo W&W, 56,6% en 1L y 67,2% en 2L). La mediana (rango) de edad para el grupo W&W fue de 75 (35-92) años, 74 (36-97) años para el grupo 1L y 71 (34-88) años para el grupo 2L. El tratamiento más comúnmente detectado (excluyendo ensayos clínicos) en 1L fue ibrutinib (62,3%; $n = 152$), seguido de bendamustina + rituximab (11,9%; $n = 29$) y del grupo “otros tratamientos” (10,2%; $n = 25$) que incluye idelalisib, idelalisib + rituximab, ofatumumab + clorambucilo, ofatumumab + bendamustina y citarabina. En 2L, también se detectó ibrutinib mayoritariamente, en concreto para el 53,7% de los pacientes ($n = 36$), seguido de venetoclax (13,4%; $n = 9$) y de “otros tratamientos” (11,9%; $n = 8$).

Conclusiones: Se confirma una frecuencia de LLC superior en hombres y en personas mayores de 65 años. Asimismo, se demuestra el amplio uso de ibrutinib a expensas de tratamientos de combinación inmuoquimioterápica clásicos. El estudio SRealCLL refleja que las tecnologías de IA y PLN suponen una nueva herramienta para el análisis de pacientes con LLC.

PO-142

ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC) TRATADOS CON VENETOCLAX EN PRÁCTICA CLÍNICA DE RUTINA EN ESPAÑA (VENARES)

Ferrà Coll Christelle¹, Baltasar Tello Patricia², Terol Castera Maria José³, Osorio Prendes Santiago⁴, Loscertales Pueyo Javier⁵, García Marco Jose A⁶, Ortiz Pareja Macarena⁷, Iraheta Reyes Sandra⁸, Smucler Simonovitch Alicia⁹, Moreno Jalón Diana¹⁰

¹Institut Català d'Oncologia-H. Germans Trias i Pujol, badalona; ²H. U. La Paz, Madrid; ³H.U. Clínico de Valencia, Valencia; ⁴H. General U. Gregorio Marañón, Madrid; ⁵H. U. La Princesa, Madrid; ⁶H. Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid; ⁷H. U. Carlos Haya, Malaga; ⁸H. Universitario de Canarias, Tenerife; ⁹H. del Bierzo, León; ¹⁰Departamento Médico-Hematología Abbie España, S.L.U., Madrid

Introducción: Venetoclax (Ven; BCL inhibidor) ha demostrado un buen perfil de eficacia y seguridad en ensayos clínicos pivotaes. Los estudios en práctica clínica de rutina son limitados dado que Ven está reembolsado en España desde abril de 2018.

Objetivos: Evaluar la efectividad de Venetoclax en la práctica real en pacientes adultos con LLC, según la tasa de respuesta global (TRG) a los nueve meses de la primera dosis de Ven según la valoración del médico responsable del tratamiento.

Métodos: Es un estudio posautorización retrospectivo, de carácter observacional no intervencionista y de ámbito nacional multicéntrico. Se incluyeron pacientes adultos con LLC que iniciaron tratamiento con Ven al menos nueve meses antes de su inclusión en el estudio. Pacientes que iniciaron Ven en el Programa de Acceso Temprano iniciado a partir de enero de 2017 podían ser incluidos. Está previsto recopilar los datos de cerca de 100 pacientes de 30 hospitales españoles. Los datos de los pacientes se han revisado con carácter retrospectivo hasta la fecha del último seguimiento o defunción.

Resultados: Se incluyeron 48 pacientes en el análisis intermedio: 32 pacientes (66.7%) varones, la mediana de edad fue de 74.5 años (67.5-78), los pacientes habían recibido una mediana de 4 líneas previas de tratamiento (rango 1-10 líneas). 15 pacientes presentaron IGHV no mutado (88%), 10 pacientes (33.3%) presentaron del(17p), 10 pacientes (33.3%) presentaron TP53 mutado. En 42 pacientes, la mediana de tiempo desde el diagnóstico de la LLC hasta el inicio de tratamiento con Ven fue de 78.5 meses (38-125). 81.2% de los pacientes recibieron Ven en monoterapia, 4.2% combinado con rituximab, 2% con obinutuzumab, 12.5% con otros agentes. La tasa de respuesta global se evaluó en 23/39 pacientes tratados con Ven en monoterapia. 48 pacientes (100.0%) sufrieron modificaciones de dosis, 19 (39.6%) interrupciones

de dosis, 19 (39.6%) discontinuaron Ven. 26 (54.2%) presentaron riesgo incrementado de SLT previo al inicio de Ven, 22 pacientes fueron hospitalizados durante el ramp-up. 14 pacientes (29.2%) presentaron al menos 1 SAE, 10 (20.8%) presentaron al menos 1 SAE relacionado con Ven. 6 pacientes (12.5%) presentaron 1 AE relacionado con Ven que condujo a la suspensión definitiva del fármaco. Porcentajes de EAs específicos fueron neutropenia (43.7%), neutropenia febril (12.5%), infección grave (18.8%), SLT en 6.3% (2 de laboratorio, 1 clínico) y transformación de Richter (6.3%). EAs relacionados con Venetoclax se reportaron 4 neutropenias febriles (8.3%) y 1 SLT de laboratorio (2.1%).

Conclusión: El presente análisis intermedio de efectividad de Venetoclax sugiere unos resultados similares a los informados previamente en ensayos clínicos pivotaes. La evaluación de la seguridad demostró que los EAs reportados fueron consistentes con el perfil seguridad observado en estudios previos de Ven y no se reportaron nuevas toxicidades.

Conflictos de interés: Christelle Ferrà: sin conflictos de interés. Patricia Baltasar: miembro de advisory boards de Janssen, Abbvie. Maria Jose Terol: miembro de advisory boards de Janssen, Abbvie, Roche, Takeda, Astra-Zeneca. Santiago Osorio: miembro de advisory boards de Janssen, Abbvie, and Roche. Javier Loscertales: miembro de advisory boards de Janssen, Abbvie, Astra-Zeneca. Jose A. García Marco: sin conflictos de interés. Macarena Ortiz: sin conflictos de interés. Sandra Iraheeta: sin conflictos de interés. Alicia Smucler: sin conflictos de interés disclose. Diana Moreno: empleado en Abbvie a tiempo completo.

Financiación: AbbVie proporcionó el apoyo financiero para el estudio. AbbVie participó en el diseño y la realización del estudio, la interpretación de los datos, la revisión y la aprobación de la publicación. No se realizaron honorarios ni pagos por autoría.

pulmón en 12,5%). Todos estuvieron expuestos a ITC, e Imatinib es común a todos. Dos pacientes fallecieron por NSS, lo que corresponde al 25% de las causas de muerte en la muestra total en estudio. Cuando se comparó estadísticamente la aparición de NSS con el tiempo entre el diagnóstico de LMC y la segunda neoplasia o la duración de las diferentes líneas terapéuticas, no hubo correlación con la significación estadística ($p > 0,05$).

Conclusión: Las NSS aparecieron en aproximadamente el 12% de los pacientes con LMC. Al contrario de lo descrito en la literatura, la muestra de pacientes con NSS está compuesta principalmente por hombres de mayor edad. Dado que el riesgo de desarrollar neoplasias en la población general es superior en los ancianos, el desarrollo de cáncer en estos pacientes puede considerarse idéntico al de la población general. El mayor riesgo para el desarrollo de NSS se describe en el primer año tras el diagnóstico de LMC, lo cual no fue verificado en nuestro estudio. En cuanto al tipo de NSS desarrollado, la mayoría de los pacientes tenían cáncer de próstata o gastrointestinal, como se describe en la literatura. Algunos estudios informan que Imatinib contribuyó al desarrollo de NSS y todos los pacientes que desarrollaron NSS estuvieron expuestos a esta terapia.

Tabla 1.

Tabla: Resultados con Venetoclax en monoterapia	
Pacientes, n	39
Tasa de respuesta global en pacientes evaluables (23)	
RC/RCi	8 (34.8%)
RP/RPn	9 (39.1%)
TRG	17 (73.9%)
SLP est 24 meses	75.9% (56.2-87.6)
EMRi ($<10^{-4}$) en pacientes evaluados, (%n)	22.2% (2/9)

PO-143

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Y RELACIÓN CON NEOPLASIAS SÓLIDAS SECUNDARIAS

Mendes Ana Sofia Mendes¹, Dias Marco¹, Seabra Patrícia¹, Pedrosa Cláudia¹, Gonçalves Cristina¹, Coutinho Jorge¹

¹Centro Hospitalar Universitário do Porto

Introducción: La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa cuyo tratamiento en primera línea pasa por los inhibidores de la tirosina quinasa (ITC). En la era anterior a los ITC, el riesgo de desarrollar neoplasias sólidas secundarias (NSS) en pacientes con LMC está bien establecido, sin embargo, posteriormente a introducción de los ITC, los estudios han sido contradictorios. Este trabajo tiene como objetivo evaluar el riesgo de desarrollo de NSS en pacientes con LMC.

Métodos: Analizados pacientes con transcripción positiva de BCR-ABL en un centro hospitalario entre el 01/01/2008 y el 15/05/2021..

Resultados: Muestra de 67 pacientes (53,7% mujeres) todos en fase crónica al diagnóstico. Edad mediana de 55 años (23-85 años). En la primera línea terapéutica, la mayoría de ellos se sometió a ITC (88,1% con Imatinib y 6,0% con nilotinib). En la muestra total, el 68,7% necesitó solo 1 línea de terapia. Ocho (11,9%) fallecieron, solo en 2 casos la muerte estuvo relacionada con LMC. Ocho pacientes (11,9%) desarrollaron NSS, siendo todos hombres con edad mediana de 69,5 años (61-74 años) en el momento del diagnóstico. Todos fueron diagnosticados entre los 14 y 105 meses. La mayoría de los pacientes tenían cáncer de próstata o gastrointestinal (cáncer de próstata en 37,5%; cáncer gastrointestinal en 37,5%; cáncer de cabeza y cuello en 12,5%; cáncer de

Síndromes Linfoproliferativos Crónicos

PO-144

LAS MUTACIONES EN GENES IMPLICADOS EN MECANISMOS DE REPARACIÓN DEL ADN SON POCO FRECUENTES EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA Y ALTO RIESGO CITOGÉNICO

Ramos-Campoy S¹, Puiggros A², García-Gisbert N¹, Bougeon S², Larráyoiz MJ³, Ortega M⁴, Blanco ML⁵, Collado R⁶, Ancín I⁷, Moro M⁸, Gimeno E⁹, Ferrer A¹⁰, Calasanz MJ¹, Nguyen-Khac F³, Cuneo A¹, Haferlach C², Schoumans J⁵, Bellosillo B¹¹, Espinet B¹²

¹Laboratori de Citogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia i Servei de Hematologia, Hospital del Mar, Barcelona; ²Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Programa de Recerca en Càncer, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona; ³Grup de Recerca Clínica Aplicada en Neoplàsies Hematològiques, Programa de Recerca en Càncer, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona; ⁴Oncogenomic Laboratory, Hematology Service, Lausanne University Hospital, Lausanne, Suïça; ⁵Servicio de Citogenética y Genética Hematológica, Departamento de Genética, Universidad de Navarra, Pamplona; ⁶Servei d'Hematologia, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; ⁷Servei d'Hematologia, Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ⁸Servicio de Hematología, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia; ⁹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Cruces, Bilbao; ¹⁰Servicio de Hematología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; ¹¹Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, Francia; ¹²Hematology Section, St. Anna University Hospital, Ferrara, Italia

Introducción: La presencia de alta complejidad genómica, en forma de cariotipos complejos (CK) detectados por citogenética convencional o de patrones de cromotripsis detectados por microarrays genómicos o técnicas de secuenciación, se asocia a mala respuesta al tratamiento y supervivencia más corta en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) (Salaverria *et al*, 2015; Puiggros *et al*, 2017; Baliakas *et al*, 2019). Además, la detección de alteraciones en los genes *TP53* y *ATM*, ambos implicados en respuesta al daño en el ADN, constituye un factor de mal pronóstico (Hallek *et al*, 2018). Aunque la presencia de señales sugestivas de elevada inestabilidad genómica se relaciona con la peor evolución de estos pacientes, no se ha estudiado la presencia de mutaciones en otros genes que participan en los complejos mecanismos de detección y reparación del daño en el ADN.

Objetivo: Analizar la presencia de mutaciones en genes implicados en la reparación del ADN en una cohorte de pacientes con LLC y alto riesgo citogenético.

Métodos: Se incluyeron 32 casos con LLC y citogenética de pronóstico adverso (23 [71,9%] CK, y 9 no-CK con delección y/o mutación en *TP53* o delección de *ATM*). En 9 pacientes con CK se identificaron patrones de cromotripsis mediante microarrays genómicos. Se estudió la presencia de variantes genómicas mediante secuenciación masiva (NGS) usando un panel dirigido de 33 genes relacionados con mecanismos de reparación del ADN (QIAseq Targeted DNA Panel, Qiagen) que se secuenciaron utilizando la tecnología de Illumina (MiSeq, Next-Seq) con una cobertura mínima de 3000x (Figura 1). Los datos se analizaron con el software VariantStudio 3.0 y las variantes se confirmaron con el software Integrative Genomic Viewer (IGV) v2.3.

Resultados: Se encontraron un total de 56 variantes en 30/32 pacientes repartidas entre los diferentes genes estudiados, con una mediana de 1 variante por paciente (rango: 0-3) (Figura 2). No obstante, sólo 10 de las 56 variantes se clasificaron como patogénicas o probablemente patogénicas y afectaban a 8 pacientes. Las variantes se localizaban en el gen *ATM*, provocando pérdida de función (6 frameshift, 3 nonsense y 1 afectando al proceso de *splicing*) y se detectaron en casos con el alelo restante delecionado (Figura 3). Las mutaciones se encontraban distribuidas por todo el gen y ninguna variante fue recurrente. La afectación bialélica de *ATM* representaba el 44% (8/18) de los pacientes con delección y no se asociaba con una mayor complejidad en este subgrupo (5/12 CK vs 3/6 no-CK). En cuanto al resto de variantes detectadas, la mayoría de ellas eran de significado incierto 31/56 (55%) y se distribuían en distintos genes sin un patrón recurrente. Al comparar los grupos según su complejidad, el número de mutaciones entre los grupos con CK vs los no-CK fue similar.

Conclusiones: 1. La inestabilidad genómica de los pacientes con

LLC no parece asociarse a la presencia de variantes en genes implicados en la reparación del ADN. 2. Un 44% de los casos con delección de *ATM* presentan mutación en el otro alelo; la afectación bialélica no se asocia a una mayor complejidad genómica. 3. Los resultados son preliminares, se necesitan estudios adicionales para determinar los mecanismos subyacentes a la complejidad genómica en pacientes con LLC.

Agradecimientos: 17SGR437, GLD17/00282, FPU17/00361

Conflictos de interés: No se declaran conflictos de interés.

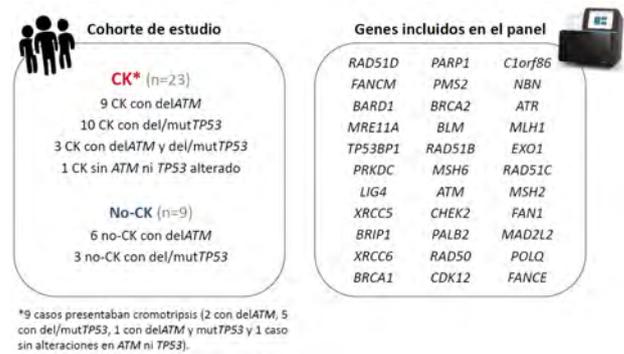


Figura 1. Grupos en los que se han categorizado los pacientes del estudio (izquierda) y genes incluidos en el panel de NGS (derecha).

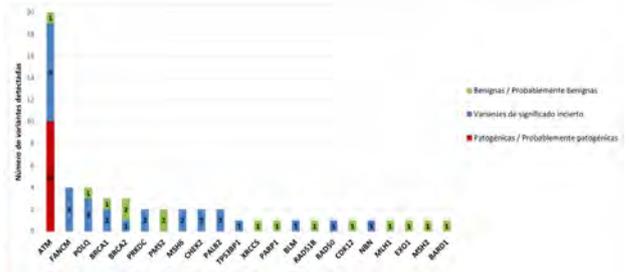


Figura 2. Gráfico de barras representando el número de variantes encontradas en cada gen. No se encontraron mutaciones en los genes *RAD51D*, *MRE11A*, *LIG4*, *BRIP1*, *XRCC6*, *C11orf86*, *ATR*, *RAD51C*, *FAN1*, *MAD2L2* y *FANCE*.

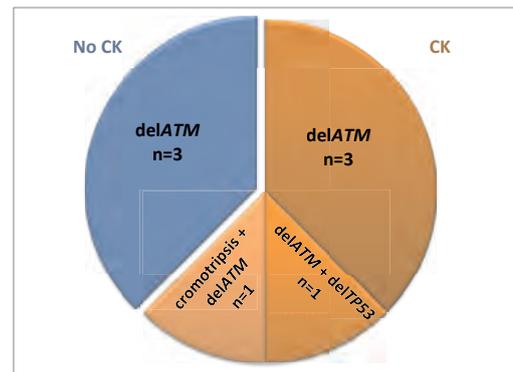


Figura 3. Características genómicas de los 8 casos con variantes patogénicas/probablemente patogénicas del gen *ATM*.

PO-145

IMPACTO DE LAS ALTERACIONES MOLECULARES EN EL MICROAMBIENTE ESTROMAL DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA EN PACIENTES TRATADOS CON NUEVOS FÁRMACOS

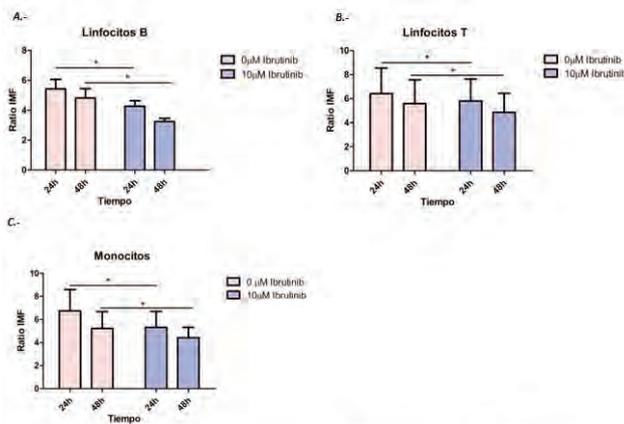
González-Serrano L¹, Bravo Sánchez J¹, Espinosa-Hevia L¹, Montes A¹, Forés R, García-Marco JA¹

¹Unidad de citogenética molecular, Servicio de Hematología, Hospital Puerta de Hierro – Majadahonda, Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro – Segovia de Arana (IDIPHISA)

Introducción: La utilización de los nuevos tratamientos en la terapia de la leucemia linfocítica crónica (LLC) ha supuesto un antes y un después en el manejo de la enfermedad. En concreto la utilización de los inhibidores de *BTK*, *PI3K* y *BCL-2*. Sin embargo, aún se desconoce el papel que tiene el microambiente celular en el transcurso y progresión de la enfermedad. CD99 es una molécula transmembrana codificada por el gen autosomal *MIC2* que se asocia a procesos de adhesión, migración y supervivencia celular. La expresión de CD99 se ha visto asociada con la metaloproteínasa 9 (MMP9).

Objetivo: En este estudio se propone establecer el papel potencial de Ibrutinib en la expresión de CD99 en la LLC. Para ello analizamos la expresión de *CD99*, *CXCL12/CXCR4* y *MMP9* en células de pacientes en tratamiento con nuevos fármacos como son Ibrutinib, Idelalisib y Venetoclax.

Métodos: Se analizaron un total de 68 muestras de sangre periférica de 32 pacientes de LLC no tratados y de pacientes tratados en primera línea o posteriores, extraídas secuencialmente en el Hospital Puerta de Hierro entre 2018-2021. La evaluación del nivel de expresión de CD99 se realiza mediante citometría de flujo (CFM) de las células "in vivo" y "ex vivo" en presencia de células estromales Hs-5 y Hs-27a. En estos pacientes se estudia la expresión diferencial de las isoformas de *CD99*, *CXCR4*, *MMP9* mediante qRT-PCR y se evalúa la migración celular tras la estimulación con CXCL12. Además, el estado mutacional de los genes *TP53* e *IGHV* se establece mediante secuenciación masiva (NGS) y Sanger respectivamente.



A.- Ratio de intensidad media de fluorescencia (IMF) de la expresión de CD99 en Linfocitos B *p-valors<0.05. B.- Ratio de intensidad media de fluorescencia (IMF) de la expresión de CD99 en Linfocitos T *p-valors<0.05. C.- Ratio de intensidad media de fluorescencia (IMF) de la expresión de CD99 en monocitos *p-valors<0.05

Figura 1.

Resultados: Los niveles de CD99 expresados como intensidad de fluorescencia media es significativamente menor tras el tratamiento con Ibrutinib (IB) (p=0.0027, ratio Linfocitos B (LB)-24h+IB=6 ratio LB-24h+IB=4; ratio LB-48h=4,8 ratio LB-48h+IB=3,1; ratio Linfocitos T (LT)-24h=6.4; ratio LT-24h+IB=5,8; ratioLT-48h=5,6 ratioLT-48h+IB=4.7; ratio Monocitos (MON)-24h=6,74 ratioMON-24h+IB=5,3; ratioMON-48h=5,2 ratioMON-48h+IB=4,3). Sin embargo, al cultivar las mismas células en contacto con células estromales Hs-27a y Hs-5 no revelan una diferencia de expresión significativa (Hs27 p=0,76 y Hs5 p=0,58).

Conclusiones: El estroma Hs27 y Hs5 confiere un papel protector frente al tratamiento con Ibrutinib, mientras que en ausencia del estroma, la adición de este fármaco revela una disminución en los niveles de expresión de CD99 a lo largo del tiempo, favoreciendo la migración celular.

Conflictos de intereses: LGS recibe una beca de investigación por parte de Janssen. JBS recibe beca de investigación de AbbVie. JAGM recibe financiación en programas de investigación de AbbVie y Janssen, es ponente y participa en asesoría científica de AbbVie, Astra-Zeneca y Janssen. Los autores AM, LEH y RF no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

PO-146

ABORDAJE MOLECULAR DE LOS SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA DE UN ÚNICO CENTRO

Ibañez Mariam¹, Such Esperanza¹, Macian Maria José, Avetisyan Gayane², Liquori Alessandro, Melendez Mari Carmen, Andreu Rafa³, Jarque Isidro¹, Sempere Amparo¹, Vicente Ana³, Romero Samuel³, Santiago Marta, García Raquel³, Navarro Irene³, Sanz Guillermo¹, De La Rubia Javier³, Senent Leonor¹, Luna Irene³

¹Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. Grupo de Investigación en Hematología, IISLAFE. CIBER de oncología (CIBERONC); ²Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. Grupo de Investigación en Hematología IISLAFE; ³Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia, Grupo de Investigación en Hematología IISLAFE

Introducción: El desarrollo de la secuenciación masiva ha puesto en evidencia la importancia de las alteraciones moleculares en los síndromes linfoproliferativos crónicos (SLPC) para un diagnóstico más preciso y una terapia más personalizada. Los SLPC tienen en común la alteración de protooncogenes y/o genes supresores que confieren ventaja proliferativa al clon tumoral. Actualmente, las guías internacionales y nacionales consideran necesario estudiar el gen *TP53* en los pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) debido a las opciones terapéuticas actuales, recomendación cada vez más fuerte en el resto de SLPC.

Objetivo: Estudio molecular por NGS de las mutaciones en *TP53* y otros genes relevantes en la LLC con potencial papel pronóstico y/o predictivo. Determinar la proporción de pacientes con alteraciones subclonales.

Material y métodos: El estudio genético se realizó en 134 muestras de sangre periférica de un único centro mediante un panel adaptado de Sophia Genetics que permite la detección simultánea de variantes génicas y del número de copias (CNV). El panel incluye 13 genes recomendados por las guías del ERIC (completos: *ATM*, *BIRC3*, *CXCR4*, *EGR2*, *FBXW7*, *KRAS*, *MYD88*, *NFKBIE*, *POT1* y *TP53* + las regiones hotspot *BTK*, *NOTCH1*, *PLG2*, *SF3B1* y *XPO1*) y sondas para detectar CNV en los cromosomas 11q, 12, 13 y 17p. Para el análisis de las variantes se empleó la plataforma SOPHiA DDM, se seleccionaron en función del impacto en la secuencia de ADN, su ausencia en la población sana (Minor Allele Frequency; MAF <0,01) y de la frecuencia del alelo variante (VAF) (clonal ≥10%; subclonal <10%) para, posteriormente, categorizarlas en 5 clases siguiendo las guías publicadas por L. Palomo et al. 2020.

Tabla 1. Distribución de las mutaciones detectadas en cada uno de los genes estudiados según su VAF y su categorización.

Gen	VAF ≥ 10%				VAF = 5% - 9,9%				VAF = 1% - 4,9%				VAF <1%			
	%	PAT	PP	VUS	%	PAT	PP	VUS	%	PAT	PP	VUS	%	PAT	PP	VUS
ATM	13	3	5	9	1				7	5	2	6	4	3	2	2
BIRC3	2		2	1	3	2	2	1	17	21	1	1	2	3		
BTK	2	3			1	1	1			1	1					
CXCR4	3	3		1	1	0	1			1						
EGR2	1				1	0				0	1					1
FBXW7	2	2	1		1				7	3	2	7	4			5
KRAS	5	6	1		1	1		1	1	1						1
MYD88	6	7		1	0				2	2		1	8	1		
NFKBIE	4	4	1		4	2		3	13	12	1	6	4	2	1	2
NOTCH1	15	15	4	1	4	4	1		6	7	2	1	1	1		
POT1	5	2	1	4	1		1		3			4	1			1
SF3B1	19	27			1	2			7	1			4	4	6	
TP53	24	25	12	2	7	4	6	1	25	49	22	1	9	12	2	1
XPO1	4		6						4		2	4				

*PAT= patogénica; PP= posiblemente patogénica; VUS: variante de significado incierto

Resultados: De las 134 muestras analizadas, (83 hombres; diagnóstico: 99 LLC, 13 LZM, 9 MM y 13 otros SLPC), seleccionamos 2.804 variantes con una profundidad de lectura media de 3542x (extremos, 100-13.764). El 81% de las muestras (N=108) fueron portadoras de al menos una variante clonal y el 69% de una subclonal (N=93). Posteriormente centramos nuestro estudio en 558 variantes con efecto en la proteína, siendo 363 variantes únicas. Observamos que el 52% de los pacientes presentaban más de una variante clonal (extremos, 1 - 5). Cuando las categorizamos, observamos que de las 205 variantes clonales (21% con una VAF <20%), eran patogénicas 47% (n=97), probablemente patogénicas 16% (n=33) y VUS 15% (n=20). Los genes que concentraron mayor número de variantes fueron *TP53* (23%); *SF3B1* (19%) y *NOTCH1* (15%). Asimismo, se detectaron 353 variantes subclonales (239 únicas) siendo patogénicas el 26% (n=65), probablemente

patogénicas 26% (n=65) y VUS 19% (n=48), localizadas, principalmente, en los genes *TP53* (31%), *BIRC3* (20%) y *NFKBIE* (21%) (Tabla 1). Asimismo, se detectaron 66 muestras portadoras de CNV [del(11q) 5% (n=7), +12 7% (n=10), del(13q) 22% (n=29), del(17p) 6% (n=8), otras 9% (n=12)], entre los 129 estudios valorables para su estudio.

Conclusiones: La presencia de alteraciones con implicación clínica es muy frecuente en los pacientes con LLC y otros SLPC. Las técnicas de NGS son imprescindibles para detectar variantes con VAF <20%, muy frecuentes en estos pacientes y localizadas principalmente en el gen *TP53*. Es importante considerar la infiltración tumoral de los pacientes con variantes subclonales y realizar estudios evolutivos. Es necesario determinar el papel clínico de las variantes subclonales mediante estudios en cohortes más amplias.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

PO-147

LA MUTACIÓN DE ATM CONLLEVA UNA MENOR SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES DE VIDA REAL CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA BAJO ESQUEMAS BASADOS EN FLUDARABINA

Arguello-Tomas Miguel¹, Osorio Santiago¹, Chicano Maria¹, Suarez Julia¹, Diez-Martin Jose Luis¹, Buño Ismael¹, Martinez-Laperche Carolina¹

¹HGU Gregorio Marañón

Objetivo: Los esquemas basados en fludarabina, especialmente el FCR, han sido usados clásicamente en pacientes con leucemia linfática crónica (LLC). En un subanálisis del estudio CLL8 incluyendo *Next Generation Sequencing* (NGS), se observó que la mutación de NOTCH1 implicaba un menor beneficio bajo FCR (Stilgenbauer, 2014). El objetivo de nuestro estudio fue valorar la correlación de mutaciones en genes frecuentemente alterados en LLC y la supervivencia libre de progresión (SLP) y tiempo a siguiente tratamiento (TST) en pacientes de vida real con LLC bajo esquemas basados en fludarabina.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo y unicéntrico con 37 pacientes adultos con LLC que recibieron esquemas basados en fludarabina como primera línea entre los años 2007 y 2019. Se recogieron variables clínicas y analíticas correspondientes al diagnóstico y evolución. Se extrajo ADN de la muestra previa al inicio de tratamiento. Se utilizó un panel comercial de enriquecimiento por captura (*LLC solution, Sophia genetics*) de 12 genes (*ATM, BIRC3, EGR2, FBXW7, MYD88, NFKBIE, POT1, TP53, NOTCH1, SF3B1, XPO1, KRAS*). La secuenciación se realizó en un MiSeq (Illumina, San Diego, CA). El análisis bioinformático se efectuó mediante el software *Sophia Genetics*. El grado de patogénicidad de cada variante se valoró en base al score del *American College of Medical Genomics (ACMG)* 2015 modificado. La FISH se realizó mediante sondas LSI TP53, LSI ATM, LSI D13S319, D12Z3 (Vysis) y la detección de la Hipermutación de IgH mediante LymphoTrack® IGH (Invivoscribe). Se utilizaron medianas, rangos intercuartílicos y porcentajes para el análisis descriptivo, el log-rank, curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y regresión de Cox para la SLP y el test de X² con corrección de Fisher para la comparación de variables cualitativas y cuantitativas, respectivamente.

Resultados: Las características basales de los pacientes se incluyen en la tabla 1. El esquema más frecuente fue FCR (91,9%), iniciado tras una mediana de 26,4 meses (7,5-61,2) desde el diagnóstico. Las respuestas globales (completas+parciales) fueron del 94,6%. El 51,4% de los pacientes progresó tras una mediana de 30,4 meses (17,3-42,8). El 82,4% de los pacientes presentaron al menos 1 mutación por NGS, con una mediana de 1 (1-2) alteración por paciente. La frecuencia de los genes mutados se observa en la Tabla 1. Los pacientes con delección del 11q (del11q) presentaron más frecuentemente *POT1* mutado (p=0,015). El estudio univariante para SLP y TST se incluye en la Tabla 2; la del11q y las mutaciones de *ATM, BIRC3, POT1, SF3B1* y *XPO1* se asociaron con una menor SLP y TST, excepto *SF3B1* que no confirmó la tendencia para TST. En el estudio multivariante, incluyendo las variables con diferencias significativas del estudio univariante (p<0.05), se objetivó una menor SLP en pacientes con *ATM* mutado (p=0,046) (Figura 1), con una Hazard Ratio de 3,076 (1,02-9,3). Ninguna alteración implicó diferencias significativas en el estudio multivariante para TST.

Conclusión: Las mutaciones son muy frecuentes (82% de los enfermos), observándose una relación entre la del11q y la mutación de *POT1*.

Los pacientes incluidos en nuestro estudio con mutación de ATM presentaron una menor SLP, ya descrito clásicamente. La influencia de TP53 no se puede valorar por haberse incluido solo 1 paciente. El resto de las mutaciones no tuvieron valor pronóstico, aunque esta observación se ve limitada por el tamaño de la muestra. Nuestros resultados apoyan el uso en primera línea de terapias dirigidas para pacientes con mutaciones en ATM.



ATM	Mutado	No mutado
Mediana SLP (meses)	35 meses (23,2-46,8)	78,7 meses (56,4-101)

Figura 1. Curvas de supervivencia libre de progresión en pacientes con ATM mutado.

Tabla 1. Características basales de los pacientes. Los datos se expresan en medianas, rangos intercuartílicos y porcentajes. TDL = Tiempo de duplicación linfocitaria; adenopx = adenopatías; RC = respuesta completa; EMR = enfermedad mínima residual; NGS = Next Generation Sequencing.

Características generales y de la respuesta al tratamiento			
Edad	57,9 (51-66,5)	Sexo, hombre	62,2%
Estadio Rai	0 27%, 1 37,8%, 2 27%, 3 5,4%, 4 2,7%	Estadio Binet	A 48,6%, B 45,9%, C 5,4%
CLL-IPI categorías	Riesgo bajo 18,9%, riesgo intermedio 67,6%, riesgo alto 10,8%, riesgo muy alto 2,7%		
Inicio tratamiento por TDL o adenopx/esplenomegalia	86,4%	RC tras tratamiento	45,9%
Número total ciclos recibidos por pacientes	5 (3-6)	Motivo fin precoz del tratamiento	Citopenias 55,6% RC precoz 48,6%
EMR neg en MO y sp	16,2%	EMR no realizada	32,4%
Características genéticas			
Del13q	50%	+12	19,4%
Del11q	19,4%	Del17p	0%
TP53 mutado	2,7%	NOTCH1 mutado	21,6%
ATM mutado	32,4%	BIRC3 mutado	16,2%
EGR2 mutado	2,7%	FBXW7 mutado	8,1%
MYD88 mutado	8,1%	NFKBIE mutado	27%
POT1 mutado	18,9%	SF3B1 mutado	16,2%
XPO1 mutado	10,8%	KRAS mutado	8,8%
IGHV hipermutado	34,5%		

Tabla 2. Estudio comparativo de variables clínicas, analíticas y genéticas (FISH y NGS) en la tasa de progresión y la supervivencia libre de progresión. SLP Supervivencia libre de progresión, TTS Tiempo a siguiente tratamiento, n.a. no aplica.

Variable	SLP		TTS	
	HR	Sig(p)	HR	Sig(p)
Edad > 65	3,8 (0,03-6,9)	0,73	3,7 (0,12-5,8)	0,68
Binet A	5,3 (0,45-11,6)	0,95	5,4 (0,5-10,3)	0,89
Tratamiento completo	1,01 (0,23-2,24)	0,62	1,02 (0,23-2,24)	0,71
RC vs otros	0,9 (0,34-3,81)	0,87	0,87 (0,27-4,31)	0,89
EMR neg	0,34 (0,09-1,23)	0,09	0,43 (0,11-1,24)	0,34
del13q	5,8 (0,57-12)	0,31	5,9 (0,64-11,7)	0,23
+12	4,1 (0,89-6,78)	0,3	5,3 (0,49-5,78)	0,35
del11q	6,7 (1,04-14,1)	0,001	6,2 (1,08-11,1)	0,001
del17p	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
TP53-mut	5,1 (0,23-13,4)	0,53	4,8 (0,18-12,1)	0,54
NOTCH1-mut	3,2 (0,88-5,6)	0,12	3,3 (0,5-5,6)	0,12
ATM-mut	4,56 (1,3-6,8)	0,02	4,23 (1,2-5,8)	0,01
BIRC3-mut	6,2 (1,05-15,8)	0,02	5,67 (1,03-11,5)	0,01
EGR2-mut	3,3 (0,78-6,6)	0,77	3,3 (0,87-9,6)	0,81
FBXW7-mut	5,2 (0,76-9,9)	0,68	6,2 (0,84-11,9)	0,65
MYD88-mut	7,8 (0,12-15,6)	0,41	5,8 (0,13-18,6)	0,53
NFKBIE-mut	4,1 (0,57-5,3)	0,37	6,1 (0,47-4,3)	0,34
POT1-mut	3,1 (1,05-8,6)	0,003	3 (1,09-10,6)	0,005
SF3B1-mut	4,1 (1,08-10,3)	0,035	4,4 (1,2-9,3)	0,07
XPO1-mut	7,5 (1,03-24)	0,015	7,1 (1,06-19,7)	0,014
KRAS-mut	3,2 (0,78-5,9)	0,18	3,3 (0,8-6,9)	0,17
IGHV-mut	0,78 (0,12-1,6)	0,17	0,89 (0,23-3,3)	0,14

macos en 1ª línea (n=39), el 92% de ellos a partir de 2010. 32 pacientes (41,5%) alcanzaron respuesta completa tras la primera línea, y 24 (31%) al menos una respuesta parcial. La mediana de SG de los pacientes diagnosticados antes de 2010 fue de 66 meses (35,32 – 96,68) vs 143 meses (IC 95% 90,5 – 195,5) (p=0,032) a partir de 2010. En los ≤ 65 años la mediana de SG no ha sido alcanzada, siendo del 80,5% a los 10 años: 65% para los diagnosticados antes de 2010 y del 97% tras 2010, p=0,036. La mediana de SG de los pacientes > 65 años fue de 6 años (IC 95% 4,17 – 7,83), y se incrementó de 82 meses para aquellos diagnosticados antes de 2010, a 110 meses en los diagnosticados a partir de 2010, p=0,744. Los pacientes tratados con nuevos fármacos en 1ª línea incrementaron la mediana de SG de 76 meses y 13% a los 10 años a una mediana no alcanzada y SG del 77% a los 10 años, p=0,000. Esta diferencia fue más destacada en los ≤ 65 años: 20% vs 100% a los 10 años (p=0,012), mientras que no fue significativa para los > 65 años (11% vs 50% a los 10 años, p=0,181)(Figura 1). Sin embargo, en un modelo multivariante incluyendo edad, sexo CIRS>6 y año del diagnóstico (anterior o posterior a 2010), el tratamiento con nuevos fármacos retuvo su significación estadística (HR 0,414; IC 95% 0,183 – 0,935) junto con la edad ≤ 65 años (HR 0,256; IC 95% 0,085 – 0,771) y el CIRS ≤ 6 (HR 0,247; IC 95% 0,111 – 0,551).

Conclusiones: En nuestra experiencia, la introducción de nuevos fármacos en primera línea ha permitido aumentar la SG, especialmente en los pacientes jóvenes.

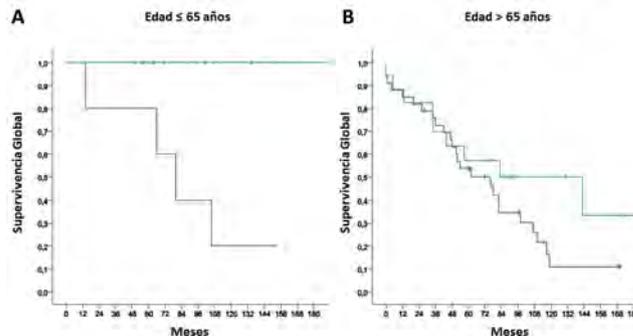


Figura 1.

PO-148

NUEVA ERA EN LA HISTORIA DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA. CONSECUENCIAS DE LA LLEGADA DE LOS NUEVOS FÁRMACOS

Labrador Jorge¹, Garcia-Diaz Covadonga¹, Cuevas Beatriz¹, Alvarez Rodolfo¹, Cuevas María-Victoria¹, Gonzalez-Lopez Tomás-José¹, Hermida Gerardo-Julio¹, De Vicente Pilar¹

¹Complejo Asistencial Universitario de Burgos

Introducción: En la última década, la incorporación de anticuerpos monoclonales (AcMo) anti-CD20 (rituximab, obinutuzumab), bendamustina, inhibidores del receptor de células B (ibrutinib) y los antagonistas de Bcl-2 (venetoclax) han cambiado el paradigma del tratamiento de la LLC, consiguiendo mejorar la supervivencia global (SG).

Métodos: Realizamos un estudio observacional retrospectivo de los pacientes diagnosticados con LLC entre 2003 y 2016 en nuestro centro para evaluar: i) la influencia de la fecha de diagnóstico, antes o después de 2010; ii) el haber recibido nuevos fármacos (AcMo o fármacos dirigidos a dianas específicas) en primera línea o no.

Resultados: Se evaluaron 182 pacientes: 104 hombres (57%) y 78 mujeres (43%); mediana de edad de 74 años (39 – 97), 132 eran >65 años (72,5%). En el momento del diagnóstico, 135 (74%), 19 (10%), 15 (8%), 4 (2%) y 9 (5%) se diagnosticaron como estadios 0, I, II, III y IV de la clasificación de Rai. Mientras que 154 (84%) 15 (8%) y 14 (8%) se clasificaron como estadios A, B y C de Binet. En cuanto a la presencia de comorbilidades, la mediana de puntuación de la escala CIRS fue de 4 (0 – 15). 71 pacientes (39%) fueron diagnosticados antes de 2010 y 111 (61%) a partir de 2010. Con una mediana de seguimiento de 76 meses (rango, 20-212), 77/182 (42%) pacientes habían recibido ≥1 línea(s) de tratamiento: 1: 53%, 2: 26%, 3: 8%, ≥4: 13%. 20 pacientes (26%) recibieron la primera línea de tratamiento antes de 2010, y 56 (74%) a partir de 2010. La mitad de los pacientes recibieron nuevos fá-

PO-149

VALIDACIÓN Y COMPARACIÓN DE LOS NUEVOS SCORES PARA TIEMPO A PRIMER TRATAMIENTO EN UNA COHORTE DE VIDA REAL DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN ESTADIOS INICIALES E INTERMEDIOS DE RAI Y BINET

Arguello-Tomas Miguel¹, Lopez-Esteban Miguel¹, Buño Ismael¹, Diez-Martin Jose Luis¹, Font Patricia¹, Martinez-Laperche Carolina¹, Osorio Santiago¹

¹HGU Gregorio Marañón

Introducción: La Leucemia Linfática Crónica (LLC) se comporta generalmente como una enfermedad indolente y muchos pacientes son seguidos estrechamente sin objetivarse progresión. Los recientemente publicados *International Prognostic Score* (IPS-E, A. Condoluci, Blood, 2020), CR0 (J.A.Cohen. Haematologica 2020) y *Alternative IPS-E* (AIPS-E, Smolej BJH 2021) *scores* son capaces de predecir tiempo a primer tratamiento (TPT) en pacientes en estadio inicial (Rai 0 y Binet A). Nuestro estudio busca validar las escalas en una cohorte de vida real en estadios iniciales e intermedios y comparar la concordancia y capacidad de detectar pacientes del grupo de bajo riesgo de progresión.

Material y Métodos: Estudio unicéntrico, observacional y retrospectivo, que incluye a 111 pacientes de LLC sin indicación de tratamiento al diagnóstico y en estadio inicial e intermedio que contaban con las pruebas al diagnóstico necesarias para el cálculo de los *scores*. Los datos se presentan en medianas, rangos intercuartílicos y porcentajes. Se han usado curvas de Kaplan-Meier para estudios de supervivencia, los tests U-Mann-Whitney, χ^2 y log-rank para la comparación de variables y la kappa Cohen, curvas ROC y Concordance index (C-index) para comparación de los *scores*.

Resultados: Las características al diagnóstico se incluyen en la Tabla 1. La mediana de seguimiento global fue de 95,6 meses (56,6-134,4). El 63,1% de los pacientes precisaron tratamiento tras una mediana de 43,4 meses (18,8-70,1) desde el diagnóstico.

Las curvas de supervivencia para TPT en pacientes Binet A bajo IPS-E y AIPS-E y Rai 0 para CR0 se incluyen en la Figura 1. Nuestra cohorte de pacientes de estadio inicial se diferencia en 3 grupos de riesgo para TPT en IPS-E ($p < 0,001$) y AIPS-E ($p = 0,026$), pero solo 2 grupos de riesgo con el CR0 score ($p = 0,19$). En los pacientes de estadio intermedio ninguno de los scores fue capaz de mostrar diferencias significativas entre los grupos de riesgo. Se compararon los scores para detectar pacientes de bajo riesgo dentro de la cohorte de estadio inicial para cada escala correspondiente. El índice de concordancia entre el IPS-E y AIPS-E muy bueno ($k = 0,89$), y bueno entre el CR0 y el IPS-E ($k = 0,7$) y AIPS-E ($k = 0,7$) scores, respectivamente. Los parámetros de validez interna, las ABC y C-index fueron similares (Tabla 2).

Conclusión: Nuestros datos apoyan la utilización de los nuevos scores en enfermos en estadio inicial según la clasificación de Rai y Binet. La identificación de un grupo de riesgo bajo con TPT >13 años nos podría permitir reducir las visitas de seguimiento en estos enfermos o incluso buscar fórmulas de seguimiento compartido con atención primaria. Así mismo, la existencia de un grupo de riesgo alto con un TPT de 2-3 años obligará a un seguimiento más estrecho, aunque, a día de hoy, no a un tratamiento más precoz como se insinúa en algunas publicaciones. Aunque los scores se reprodujeron en pacientes con estadios iniciales, no fueron válidos en pacientes en estadio intermedio, y por tanto nuestra experiencia no apoya el uso de los mismos en este subgrupo. En nuestra cohorte de estadio inicial, el IPS-E y CR0 score se validan, mientras que el CR0 solo fue capaz de detectar pacientes de bajo riesgo sin demostrar estadísticamente la tendencia entre riesgos intermedios y alto. No encontramos grandes diferencias estadísticas entre las diferentes escalas, aunque el IPS-E parece más fácil de aplicar al requerir menos datos de laboratorio.

Tabla 1. Características basales al diagnóstico. Se usan medianas, rangos intercuartílicos y porcentajes para los resultados.

Edad	64,5 años (54,8-70,6)	Sexo, mujeres	47/111 42,3%
Hemoglobina (g/L)	14,5 (13,8 - 15,4)	Leucocitos (x10⁹/L)	14400 (11400-20500)
Plaquetas (x10⁹/L)	176 (149-214)	Adenopatías palpables	39/111 (35,1%)
Estadio de Rai		Estadio de Binet	
0	67/111 (60,4%)	A	75/111 (67,6%)
I	28/111 (25,2%)	B	36/111 (32,4%)
II	16/111 (14,4%)		
IGHV no mutado	62/111 (55,9%)	del11q	12/111 (10,8%)
del17p	6/111 (5,4%)	+12	19/111 (17,1%)
Motivo Inicio Tratamiento	Linfocitosis progresiva 40,5%	Adenopatías / Megalias 16,2%	Citopenia 2,7% Síntomas B 3,6%
Estadio Inicial	IPS-E	CR0	AIPS-E
Bajo	1/75 (2,2%)	4/75 (8,9%)	3/67 (6,7%)
Intermedio	13/75 (28,9%)	22/75 (48,9%)	27/67 (60%)
Alto	31/75 (68,9%)	19/75 (42,2%)	15/67 (33,3%)
Estadio Intermedio	IPS-E	CR0	AIPS-E
Bajo	1/36 (2,2%)	4/36 (8,9%)	3/44 (6,7%)
Intermedio	13/36 (28,9%)	22/36 (48,9%)	27/44 (60%)
Alto	31/36 (68,9%)	19/36 (42,2%)	15/44 (33,3%)

Tabla 2. Comparación de los nuevos scores para tiempo a primer tratamiento. S Sensibilidad, E Especificidad, VPP Valor predictivo positivo, VPN Valor predictivo negativo, ABC Área bajo la curva, C-index Concordance index.

	IPS-E	CR0	AIPS-E	Sig. (p)
Sensibilidad	66,7%	61,1%	61,1%	0,56
Especificidad	76,7%	76,6%	76,6%	0,97
VPP	77,4%	75,9%	75,9%	0,61
VPN	65,7%	62,2%	62,2%	0,58
ABC	0,71	0,693	0,685	0,54
Harrell C-index	0,74	0,75	0,74	-

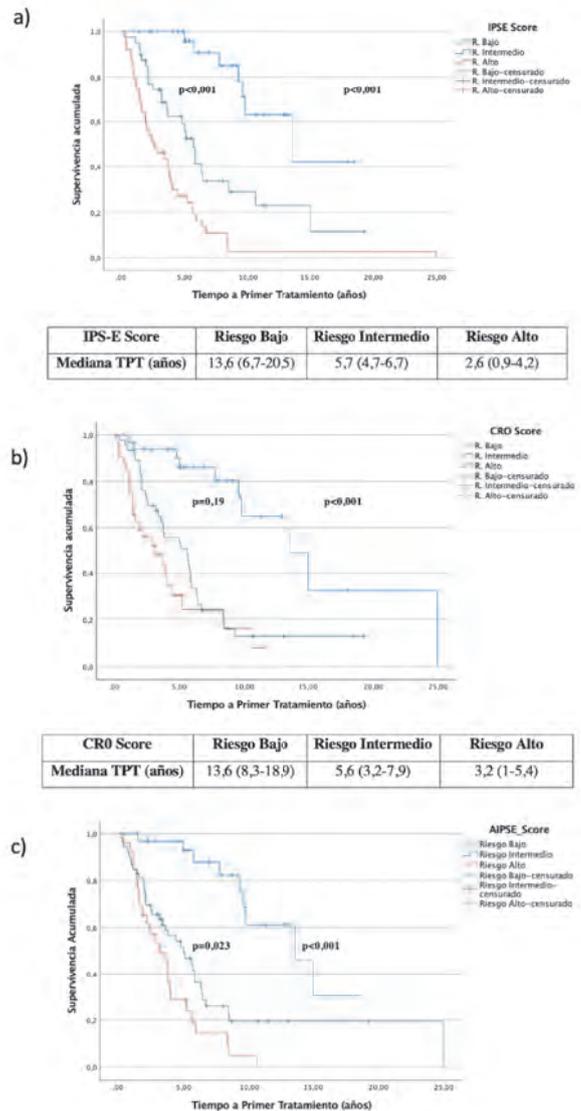


Figura 1. Curvas de supervivencia para tiempo a primer tratamiento (TPT) en función de y scores IPS-E (a) y CR0 (b).

PO-150

LLC Y FÁRMACOS DIANA: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Almela Gallego A¹, Vidal Manceño MJ¹, Padilla Conejo I¹, Escalante Barrigón F¹, Fernández Ferrero S¹, Castellanos Alonso M¹, De Las Heras Rodríguez N¹, Ramos Ortega F¹, Rodríguez García JA¹

¹Complejo Asistencial Universitario de León. Servicio de Hematología y Hemoterapia

Introducción: La Leucemia Linfática Crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en la edad adulta, con una mediana de edad al diagnóstico en nuestro medio de 72 años y aproximadamente un 20-30% de ellos van a requerir tratamiento específico una o varias veces a lo largo de su vida. La aprobación de los fármacos diana (inhibidores de BCR e inhibidores de BCL2) ha supuesto un gran avance en el tratamiento tanto para los pacientes en los que la inmuno-quimioterapia (IQT) es poco eficaz en 1º línea (alteraciones de TP53, IGHV no mutado, delección de ATM) como en los pacientes con recaída precoz o refractarios a la IQT. El objetivo de este estudio es describir la indicación, respuesta, tolerancia y supervivencia de los pacientes con LLC tratados con fármacos diana en nuestro centro.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico en pacientes diagnosticados de LLC que recibieron tratamiento con fármacos diana (Ibrutinib, Idelalisib y Venetoclax) desde enero de 2016 hasta abril de 2021. Se clasificaron a los pacientes en tres grupos dependiendo del fármaco diana recibido y se analizaron las características basales de dichos grupos incluyendo la escala Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), el riesgo genético, las complicaciones derivadas del tratamiento y la mortalidad por cualquier causa.

39 pacientes con una media en la escala CIRS de 4.8, 14(35.9%) de ellos tenían del (17p) y/o TP53 mutado; 24(61.5%) presentaban IGVH no mutada y 6(15.4%) tenían del (11q), recibieron Ibrutinib como tratamiento de primera línea 19 de los pacientes y el resto como tratamiento de rescate en recaída/refractariedad a inmunoterapia. El grupo de Idelalisib incluía 3 pacientes con una media en la escala CIRS de 6; 1(33,3%) de ellos tenían del (17p) y/o TP53 mutado, 1(33,3%) presentaban IGVH no mutada y ninguno tenía del (11q), ningún paciente recibió Idelalisib como tratamiento de primera línea. El grupo de Venetoclax incluía 8 pacientes con una media en la escala CIRS de 3.1; de ellos, 5(62.5%) tenían del (17p) y/o TP53 mutado, 5 (62.5%) presentaban IGVH no mutada y 2 (25%) con del (11q), recibieron Venetoclax como tratamiento de primera línea 5 de los pacientes por contraindicación para el uso de Ibrutinib y el resto por recaída/refractariedad. Se observaron 12 (30.8%) de respuestas completas en los pacientes tratados con Ibrutinib, 5(62.5%) en aquellos tratados con Venetoclax y ninguna en los tratados con Idelalisib. El 43.6% de los pacientes tratados con Ibrutinib, el 66.7% de los tratados con Idelalisib y el 25% de los tratados con Venetoclax presentaron alguna complicación relacionada con el tratamiento. Al comparar la mortalidad por cualquier causa entre los tres grupos se observaron diferencias estadísticamente significativas con mayor porcentaje en aquellos tratados con Idelalisib (100%).

Conclusiones: El principal fármaco diana utilizado en nuestro centro para el tratamiento de los pacientes con LLC fue el Ibrutinib. No se observaron diferencias significativas en el número de complicaciones o en la respuesta al tratamiento entre los tres fármacos. Los pacientes tratados con Idelalisib presentaron mayor mortalidad, sin embargo, se trataba de un pequeño número de pacientes y con una puntuación mayor en la escala CIRS.

Conflictos de interés: Sin conflictos de interés.

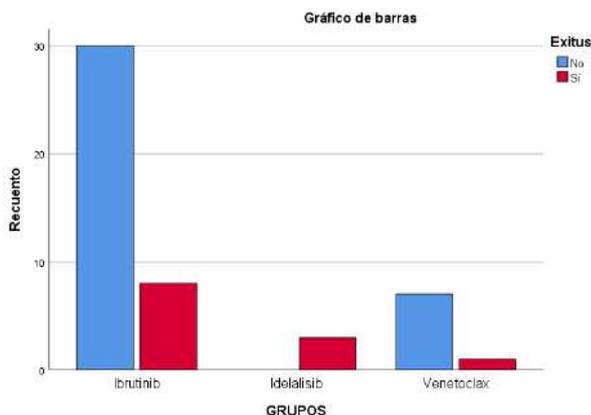


Figura 1.

Table 1.

Variable	Total (n=50)	IBRUTINIB (n=39)	IDELALISIB (n=3)	VENETOCLAX (n=8)	p-valor
Edad	69.6 (57.6-81.6)	68.5 (56.5-86)	75.7 (71.2-80)	73 (59.7-86.3)	0.426
Varones (%)	32 (64)	26 (66.7)	2 (66.7)	4 (50)	0.515
CIRS	4.6 (1.7-7.5)	4.8 (1.8-7.8)	6 (3-9)	3.1 (1.4-4.8)	0.237
Del (17p) y/o TP53 mutado (%)	20 (40)	14 (35.9)	1 (33.3)	5 (62.5)	0.419
IGVH no mutada (%)	30 (60)	24 (61.5)	1 (33.3)	5 (62.5)	0.407
Del (11q) (%)	8 (16)	6 (15.4)	0 (0)	2 (25)	0.605
1ª línea (%)	24 (48)	19 (48.7)	0 (0)	5 (62.5)	0.178
Respuesta:					
Completa (%)	17 (34)	12 (30.8)	0 (0)	5 (62.5)	0.260
Parcial (%)	19 (38)	16 (41)	2 (66.7)	1 (12.5)	
Progresión (%)	6 (12)	5 (26.3)	1 (33.3)	0 (0)	
Estable (%)	5 (15.6)	4 (10.3)	0 (0)	1 (12.5)	
Complicaciones (%)	21 (48)	17 (43.6)	2 (66.7)	2 (25)	0.419
Cardiovasculares (%)	8 (16)	8 (20.5)	0 (0)	0 (0)	0.261
Infecciosas (%)	11 (22)	10 (25.6)	0 (0)	1 (12.5)	0.457
Inmunológicas (%)	1 (2)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	<0.001
Hemorrágicas (%)	2 (4)	2 (5.1)	0 (0)	0 (0)	0.745
Lisis tumoral (%)	1 (2)	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)	0.866
Hematológicas (%)	2 (4)	1 (2.6)	0 (0)	1 (12.5)	0.399
Neurológicas (%)	2 (4)	1 (2.6)	1 (33.3)	0 (0)	0.026
Exitus (%)	12 (24)	8 (20.5)	3 (100)	1 (12.5)	0.006

Resultados: Se incluyeron 50 pacientes, con edad media de 69.6±12 años, de los cuales 32 (64%) eran varones. El grupo de Ibrutinib incluía

PO-151

EXPERIENCIA CLINICA EN EL MANEJO ACTUAL DE LA LEUCEMIA LINFATICA CRÓNICA

Busnego Barreto MT¹, Marín Saucedo A¹, Marrero Santos C¹, Tenorio Feixas P¹, Uribe Morales L¹, Breña Atienza J¹, Notario C¹, Sánchez A¹, Oliva A¹, Hernanz N¹, Lorenzo Y¹, Hillebrand P¹, Hernández P¹, Cabello A¹, Moreno T¹, González H¹, De Ramos J¹, Ríos Rull P¹, Mesa Lorenzo MC¹

¹Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

Introducción: La incorporación paulatina de las nuevas moléculas ha modificado el curso y abordaje de la Leucemia Linfática Crónica (LLC). La selección del tratamiento se basa en el estado funcional y alteraciones genéticas de riesgo (TP53/del17p e IGVH no mutado) que se benefician de inhibidores de BCR y BCL2. La ventaja de conocer los perfiles de toxicidad de estos nuevos esquemas nos permite individualizar la terapia. Nuestro objetivo es conocer las características y evolución de los pacientes que han recibido tratamiento tras la aprobación de la Terapia Dirigida (TD), describiendo la frecuencia de los esquemas terapéuticos, el tiempo transcurrido entre cada línea y la mortalidad.

Métodos: Estudio observacional descriptivo y retrospectivo en pacientes con LLC que han requerido tratamiento desde marzo 2015 hasta marzo 2021. Variables recogidas: demográficas (edad y sexo), CIRS, Binet, citogenética, IPI-CLL, factores de riesgo cardiovascular, medicación concomitante, segundas neoplasias y mortalidad. Tipo de esquema terapéutico, número de líneas previas, tiempo desde el diagnóstico hasta inicio de tratamiento y tiempo hasta siguiente tratamiento.

Resultados: En el periodo analizado 37 de 189 pacientes con diagnóstico de LLC tuvieron indicación de tratamiento en alguna línea. La mediana de edad al inicio de tratamiento fue 70 años, 21 (57%) hombres y 16 (43%) mujeres. Un 68% presentaban CIRS >6 y 29 (78%) pacientes con algún factor de riesgo cardiovascular (90% hipertensión arterial). En referencia a medicación concomitante, 11 (30%) anticoagulantes orales (73% AVK); 16 (43%) recibían ≥2 fármacos (Tabla 1). Respecto a los esquemas de tratamiento, 22 contenían TD y 26 Inmunoterapia (IQT). La distribución por líneas de tratamiento, los tiempos desde el diagnóstico y a sucesivas líneas se exponen en la Tabla 2. De los pacientes que recibieron IQT en primera línea, 5 (26%) tenían un IPI-CLL alto/muy alto y perfil frágil (>80 años y CIRS >6). Como forma de progresión, 4 desarrollaron anemia hemolítica autoinmune y recibieron IQT. Los 7 (9%) pacientes con TP53 mutado recibieron TD, sólo 1 de ellos discontinuó tratamiento por desarrollo de fibrilación au-

ricular. Se detectaron 13 (35%) segundas neoplasias. Fallecieron 13 (35%) pacientes, 77% (10) de ellos por causas relacionadas con la LLC.

Conclusión: Sería esperable que la administración de TD en primera línea de tratamiento implicara mejores resultados en términos de supervivencia, sin embargo, nuestra serie presenta una supervivencia global menor en primera línea, probablemente por la mayor implementación de IQT en pacientes frágiles, hecho que además pudiera explicar el menor tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento respecto a las siguientes líneas. Estudios adicionales en nuestros pacientes en primera línea permitirían conocer las diferencias y comparar la supervivencia en ambos subgrupos. Por otra parte, en nuestra serie se ha podido clasificar a los pacientes según IPI-CLL en tan solo una proporción (57%) de ellos, debido a limitaciones iniciales en nuestro centro para realizar estudios mutacionales; lo que explica el desconocimiento del estado IGVH al inicio de tratamiento en 19 pacientes y a su vez, representa un aspecto de peso al momento de definir la terapia. El análisis de las características y evolución de nuestra población, son imprescindibles para el correcto manejo de la LLC y la planificación de recursos tanto diagnósticos como terapéuticos. La heterogeneidad de la LLC junto a las peculiaridades de cada medio, podrían explicar diferencias en la evolución de la enfermedad y en la prescripción de nuevas terapias.

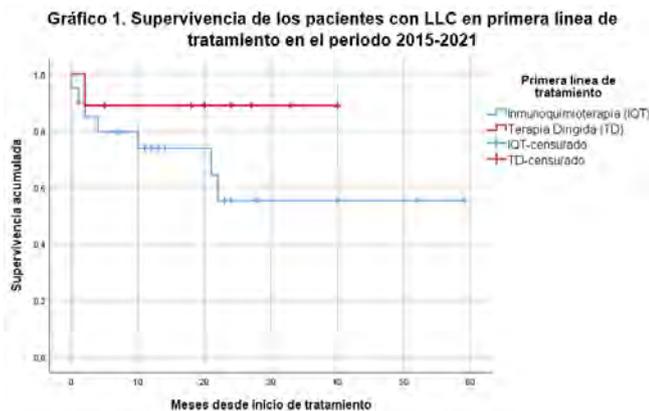


Figura 1.

Table 1.

Variable	Total (n=50)	IBRUTINIB (n=39)	IDELALISIB (n=3)	VENETOCLAX (n=8)	p-valor
Edad	69.6 (57.6-81.6)	68.5 (56.5-86)	75.7 (71.2-80)	73 (59.7-86.3)	0.426
Varones (%)	32 (64)	26 (66.7)	2 (66.7)	4 (50)	0.515
CIRS	4.6 (1.7-7.5)	4.8 (1.8-7.8)	6 (3-9)	3.1 (1.4-4.8)	0.237
Del (17p) y/o TP53 mutado (%)	20 (40)	14 (35.9)	1 (33.3)	5 (62.5)	0.419
IGVH no mutada (%)	30 (60)	24 (61.5)	1 (33.3)	5 (62.5)	0.407
Del (11q) (%)	8 (16)	6 (15.4)	0 (0)	2 (25)	0.605
1ª línea (%)	24 (48)	19 (48.7)	0 (0)	5 (62.5)	0.178
Respuesta:					0.260
Completa (%)	17 (34)	12 (30.8)	0 (0)	5 (62.5)	
Parcial (%)	19 (38)	16 (41)	2 (66.7)	1 (12.5)	
Progresión (%)	6 (12)	5 (26.3)	1 (33.3)	0 (0)	
Estable (%)	5 (15.6)	4 (10.3)	0 (0)	1 (12.5)	
Complicaciones (%)	21 (48)	17 (43.6)	2 (66.7)	2 (25)	0.419
Cardiovasculares(%)	8 (16)	8 (20.5)	0 (0)	0 (0)	0.261
Infecciosas (%)	11 (22)	10 (25.6)	0 (0)	1 (12.5)	0.457
Inmunológicas (%)	1 (2)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	<0.001
Hemorrágicas (%)	2 (4)	2 (5.1)	0 (0)	0 (0)	0.745
Lisis tumoral (%)	1 (2)	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)	0.866
Hematológicas (%)	2 (4)	1 (2.6)	0 (0)	1 (12.5)	0.399
Neurológicas (%)	2 (4)	1 (2.6)	1 (33.3)	0 (0)	0.026
Exitus (%)	12 (24)	8 (20.5)	3 (100)	1 (12.5)	0.006

PO-152

SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD DEL PROTOCOLO CLORAMBUCILO-OBINUTUZUMAB EN PACIENTES CON LLC EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL. RESULTADOS EN HOSPITALES DE ARAGÓN

Rivas Estabén Irene¹, Ortiz López Alicia¹, Gemperle ortiz Natalia¹, Angós Vázquez Sonia¹, Escobar Ramón María Jesús², Cuadrado Orden Ignacio², Yus Cebrián Flor³, Rubio Martínez Araceli⁴, Pérez Layo María Angeles⁵, Sancho Val Luis Ignacio¹, Palomera Bernal Luis¹

¹Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa; ²Hospital Ernest Lluch Martín; ³Hospital de Barbastro; ⁴Hospital Universitario Miguel Servet; ⁵Hospital Royo Villanova

Introducción: Clorambucilo-Obinutuzumab (Cl-O) es un régimen de inmuno-quimioterapia aprobado para pacientes con LLC unfit, ancianos o con comorbilidades que no son aptos para recibir un tratamiento quimioterápico intensivo con fludarabina o en aquellos en los que el tratamiento con bendamustina no sea recomendado.

Objetivo: Analizar la experiencia en la vida real en cuanto a seguridad y efectividad en primera línea del tratamiento Cl-O en pacientes tratados en centros de Aragón.



Figura 1.

PACIENTES / (%)	ARAGÓN ¹ (n: 13)
REACCIONES INFUSIONALES	4 (30)
NEUTROPENIA	5 (38)
INFECCIONES	3 (23)
TROMBOPENIA	3 (23)

Figura 2.



Figura 3.

Metodología: Estudio descriptivo retrospectivo de 13 pacientes con LLC tratados en primera línea y fuera de ensayo clínico desde diciembre

de 2016 hasta junio de 2020 con protocolo Clorambucilo-Obinutuzumab (programados 6 ciclos de 28 días de duración) en 5 hospitales de Aragón: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (3 pacientes), Hospital Universitario Miguel Servet (3 pacientes), Hospital Royo Villanova (1 paciente), Hospital Ernest Lluch Martín de Calatayud (4 pacientes) y Hospital de Barbastro (2 pacientes). Antes del tratamiento los pacientes se valoraron con la escala de comorbilidades CIRS. Se han analizado datos demográficos, de la enfermedad, complicaciones y respuestas al tratamiento.

Resultados: Las características basales de los pacientes y la enfermedad son las siguientes: mediana de edad al diagnóstico: 77 años (66-86), teniendo el 61.5% una edad mayor o igual a 75 años; mediana de edad al inicio del tratamiento: 79 años (69-86); sexo: 4 mujeres (30.8%) y 9 varones (69.2%). Estadio RAI I: 4 pacientes (30.8%), RAI II: 2 pacientes (15.4%), RAI III: 3 pacientes (23%), RAI IV: 4 pacientes (30.8%). Estadio BINET A: 2 pacientes (15%), BINET B: 3 pacientes (23%), BINET C: 8 pacientes (62%). Estatus citogenético por FISH y estudios moleculares: estudio sin mutaciones: 5 pacientes (38.46%); trisomía del cromosoma 12: 1 paciente (7.7%); deleción 13q: 3 pacientes (23%); *IGHV* mutado: 2 pacientes (15.4%); *ATM* clonal: 1 paciente (7.7%); estudio no realizado: 2 pacientes (15.4%). Puntuación en CIRS score: mediana 7 puntos (3-14), ≥ 6 puntos: 10 pacientes (77%). ECOG 0: 7 pacientes (54%) y ECOG 1: 6 pacientes (46%). En cuanto a la exposición al tratamiento, la mayoría de los pacientes recibieron todos los ciclos de CI-O: 9 pacientes (69.2%) completaron los 6 ciclos programados, 2 pacientes recibieron 5 ciclos (15.4%), 1 paciente (7.7%) recibió 4 ciclos seguidos de 2 ciclos de Obinutuzumab en monoterapia, y 1 paciente (7.7%) recibió 1 ciclo (por pancitopenia severa e insuficiencia respiratoria se decidió no continuar con el tratamiento). El 30% de los pacientes recibieron el tratamiento con reacción infusional leve. El 38% de los pacientes sufrió algún tipo de toxicidad grado III-IV: 38% neutropenia y 23% trombopenia, así como 3 casos de infección grado III-IV (2 neumonías y 1 VHZ). Se evaluó la respuesta al final del tratamiento: 11 pacientes (84.6%) obtuvieron respuesta completa (RC), 1 paciente (7.7%) obtuvo respuesta parcial y 1 paciente presentó progresión de la enfermedad. Actualmente el 84.6% de los pacientes continúa sin recibir tratamiento de 2ª línea por ausencia de recaída (mediana 25 meses). Un paciente se encuentra en progresión y otro sufrió muerte súbita.

Conclusiones: Los resultados obtenidos confirman la efectividad del tratamiento con Obinutuzumab-Clorambucilo en el paciente frágil con LLC en vida real, con tasas de respuestas completas del 84.6% y de respuesta global del 92.3%. Buen perfil de seguridad, con baja tasa de infecciones graves y reacciones infusionales leves que no han supuesto la suspensión del tratamiento.

PO-153

IMPACTO DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS EN PACIENTES TRATADOS CON IBRUTINIB: EXPERIENCIA EN UN NUESTRO CENTRO

De la Rosa García Jose Carlos¹, Diaz Roldán Bianca¹, Carranco Falcón Ana Rosa¹

¹Hospital Juan Ramón Jiménez

Introducción: El ibrutinib es un inhibidor irreversible de la tirosin kinasa de Bruton (BTK). Es una terapia dirigida, aprobada en España desde 2016, para el tratamiento de entidades como la leucemia linfática crónica (LLC), la macroglobulinemia de Waldenström (MW) o el linfoma del manto (LM); tanto como 1º línea como en refractariedad/recaída. Entre sus efectos secundarios más frecuentes (30%) destacan: diarrea, mialgias, hemorragias e infecciones respiratorias. Las citopenias y las arritmias cardíacas son complicaciones menos habituales, que ocasionalmente llevan a la suspensión del fármaco.

Objetivo: Revisar los pacientes que han recibido tratamiento con ibrutinib en nuestro centro hospitalario, evaluando los efectos adversos (RAM) y si estos han llevado a la suspensión del fármaco.

Pacientes: En total hemos tratado con ibrutinib en monoterapia a 41 pacientes desde junio de 2016. Los pacientes tenían una edad media al inicio del tratamiento de 71.7 años (44-88) años. El 70.73% (29) son hombres. En cuanto a las patologías: 28 pacientes (68.29%) LLC, 4 pacientes (9,71%) MW, 4 pacientes (9,71%) Linfoma linfocítico de CBP, 4 pacientes (9,71%) LM y 1 paciente tiene un Linfoma linfoplasmocítico (2,49%).

Material y método: Actualmente continúan en tratamiento (color amarillo) con ibrutinib 39 pacientes (95,12%), llevan una media de 17,26 meses (rango 2 - 62 meses). Los pacientes que no continúan en tratamiento (color rojo) son 3 (7,31%) y realizaron una media de tratamiento de 5 meses (rango 1-20 meses). A continuación, se adjunta tabla resumen con las características de los pacientes y las complicaciones durante el tratamiento.

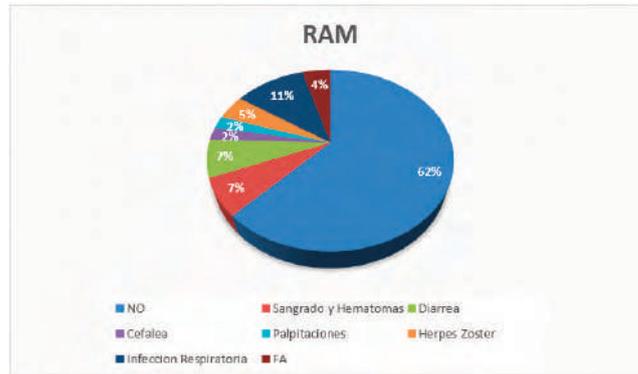


Figura 1.

Tabla 1.

SEXO	EDAD	ENFERMEDAD	LINEA DE TRATAMIENTO	TIEMPO CON IBRUTINIB (meses)	CAUSA DE SUSPENSIÓN
MUJER	88	Linfoma L.TMB	0	2	NO
MUJER	48	LLC	0	8	NO
MUJER	80	L. Waldenström	1	7	NO
MUJER	79	LLC	2	29	NO
MUJER	48	LLC	2	28	NO
MUJER	75	LLC	2	18	Sangrado y hematomas
MUJER	76	Linfoma L. CBP	1	21	Infección Respiratoria
MUJER	68	Linfoma del Manto	4	11	Infección Respiratoria
MUJER	73	LLC	3	18	NO
MUJER	76	LLC	3	13	NO
MUJER	69	L. Waldenström	4	48	Fallecimiento
MUJER	57	L. Waldenström	1	8	NO
MUJER	45	LLC	3	2	Diarrea (se suspendió temporalmente)
MUJER	79	Linfoma del Manto	1	19	NO
MUJER	80	LLC	1	13	NO
MUJER	70	Linfoma L. CBP	0	4	NO
MUJER	69	LLC	2	6	FA / Sangrado (parcialmente)
MUJER	53	LLC	1	18	NO
MUJER	89	LLC	0	26	Infección Respiratoria
MUJER	77	Linfoma del Manto	1	18	NO
MUJER	88	LLC	1	65	Herpes Zoster / Infección Respiratoria
MUJER	68	LLC	2	1	NO
MUJER	81	Linfoma Linfoplasmocítico	1	24	Infección Respiratoria
MUJER	69	LLC	2	18	NO
MUJER	69	LLC	0	13	NO
MUJER	78	LLC	0	18	NO
MUJER	80	LLC	0	17	NO
MUJER	78	LLC	0	8	NO
MUJER	78	LLC	0	8	NO
MUJER	78	LLC	1	23	NO
MUJER	58	L. Waldenström	1	43	NO
MUJER	73	LLC	1	5	Sangrado y Hematomas
MUJER	64	LLC	1	4	NO
MUJER	53	LLC	1	1	Infección Respiratoria
MUJER	78	LLC	1	4	NO
MUJER	82	LLC	0	43	NO
MUJER	71	Linfoma del Manto	1	12	NO
MUJER	81	LLC	1	4	NO
MUJER	77	LLC	1	4	NO
MUJER	89	Linfoma L. CBP	1	71	FA
MUJER	84	LLC	1	8	NO
MUJER	86	LLC	1	28	Herpes Zoster / Infección Respiratoria

Resultados: Hemos observado RAM en 12 pacientes (29,26%) con un tiempo medio de tratamiento de 22,77 meses. Encontramos: diarrea, infecciones respiratorias, infección por herpes zoster, sangrado (epitaxis, rectorragia), hematomas, palpitaciones, FA de novo y cefalea; que han llevado a la suspensión temporal del ibrutinib (menos de un mes). En nuestra serie de pacientes solo hemos tenido una posible complicación importante, en un paciente pluripatológico de 81 años que, tras un mes de tratamiento, presentó un cuadro gastro-intestinal que motivó su ingreso y falleció. Entre otros datos a destacar, el 19,29% (8) recibieron Ibrutinib como primera línea y ninguno tuvo RAM (entre 2 y 47 meses de tratamiento). Por último, los tres pacientes que han interrumpido el tratamiento de forma definitiva, dos se deben a fallecimiento y solo uno por la RAM presentada por la paciente (cefalea y palpitaciones)

Conclusiones:

- En nuestra serie de pacientes el ibrutinib ha presentado solo en el 29,26% de los pacientes RAM de poca trascendencia que ha motivado la suspensión temporal del fármaco.
- El resto de los pacientes (70.73%) no han presentado ninguna RAM que precisara dicha suspensión.
- Sólo 3 pacientes de nuestro estudio han suspendido definitivamente el fármaco, solo uno confirmado debido a la RAM provocada del mismo, en este caso: cefalea y palpitaciones.

- En vista de estos resultados, vemos reforzada la evidencia colectiva de la seguridad del fármaco. No obstante, se antoja vital el seguimiento estrecho del paciente, especialmente al inicio y en los pluri-patológicos, para identificar precozmente los posibles eventos adversos.

PO-154

EVENTOS CARDIOVASCULARES (ECV) EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC) TRATADOS CON INHIBIDORES DE TIROSIN-KINASA DE BRUTON (BTK): CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MANEJO

Garrido S¹, Montes A¹, Talegón M¹, Mitroi C¹, Benítez A¹, Núñez L¹, García-Marco JA¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda

Introducción: Los inhibidores de la BTK (iBTK) han revolucionado el panorama de tratamiento de la LLC para todos los perfiles de pacientes. Dado que su uso se establece durante periodos prolongados de tiempo, el desarrollo de efectos adversos es comúnmente mayor comparado con otros fármacos de uso limitado en el tiempo. Sin embargo, es tal la efectividad de los iBTK que, actualmente, la predicción del riesgo de efectos adversos, así como su manejo y prevención constituyen un pilar fundamental en el tratamiento de la LLC.

Métodos: Revisión retrospectiva de pacientes con LLC tratados con iBTKs en cualquier línea en el HUPHM entre Enero de 2014 y Diciembre de 2020.

Tabla 1. Datos epidemiológicos, datos relacionados con los iBTK y líneas de tratamiento.

Variable	Resultado
Sexo	Varones: 47 (71,2%), Mujeres: 28.8 (19%)
Mediana diagnóstico-inicio iBTK	68.9 meses
Ensayo clínico	Si: 29 (43,9%), No: 37 (56,1%)
iBTK solo/combinación	Solo: 59 (89,4%), Combinado 7 (10,6%)
Tratamientos previos	Si: 28 (43,9%), No: 37 (56,1%)
Mediana de líneas previas	2

Tabla 2. Datos relacionados con las comorbilidades previas al inicio del iBTK.

Variable (previa al inicio iBTK)	Resultado
Comorbilidades (cualquiera siguientes)	Si: 40 (60,6%), No: 26 (39,4%)
HTA	Si: 29 (43,9%), No: 37 (56,1%)
Tratamiento farmacológico HTA	Si: 28 (96,6%), No 1 (3,4%)
Mediana de fármacos HTA	1
DM-2	Si: 12 (18,2%), No: 54 (81,8%)
Tratamiento farmacológico DM2	Si: 8 (72,7%), No: 3(27,3%)
Mediana antidiabéticos orales	1
Insulina	Si: 3 (37,5%), No 5 (62,5%)
DL	Si: 24 (36,4%), No: 42 (63,6%)
Tratamiento farmacológico DL	Si: 20 (87%), No: 3 (13%)
Obesidad (IMC>30)	Si: 22 (33,8%), No: 43 (66,2%)
Hábitos tóxicos	Si: 32 (48,5%), No: 34 (51,5%)
Cardiopatía estructural	Si: 6 (9,1%), No: 60 (90,9%) Cardiopatía dilatada (1), cardiopatía isquémica (3), cardiopatía hipertensiva (2)
Arritmias	Si: 5 (7,6%), No: 61 (92,4%). Bloqueos AV (1), FA (4)
Patología valvular	Si: 5 (7,6%), No 61 (92,4%). Estenosis Aórtica (2), Insuficiencia Aórtica (3)

Tabla 3. Valoración cardiológica e intervención en las arritmias.

Variable	Resultado
FEVI al diagnóstico de la arritmia	No deprimida: 18 (90%) Moderadamente deprimida: 1 (10%)
Dilatación de cavidades auriculares	No: 5 (26,3%) Leve: 4 (21,1%) Moderada: 3 (15,8%) Grave: 7 (36,8%)
Estrategia de control	Frecuencia: 17 (89,5%), Ritmo: 2 (10,5%)
Administración de betabloqueantes	Si: 15 (78,9%), No: 4 (21,1%)
Administración de antiarrítmicos	Si: 1 (5,3%), No: 18 (94,7%)
Mediana de puntuación CHADVASc	3
Mediana de puntuación HASBLED	3
Anticoagulación (en las FA)	Si: 12 (92,3%), No: 1 (7,7%)
Terapia anticoagulante	HBPm: 1 (8,3%) Edoxaban: 4 (33,3%) Rivaroxaban 4 (33,3%) Apixaban 3 (25%)

Resultados: Se identificaron 66 pacientes tratados con iBTK, en su mayoría varones 47 (71,2%), a los que se les administró: Ibrutinib a 52 (78,8%), Acalabrutinib a 11 (16,7%) y Zanubrutinib a 3 (4,5%). De ellos, no habían recibido tratamiento previo 37 (56,1%). El resto de datos referentes a los iBTK en dicha población se recogen en la Tabla 1. De toda la muestra, 26 pacientes (39,4%) desarrollaron ECV: Fibrilación Auricular 13 (19,7%), taquicardia sinusal 2 (3%), extrasístoles supraventriculares 4 (6,1%) e Hipertensión arterial (HTA) 7 (10,6%). Según la escala CTCAE (v5.0 30/11/2017), todos los efectos adversos fueron grado 2 (intervención médica no urgente) menos 1 que fue grado 3 (intervención médica urgente). La mediana de edad al diagnóstico del ECV fue 79,1 años y la mediana de tiempo desde el inicio del iBTK 22,2 meses. Refiriéndonos de nuevo a toda la muestra, se recoge en la Tabla 2 el análisis descriptivo de las comorbilidades de los pacientes. Llama la atención que 15 de los 26 pacientes con ECV tenían comorbilidades previas. Con respecto al manejo realizado en los pacientes con arritmias (19), se eligió (por edad de los pacientes e incertidumbre del inicio de la arritmia) estrategia de control de frecuencia 17 (89,5%) frente solo 2 (10,5%) control de ritmo. En 2 pacientes se redujo la dosis del iBTK a la mitad y en 2 se retiró por episodios de insuficiencia cardiaca congestiva asociados al evento cardiológico. El resto de características del manejo de los eventos se recogen en la Tabla 3.

Conclusiones: La aparición de ECV se produce en gente mayor y con comorbilidades previas, por lo que la realización de una historia clínica previa al inicio del tratamiento con iBTKs resulta fundamental. En los estudios en vida real, la incidencia de ECV parece ser un poco superior. Por ello, los pacientes deben estar adecuadamente informados sobre el riesgo de efectos adversos al iniciar la terapia. El manejo multidisciplinar junto con un cardiólogo especializado en oncohematología es recomendable para la prevención y manejo de los ECV y seguimiento de estos pacientes. Pese a todo ello, en la mayor parte de pacientes no fue necesario suspender el fármaco y el efecto adverso fue de bajo grado, de forma que el riesgo en estos pacientes es asumible frente al beneficio.

PO-155

RELACIÓN ENTRE IBRUTINIB Y FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES CON LLC, EVALUACIÓN PREVIA DE FACTORES DE RIESGO

Almela Gallego A¹, Bergel García R², Vidal Manceño MJ¹, Padilla Conejo I¹, Fernández Ferrero S¹, Escalante Barrigón F¹, Castellanos Alonso M¹, De las Heras Rodríguez N¹, Ramos Ortega F¹, Rodríguez García JA¹

¹Complejo Asistencial Universitario de León. Servicio de Hematología y Hemoterapia; ²Complejo Asistencial Universitario de León. Servicio de Cardiología

Introducción: Ibrutinib es un inhibidor del receptor de la célula B (BCR), a través de la inhibición de la tirosin kinasa de bruton (BTK). Es un fármaco utilizado como primera línea en pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) con indicación de tratamiento. La fibrilación auricular (FA) es un efecto secundario del ibrutinib descrito hasta en el 16% de los pacientes, relacionado con la inhibición de la vía PI3K-AKT cardiaca, lo cual supone un impacto en la morbilidad y calidad de vida de los pacientes. El objetivo del presente estudio es comprobar si previo al inicio del tratamiento, el rastreo de factores de riesgo conocidos para desarrollar FA nos puede ayudar a seleccionar pacientes que puedan beneficiarse de otros fármacos diana con menor toxicidad a este nivel.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico en pacientes diagnosticados de LLC que recibieron tratamiento con ibrutinib desde enero de 2016 a noviembre de 2020. A partir de abril de 2019, dada la elevada incidencia de FA en clase funcional EHRA 3-4 observada en nuestro centro se realizó ecocardiograma de forma rutinaria previamente al inicio del tratamiento y los pacientes que presentaban un elevado riesgo de desarrollar FA (dilatación severa de la aurícula izquierda, cardiopatía isquémica previa o un AF risk score \geq 5) fueron excluidos para el tratamiento con Ibrutinib, definiendo dos grupos de pacientes, antes y después de abril de 2019 (grupo A y B respectivamente). Se compararon las características basales de ambos grupos y el desarrollo de FA durante los primeros seis meses tras el inicio del tratamiento con ibrutinib. Se utilizó el AF risk score (T Shanafelt. Leukemia&Lymphoma, 2016) que analiza la edad, el sexo, antecedente de hipertensión arterial (HTA) y enfermedad valvular previa, clasificando a los pacientes con un score entre 0-7 dependiendo del riesgo de desarrollar FA. La presencia de FA previa al tratamiento fue criterio de exclusión.

Resultados: Se incluyeron 32 pacientes, con edad media de 75.9±11.2 años, de los cuales 20 (61.8%) eran varones, 43.8% tenían delección y/o mutación de TP53 y un 62.5% IGHV no mutada. El grupo A incluía 19 pacientes, de los cuales 4 (21.1%) tenían un AF risk score ≥5. El grupo B incluía 13 pacientes, entre los que ninguno presentaba un score ≥5. Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos con mayor porcentaje de FA en el grupo A (26.3%) respecto a ninguno en el grupo B (p=0.044). Los pacientes con una puntuación en el AF risk score ≥5 presentaron mayor porcentaje de FA con un 75% respecto a un 7.1% en aquellos con un score <5 (p=<0.001).

Tabla 1.

Variable	Total (n=32)	Grupo A (n=19)	Grupo B (n=13)	p-valor
Edad	75.9 (64.7-85.1)	75.4 (64.8-86)	74.3 (64-84.6)	0.769
Varones (%)	20 (61.8)	11 (52.6)	9 (69.2)	0.515
HTA (%)	14 (43.8)	10 (25)	4 (30.8)	0.221
DM (%)	15 (46.9)	9 (47.4)	6 (46.2)	0.946
FA a los 6 meses (%)	5 (15.6)	5 (26.3)	0 (0)	0.044
AF risk score ≥5 (%)	4 (12.5)	4 (21.1)	0 (0)	0.77
Del (17p) y/o TP53 mutado (%)	14 (43.8)	9 (47.4)	5 (38.5)	0.756
IGHV no mutada (%)	20 (62.5)	12 (63.2)	8 (61.5)	0.732
Del (11q) (%)	4 (12.5)	3 (15.8)	1 (7.7)	0.546
1ª línea (%)	15 (46.9)	6 (31.6)	9 (69.2)	0.036
Exitus (%)	8 (25)	7 (36.8)	1 (7.7)	0.061

Tabla 2.

Población total				
Variable	Total (n=32)	AF score <5 (n=28)	AF score ≥5 (n=4)	p-valor
FA a los 6 meses (%)	5 (15.6)	2 (7.1)	3 (75)	<0.001
Grupo A				
Variable	Total (n=19)	AF score <5 (n=15)	AF score ≥5 (n=4)	p-valor
FA a los 6 meses (%)	5 (26.3)	2 (13.3)	3 (75)	0.013
Grupo B				
Variable	Total (n=13)	AF score <5 (n=13)	AF score ≥5 (n=0)	p-valor
FA a los 6 meses (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

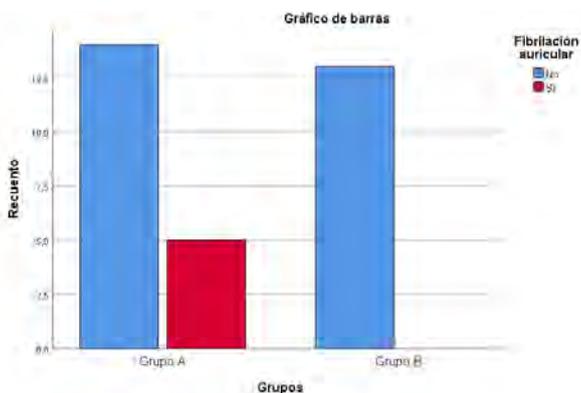


Figura 1.

Conclusiones: Se observó una reducción significativa de desarrollo de FA en aquellos pacientes en los que se realizó un rastreo de factores de riesgo previamente a iniciar tratamiento con ibrutinib. Los pacientes con LLC y un AF risk score mayor o igual a 5 presentaron un mayor porcentaje de FA en los primeros 6 meses tras el inicio de Ibrutinib. Este

subgrupo de pacientes podría beneficiarse de otras alternativas terapéuticas con menor toxicidad cardíaca, con el fin de disminuir la incidencia de FA y las complicaciones asociadas.

Conflictos de interés: Sin conflictos de interés.

PO-156

INCIDENCIA DE SEGUNDAS NEOPLASIAS EN LA HISTORIA DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

García-Díaz Covadonga¹, Cuevas Beatriz¹, Álvarez Rodolfo¹, Cuevas María-Victoria¹, González-López Tomás-José¹, Hermida Gerardo-Julio¹, De Vicente Pilar¹, Labrador Jorge¹

¹Hospital Universitario de Burgos

Introducción: La aparición de otras neoplasias en los pacientes diagnosticados de Leucemia linfocítica crónica (LLC) es una complicación conocida pero insuficientemente estudiada, lo que pone de manifiesto la necesidad de realizar más investigaciones. Nuestro estudio tiene por objetivo analizar la incidencia de otras neoplasias malignas en la LLC.

Métodos: Realizamos un estudio observacional retrospectivo de los pacientes diagnosticados con LLC entre 2000-2016 en nuestro centro y lo sometimos a un análisis estadístico detallado.

Resultados: Se evaluaron 182 pacientes, 104 hombres (57%) y 78 mujeres (43%); mediana de edad: 74 años (39 – 97). La mayoría de los pacientes se diagnosticaron en estadios iniciales (el 74% en estadio 0 de Rai y el 84% en estadio A de Binet). y la mediana de puntuación de la escala CIRS al diagnóstico fue de 4 (0 – 15). Con una mediana de seguimiento de 76 meses (20-212), 77/182 (42%) pacientes habían recibido ≥1 línea(s) de tratamiento: 1: 53%, 2: 26%, 3: 8%, ≥4: 13%. Se notificaron 49 casos (27%) con otras neoplasias además de la LLC; los casos con transformación de Richter (n=5, 2,7%) no se incluyeron. El diagnóstico de LLC precedió a la otra neoplasia en 33/182 casos (18%): 8 neoplasias hematológicas y 27 no hematológicas. La mitad de las neoplasias hematológicas se referían a GMSI (n=4), 1 NMPc JAK2 (V617F) mutada, 1 LMA y 1 linfoma MALT. En cuanto a los tumores no hematológicos, el cáncer de piel no melanoma representó el 30% de los casos (n=8), seguido por el cáncer de mama (n=5, 18,5%). Las neoplasias de estómago, colon, hígado, vejiga y próstata representaron en su conjunto el 37%, en la misma proporción cada una (n=2, 7,4%). El resto de neoplasias correspondieron a pulmón y bronquios, riñón, melanoma y páncreas. Cinco de los 27 pacientes presentaron una tercera neoplasia de órgano sólido, siendo de nuevo lo más frecuente el cáncer de piel no melanoma (n=2). Las otras neoplasias correspondieron a pulmón, intestino delgado y tiroides. La incidencia de segundas neoplasias fue superior en aquellos pacientes tratados (26% vs 12,4%, p=0,019). La incidencia de una segunda neoplasia hematológica se relacionó con la administración de tratamiento (9%) en comparación con el 1% en los pacientes no tratados (p=0,011), especialmente en aquellos con ≥ 3 líneas (37,5% vs 3%), p=0,024. No pudimos encontrar ninguna asociación entre las variables analizadas y el desarrollo de segundas neoplasias no hematológicas. El desarrollo de segundas neoplasias tras el diagnóstico de la LLC no tuvo un impacto negativo en la supervivencia global de estos pacientes.

Conclusiones: La incidencia de segundas neoplasias es elevada en los pacientes con LLC, siendo superior en aquellos pacientes que han recibido tratamiento, y especialmente en aquellos con mayor número de líneas recibidas. Por el contrario, el desarrollo de tumores sólidos no pareció verse afectado por la administración del tratamiento, lo que debe motivar una mayor investigación en subgrupos específicos de pacientes. En nuestra serie, el desarrollo de segundas neoplasias tras el diagnóstico de la LLC no tuvo un impacto negativo en la supervivencia global de estos pacientes.

PO-157

RECAÍDA EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B: APLICACIÓN DEL SNC-IP1 Y EXPERIENCIA CON METOTREXATE A ALTAS DOSIS

López-Menargues Patricia¹, Mompel Olga¹, Játiva Cristina¹, Uribe Marisol¹, García-Serra Rocio¹, Roig Mónica¹, Lis MªJosé¹, Pérez Pedro¹, Mena Armando¹, Orero Mª Teresa¹, Hernández Fernando¹, Ibáñez Francisco¹, López-Pavia María¹, Amorós Carmen¹, Jiménez María¹, Collado Rosa¹, Linares Mariano¹

¹Hospital General Universitario de Universitario

Introducción: La recaída en el sistema nervioso central (SNC) ocurre en el 2-10% de los pacientes con linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) y se asocia a peor pronóstico. El IPI-SNC es el índice pronóstico de riesgo de recaída en SNC más utilizado. Adicionalmente, localizaciones como mama, testículo o la presencia de reordenamiento de c-MYC también se asocian a un riesgo alto de recaída en SNC.

En cuanto a la profilaxis de recaída en SNC dado que la quimioterapia intratecal (TIT) no ha demostrado efectividad, recientemente diferentes guías clínicas recomiendan el empleo de metotrexate intravenoso en dosis altas (MTX-AD) ($\geq 3 \text{ g/m}^2$), aunque su efectividad se ha puesto en duda en estudios recientes.

Objetivo: Analizar la incidencia de recaídas en SNC en pacientes con LDCGB tratados con R-CHOP y la experiencia con la profilaxis en nuestro hospital

Material y Métodos: Se revisaron 156 pacientes diagnosticado de LDCGB tratado con esquemas tipo R-CHOP en los últimos 20 años. Se recogieron datos clínicos-biológicos, tratamiento de 1º y 2º línea, profilaxis frente a la recaída en SNC y su impacto en la secuencia de tratamiento con R-CHOP y en la supervivencia. Se consideraron como pacientes de alto riesgo aquellos con un SNC-IPI mayor de 4, afectación testicular o uterina, o reordenamiento de c-myc.

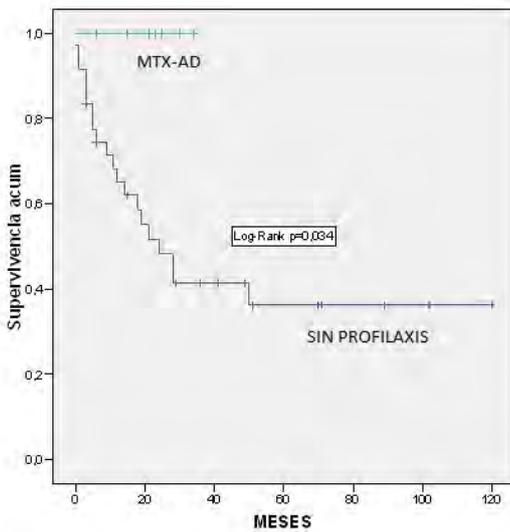


Figura 1. Supervivencia En Pacientes Con Alto Riesgo De Recaída En Snc Según Tratamiento Con Mtx-Ad.

Tabla 1. Características de Nuestros Pacientes.

Edad	Mediana 67.5(22-96)
Sexo	
- Hombre	72 (46%)
- Mujer	84 (54%)
IPI	
- Bajo	42 (26.9%)
- Intermedio bajo.	38 (24.4%)
- Intermedio alto.	34 (21.8%)
- Alto	42 (26.9%)
Riesgo afectación SNC	
- Bajo.	44 (28.2%)
- Intermedio.	69 (44.2%)
- Alto.	43 (27.6%)
Profilaxis SNC	
- Sin tratamiento.	126 (80.8%)
- Intratecal.	21 (13.5%)
- Intravenoso.	9 (5.8%)

Resultados: Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 1. 33 pacientes recibieron tratamiento de 2º línea, entre ellos los 2 con recaída en SNC, y se consolidó con auto-TPH en 8 pacientes.

De los 156 pacientes registrados, 30 de ellos recibieron profilaxis frente a la recaída del SNC: 21 con TIT por edad avanzada y 9 menores de 65 años con MTX-AD. En el período de 2016 a 2021 se ha incrementado la utilización de profilaxis de SNC: MTX-AD en 8 pacientes y TIT 16 de un total de 78 pacientes frente a 1 y 5 pacientes de 78 en el período 2001-2015. La incidencia de recaída en SNC fue baja en nuestra serie con solo 2 recaídas en el grupo de alto riesgo (3,8%), 7,7% entre los pacientes sin profilaxis y 0% en pacientes con profilaxis, sin significancia estadística. Entre los pacientes con riesgo bajo o intermedio no se observaron recaídas SNC. El tratamiento con MTX-AD mostró escasa repercusión sobre la duración del tratamiento con R-CHOP ya que solo produjo una mediana de retraso de 7 días (intervalo 2-25 días) sobre la secuencia completa de los 6 ciclos de este esquema. No se observan diferencias en la frecuencia de pacientes que presentaron neutropenia febril entre tratados o no con MTX-AD (37% vs 31,2%, p=0.70). Entre los pacientes con alto riesgo de recaída, la supervivencia en los tratados con MTX-AD fue significativamente superior, con una mediana no alcanzada frente a 24 meses en los que no recibieron profilaxis (log Rank p=0.034). Figura 1.

Tabla 2. Riesgo E Incidencia de Recaída en el Snc Según Profilaxis.

Tipo de profilaxis	Riesgo SNC (nº y %)		Recaída (n)	Edad (Mediana)
	Bajo	Interm Alto		
Ninguna	43 (34.1)	26 (45.2) (20.6)	2	71 (32-96)
Intratecal	1 (4.8)	10 (47.6) (47.6)	0	74 (42-88)
MTX-AD	0 (0) (77.8)	2 (22.2)	7	49 (22-71)

Conclusión: En nuestro estudio observamos una baja tasa en recaídas del SNC en pacientes tratados con R-CHOP.

Dado el escaso número de pacientes no se pudo demostrar un beneficio de administración de MTX-AD profiláctico sobre la recaída en SNC pero sí observamos un mantenimiento de la secuencia terapéutica de R-CHOP sin incremento de neutropenias febriles. Observamos una mejoría en la supervivencia global en pacientes tratados con MTX-AD aunque su menor edad probablemente influye en este resultado.

PO-158

ENFERMEDAD DE CASTLEMAN. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Roldán Galiacho V¹, Zaldumbide Dueñas L¹, Moreno Gamiz M¹, Elícegui Fernández L¹, Fernandez Larrinoa Santamaría A¹, Gaafar Eleraky A², Puente Pomposo M¹, Martín Martitegui X¹, Dueñas Usategui M¹, Iglesias Pérez A¹, Ojanguren Bergaz JM³, Amutio Diez E¹, García-Ruiz JC¹

¹Hospital Universitario Cruces; ²Hospital de Zumárraga; ³Hospital Galdakao-Usansolo

Introducción: La enfermedad de Castleman (EC) reúne un grupo de trastornos linfoproliferativos infrecuentes con un espectro amplio en cuanto a etiología, clínica, tratamiento y pronóstico. Puede presentarse de forma unicéntrica (ECU) o multicéntrica (ECM) y a su vez ésta, según su etiología, se divide en: asociada a VHH8 o a síndrome POEMS e idiopática. La sobreproducción de IL6 parece clave en su patogenia, induciendo un síndrome proinflamatorio responsable de la sintomatología. Desde el punto de vista anatomopatológico se distinguen tres patrones: plasmocelular (PC), hipervascular (HV) y mixto. En la ECU no hay predilección de género, predomina el patrón HV y pueden presentar anemia, hipergammaglobulinemia y VSG elevada. La ECM predomina en varones de mayor edad, histología PC, clínicamente suele ser más florida (síndrome constitucional, citopenias, disfunción orgánica) y es potencialmente grave. Los pacientes con EC tienen un riesgo aumentado de segundas neoplasias.

Métodos: Estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados en

nuestro centro desde 2010 a diciembre de 2020.

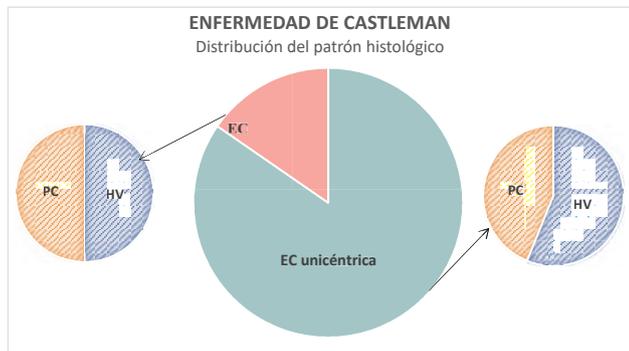


Gráfico 1. Distribución de los casos de Enfermedad de Castleman y su patrón histológico

Tabla 1. Características de los pacientes con Enfermedad de Castleman Unicéntrica.

Enfermedad Castleman Unicéntrica (n=11)	
Sexo	
- Hombre	64%
- Mujer	36%
Edad	
- Mediana (rango)	45 (19-73)
Presentación clínica	
- Adenopatía palpable	36%
- Estudio anemia no explicada	18%
- Dolor referido	18%
- Hallazgo casual	27%
Histología	
- Hipervascular	64%
- Plasmocelular	36%
Datos de laboratorio	
- Anemia	18%
- Hiper gammaglobulinemia	27%
- VSG elevada	64%
Tiempo seguimiento (meses)	
- Mediana (rango)	59 (6-109)

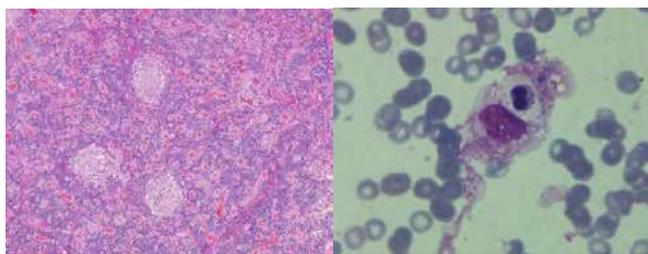


Figura 1. Imagen histológica ganglionar e imagen de la hemogafocitosis en el aspirado de médula ósea del paciente con ECM VHH8+.

Resultados: Se han estudiado 13 pacientes, 11 ECU y 2 ECM. En ECU, 4 mujeres y 7 hombres con mediana de edad de 45 años. Las características de los pacientes con ECU se detallan en la Tabla 1. Un caso de localización pulmonar se trató con rituximab y tocilizumab sin respuesta por lo que se realizó neumonectomía. El resto se trataron con resección quirúrgica de inicio. En un caso, a los 20 meses del diagnóstico, aparecieron adenopatías en la misma localización con histología de LNH folicular. No ha habido recidiva de la ECU con una mediana de seguimiento de 59 meses. La paciente 1 con ECM era una mujer de 24 años VIH negativa que debutó con adenopatías submandibulares, con histología HV VHH8 negativa (ECM idiopático) y analíticamente ligero aumento colinesterasa y VSG. Se tomó actitud expectante y a los 42 meses del debut presentó adenopatía inguinal voluminosa y dolorosa junto con febrícula y sin otros parámetros alterados. Se rebiopsió con

misma histología, cediendo la clínica por lo que finalmente no se administró tratamiento sistémico. El paciente 2 con ECM era un varón de 57 años VIH negativo que debutó con fiebre, pancitopenia, poliadenopatías, organomegalias y anasarca. Histológicamente variante PC con VHH8 positivo (ECM VHH8+). Se demostró hemofagocitosis asociada en el aspirado medular (Figura 1) así como aumento de CD25s. Fue tratado con ganciclovir, rituximab y esteroides y permanece en respuesta a los 22 meses de seguimiento.

Conclusiones: La EC es una entidad rara con expresividad clínico-biológica variable. En la ECU la exéresis quirúrgica es el tratamiento de elección, con hasta un 95% de remisión a largo plazo según la literatura. En nuestra experiencia, la exéresis tuvo una tasa de remisión del 100%. En la ECM el tratamiento va a depender de la variante y la gravedad del mismo, con potencial utilidad de los agentes antiIL6 y antiCD20. En nuestra experiencia, la baja expresividad clínica de un caso ha hecho que se mantenga en actitud expectante y en el caso asociado a VHH8, se ha obtenido buena respuesta con rituximab asociado a esteroides y ganciclovir.

Conflictos de interés: No se declaran conflictos de interés.

PO-159

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CASTLEMAN MULTICÉNTRICO TRATADOS CON SILTUXIMAB: CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE, EFICACIA Y SEGURIDAD

Marí Jiménez Pilar¹, Varea Díaz Sara¹, Sanz Ruperez Alejandro¹, Llorente González Laura¹, Penedo Coello Agustín¹, Rodrigo Álvarez Esther¹, Menéndez De Paz Guy¹, Pérez De Oteyza Jaime¹

¹HMN Sanchinarro

Introducción: La enfermedad de Castleman multicéntrica (MCD) asocia un grupo muy heterogéneo de síndromes entre los que se encuentra la MCD idiopática o VHH-8 negativa (iMCD). La iMCD tiene una presentación clínica muy diversa que supone un reto diagnóstico y terapéutico. Hasta hace poco no había acuerdo en el manejo de estos pacientes. Tras el trabajo reciente de la CDCN, se han establecido unas guías de consenso para su diagnóstico y tratamiento. Recomiendan los anticuerpos monoclonales anti-interleukina 6 como primera línea, pudiendo asociar otros agentes según la gravedad del caso¹. Aún hay muchos pacientes refractarios y con pocos tratamientos abalados. Existen pocos estudios en marcha para este tipo de patología.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes del Hospital HM Sanchinarro con iMCD tratados con Siltuximab entre el 01 de enero de 2015 y 01 de mayo de 2021. Se analizaron los datos sobre: epidemiología, presentación clínica, tratamiento y complicaciones derivadas de estos. Se emplearon variables estadísticas descriptivas.

FIGURA 1. ALGORITMO DE TRATAMIENTO.

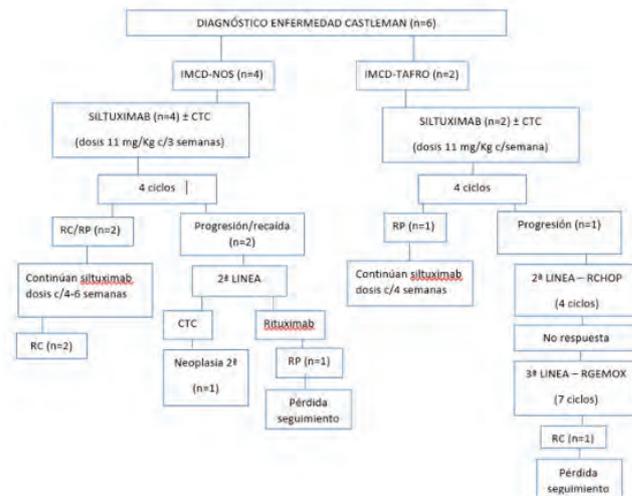


Figura 1.

Tabla 1.

Tabla 1: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE DÉBUT:

	TODOS LOS PACIENTE (n=6)	PACIENTES CON IMCD-NOS (n=4)	PACIENTES CON IMCD-TAFRO (n=2)
SEXO (MUJER/HOMBRE)	3/3	2/2	1/1
EDAD (mediana – rango)	44,5 (30-61)	44 (37-51)	45,5 (30-61)
RAZA	5 caucásicos/1 asiático	4 caucásicos	1 caucásico/1asiático
Inmunosupresión previa (sí/no)	1/5 (16,67%)	1/3 (33,3%)	0/2 (0%)
Sd. Constitucional (sí/no)	3/3 (50%)	1/3 (33,3%)	2/0 (100%)
Autopoblación de adenopatías (sí/no)	5/1 (83,3%)	4/0 (100%)	1/1 (50%)
Nº terítalos afectados adenopatía (mediana – rango)	3,17 (2-5)	3 (2-4)	3,5 (2-5)
Hepatomegalia (sí/no)	2/4 (33,3%)	0/4 (0%)	2/0 (100%)
Esplenomegalia (sí/no)	1/5 (16,7%)	0/4 (0%)	1/1 (50%)
Neutropenia (sí/no)	0/6 (0%)	0/4 (0%)	0/2 (0%)
Anemia (sí/no)	3/3 (50%)	1/3 (33,3%)	2/0 (100%)
Hb < 10 g/dl	1/5 (16,7%)	0/4 (0%)	1/1 (50%)
Nº plaquetas/mm3 (mediana – rango)	236.500 (47.000-383.000)	319.750 (217.000-383.000)	70.000 (47.000-93.000)
Trombopenia (sí/no)	2/4 (33,3%)	0/4 (0%)	2/0 (100%)
Hipercarotenoemia (sí/no)	1/5 (16,7%)	0/4 (0%)	1/1 (50%)
Hiperpanaglobulinemia (sí/no)	3/3 (50%)	2/2 (50%)	1/1 (50%)
Aumento de FA (sí/no)	2/4 (33,3%)	0/4 (0%)	2/0 (100%)
Aumento de BSA (PCR/VSQ) (sí/no)	2/4 (33,3%)	0/4 (0%)	2/0 (100%)
Fiebre	2/4 (33,3%)	0/4 (0%)	2/0 (100%)
CID	2/4 (33,3%)	0/4 (0%)	2/0 (100%)
Insuficiencia renal (sí/no)	2/4 (33,3%)	0/4 (0%)	2/0 (100%)
Aschis/derrames	2/4 (33,3%)	0/4 (0%)	2/0 (100%)
AHAJ (sí/no)	0/6 (0%)	0/4 (0%)	0/2 (0%)
Enf. Pulmonar (sí/no)	0/6 (0%)	0/4 (0%)	0/2 (0%)
Alts. Cutáneas (sí/no)	0/6 (0%)	0/4 (0%)	0/2 (0%)
Lesiones escleróticas (sí/no)	0/6 (0%)	0/4 (0%)	0/2 (0%)
Alts. Neurológicas	1/5 (16,7%)	1/3 (33,3%)	0/2 (0%)
Alts. Endocrinas	1/5 (16,7%)	1/3 (33,3%)	0/2 (0%)
Fibrosis en BMD	1/5 (16,7%)	0/4 (0%)	1/1 (50%)
Alts. Mespaculoctos MO	2/4 (33,3%)	0/4 (0%)	2/0 (100%)
SCORE severidad de IMCD:			
Leve/moderado.	4 (66,7%)	4 (100%)	2 (100%)
Severo.	2 (33,3%)	-	-

Tabla 2.

Tabla 2. EFECTOS ADVERSOS ATRIBUIDOS AL TRATAMIENTO CON SILTUXIMAB.

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 4
Alts. Hematológicas			
Neutropenia.	2 (33,3%)	-	-
Trombopenia.	1 (16,7%)	-	-
Alts. Cutáneas			
Rash.	1 (16,7%)	-	-
Alts. Gastrointestinales			
Sd. Emético.	2 (33,3%)	-	-
Infecciones			
Tracto respiratorio	-	1 (16,7%)	-
Herpes Zoster	1 (16,7%)	-	-
ITU	1 (16,7%)	-	-
Bacteriemia/sepsis	-	-	1 (16,7%)
Inf Clostridium	-	-	1 (16,7%)
Alts. Endocrinas			
Hipercolesterolemia.	-	1 (16,7%)	-
Otras alteraciones			
Hipertransaminasemia	1 (16,7%)	-	-

Resultados: Se recogen 6 pacientes (3 mujeres/3 hombres) con una mediana de edad de 44,5 años (30-61): 4 iMCD-NOS y 2 iMCD-TAFRO. Las características clínicas de debut están reflejadas en la Tabla 1. El síntoma más frecuente fueron las adenopatías. Coincidiendo con lo publicado¹, son síntomas frecuentes: sd. constitucional (50%), anemia (50%), trombopenia (33,3%), hepatomegalia (33,3%) y serositis (33,3%). Sin embargo, en nuestra serie no fue tan frecuente la esplenomegalia (16,7%). El manejo terapéutico está recogido en el algoritmo 1. La mediana de seguimiento fue de 34,6 meses (1,7 – 56,6). Tras 1 ciclo con siltuximab obtuvimos: 1 respuesta completa clínica (RC) (16,7%), 3 respuestas parciales (RP) (2 ganglionares, 1 bioquímica) [50%] y 2 no respondieron (NR) (33,3%). Todos los pacientes alcanzaron algún tipo de respuesta durante el tratamiento con siltuximab: 2 RC (33,3%) – tras una mediana de 21 ciclos (5-37); 4 RP tras una mediana de 2,75 (2-3) ciclos. 3 pacientes discontinuaron el siltuximab: 1 por 2ª neoplasia y 2 (33,3%) por progresión. 3 pacientes continúan con siltuximab en situación de: 2 RC (33,3%) tras una mediana de 46,5 (42-51) ciclos y 1 en RP (16,7%) tras 5 ciclos. La respuesta a siltuximab en nues-

tra serie (50%) es muy similar al de la bibliografía (60%)¹. Los efectos adversos atribuidos al tratamiento con siltuximab se recogen en la Tabla 2. Al igual que en la literatura², la mayoría de los pacientes presentaron algún efecto adverso, mayoritariamente grado 1-2. Los más comunes: náuseas (33,3% vs 37% literatura) y neutropenia (33,3% vs 8%). Sólo 1 paciente presentó infecciones grado 3-4. No se producen exitus en nuestra serie.

Conclusiones: El tratamiento con Siltuximab induce una respuesta clínica y bioquímica duradera en un porcentaje considerable de pacientes, con un perfil de seguridad óptimo. Sin embargo, aún hay pacientes con un curso clínico desfavorable. Debemos potenciar los grupos de colaboración para mejorar el manejo de estos pacientes.

PO-159bis

IBRUTINIB COMO TRATAMIENTO DE LA INFILTRACIÓN GASTROINTESTINAL EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC). A PROPOSITO DE DOS CASOS

Muiña Juárez Begoña Soledad, Navarro-Almenzar Begoña, Santos Rodríguez Marisabel, Periago Peralta Adela Maria, Cava Almohalla Catalina, Del Val Oliver Blanca, Romero Orcajada Maria José

Hospital General Universitario Rafael Méndez, Lorca; Hospital General Universitario Rafael Méndez, Lorca

Caso 1: Varón de 74 años que en analítica de control en 2018 se detecta 58x10⁹/L linfocitos. A la exploración destacaba adenopatía laterocervical y axilar, sin síntomas B, LDH 193 U/L, β2-microglobulina 3.20 mg/L. Inmunofenotipo de sangre periférica detectó población CD5+/CD23+ con delección del 13q, por tanto LLC estadio Binet A. Se completa el estudio con TC: adenopatías patológicas (LLC. En este momento presentaba linfocitos 98x10⁹/L, adenopatías estables y no cumplía criterios de tratamiento. Sin embargo, con el hallazgo de la afectación colónica, y siguiendo las indicaciones del International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia 2018 (iwCLL), en las que la afectación sintomática o funcional de otros órganos es criterio de tratar, inicia ibrutinib (Binet A, TP53 no mutado). Tras 4 meses de tratamiento, en nueva colonoscopia se observaron tan sólo 2 pólipos, no había linfocitosis y sin efectos adversos.

Caso 2: Mujer de 65 años que en 2013 es diagnosticada de linfoma linfocítico (LL) por adenopatía axilar. Analíticamente, linfocitos 1.6x10⁹/L, sin citopenias, LDH y B2-microglobulina normal, sin síntomas B. A la exploración destacaban adenopatías submandibulares y axilares menores de 3 cm. En biopsia medular se objetiva infiltración por LL con trisomía 12. Por tanto, LL estadio Binet A sin criterios de tratamiento. Tres años después se realiza colonoscopia de cribado de cáncer colorrectal encontrando 10 pólipos en colon ascendente y transversal, todos ellos informados como infiltración por LLC/LL. La paciente no tenía síntomas digestivos por lo que siguiendo las guías de práctica clínica de ese momento, se decide seguimiento. En el verano de 2019 comienza con clínica de diarrea sanguinolenta, y en la nueva colonoscopia se objetiva progresión del linfoma a ciego, colon ascendente, transversal y sigma. En este momento presentaba un estadio BINET B y con la actualización de las guías clínicas iwCLL, se decide iniciar ibrutinib con desaparición inmediata de la diarrea. Tres meses después se realiza nueva endoscópica con disminución de las lesiones que es confirmada por anatomía patológica.

Discusión: La afectación intestinal por LLC es extremadamente rara y su incidencia no es bien conocida. La sintomatología suele ser sangrado, dolor abdominal, diarrea y obstrucción y cuando aparece suele haber una transformación a linfoma alto grado y/o la enfermedad está en clara progresión. Lo peculiar de nuestros casos es que los dos son estadios de bajo riesgo, previamente no tratados, con enfermedad estable o sin criterios de tratamiento, y sin transformación a síndrome de Richter, además uno de ellos sin síntomas digestivos. Por otra parte, confirmamos con nuestros casos la eficacia del Ibrutinib fuera del ganglio linfático con desaparición de la clínica y reducción de la afectación de la mucosa.

Síndromes Mielodisplásicos

PO-160

UTILIDAD DEL ANÁLISIS DEL PERFIL DE MICRORNAS DE LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES PLASMÁTICAS EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE CITOPENIAS DE ETIOLOGÍA NO FILIADA

Muntion Olave Sandra¹, Lopez Cadenas Felix, Ortega Herrera Rebeca², Gomez De La Torre Ana³, Abaigar Maria⁴, González Teresa⁵, Jimenez Tamara⁶, García- Antunez Mayte⁶, Sanchez-Guijo Fermin¹, Diez Campelo Maria¹

¹Instituto Biosanitario de Salamanca. Hospital Universitario de Salamanca; ²Instituto Biosanitario de Salamanca Hospital Universitario de Salamanca; ³Instituto Biosanitario de Salamanca Hospital Universitario de Salamanca; ⁴Centro de Investigación del Cancer; ⁵Centro de Investigación del Cancer Instituto Biosanitario de Salamanca.; ⁶Instituto Biosanitario de Salamanca Hospital Universitario de Salamanca

Introducción: Las vesículas extracelulares (VEs), están presentes en muchos fluidos biológicos (plasma, orina, etc). Juegan un papel importante en la comunicación intercelular y en pacientes con cáncer su análisis ha cobrado interés por su potencial implicación en el diagnóstico o pronóstico de la enfermedad. El objetivo del presente trabajo se centró en aislar y analizar las VEs plasmáticas en pacientes con citopenias, con el fin de comparar y describir si existe un patrón diferencial de microRNAs que puedan ayudar a distinguir entre un Síndrome Mielodisplásico de bajo riesgo (SMD-BR) o una citopenia idiopática de significado incierto (ICUS) no clonal.

Materiales: Para ello, en 10 pacientes con SMD-BR, 7 donantes sanos y 7 pacientes con ICUS no clonal de una mediana de edad similar (71 años) se obtuvieron VEs plasmáticas mediante ultracentrifugación. Se caracterizaron mediante microscopía electrónica y se cuantificó el número de VEs y su tamaño medio mediante NTA (nanoparticle tracking analysis). El contenido en microRNAs de las VEs se estudió mediante tarjetas de 384-pocillos TaqMan® MicroRNA Array A (Applied Biosystems). Se realizó un análisis de expresión diferencial con Limma, para programación en R, para contrastar los tres grupos de estudio. Con el fin de conocer los microRNA diferencialmente expresados y sus vías reguladoras, se realizó un análisis de enriquecimiento funcional (DIANA tools). La secuenciación masiva se ha realizado mediante paneles personalizados con >90-100 genes relacionados con patología mieloide mediante sondas de captura: "Nextera Rapid Capture Custom Enrichment" (illumina) y "SureSelect^{QXT} Target Enrichment" (Agilent). La secuenciación se realizó con las plataformas MiSeq/NextSeq de Illumina.

Resultados: el análisis de secuenciación realizado demostró que en el grupo de ICUS ningún paciente presentaba mutaciones somáticas, mientras que 7 de 10 pacientes con SMD-BR presentaban 1 ó 2 mutaciones en sus células hematopoyéticas. Las VEs aisladas de los tres grupos de estudio presentaban un tamaño medio esperable < 200nm. El número de vesículas en plasma aumentó de forma progresiva, siendo menor en donantes sanos que en ICUS y en éstos menor que en pacientes SMD-BR. El análisis supervisado demostró que los pacientes con ICUS presentaban únicamente 9 microRNAs diferencialmente expresados con los pacientes diagnosticados de SMD-BR, mientras que las otras dos comparaciones (Sanos vs ICUS; Sanos vs SMD_BR) presentaban 249 y 237 microRNAs diferencialmente expresados respectivamente. (Figura 1). Los microRNAs hsa-mir-126-3p y hsa-mir-16-5p aumentaron su expresión desde los individuos sanos a los ICUS y SMD-BR. (Figura 2a). Se identificaron 6 microRNAs que podrían ser específicos de SMD-BR, todos ellos sobreexpresados en la enfermedad. (Figura 2b). Con respecto a los pacientes con ICUS, el microRNA hsa-mir-202 está diferencialmente infraexpresado en ellos. (Figura 2c). El análisis de las vías funcionales demuestro alteración en vías como: TGFb, WNT pathway, Hif-1a, TNFa, P53, ciclo celular...(Figura 3).

Conclusión: El análisis del contenido de microRNAs en VEs circulantes en plasma de pacientes con citopenias de origen no filiado podría ser útil para el diagnóstico de estas, y potencialmente identifica microRNAs diferencialmente expresados entre donantes sanos, pacientes con ICUS y pacientes con SMD-BR que podrían ser empleados como biomarcadores al estar implicados en la fisiopatología de estas últimas entidades.

Financiación: PI17/01741

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

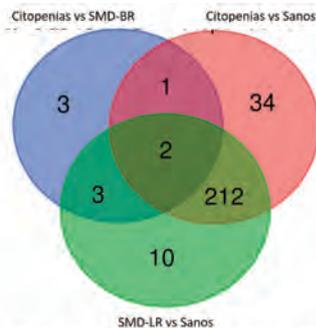


Fig.1. Representación gráfica de microRNAs diferencialmente expresados entre las 3 comparaciones de estudio

Figura 1.

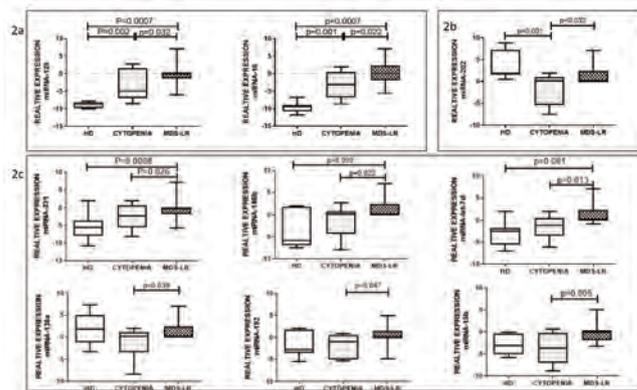


Figura 2.

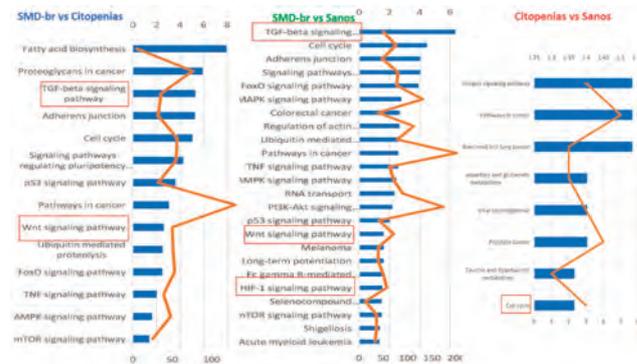


Figura 3.

PO-161

RELACION ENTRE LAS POBLACIONES DE CÉLULAS INMUNITARIAS Y EL ESTADO MUTACIONAL EN LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Molero Antonieta¹, Tazón-Vega Barbara², Gallur Laura², Saumell Silvia², Jimenez Tamara³, Ezponda Teresa⁴, López Felix³, Altimiras Lidia⁵, Montoro Julia², Sánchez-Ruiz Carla⁶, Alfonso Ana⁴, Salamero Olga², Ortega Margarita², Pérez Ana¹, Peralta Soraya, Diez-Campelo Maria³, Prosper Felipe⁴, Bosch Francesc¹, Valcárcel David¹

¹Departamento de Hematología, Hospital universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). Unidad de hematología experimental, Vall d'Hebron Instituto oncológico (VHIO), Barcelona, España.; ²Departamento de Hematología, Hospital universitario Vall d'Hebron. Unidad de hematología

experimental, Vall d'Hebron Instituto oncológico (VHIO), Barcelona, España; ³Departamento de Hematología. Hospital universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca, España.; ⁴Departamento de Oncología-Hematología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra-IDISNA, Pamplona, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, CIBERONC. Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.; ⁵Departamento de Hematología, Hospital universitario Vall d'Hebron. Barcelona, España.; ⁶Departamento de Hematología, Hospital universitario Vall d'Hebron. Oncology Data Science (ODysSey) Group, Vall d'Hebron Instituto Oncológico (VHIO), Barcelona, España

Introducción: El papel de la disregulación del sistema inmune y las mutaciones somáticas son factores pronósticos conocidos en los síndromes mielodisplásicos (SMD). Sin embargo, la importancia de la interacción entre ellos en el curso de la enfermedad no es del todo comprendida. El objetivo de este estudio es caracterizar, cómo las alteraciones inmunitarias en médula ósea pueden afectar a la evolución clonal.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Pacientes SMD		
Número	40	
Media de edad (años)	81 (71,5-85)	
Sexo	21(52.5%) M – 19(47.5%) F	
Clasificación WHO 2017		
SMD-DU	0	(0%)
SMD-DM	27	(67.5%)
SMD-EB1	7	(17.5%)
AMD-EB2	6	(15%)
IPSS-R		
Muy bajo	5	(12.5%)
Bajo	17	(42.5%)
Intermedio	11	(27.5%)
Alto	0	(0%)
Muy alto	7	(17.5%)
Cariotipo		
Normal	24	(60%)
Anormal	16	(40%)
Riesgo citogenético		
Muy Bueno	4	(10%)
Bueno	23	(57.5%)
Intermedio	7	(17.5%)
Malo	0	(0%)
Muy malo	5	(12.5%)

SMD-DU síndrome mielodisplásico con displasia unilínea, SMD-DM síndrome mielodisplásico con displasia multilinea, SMD EB-1, -2 síndrome mielodisplásico con exceso de blastos-1, -2. Sistema internacional de puntuación pronóstica revisado IPSS-R.

Métodos: Estudiamos prospectivamente a 40 pacientes con SMD, 12 con citopenia idiopática de significado incierto (ICUS) y 4 donantes sanos (DS). Evaluamos en médula ósea, mediante citometría de flujo, siguiendo un protocolo de marcaje de superficie con citómetro de flujo Navios EX (Beckman Coulter), con 10 colores/3 láseres las siguientes poblaciones: natural killers (NK) (CD3CD56^{dim}CD16⁺/CD56⁺CD16⁺/CD56⁺CD16⁺); células mieloides supresoras (MDSC), granulocíticas (Gr-MDSC) (CD11b⁺CD33⁺HLA-DR⁺CD15⁺CD14⁺) y monocíticas (Mo-MDSC) (CD11b⁺CD33⁺HLA-DR⁺CD15⁺CD14⁺). Estudiamos las subpoblaciones de células T en sangre periférica (CD3/CD4/CD8/CCR7/CD45RA/CD27/CD28/CD279/CD57/CXCR3/CCR6). El análisis molecular incluyó 40 genes asociados a las neoplasias mieloides mediante NGS utilizando el OncoPrint Myeloid Research Assay (ThermoFisher Scientific).

Resultados: La Tabla 1. muestra las características de los pacientes. Observamos una amplia distribución de las diferentes células del sistema inmune entre los pacientes (Figura 1). En comparación con ICUS y DS, encontramos un aumento de células TCD4⁺PD1⁺ en ICUS frente a SMD (p=0,022) y una disminución en las células TCD8⁺ efectoras (p=

0,02); así como de TNK (p=0,044) en los SMD frente a ICUS. Asimismo, detectamos una tendencia a la disminución de CD56^{dim}CD16⁺ (p=0,104) y un aumento de MDSC, especialmente Mo-MDSC (p=0,103), en los SMD (Figura 2). Por último, no se observaron cambios significativos en la población inmunitaria entre los diferentes estados mutacionales.

Conclusiones: Las poblaciones del sistema inmune mostraron un patrón heterogéneo entre los pacientes con SMD, con una tendencia a la disminución del perfil citotóxico. No encontramos ninguna relación según el estado mutacional.

Figure 1. Poblaciones inmunes

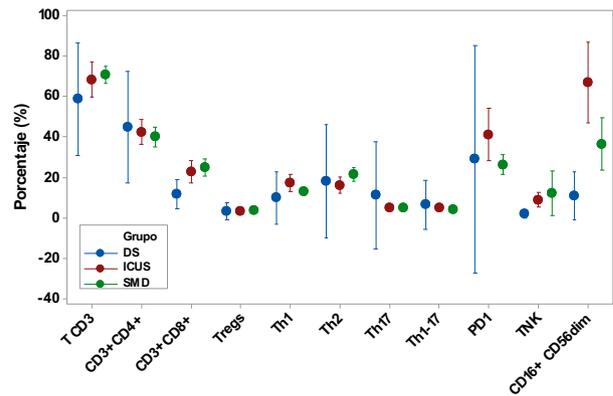


Figura 1.

Figura 2. MDSC

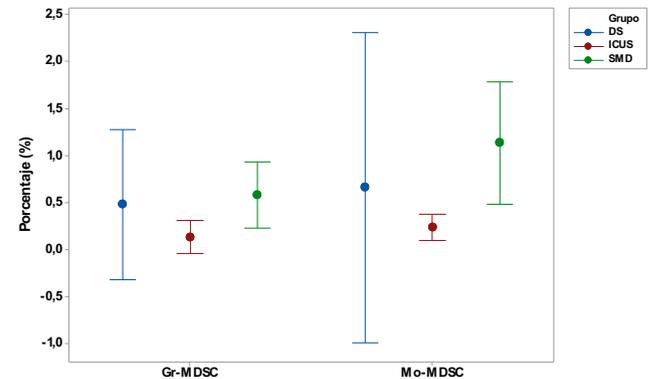


Figura 2.

PO-162

FENOTIPO Y GENOTIPO DE LAS NATURAL KILLERS EN EL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

Molero Antonieta¹, Gallur Laura², Tatón-Vega Barbara², Saumell Silvia², Jiménez Tamara³, Ezponda Teresa⁴, López Félix³, Montoro Julia², Sánchez-Ruiz Carla⁵, Alfonso Ana⁴, Salamero Olga², Ortega Margarita², Pérez Ana¹, Peralta Soraya, Díez-Campelo María³, Prosper Felipe⁴, Bosch Francesc⁶, Valcárcel David¹

¹Departamento de Hematología, Hospital universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). Unidad de hematología experimental, Vall d'Hebron Instituto oncológico (VHIO), Barcelona, España.; ²Departamento de Hematología, Hospital universitario Vall d'Hebron. Unidad de hematología experimental, Vall d'Hebron Instituto oncológico (VHIO), Barcelona, España.; ³Departamento de Hematología. Hospital universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca, España.; ⁴Departamento de Oncología-Hematología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra-IDISNA, Pamplona, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, CIBERONC. Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.; ⁵Departamento de Hematología, Hospital universitario Vall d'Hebron, Oncology Data Science (ODysSey) Group, Vall d'Hebron Instituto Oncológico (VHIO), Barcelona, España.; ⁶Departamento de Hematología, Hospital universitario Vall d'He-

bron, Universidad Autónoma de Barcelona (UAB) Unidad de hematología experimental, Vall d'Hebron Instituto oncológico (VHIO), Barcelona, España

Introducción: La disminución de las células natural killers (NK) maduras y el deterioro de su función citotóxica ha sido descrito en el síndrome mielodisplásico (SMD). Además, el haplotipo KIR A se ha asociado a mayor riesgo de progresión. El objetivo de nuestro estudio es analizar fenotípicamente los receptores y ligandos de las células NK y evaluar la correlación con el haplotipo KIR.

Tabla 1. Características de pacientes con SMD.

Pacientes con SMD		
Número	33	
Media de edad (años)	73.3 (70.5-85)	
Sexo	19(57.58%) M – 14(42.42%) F	
Clasificación de SMD WHO 2017		
SMD-DU	0	(%)
SMD-DM	22	(66.67%)
SMD-EB1	6	(18.18%)
SMD EB2	5	(15.15%)
IPSS-R		
Muy bajo	3	(9.09%)
Bajo	15	(45.45%)
Intermedio	9	(27.27%)
Alto	0	(0%)
Muy alto	6	(18.18%)
Cariotipo		
Normal	20	(60.61%)
Anormal	13	(39.39%)
Riesgo citogenético		
Muy Bueno	4	(12.12%)
Bueno	20	(60.61%)
Intermedio	5	(15.15%)
Malo	0	(0%)
Muy malo	4	(12.12%)
Haplotipo KIR		
Haplotipo A	10	(30.3%)
Haplotipo B	23	(69.7%)

SMD-DU síndrome mielodisplásico con displasia unilínea, SMD-DM síndrome mielodisplásico con displasia de varios linajes, SMD EB-1, -2 síndrome mielodisplásico con exceso de blastos-1, -2. IPSS-R sistema internacional revisado de puntuación pronóstica. KIR killer

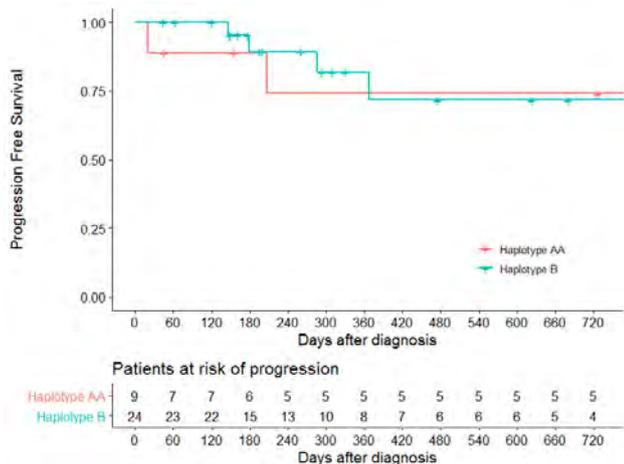


Figura 1.

Métodos: Estudiamos de forma prospectiva muestras de médula ósea de 33 pacientes con SMD, 12 con citopenia idiopática de significado incierto (ICUS) y 4 donantes sanos (DS). Definimos a través de citometría de flujo las células NK como CD3-CD56^{dim}CD16⁺/CD56C+D16⁺; además de sus receptores activadores (NKp46, NKp30, NKG2C, NKG2D, NKp44, DNAM) e inhibidores (TIGIT, NKG2A, Irp60, PD1) y sus ligandos (HLA-ABC, MICA-B, CD155, PD-L1). El haplotipo KIR se analizó mediante NGS.

Resultados: La Tabla 1 muestra las características de los pacientes. En comparación con los controles, los SMD mostraron una disminución de CD56^{dim}CD16⁺. Las características inmunofenotípicas mostraron

una disminución significativa de NKG2C (p=0,039) y KIR2DS4 (p=0,036) en los SMD. No encontramos diferencias significativas en los receptores inhibidores. En el estudio de ligandos en las células de los SMD, no mostraron una pérdida significativa en la expresión de HLA, CD155 ni PD-L1, pero observamos una pérdida significativa en la expresión de MIC-A/B en los SMD frente a los controles (p=0,034). Por último, no se encontraron diferencias en el perfil inmunológico de los receptores NK entre los distintos haplotipos. Tras una mediana de seguimiento de 9,74 meses (CI: 1,75-19), 3 (10%) pacientes presentaron progresión de la enfermedad y 5 (15%) fallecieron. La supervivencia libre de progresión entre los haplotipos no mostró diferencias.

Conclusiones: Se observó una disminución de los receptores activadores de las células NK en los SMD, independientemente del haplotipo KIR. Además, observamos una pérdida de expresión de MICA/B en los SMD.

PO-163

MUTACIONES DEL GEN NPM1 EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS/NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

Atance Mireia¹, Perlado Sara¹, Sanchez Javier¹, Sanchez Milagros¹, Soto Carlos¹, Corti M^o Jose¹, Arquero Teresa¹, Pérez M^a Angeles¹, Mata Raquel¹, Castaño Tamara¹, Blas Carlos¹, Alonso-Dominguez Juan Manuel¹, Rosado Belen², Yuste Maria³, Beltrán Pilar⁴, Rodríguez-Pinilla Socorro Maria¹, Piris Miguel Angel¹, Serrano Juana¹, Llamas Pilar¹, Salgado Rocío Nieves¹

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; ²Hospital Universitario Rey Juan Carlos; ³Hospital Universitario General de Villalba; ⁴Hospital Universitario Infanta Elena

Introducción: Las mutaciones del gen *NPM1* son frecuentes en la leucemia mieloide aguda (LMA) (20-30%), especialmente en las LMA con cariotipo normal (50-60%). Sin embargo, la frecuencia de las mutaciones de *NPM1* en síndromes mielodisplásicos (SMD) o síndromes mielodisplásicos/neoplasias mieloproliferativas (SMD/NMP) es muy baja (0-9%; frecuencia global: 2%). El objetivo del presente trabajo es conocer la frecuencia de las mutaciones de *NPM1* en SMD y SMD/NMP1 de un único centro así como su asociación con características clínico-biológicas de los pacientes.

Métodos: Se han incluido un total de 10 pacientes con diagnóstico de SMD o SMD/NMP que presentaron mutaciones en el gen *NPM1*. Se realizó estudio de cariotipo en muestra de médula ósea (cultivos de 24 horas sin estimular) y se formuló siguiendo la nomenclatura ISCN 2016. Se estudió el estatus mutacional de 30 genes asociados a patología mieloide mediante el panel comercial *Myeloid Solution by Sophia Genetics* y el software de análisis DDM (Sophia Genetics).

Resultados: Durante los años 2017 y 2020, se han realizado estudios de secuenciación masiva a un total de 481 muestras de 410 pacientes diagnosticados de neoplasias mieloides (no LMA). De ellos, 10 pacientes (5 hombres/5 mujeres) con una mediana de edad de 71 años (rango, 54-84) presentaron mutaciones del gen *NPM1* (2,2%). Ocho pacientes fueron diagnosticados de SMD mientras que dos pacientes fueron clasificados como leucemia mielomonocítica crónica. De entre los ocho pacientes con SMD seis fueron SMD con exceso de blastos (SMD-EB1: 2 y SMD-EB2: 4), y 2 eran SMD con displasia multilinea. Ocho pacientes presentaron cariotipo normal, un paciente mostró trisomía 21 como única alteración y un paciente presentó un cariotipo complejo. De los 10 pacientes, ocho presentaron mutación del gen *NPM1* en el momento del diagnóstico (VAF: 1,6-38,4%) (SMD-NPM1+-Dx), mientras dos adquirieron la mutación de *NPM1* durante el seguimiento de la enfermedad (VAF: 1,2%-1,6%) (SMD-NPM1+-Seg). Los pacientes del grupo de SMD-NPM1+-Dx presentaron un perfil mutacional caracterizado por mutaciones del gen *DMNT3A* (50%; 4/8) y mutaciones de los genes de la familia RAS (*NRAS*, *KRAS* y *PTPN11*) (37,5%; 3/8), mientras que los SMD-NPM1+-Seg presentaron mutaciones del gen *SRSF2* que no se observaron en el grupo SMD-NPM1+-Dx. Ningún paciente mostró mutaciones del gen *FLT3*. De los siete pacientes de los que se dispone de información de seguimiento, un único paciente se transformó a LMA a los 9 meses y falleció 16 meses después del diagnóstico, tres fueron sometidos a un TPH y actualmente se encuentran en seguimiento, uno se encuentra en tratamiento con azacitidina y otro paciente se encuentra sin recibir tratamiento.

Conclusiones: Las mutaciones del gen *NPM1* son poco frecuentes

pero recurrentes en SMD y SMD/NMP. Además, aunque se presenta una cohorte de solo 10 pacientes, el perfil mutacional es característico con mutaciones en *DNMT3A* y en los genes de la familia RAS que además es compatible con lo descrito en la literatura. Se requiere de estudios que incluya un mayor número de pacientes para conocer más en profundidad las características genéticas y clínicas de este subtipo de SMD y SMD/NMP.

PO-164

PREDISPOSICIÓN GERMINAL EN PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOIDES: ASOCIACIÓN ENTRE ALTERACIONES MOLECULARES E HISTORIA CLÍNICA

Santiago Marta¹, Liquori Alessandro², Gil José Vicente², Avetisyan Gayane², Cerdón Lourdes², Martín Beatriz², Mora Elvira¹, Ibáñez Mariam², Sargas Claudia², González Elisa², Boluda Mireia², Morote Mireya², García Cristian², Martínez Cristina², Sanjuan Alejandra², Llop Marta¹, Montesinos Pau¹, Barragán Eva¹, De la Rubia Javier¹, Sanz Miguel Ángel¹, Sanz Guillermo¹, Zúñiga Ángel¹, Such Esperanza¹, Cervera José¹

¹Hospital La Fe; ²IIS La Fe

Introducción: Las neoplasias mieloides hereditarias (NMHs) son entidades clínicas raras reconocidas por la OMS en su última actualización como una categoría clínica con identidad propia. Con el creciente avance de la secuenciación masiva (NGS), la lista de genes de predisposición germinal continúa en aumento. Diversos estudios recientes reportan que entre el 5-10% de los niños y adultos con cánceres hematológicos presentan variantes germinales patogénicas.

Métodos: Se estudió una cohorte consecutiva de 87 pacientes adultos (16-80 años) diagnosticados en nuestro centro: 54 con leucemia mielóide aguda (LMA), 31 síndrome mielodisplásico (SMD) y 2 insuficiencia medular (IM). Diecinueve (22%) eran neoplasias mieloides secundarias (NMS). El DNA de las muestras germinales se obtuvo de cultivo de fibroblastos cutáneos (n=57), selección de linfocitos CD3+ (n=27) y sangre periférica (SP) en remisión (n=1). En 2 pacientes adicionales, la muestra presentaba enfermedad activa. El análisis genético se hizo mediante NGS dirigida con un panel de diseño propio (*SureSelect* QXT, Agilent) que incluía 176 genes relacionados con NMHs. A todos los pacientes se les realizó una entrevista clínica orientada a la búsqueda de antecedentes o estigmas propios de trastornos hereditarios.

Resultados: En el 79% de los pacientes, se encontraron variantes con potencial relevancia clínica: 128 de significado clínico incierto y 21 (probablemente) patogénicas. La media de variantes por paciente fue 2,1 (0-8). Las variantes (probablemente) patogénicas se encontraron en heterocigosis en 20 (23%) pacientes. En 10 de ellos, los genes afectados se habían asociado previamente a NMHs con un patrón de herencia autosómico dominante, constituyendo muy probablemente la causa molecular de la enfermedad. En el resto de pacientes, se encontraron variantes en genes con un patrón de herencia autosómico recesivo. En ausencia de alteración conocida del otro alelo, no fue posible atribuirles un carácter causal a estas alteraciones. Considerando los 10 pacientes con NMH confirmada (mediana de edad de 54 años) 6 presentaban LMA y 4 SMD (Tabla 1). Sólo un paciente (10%) tenía <40 años al diagnóstico. Cuatro (40%) presentaron una NMS. Dos pacientes (20%) tenían, al menos, un familiar de 1º/2º grado <50 años con cáncer sólido. Cuatro pacientes (40%) presentaban, al menos, un familiar de 1º/ 2º grado con una neoplasia hematológica. Cinco de los pacientes (50%) presentaban antecedentes personales de cáncer distintos a su SMD/LMA. Dos pacientes con variantes en *CHEK2* y *TP53* presentaron antecedentes característicos de síndrome de Li Fraumeni (Figura 1).

Conclusiones: En esta serie de pacientes consecutivos no seleccionados, el 23% de los pacientes presentaron variantes de origen germinal potencialmente patogénicas. En 11% (n=10), se pudo confirmar el carácter causal. El 40% de ellos carecían de indicios de sospecha clínica previa de NMH. Es necesario ampliar esta serie para obtener más información sobre estas entidades con el fin de poder seleccionar adecuadamente a aquellos pacientes que requieran un estudio de línea germinal.

Conflictos de interés: “Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación: Estudio financiado por las ayudas AECC: Becas Clínico Junior, Becas predoctorales en Oncología, FEDER (CIBERONC (CB16/12/00284)); Instituto de Salud Carlos III: PI16/01113, PI16/00665, PI18/01472, PI18/01340, PI19/0730, PI19/00812, PT20/00179 y

INT20/00073; Beca de investigación de la FEHH 2018-2020; GVA_ACIF/2018/256; GV/2019/084; IMI2 Exp.116026”.

Tabla 1. Datos clínicos y moleculares de pacientes con causa molecular identificada de su enfermedad de base

Diagnóstico	Gen	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido	Edad al diagnóstico	Historia personal de cáncer	Familiares de 1º/2º grado <50 años con cáncer sólido	Familiares de 1º/2º grado con cáncer
LMA	<i>PMS2</i>	c.91C>T	p.Arg31*	29	no	no	Hermana: trombocitemia esencial, abuela: leucemia aguda
LMA	<i>ANKRD26</i>	c.2572C>T	p.Arg858*	49	no	no	no
LMA	<i>TP53</i>	c.845G>A	p.Arg282Gln	49	Mielofibrosis primaria	no	no
LMA	<i>RUNX1</i>	c.238C>G	p.Arg80Gly	50	no	no	Madre: LMA (64a), hermana: leucemia aguda (7a)
LMA	<i>ELANE</i>	c.182C>A	p.Ala61Glu	57	Mielofibrosis primaria	no	Hermana: enfermedad de Hodgkin (23a)
LMA	<i>CHEK2 (x2)</i>	c.720delA c.1550G>A	p.Val241Phefs*7 p.Arg517His	67	Cáncer ovario Osteosarcoma, leiomiomasarcoma, próstata, carcinoma basocelular	no	no
SMD	<i>TP53</i>	c.844C>T	p.Arg282Trp	47	no	no	no
SMD	<i>SAMD9</i>	c.1046_1047delCT	p.Ser349*	59	no	no	no
SMD	<i>DDX41</i>	c.637C>T	p.Arg213Cys	64	no	Tía: cáncer sólido (50a)	no
SMD	<i>DDX41</i>	c.27+1G>A	Splicing	73	Cáncer vejiga, carcinoma basocelular	Madre: cáncer útero (40a)	Hermana: leucemia aguda (33a)

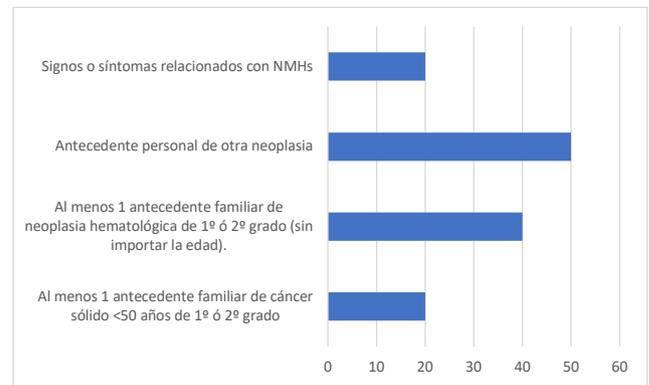


Figura 1. Distribución de antecedentes personales y familiares de los pacientes con causa molecular identificada de su enfermedad de base (%).

PO-165

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS CON DELECIÓN 11Q Y DELECIÓN DE LOS GENES ATM Y KMT2A: CARACTERÍSTICAS Y RESPUESTA A TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA Y/O AZACITIDINA

Zafón Elisenda¹, Xicoy Blanca¹, Arnan Montserrat², Pomares Helena², Jasson Villarreal², Alonso Sanz Esther³, Collado Rosa⁴, Bargay Joan⁵, Torrens Albert⁶, Montoro Julia⁷, Ortega Margarita⁷, Ortín Xavier⁸, Pineda Alberto⁹, Tuset Esperanza¹⁰, Tormo Mar¹¹, Villamon Eva¹¹, Vicent Ana M¹², Jiménez M¹³ José, Navarro José Tomás¹³, Granada Isabel¹³

¹Serv. Hematología, Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol-Institut Josep Carreras, Badalona.; ²Serv. Hematología, Institut Català d'Oncologia-Hospital Duran i Reynals, Hospitalet.; ³Laboratorio de Citología Hematológica, Serv. Anatomía Patológica, Hospital Universitari de Bellvitge- IDIBELL, Hospitalet.; ⁴Serv. Hematología, Hospital General Universitario de Valencia.; ⁵Serv. Hematología, Hospital Son Llatzer, Palma.; ⁶Reference Laboratory; ⁷Serv. Hematología, Hospital Universitario Vall d Hebron, Barcelona.; ⁸Serv. Hematología, Institut Català d'Oncologia-Hospital Verge de la Cinta, Tortosa.; ⁹Serv. de Hematología, Fundació Hospital de l'Esperit Sant, Santa Coloma de Gramanet.; ¹⁰Serv. Hematología, Institut Català d'Oncologia-Hospital Josep Trueta, Girona.; ¹¹Serv. Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. Instituto de Investigación INCLIVA.; ¹²Serv. Hematología, Institut Català d'Oncologia-Hospital Joan XXIII, Tarragona.; ¹³Serv. Laboratorio Hematología, Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol-Institut Josep Carreras, Badalona

Introducción: Las deleciones del cromosoma 11q son una alteración

recurrente en los síndromes mielodisplásicos (SMD) y, como alteración única, confieren muy buen pronóstico. Con frecuencia existe delección del gen KMT2A [del(11)(q23)], aunque la delección puede englobar una región cromosómica mayor, incluyendo el gen ATM (11q22.3). Los pacientes con SMD de bajo riesgo son tratados con eritropoyetina (EPO) y los de alto riesgo con azacitidina (AZA) con respuestas hasta en el 70% y 40% de los casos, respectivamente. Se postula que la delección de ATM podría favorecer la respuesta a AZA.

Métodos: Se estudiaron 42 pacientes del Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD) con del(11q). Se realizó estudio de FISH de los genes ATM/11q22.3 (XL ATM/TP53, Metasystems) y KMT2A/11q23 (XL KMT2A break apart, Metasystems) en células fijas con solución Carnoy. Se analizó la frecuencia de estas delecciones y la respuesta a EPO y AZA.

Resultados: Se incluyeron 42 pacientes, 22 hombres (52%) y con una mediana de edad de 70 (extremos 40-91) años. Clasificación de la OMS 2017: 2/39 (5,1%) Sd 5q-, 12/39 (30,7%) SMD-DU o DM, 8/39 (20,5%) SMD DM-SA, 6/39 (15,3%) SMD-EB1, 3/39 (7,6%) SMD-EB2, 2/39 (5,1%) SMD-I, 3/39 (7,7%) LMMC, 3/39 (7,7%) SMD/NMP (3 casos no cumplían criterios de displasia). IPSS-R: 8/28 (28,6%) riesgo muy bajo, 9/28 (32,1%) bajo, 8/28 (28,5%) intermedio y 3/28 (10,7%) alto riesgo. CPSS: un caso intermedio-I y otro intermedio-II. Estudio citogenético: La región máxima delecionada comprendía desde 11q11 a 11q25 y la región mínima de 11q23 a q25; 27 (64%) casos presentaban la del(11q) aislada, 6 (14%) con una alteración adicional, 4 (10%) con dos y 5 (12%) con ≥3. Se observó delección del gen ATM en 21/28 (75%) de los pacientes, de KMT2A en 17/26 (65%) y ambas en 13/24 (54,1%). Recibieron EPO y AZA 17/36 (47,2%) y 17/40 (42,5%) de los pacientes. Presentaron respuesta eritroide/independencia transfusional a EPO 5/14 (35,7%) pacientes con delección ATM o KMT2A y 4/14 (28,5%) de pacientes con ambas delecciones, mientras que presentaron respuesta global a AZA 4/12 (33,3%) pacientes con delección ATM, 5/12 (41,6%) con delección KMT2A y 3/12 (25%) con ambas delecciones.

Conclusiones: En los SMD con del(11q) son frecuentes las delecciones de los genes ATM, KMT2A de manera individual o combinada. En nuestra serie la delección del gen ATM fue más frecuente que la delección del gen KMT2A. Un tercio de los pacientes respondieron a EPO y/o AZA.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

yendo: SMD-EB, SMDdel(5q) y SMD/SMP. Cumplieron los criterios de selección 2250 pacientes, que a su vez se dividieron en función del porcentaje de SA: a) < 5% de SA (N=1256), b) entre 5 – 15% de SA (N=196) y c) >15% de SA (N=1098).

Tabla 1. Tabla con las características clínicas y biológicas basales de los tres grupos.

Variables	<5% SA	5-15% SA	>15% SA	p
Hemoglobina g/dL (Mediana y Rangop[25;p75])	10.6 [9.40;12.1]	10.2 [9.00;11.3]	10.0 [8.92;11.0]	<0.001
Neutrófilos x10 ⁹ /L (Mediana y Rangop[25;p75])	1.83 [1.07;3.10]	2.27 [1.50;3.69]	2.92 [2.05;4.07]	<0.001
Plaquetas x10 ⁹ /L (Mediana y Rangop[25;p75])	128 [81.0;195]	160 [90.8;238]	243 [176;313]	<0.001
Ferritina ng/mL (Mediana y Rangop[25;p75])	178 [77.0;397]	323 [152;550]	419 [234;646]	<0.001
EPO U/L (Mediana y Rangop[25;p75])	47.0 [24.4;125]	51.1 [29.0;126]	56.5 [32.5;110]	0.090
Celularidad MO - Hipocelular - Normocelular - Hiper celular	9.92%) 43.8%) 46.3%)	6.98%) 30.8%) 62.2%)	27.6%) 4.08%) 68.3%)	<0.001
Fibrosis (sí/%)	14.7%	10.7%	9.49%	0.099
% Blastos MO (Mediana y Rangop[25;p75])	1.50 [0.50;3.00]	1.00 [0.28;2.00]	1.00 [0.00;2.00]	<0.001
% de serie eritroide MO (Mediana y Rangop[25;p75])	32.0 [23.0;40.0]	35.0 [26.0;45.0]	41.0 [32.0;49.0]	<0.001
Micromegas (Sí/%)	35.6%	35.4%	24.7%	<0.001
CTG anormal (Sí/%)	17.9%	19.4%	16.1%	0.368
CTG IPSS-R - Buena/muy buena - Int - Mala / muy mala	90.5% 8.9% 0.6%	88.3% 11.7% 0%	91.2% 8.5% 0.3%	0.7124

PO-166

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS Y PRONÓSTICAS DE LOS SMD DE BAJO RIESGO SIN SIDEROBLASTOS EN ANILLO Y COMPARATIVA CON SU CONTRAPARTIDA CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO

López Cadenas Félix¹, Badiella Busquets Llorenç², Bernal del Castillo Teresa³, Ramos Ortega Fernando⁴, Tormo Díaz Mar⁵, Arnán San Germán Montserrat⁶, Sanz Santillana Guillermo⁷, Pedro Olivé Carme⁸, Marco Bates Victor⁹, Vicente Ana¹⁰, Herminos Ramos Lourdes¹¹, Pedreño María¹², González González Bernardo¹³, Fernández González Almudena¹⁴, Montoro Gómez Julia¹⁵, Caballero Berrocal¹⁵, Juan Carlos¹⁶, Alfonso Pierola Ana¹⁷, Prósper Cardoso Felipe¹⁷, Valcarcel Ferreiras David¹⁵

¹Hospital Clínico Universitario de Salamanca; ²Servicio de Estadística, Universidad Autónoma de Barcelona; ³Hospital Central de Asturias; ⁴Complejo Asistencial Universitario de León; ⁵Hospital Clínico de Valencia; ⁶ICO-Hospital Duran i Reynals, Hospitalet de Llobregat; ⁷Hospital Universitario La Fe de Valencia; ⁸Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona; ⁹Hospital Arnau de Vilanova, Lleida; ¹⁰Hospital La Ribera, Alzira (Valencia); ¹¹Hospital Universitario de Jerez; ¹²Hospital Dr Peset (Valencia); ¹³Hospital Universitario de Canarias, Tenerife; ¹⁴H de Cabueñes, Gijón; ¹⁵Hospital Vall d'Hebron - Barcelona; ¹⁶Hospital Clínico Universitario de Valladolid; ¹⁷Clínica Universidad de Navarra

Introducción: Los SMD de bajo riesgo (SMD-BR) sin sideroblastos en anillo (SA) constituyen un grupo heterogéneo de SMD en los que las características clínicas, biológicas y pronósticas son más heterogéneas que en otros tipos de SMD que incluso disponen en la actualidad de tratamientos específicos. Así, creemos necesario profundizar en dichas características e identificar factores pronósticos propios de este grupo de pacientes.

Métodos: Estudio retrospectivo del RESMD en el que se han seleccionado pacientes con SMD de bajo/int riesgo (IPSS/IPSS-R) exclu-

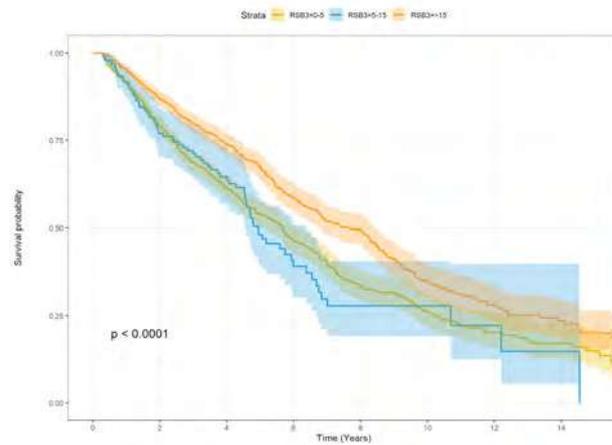


Figura 1. SG para los tres grupos de pacientes SMD-BR en función del% de SA.

Resultados: Las principales características clínicas y biológicas y las diferencias estadísticamente evidenciadas entre los tres grupos se recogen en la Tabla 1. Llama la atención que el grupo con 5-15% de SA a menudo tiene características intermedias entre el grupo <5% SA y > 15% SA. La mediana de supervivencia global (SG) y rango (p25-p75) para el grupo de SMD-BR sin SA de 5.7 años (2.4-10.2) similar a la del grupo 5-15% SA (4.95 años 2.4-10.6) pero estadísticamente inferior a la del grupo con >15%SA (7.7 años 3.7-12.3) p<0.0001 (Figura 1). La mediana de supervivencia libre de transformación a exceso de

blastos/LMA (SLT) para SMD-BR sin SA de 5.1 años (2.1-9.8) de nuevo similar a la del grupo 5-15% SA 4.8 años (1.9-10.7) pero estadísticamente inferior a la del grupo con >15%SA 6.9 años (3.5-12.3) ($p < 0.0001$). Al contrario de la SG / SLT, la supervivencia libre de soporte transfusional (SLTf) fue más favorable al grupo <5% de SA (mediana de 3 años (0.1-10.4) respecto a los grupos con 5-15% de SA (2.2 años (0.1-6.6) y >15% de SA (2.4 años (0.1-7.6)) ($p = 0.02$) (Figura 2). En el grupo SMD-BR < 5%SA los factores implicados en SG (análisis multivariante) fueron sexo (mujer) [$p < 0.001$], edad al diagnóstico [$p < 0.001$], SMD secundario [$p < 0.001$], cifra de Hb y plaquetas al diagnóstico [ambos $p < 0.001$], Valor basal de EPO [$p = 0.032$], Displasia multilineal [$p < 0.041$] y % de blastos [$p < 0.001$]. Estos factores también se vieron implicados en la SLT añadiéndose en este caso el riesgo citogenético (IPSS-R) [$p = 0.016$]. Por su parte, los factores detectados con implicación pronóstica en el análisis multivariante para SLTf fueron la edad al diagnóstico [$p = 0.031$], la cifra de Hb y plaquetas al diagnóstico [$p < 0.001$ y $p = 0.004$ respectivamente], valor basal de EPO [$p = 0.037$] y Ferritina [$p = 0.06$], % de blastos [$p = 0.022$] y riesgo citogenético IPSS-R [$p = 0.027$].

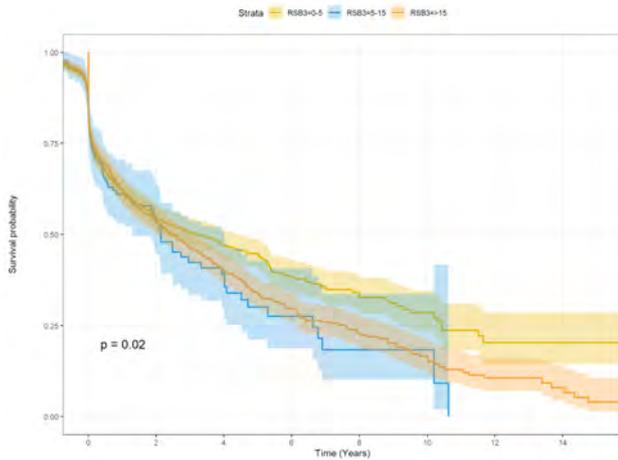


Figura 2. SFTf para los tres grupos de pacientes SMD-BR en función del % de SA.

Conclusiones: Las características clínicas y biológicas basales son sustancialmente diferentes en el grupo SMD-BR sin SA en comparación con el grupo con > 15% de SA. Así mismo se observa una peor SG y SLT para los pacientes con < 5% de SA en comparación con > 15% de SA. En cambio, los pacientes con <5% de SA presentan una mejor SLTf. El comportamiento de la SG, SLT y SLTf del grupo 5-15% SA es similar al del <5% de SA. Estos datos confirman que el grupo sin SA tiene un comportamiento clínico diferente al resto de pacientes de bajo riesgo por lo que resulta interesante el profundizar en el conocimiento de estas singularidades clínicas y pronósticas para establecer un adecuado manejo clínico.

Financiación: Proyecto FIS PI17/01741 / Contrato Rio Hortega CM17/00171.

PO-167

CARACTERÍSTICAS Y PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO/NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA (SMD/NMP) CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO Y TROMBOCITOSIS. ESTUDIO DEL GESMD

Huguet Mas M¹, Jiménez Lorenzo MJ¹, García Calduch O¹, Díaz-Beyá M², Tormo Díaz MM³, Bernal del Castillo T⁴, Quiñones Rocas T⁵, Pomares Marín H⁶, Jérez Cayuela A⁷, Recasens Flores V⁸, Díez Campelo M⁹, Montoro Gómez J¹⁰, Mora Casterá E¹¹, Quintela Vílchez D¹, De la Fuente Montes C¹, Grau Cat J¹, Orna Montero E¹, Zamora Plana L¹, Ribera Santasusana JM¹, Xicoy Cirici B¹

¹ICO Badalona, Hospital Germans Trias i Pujol. Josep Carreras Leukemia Research Institute.; ²Hospital Clínic de Barcelona.; ³Hospital Clínic Universitario de Valencia. Instituto de investigación sanitaria INCLIVA.; ⁴Hospital Universitario Central de Asturias. ISPA, IUOPA.; ⁵ICO Girona, Hospital Universitari

Dr.Josep Trueta.; ⁶Hospital Duran i Reynals, ICO Hospitalet, Barcelona.; ⁷Hospital General Universitario Morales Meseguer.; ⁸Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.; ⁹Hospital Universitario de Salamanca.; ¹⁰Hospital Universitario Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO); ¹¹Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia

Introducción: La entidad SMD/NMP con sideroblastos en anillo y trombocitosis (SMD/NMP-SA-T) comparte características de los síndromes mielodisplásicos (SMD) y las neoplasias mieloproliferativas (NMP). El diagnóstico viene definido por anemia asociada a displasia de la serie roja o multilineal, con $\geq 15\%$ de sideroblastos en anillo (SA), <1% de blastos en sangre periférica, <5% de blastos en médula ósea y trombocitosis persistente de $\geq 450 \times 10^9/L$. Más del 90% de los casos presentan la mutación *SF3B1* y, en aproximadamente la mitad de los casos, se detecta también la mutación *JAK2* V617F. Los pacientes con SMD/NMP-SA-T tienen mejor pronóstico que los pacientes con SMD-SA y menor supervivencia global (SG) comparado con los pacientes con trombocitemia esencial. El tratamiento se individualiza en función del fenotipo clínico de cada paciente.

Métodos. Estudio retrospectivo en el que se incluyeron pacientes del Registro Español de Síndromes Mielodisplásicos (RESMD) con diagnóstico de SMD/NMP-SA-T, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2017. Se analizaron las principales características clínicas en el momento del diagnóstico y el tratamiento. Se compararon los pacientes según su perfil mutacional: *SF3B1*^{mut} con *JAK2* V617F^{mut} (grupo JAK2+) y *SF3B1*^{mut} con *JAK2* V617F^{wild} (grupo JAK2-). Se aplicaron los índices pronósticos IPSS-R y CPSS. Se analizó la SG y la incidencia acumulada de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA).

Resultados. Se incluyeron 75 pacientes de 11 centros del RESMD, con una mediana de edad de 71 (45, 91) años. En la Tabla 1 se resumen las principales características clínicas al diagnóstico. Únicamente un 19% de los casos presentaban alteraciones citogenéticas, la mayoría de bajo riesgo. El estudio de las mutaciones *SF3B1* y *JAK2* V617F estaba disponible en 37 y 54 casos, respectivamente. Se detectó la mutación *SF3B1* en 32/37 pacientes (87%) y la mutación *JAK2* V617F en 25/54 casos (46%). No se observaron diferencias significativas entre los grupos JAK2+ y JAK2-, salvo una mayor cifra de plaquetas y de leucocitos en el grupo JAK2+. La mayoría de los casos eran de riesgo muy bajo o bajo según el IPSS-R, mientras que el índice CPSS identificó un subgrupo de pacientes de mayor riesgo (intermedio-2). En 57 pacientes se disponía de datos del tratamiento: 37 recibieron soporte transfusional o agentes estimulantes de la eritropoyesis, 9 citorreducción, 5 tratamiento mixto y 6 ningún tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 4,3 (0, 15,5) años, la mediana de SG fue de 9 (7, 10,9) años con una SG a los 5 años del 69% (57%, 81%) (Figura 1). La SG de los dos grupos fue similar. Cuatro pacientes progresaron a LMA (Figura 1), los cuatro con dependencia transfusional y dos de ellos con delección del cromosoma 11 al diagnóstico.

Conclusiones. Dentro de los SMD/NMP-SA-T, el subgrupo de pacientes con la mutación *JAK2* V617F presenta mayor cifra de plaquetas y leucocitos, aunque las características clínicas y SG son similares a los pacientes sin esta mutación. Los SMD/NMP-SA-T son una entidad de buen pronóstico y la progresión a LMA es infrecuente.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

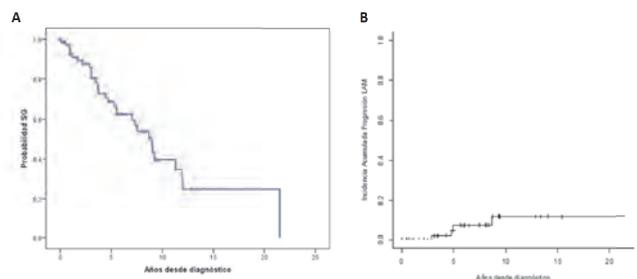


Figura 1. A. Supervivencia global de los pacientes de la serie. B. Incidencia acumulada de progresión a LMA.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes de la serie al diagnóstico.

	Grupo <i>JAK2+</i> n = 13	Grupo <i>JAK2-</i> n = 16	Total (n= 75)	
Hombre, n (%)	9/13 (69)	9/16 (56)	46/75 (61)	
Edad (años), mediana (mín, máx)	68 (52, 81)	71 (47, 86)	71 (45, 91)	
Hemoglobina, mediana (mín, máx)	10.3 (5.3, 12.7)	9 (7.4, 12)	9.5 (5.2, 12.7) g/dL	
Plaquetas, mediana (mín, máx)	760 (456, 1300)	573 (453, 835)	602 (450, 1796) x10 ⁹ /L	
Leucocitos, mediana (mín, máx)	9.3 (4.4, 23)	6.9 (2.8, 14.7)	7.1 (1.8-38.8) x10 ⁹ /L	
Monocitos, mediana (mín, máx)	0.6 (0.3, 1.5)	0.6 (0.2, 1.2)	0.6 (0.1-3.1) x10 ⁹ /L	
Neutrófilos, mediana (mín, máx)	5.5 (2.3, 19.7)	4.2 (1.3, 11.1)	4.2 (1.2-31) x10 ⁹ /L	
LDH, mediana (mín, máx)	202 (78, 602)	369 (133, 544)	324 (78, 765) U/L	
Citogenética, n (%)	Normal	9/13 (69)	13/16 (81)	61/75 (81)
	Anormal	4/13 (31)	3/16 (19)	14/75 (19)
IPSS-R, n (%)	Muy bajo	8/13 (61)	5/16 (31)	28/74 (38)
	Bajo	4/13 (31)	11/16 (69)	44/74 (59)
	Intermedio	1/13 (8)	0	2/74 (3)
CPSS, n (%)	Bajo	3/13 (23)	7/15 (47)	18/55 (33)
	Intermedio-1	6/13 (46)	5/15 (33)	27/55 (49)
	Intermedio-2	4/13 (31)	2/15 (20)	10/55 (18)
SF3B1, n (%)	-	-	32/37 (87)	
<i>JAK2 V617F</i> , n (%)	-	-	25/54 (46)	
Médula ósea, n (%)	Normocelular	2/13 (15)	2/16 (13)	15/73 (21)
	Hiperclular	10/13 (77)	13/16 (81)	55/73 (75)
	Hipopclular	1/13 (8)	1/16 (6)	3/73 (4)
Fibrosis, n (%)	2/6 (33)	1/6 (17)	8/26 (31)	

PO-168

NUOVO SCORE PRONÓSTICO BASADO EN EL ESTUDIO MOLECULAR POR NGS Y EL NÚMERO DE BLASTOS QUE DEFINEN EL RIESGO ASOCIADO DE MUERTE O DE PROGRESIÓN A LEUCEMIA AGUDA

Poza Santaella María¹, Ceden Romero Teresa², Zamanillo Herrero Irene¹, Íñiguez García Rodrigo¹, Colmenares Gil Rafael¹, Gil Alós Daniel¹, Gil Manso Rodrigo¹, Martínez-López Joaquín², Rapado Inmaculada³, Ayala Diaz Rosa²

¹Hospital Universitario 12 de Octubre; ²Hospital Universitario 12 de Octubre, Facultad de Medicina de Universidad Complutense de Madrid, Instituto de Investigación del Hospital 12 de Octubre i+12- CNIO; ³Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación del Hospital 12 de Octubre i+12- CNIO

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) se caracterizan por una amplia heterogeneidad clínica y biológica, motivo por el que se hace primordial una adecuada estratificación pronóstica. La importancia de las alteraciones citogenéticas está muy bien establecida y en los últimos años también se han descrito mutaciones genéticas con impacto pronóstico. Este estudio pretende crear un nuevo índice basándose principalmente en las mutaciones detectadas por técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS).

Material y métodos: Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se recogieron datos de pacientes con SMD diagnosticado en el Hospital 12 de Octubre de los que se disponía de estudio molecular por NGS (plataforma *Ion Torrent Proton®*, *Life Technologies*) con un panel de 56 genes relacionados con patología mielóide.

Para el análisis de los resultados estadísticos se empleó el programa SPSS®, versión 21. Se analizó la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) en función de las mutaciones detectadas. Se realizaron los análisis univariante y multivariante mediante la regresión de Cox. Finalmente se desarrolló un índice teniendo en cuenta las principales alteraciones moleculares y su valor pronóstico.

Resultados: Se analizaron 147 pacientes con una media de edad de 74 años, siendo el 54,4% mujeres. En 133 pacientes (90,5%) se encontraron mutaciones, con una mediana de 2 (rango 0-7). Las mutaciones más frecuentes se detectaron en TET2 (34,7%), SF3B1 (21,8%), DNMT3A (15,6%), ASXL1 (15%) y RUNX1 (11,6%). [Figura 1]

En el análisis univariante, las mutaciones encontradas en los genes FLT3, U2AF1, TP53, EZH2, RUNX1, BCORL1 (n=46) y CSF3R (n=46) se relacionaron con menor SG. Por otro lado, las mutaciones en SF3B1

se asociaron a mejor pronóstico. FLT3, U2AF1, TP53 y EZH2 mantuvieron su impacto pronóstico en el análisis multivariante [Tabla 1]. En cuanto al análisis de SLP, las mutaciones en FLT3, TP53 y U2AF1 se asociaron con progresión a LMA en el análisis univariante y en el multivariante. Se desarrolló un índice de riesgo en base al impacto pronóstico aportado por cada mutación así como al porcentaje elevado de blastos presentes en médula ósea al diagnóstico (≥10%). Se incluyeron las mutaciones en ASXL1 y ETV6 por su valor pronóstico demostrado en previas publicaciones y en las que no se obtuvo significación estadística debido probablemente a que en nuestra cohorte se detectaron en menor frecuencia. Se dividieron los pacientes en tres grupos [Tabla 2]. Los subgrupos presentaron una mediana de supervivencia de 70, 24 y 17 meses respectivamente con un logrank <0,05. De igual forma, esta clasificación fue aplicable en los pacientes que únicamente recibieron tratamiento de soporte. Este índice también mantuvo su poder pronóstico en los pacientes con citogenética de riesgo bajo o intermedio (excluidos los pacientes con cariotipo complejo, anomalías del cromosoma 3 o del 7). [Figura 2].

Conclusiones: Este estudio remarca la importancia de la biología molecular en el SMD, independiente de la información pronóstica que aporta la citogenética. El índice propuesto podría ser complementario a los índices usados habitualmente en la práctica clínica. Es necesaria la validación de los resultados en cohortes externas con mayor número de pacientes.

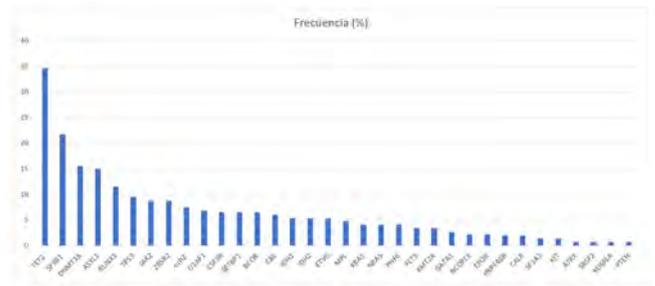
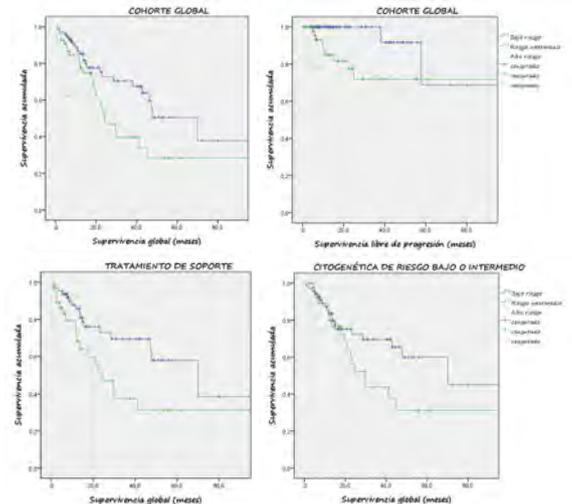


Figura 1. Frecuencia en la que se detectan las diferentes mutaciones por NGS.



	Puntuación	Score	Frecuencia (%)	Mediana SG (meses)	SG a 3 años	HR	p
FLT3	2 puntos	Bajo riesgo: 0 puntos	51,7	70,0 (36,9 – 103,2)	70,3%	Referencia	0,000
U2AF1	2 puntos						
TP53	1 punto						
EZH2	1 punto	Riesgo intermedio: 1-2 puntos	37,4	24,4 (15,7 – 33,2)	39,7%	1,78 (1,02 – 3,15)	0,044
RUNX1	1 punto						
ASXL1	1 punto						
ETV6	1 punto						
>10% blastos MO	1 punto	Alto riesgo: ≥3 puntos	10,9	17,0 (3,1 – 30,9)	NA	5,42 (2,50 – 11,76)	0,000

Figura 2. Curvas de SG y SLP en la cohorte global y curvas de SG en los pacientes que únicamente recibieron tratamiento de soporte y en aquellos con citogenética de riesgo bajo o intermedio.

Tabla 1. Impacto pronóstico en la supervivencia global de las mutaciones detectadas por NGS.

	SUPERVIVENCIA GLOBAL		SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN			
	Análisis univariante		Análisis multivariante		Análisis multivariante	
	Hazard ratio	p	Hazard ratio	p	Hazard ratio	p
Blastos en MO (>1%)	1,063 (1,016 – 1,112)	0,008	0,011	1,106 (1,035 – 1,182)	0,003	0,009
FLT3	4,754 (1,440-15,688)	0,010	0,016	13,361 (2,714 – 65,769)	0,001	0,020
U2AF1	3,349 (1,298 – 8,638)	0,012	0,042	4,235 (0,928 – 19,328)	>0,05	*
TP53	2,483 (1,050 – 5,876)	0,038	0,027	4,863 (1,353 – 17,475)	0,015	0,018
EZH2	2,309 (1,119 – 4,767)	0,024	0,038	2,918 (0,821 – 10,373)	>0,05	*
RUNX1	2,177 (1,112 – 4,259)	0,035	>0,05	7,142 (2,662 – 19,163)	0,000	0,001
ASXL1	0,948 (0,463 – 1,940)	>0,05	*	0,302 (0,040 – 2,286)	>0,05	*
ETV6	1,938 (0,853 – 4,636)	>0,05	*	1,805 (0,133 – 7,586)	>0,05	*
BCORL1 (N=46)	44,497 (2,783 – 711,430)	0,007	NT	–	NT	*
CSF3R (N=46)	7,972 (2,099 – 30,273)	0,002	NT	–	NT	*
SF3B1	0,464 (0,225 – 0,955)	0,037	>0,05	0,517 (0,148 – 1,814)	>0,05	*

Tabla 2. Score pronóstico basado en el estudio molecular por NGS y el porcentaje de blastos en médula ósea.

	Puntuación	Score	Frecuencia (%)	Mediana SG (meses)	SG a 3 años	HR	p
FLT3	2 puntos	Bajo riesgo: 0 puntos	51,7	70,0 (36,9 – 103,2)	70,3%	Referencia	0,000
U2AF1	2 puntos						
TP53	1 punto						
EZH2	1 punto	Riesgo intermedio: 1-2 puntos	37,4	24,4 (15,7 – 33,2)	39,7%	1,78 (1,02 – 3,15)	0,044
RUNX1	1 punto						
ASXL1	1 punto						
ETV6	1 punto	Alto riesgo: ≥3 puntos	10,9	17,0 (3,1 – 30,9)	NA	5,42 (2,50 – 11,76)	0,000
>10% blastos MO	1 punto						

PO-169

NEOPLASIA MIELOIDE CON MENOS DEL 20% DE BLASTOS Y MUTACION NPM1: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Medina Guerrero Elena¹, Diaz Carbonero Javier¹, Lo Riso Laura¹, Provencio Andrea¹, López Andrade Bernardo¹, Martin-Serra Jordi¹, Sampol Mayol Antonia¹, Durán Pastor Maria Antonia¹

¹Hospital Universitario Son Espases

Introducción: La mutación somática del gen NPM1 es común en leucemia mieloides aguda (LMA) y es reconocida por la literatura su asociación a buenas respuestas con quimioterapia intensiva. En neoplasias mieloides con <20% de blastos no está claro el papel de esta mutación. En estudios recientes se sugiere que los síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) en los que NPM1 está mutado podrían responder mejor a quimioterapia intensiva que a hipometilantes dependiendo si asocia o no otras mutaciones. La entidad recogida en la OMS como LMA con cambios relacionados a mielodisplasia tiene un pronóstico malo con ratio de respuesta a quimioterapia bajo, sin embargo esto podría mejorar al asociar mutación NPM1.

Métodos: Estudio descriptivo de casuística en nuestro centro. Se identificaron 3 casos clínicos de neoplasia mieloides con <20% de blastos NPM1 positivo entre Enero de 2020 y Enero de 2021.

Tabla 1

	Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	Hemoglobina (g/dL)	Plaquetas (x10 ⁹ /L)	Blastos en MO (%)	Cariotipo	Molecular		
						NPM1	DNMT3A	IDH2
Caso 1	0,680	7,8	31	9	Normal			
Caso 2	0,32	8,5	58,7	8	Normal			
Caso 3	0,52	8	75	12	Normal			

Resultados: Caso 1: Mujer de 24 años con pancitopenia que se diagnosticó en febrero de 2020 de SMD con exceso de blastos tipo I IPSS-R alto riesgo con cariotipo normal y estudio NGS que identifica mutaciones en NPM1 (VAF 25.8%), IDH2 (VAF 30%) y DNMT3A (VAF 25.5%). Se indica trasplante alogénico pero en junio de 2020 progresa a LMA NPM1 y FLT3 positivo ratio alto y cariotipo normal. Recibe quimioterapia intensiva alcanzando RC y posterior alotrasplante de donante no emparentado. Actualmente en RC y EMR molecular negativa. Vivo, SG: 16 meses. Caso 2: Mujer de 77 años con pancitopenia que se diagnosticó en octubre de 2020 de SMD con exceso de blastos tipo I IPSS-R alto riesgo, cariotipo normal y mutación NPM1 (no se realiza NGS por edad). Ha recibido 7 ciclos de Azacitidina con RC morfológica y hematológica, con persistencia de NPM1+ por PCR tras 6 ciclos. Vivo, SG: 8

meses. Caso 3: Varón de 55 años con pancitopenia que se diagnosticó en enero de 2021 de SMD con exceso de blastos tipo II, IPSS-R alto riesgo, cariotipo normal y NGS que identifica mutaciones en NPM1 (VAF14.5%) e IDH2 (VAF 25.4%). Actualmente a la espera de trasplante alogénico con estabilidad hematológica. Vivo, SG: 5 meses.

Conclusiones: En los 3 pacientes con la entidad mencionada coexisten rasgos de displasia con exceso de blastos y cariotipo normal. De los 3 pacientes, dos han experimentado una evolución favorable y 1 está a la espera de TPH, pero aun es necesario definir el tratamiento óptimo para esta entidad poco descrita en la bibliografía así como estudiar la coexistencia de otras mutaciones que podrían tener impacto en el manejo y pronóstico. Consideramos que sería necesario sistematizar la detección de NPM1 así como la secuenciación masiva a todos los pacientes con diagnóstico de SMD para poder realizar estudios e individualizar cada caso con la estrategia terapéutica óptima.

Conflictos de interés: No conflictos de interés que declarar.

PO-170

MIELODISPLASIA Y FENÓMENOS AUTOINMUNES. DESCRIPCIÓN DE DOS CASOS

Catalá Eva¹, Molero Antonieta¹, Montoro María Julia¹, Fox María Laura¹, Blanco Adoración¹, Tazón Bárbara¹, Saumell Silvia¹, Ortega Margarita¹, Hidalgo-Gómez Gloria¹, Navarrete Mayda¹, Gallur Laura¹, Palacio Carlos¹, Cabrita Alba¹, Roldán Elisa¹, Jiménez Moraima¹, Pérez Ana¹, Bosch Francesc¹, Valcárcel David¹

¹Departamento de Hematología, Hospital Universitari Vall d'Hebrón

Introducción: El síndrome de VEXAS (de las siglas: vacuolas, enzima E1, ligado al cromosoma X, autoinmune, somático) es una entidad descrita recientemente causada por una mutación en el gen *UBA1* (*Ubiquitin like modifier activating enzyme 1*) localizado en el cromosoma X y que codifica para la enzima E1, esencial en el proceso de la ubiquitinación. Se caracteriza por el desarrollo en sujetos en la sexta década de la vida de anemia macrocítica, trombosis venosas recurrentes, vacuolas en precursores mieloides y eritroides, y fenómenos autoinmunes refractarios a tratamientos modificadores de enfermedad y corticoides. Se reportan dos casos de síndrome de VEXAS y mielodisplasia.

Métodos: Se revisan retrospectivamente los aspirados de médula ósea del diagnóstico. Se analizó el hotspot del gen *UBA1* (exón 3) mediante secuenciación Sanger.

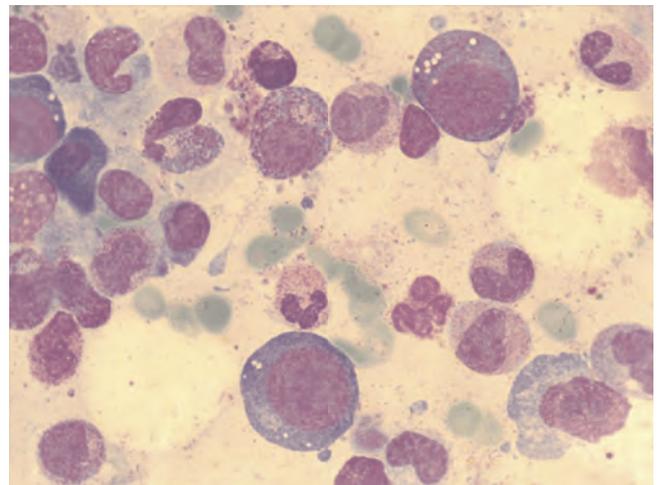


Figura 1. Vacuolas en precursores mieloides y eritroides.

Resultados: Se reportan dos varones de 64 y 75 años con criterios de síndrome de VEXAS, ambos presentaban fenómenos autoinmunes caracterizados por fiebre recurrente y alteraciones cutáneas. El paciente 1 asocia trombosis venosas de repetición y el paciente 2 cuadros de uveítis anterior. El estudio citológico mostró displasia >20% en las series eritroide y granulopoyética con vacuolas citoplasmáticas en precursores mieloides y eritroides en ambos pacientes y displasia megacariocítica en el paciente 2. Ningún paciente presentó blastos >5%. La citometría de flujo mostró alteraciones sugestivas de SMD. El cario-

tipo fue normal al diagnóstico en ambos casos, pero el paciente 2 evolucionó a un cariotipo complejo hiperdiploide. Ambos pacientes presentaron la mutación del gen *UBA1* de tipo *missense*: p.(Met41Leu) en el paciente 1 y p.(Met41Thr) en el paciente 2, ambas patogénicas. En el paciente 1 se realizó un panel mielóide que incluía 40 genes sin mostrar alteraciones adicionales. Finalmente, el paciente 2 falleció tras un proceso infeccioso.

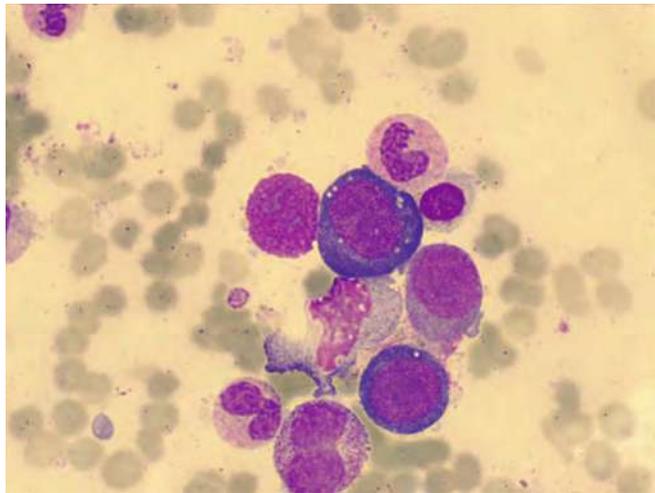


Figura 2. Vacuolas en precursores eritroides.

Conclusiones: Los casos que presentamos muestran que es necesario contemplar el diagnóstico de síndrome de VEXAS en pacientes en la sexta década de la vida con signos de displasia, citopenias y procesos inflamatorios asociados. Teniendo en cuenta que un 20% de los síndromes mielodisplásicos presentan fenómenos autoinmunes concomitantes, el diagnóstico diferencial debe hacerse con estos procesos, entre otros. Su diagnóstico es importante dado que las terapias habituales ofrecen resultados pobres y es necesario ofrecer tratamiento inmunosupresor, siendo el trasplante la única opción posible por el momento.

Conflictos de interés: Los autores no presentan conflictos de interés.

PO-171

EXPERIENCIA CON ELTROMBOPAG EN PACIENTES CON APLASIA MEDULAR MODERADA Y SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS HIPOPLÁSICOS

Mompel Olga¹, López-Menargues Patricia¹, Uribe Marisol¹, Játiva Cristina¹, García-Serra Rocío¹, Jiménez María¹, Orero María Teresa¹, Hernández Fernando¹, Amorós Carmen¹, López-Pavía María¹, Lis María José¹, Ibáñez Francisco¹, Roig Mónica¹, Pérez Pedro¹, Mena Armando¹, Collado Rosa¹, Linares Mariano¹

¹Hospital General Universitario de Valencia

Introducción: La aplasia medular (AM) y los síndromes mielodisplásicos (SMD) hipoplásicos presentan aspectos comunes tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico. Eltrombopag ha mostrado utilidad en la AM grave asociada a tratamiento inmunosupresor y como monoterapia en la AM moderada, e igualmente ha sugerido efectividad frente a las citopenias en el SMD de bajo grado, aunque el objetivo de tratamiento ha sido la trombopenia en la mayoría de estudios.

Material y Métodos: Revisamos nuestra experiencia con Eltrombopag en pacientes con AM no grave y SMD hipoplásico. Registramos las características de los pacientes al diagnóstico, tratamientos previos, respuesta al tratamiento y su duración, así como efectos adversos.

Resultados: Desde noviembre de 2018 tres pacientes con AM no grave y tres con SMD hipoplásico (2 con displasia multilínea y 1 con displasia unilínea) han recibido tratamiento con Eltrombopag, iniciado entre 1 y 13 meses tras el diagnóstico. El tratamiento se inició a dosis de 50 mg/día escalando dosis hasta 150 mg/día según respuesta. Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1; todos eran varones, con cariotipo normal en médula ósea y mostraron una pequeña clona HPN que oscilaba en hematíes entre 0,05% y 0,8%, en monocitos

entre 0,04% y 4%, y en neutrófilos entre 0,04% y 4%. Cinco de los seis pacientes respondieron al tratamiento (ver tabla 2): cuatro de los cinco pacientes con neutropenia incrementaron el recuento de neutrófilos a $\geq 1,5 \times 10^9/L$, cuatro de los seis pacientes mostraron un incremento de niveles de Hb >1.5 g/dL y cinco de los seis pacientes incrementaron el recuento plaquetar a $>50 \times 10^9/L$ (el paciente 5 presentó una respuesta más tardía hasta $197 \times 10^9/L$). Cinco de los pacientes continúan en tratamiento entre 7 y 23 meses con respuesta mantenida. Un paciente ha finalizado a los 6 meses por falta de respuesta. Efectos adversos: en general la tolerancia fue buena salvo en el paciente 5 en el que Eltrombopag se sustituyó por Romiplostim por toxicidad hepática, habiéndose mantenido la respuesta a pesar del cambio de análogo del receptor de la trombopoyetina. Ningún paciente presentó blastos en sangre periférica durante el tratamiento.

Conclusiones: Nuestra experiencia confirma la efectividad de Eltrombopag como monoterapia en pacientes con AM y SMD hipoplásico con cariotipo normal y pequeña clona de HPN, con una mejoría global de la hematopoyesis que se refleja en una mejoría mantenida de las citopenias no limitada al recuento plaquetar.

Tabla 1. Datos Al Diagnóstico.

Nº	Diagnóstico	Edad	Meses evolución	Auto-Ac positivos	HLA DR15	Transfusiones previas	Tratamientos previos
1	SMD	53	6	Antiplaquetar	Negativo	Si	PDN y EPO
2	SMD	62	13	Antigranulocito	Negativo	No	PDN y EPO
3	SMD	80	1	No determinado	No determinado	Si	GCS-F y Romiplostim
4	AM	22	1	Antiplaquetar	No determinado	No	PDN
5	AM	68	6	No determinado	No determinado	No	Ciclosporina
6	AM	38	1	No determinado	Positivo	Si	PDN y EPO

PDN=prednisona

Tabla 2. Respuesta Al Tratamiento.

Nº	Reticulocitos inicio *	Neutrófilos *		Hemoglobina (g/dL)		Plaquetas *		Dosis máxima	Duración meses
		Inicio	6º mes	Inicio	6º mes	Inicio	6º mes		
1	83	2,3	5	10,9	15	26	96	150	+23
2	96	0,3	1,6	8,9	13,1	33	96	125	+7
3	48	0,2	1,5	10,6	11,5	4	129	50	+21
4	40	1	3,2	11,5	13,9	24	77	150	+26
5	64	1,1	1,7	10,8	12,5	23	35	125	+22
6	70	0,8	1,2	8,1	7,5	16	10	150	6

*x10⁹/L

PO-172

IMPACTO PRONÓSTICO DE LA EOSINOFILIA EN LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS EN TRATAMIENTO CON AZACITIDINA

Cabirra Alba¹, Montoro María Julia¹, Ruiz-Pace Fiorella¹, Catalá Eva¹, Molero Antonieta¹, Saumell Silvia¹, Navarrete Mayda¹, Bosch Francesc¹, Valcárcel David¹

¹Hospital Universitari Vall d'Hebron

Introducción: Los agentes hipometilantes representan el único tratamiento modificador de la enfermedad en los síndromes mielodisplásicos (SMD) que no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Sin embargo, el tratamiento con agentes hipometilantes no está exento de toxicidad, en especial hematológica, y en ocasiones tienen un limitado beneficio clínico. Por ello, el establecimiento de factores predictores de respuesta a azacitidina (AZA) podría ser útil para seleccionar a los pacientes que se podrían beneficiar de este tratamiento. Se ha descrito un incremento de la eosinofilia en sangre periférica (Eo_SP) y médula ósea (Eo_MO) tras el tratamiento con AZA, cuyo significado clínico y pronóstico está por determinar.

Objetivo: Analizar el impacto pronóstico del aumento de los Eo_SP y Eo_MO en los SMD tratados con AZA.

Métodos: Se incluyeron todos los SMD diagnosticados en nuestro centro entre enero 2010 y agosto 2020, clasificados según la OMS 2017, y que recibieron al menos 3 ciclos de AZA. Los pacientes se estratificaron en 3 grupos de riesgo pronóstico de acuerdo al índice pronóstico internacional revisado (IPSS-R): bajo riesgo (IPSS-R muy bajo y bajo), riesgo intermedio y alto riesgo (IPSS-R alto y muy alto). El% Eo_SP y

Eo%_MO se analizó como variable continua expresándose como mediana, y se tomó como referencia el valor al diagnóstico, después del 3º ciclo (C3) y 6º ciclo (C6) (Figura 1).

Resultados: Un total de 56 SMD recibieron AZA, el 79% en 1ª línea y el 21% en 2ª, siendo la 1ª un análogo de la eritropoyetina. Un 70% eran varones y la mediana de edad al diagnóstico fue de 74 años (49-86). De acuerdo a la clasificación de la OMS, un 2% eran SMD-DU, un 23% SMD-DM, un 12% SMD-SA-DM, un 29% SMD-EB1, un 32% SMD-EB2 y un 2% SMD-I. Respecto al pronóstico, un 23% se clasificó como de bajo riesgo, un 29% de riesgo intermedio (RI) y un 46% de alto riesgo (Figura 2). Un 46% presentaba dependencia transfusional. El sexo femenino y la ausencia de dependencia transfusional se asociaron a un mayor% de Eo_SP al diagnóstico (mediana 2.5 p=0.049, y mediana 1.79 p=0.032, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas en el% Eo_SP y Eo_MO al diagnóstico entre los subgrupos de cada variable analizada: tipos de SMD, grupos de riesgo pronóstico, edad, AZA en 1ª o 2ª línea, progresión o no a LMA. Se comparó la mediana de Eo_SP y Eo_MO en los diferentes ciclos de AZA (al diagnóstico, C3 y C6) y se encontraron diferencias significativas entre los ciclos, observándose que la mediana de Eo aumenta con el paso de los ciclos (Figura 1). Los SMD de RI en los que aumentó el% Eo_SP del diagnóstico al C3 presentaron una mejor supervivencia global (SG) que los que no presentaron este aumento (SG 42.3 meses vs 18.1 meses; p < 0.004) (Figura 2). En ningún otro grupo se demostró que Eo_SP o Eo_MO basal, al C3 o C6, tuviera impacto en la SG. En el análisis multivariado, la dependencia transfusional, el IPSS-R, la categoría citogenética y el% blastos en médula ósea (pero no el% de Eo_SP ni Eo_MO) mantuvieron el impacto pronóstico.

Conclusiones: El tratamiento con AZA incrementa la mediana de Eo_SP y Eo_MO en relación con el número de ciclos. El aumento de Eo_SP se asoció a un mejor pronóstico en los SMD de RI. Confirmar este hallazgo sería de interés clínico, especialmente en el grupo de RI en los que el tratamiento no está definido.

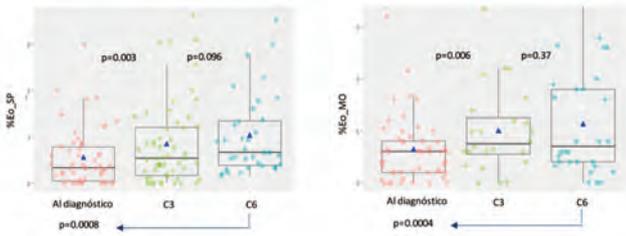


Figura 1.

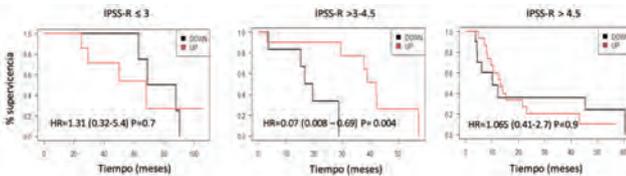


Figura 2.

PO-173

RESULTADOS DEL ESTUDIO OBSERVACIONAL CET-AZA-2016-01

Bargay Lleonat Juan¹, Xicoy Blanca², Borrás Vives Jose¹, Cabezon Marco Marta³, Garrido Ana⁴, Baena Díez Neus⁵, Vall-Llobera Ferran⁶, Arnan Sangerman Montserrat⁷, Ortin Font Xavier⁸, Merchan Ruiz Brayan Marcel⁹, Coll Rosa¹⁰, Diaz Beya Marina¹¹, Talam Forcadell Carme¹², Zamora Plana Lurdes³

¹Hospital Universitario Son Llatzer. Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (IdISBa); ²ICO Badalona - Hospital Germans Trias i Pujol. Institut de Recerca contra la leucèmia Josep Carreras.; ³Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras. Campus Germans Trias i Pujol.; ⁴Hospital de Sant Pau; ⁵Hospital Universitario Parc Taulí Sabadell; ⁶Hospital Universitario Mutua

Terrassa; ⁷Hospital Duran i Reynals; ⁸Hospital de Tortosa Verge de la Cinta; ⁹Hospital del Mar; ¹⁰Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta; ¹¹Hospital Clínic de Barcelona; ¹²Hospital Universitario de Tarragona Juan XXIII

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un conjunto heterogéneo de trastornos oncohematológicos caracterizados por hematopoyesis clonal, presencia de citopenias y alteraciones en la maduración celular. Diferentes modelos pronósticos, tales como IPSS o IPSS-R predicen el curso pronóstico, estableciendo diferentes grupos de riesgo. Además, como evaluación integral de los SMD al diagnóstico, no sólo se debe incluir la edad, la presencia de comorbilidades o el estado funcional, sino también la presencia de polifarmacia, estado nutricional o la presencia de síndromes geriátricos. Estos últimos parámetros son analizados mediante la escala de valoración geriátrica GaH (Geriatric assessment in Hematology) o la herramienta de valoración geriátrica G8 en pacientes mayores. Finalmente, también se debe considerar el hecho de que la mayoría de los SMD concurren con mutaciones somáticas adquiridas: un 70% presentan una mutación en los genes de la maquinaria de splicing y/o reguladores epigenéticos. Todos estos factores determinan la supervivencia global y calidad de vida, sobre todo en aquellos pacientes de alto riesgo. Por este motivo, el Grupo Cooperativo de Estudio y Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplásicas (CETLAM) ha desarrollado un estudio observacional multicéntrico con el objetivo de estudiar el impacto de la valoración geriátrica y de mutaciones somáticas en los pacientes con SMD de alto riesgo tratados con Azacitidina

Tabla 1. Características de los pacientes.

	Valor
Hemoglobina (g/dl) mediana (máx.-min)	9,3 (4-14,4)
Neutrófilos (x10 ⁹ /L) mediana (máx.-min)	1,2 (0,23-47,8)
Plaquetas (x10 ⁹ /L) mediana (máx.-min)	63,2 (10-389)
Creatinina (mg/dl) mediana (máx.-min)	0,97 (0,52-3,1)
LDH (U/L) mediana (máx.-min)	229 (118-1111)
Bilirrubina (mg/dl) mediana (máx.-min)	0,7 (0,2-106)
Ferritina (µg/dl) mediana (máx.-min)	463,6 (6,27-3828)
Citogenética IPSS-R, n (%)	
Buena	26 (28,9)
Intermedio	22 (24,4)
Pobre	6 (6,7)
Muy pobre	31 (34,4)
No disponible	5 (5,5)
Grupo de riesgo IPSS-R, n (%)	
Intermedio	14 (15,6)
Alto	28 (31,1)
Muy alto	34 (79)
ND	14 (15,5)
Supervivencia global, meses, (IC 95%)	13,78 (10,5-17,06)
Supervivencia libre de progresión (IC 95%)	13,22 (11,93-25,1)
Puntuación GaH, mediana(máx.-min)	10 (0-77)
ECOG, mediana(máx.-min)	1 (0-3)
HCT-CI, mediana(máx.-min)	3 (0-21)
MDS-CI, mediana(máx.-min)	1 (0-5)
G8, mediana(máx.-min)	11 (4-17)
GaH mediana de puntuación (máx.-min)	10 (0-77)
TP53	12 (13,3)
ASXL1	17 (18,8)
TET2	16 (17,7)
DNMT3A	12 (13,3)
SRSF2	13 (14,4)
Mediana de ciclos Azacitidina, mediana(máx.-min)	6,5 (1-14)
Respuesta completa	19 (21,1)
Respuesta parcial	13 (14,4)
Respuesta al tratamiento a los 6 meses,	
Enfermedad estable	30 (33,3)
Progresión enfermedad	6 (6,7)
Fracaso terapéutico	8 (8,9)
No disponible/no evaluado	14 (15,5)

Métodos: Se realiza un estudio observacional prospectivo multicéntrico número identificativo en Clinical Trials NCT04602273. El estudio establece la realización de la valoración geriátrica integral al diagnóstico (Escala GaH, G8) y el estudio de mutaciones epigenéticas mediante técnicas de Next Generation Sequencing (NGS). Se realiza análisis descriptivos de las variables de estudio, análisis bivariado con test paramétricos para variables que siguen distribución normal y no paramétricos (U-Mann Withney) para variables que no siguen distribución normal y análisis de supervivencia según el método Kaplan-Meyer utilizando el test Log-rank para el contraste de factores.

Resultados: Se han reclutado 90 pacientes, 59 hombres (65,6%) y 31 mujeres (34,4%), con una mediana de edad al diagnóstico de 75 años (57-91) y una mediana de seguimiento de 12 meses (0,36-87,93). Supervivencia global (SG) según HCT-CI (21,84 meses para HCT-CI < 3 vs

11,8 meses si HCT-CI >3 (p=0,014), 14,9 para GaH< 43 vs 6,28 meses para GaH>42 (p=0,454), 14,9 (G8<14 puntos) vs 11,8 (G8≥15 puntos) meses (p=0,762) según puntuación G8 y 21, 13 y meses para grupo MDS-CI de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente

SG según presencia o ausencia de mutaciones al diagnóstico TP53: 13,73 vs 5,39 meses (p=0,029); ASXL1 13,78 vs 11,8 (p=0,938), TET2: 13,78 vs 13,24 (p=0,475); DNMT3A: 13,78 vs 6,8 (p=0,194); SRSF2:13,78 vs 35,39 (p=0,307)

Conclusiones: Se confirma el impacto de la evaluación de comorbilidades y de la valoración geriátrica en los SMD de alto riesgo. Comunicación en nombre del Grupo Cooperativo de Estudio y Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplásicas (CETLAM). Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Conflictos de interés: Comunicación en nombre del Grupo Cooperativo de Estudio y Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplásicas (CETLAM). Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

PO-174

IMPACTO DEL TRATAMIENTO EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON SMD DE RIESGO INTERMEDIO SEGÚN IPSS-R

Aparicio Pérez Clara¹, Paumard Rodriguez Elena¹, González Teomiro Ana Camila¹, Fernández Camacho Inmaculada¹, Salas Hernández Francisco¹, Martín Calvo Carmen¹, Casaño Sánchez Francisco Javier¹, Serrano López Josefina¹, Sánchez García Joaquín¹

¹Hospital Universitario Reina Sofía

Introducción: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) comprenden un grupo heterogéneo de trastornos clonales caracterizados por hematopoyesis alterada que da lugar a citopenias periféricas con diferentes características genéticas y patogénesis molecular, clínica heterogénea y esperanza de vida que oscila en escasos meses a varios años. En 2012 se implementa Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica revisado (IPSS-R) con 5 grupos de riesgo (modificando los 4 grupos del IPSS) en base a los niveles de hemoglobina, cifra de neutrófilos absolutos, plaquetas, % de blastos en médula ósea y la citogenética al diagnóstico. Los agentes terapéuticos autorizados fueron aprobados para categorías IPSS: Azacitidina en Int-2 y Alto y Lenalidomida en del5q y Int-1- bajo, pero el impacto en la Supervivencia Global (SG) en el riesgo intermedio (RI) no está completamente establecida. El objetivo de este trabajo es analizar el impacto en la SG en el RI-IPSS-R de estas terapias en práctica clínica habitual (azacitidina, lenalidomida y Agentes Estimulantes de Eritropoyesis (AEEs)).

Pacientes y Métodos: Se incluyen los 305 pacientes diagnosticados de SMD en nuestro centro entre 2005-2019. El diagnóstico se realiza según los criterios de Organización Mundial de la Salud (OMS) y la estratificación del riesgo según IPSS-R, disponible en 251 pacientes (82%) Se realiza análisis descriptivo de los pacientes con RI-IPSS-R y se compara SG en función del tratamiento empleado mediante análisis de supervivencia Kaplan-Meier y comparativo Logrank test en programa SPSS v20.

Resultados: De la serie global, según IPSS-R; 26 pacientes (8.5%) corresponden al muy bajo, 70 (23%) bajo, 78 (25.6%) intermedio, 46 (15.1%) alto y 31 (10.2%) muy alto riesgo. Las diferencias de SG entre estos grupos y los definidos por IPSS aparecen reflejadas en la Tabla 1a.

La edad media de los pacientes con RI al diagnóstico 73.879 años (rango 29.9-95) de los cuales 70.5% son varones. Sus características principales se recogen en la Tabla 1b. La mediana de SG fue de 44 meses con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de (35.6, 52.4) siendo la diferencia de SG entre los distintos grupos estadísticamente significativas (Test Logrank p<0.001, Figura 1a). De los 78 pacientes de RI 41 (52.6%) recibieron tratamiento con AEEs, 19 (24.4%) con azacitidina y 7 (9%) con lenalidomida todos ellos con alteración citogenética del5q. La mediana SG en tratados con AEEs fue 58 meses con IC 95% (26.2, 89.9) y no tratados 38 (22.5, 51.5) y aunque superior no resultó estadísticamente significativa (Test Logrank p=0.207, Figura 1b). La mediana SG en tratados con azacitidina fue 47 meses con IC 95% (10, 83.9) y no tratados 47 (30.2, 66.8) sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas (Test Logrank p=0.707, Figura 1c) y al filtrar por puntuación >3.5 tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG. La mediana SG de los tratados con lenalidomida fue 77 meses con IC 95% (54.1, 99.9) y no tratados 45 (34.3, 55.7) (Test Logrank p=0.380, Figura 1d) y aunque superior, no resultó estadísticamente significativa.

Conclusiones: El uso de azacitidina no tiene impacto en la SG de los SMD RI-IPSS-R en nuestra serie. El uso de AEEs puede mejorar los resultados en el tratamiento de los SMD RI-IPSS-R. Los pacientes con deleción 5q RI-IPSS-R tratados con lenalidomida presentan mejor SG que el resto, aunque no es estadísticamente significativa. Son necesarios nuevos estudios con mayor número de pacientes que ayuden a confirmar estos resultados.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

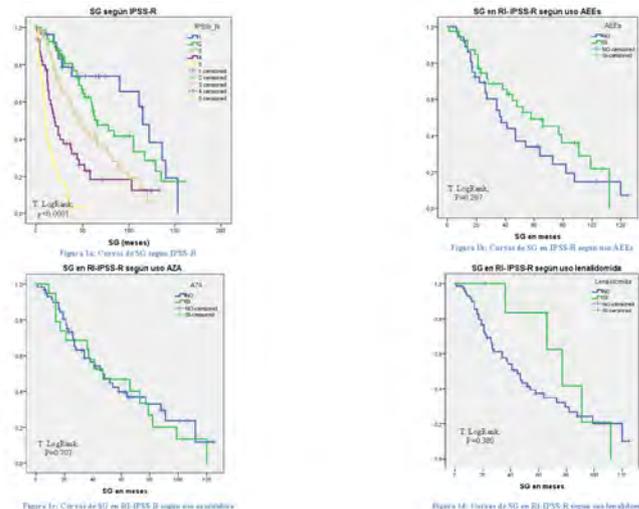


Figura 1.

Tabla 1.

Tabla 1: Supervivencia Global IPSS e IPSS-R

Score	Supervivencia Global (días) (IC 95%)				
IPSS	Bajo 105.4 (70.3-140.5)	INT-1 61.2 (41.8-80.6)	INT-2 24.1 (18.3-29.9)	Alto 8.5 (4.8-12.1)	
IPSS-R	Muy bajo 115.3 (99.53-130.9)	Bajo 66.6 (43.1-90)	Intermedio 47.9 (35.1-60.9)	Alto 20.7 (12.5-28.8)	Muy alto 10.8 (8-13.6)

Tabla 2.

Tabla 2: Características diagnósticas y tratamiento RI-IPSS-R

	RI-IPSS-R	
Edad media (años)	73.879 (29.9-95)	
Sexo (%)	Varones 55 (70.5)	Mujeres 23 (29.5)
Hemoglobina (g/dl)	10.667 (2.2-16.6)	
PMN (%)	49.93 (17.9-85.3)	
Plaquetas (/mm ³)	164.590 (7.000-804.000)	
Blastos MO (%)	9.09 (0-19)	
WHO 2008		
AREB 1	34	
AREB 2	24	
ARS	4	
CRDM	4	
CRDU	2	
Síndrome 5q-SMD inclasificable	1	
SMD/SMPC LMMC	3	
Azacitidina (%)	NO 43 (50.7)	SI 29 (49.3)
Lenalidomida (%)	NO 69 (95.8)	SI 3 (4.2)
AEEs (%)	NO 56 (77.8)	SI 16 (22.8)

PO-175

COMPARACIÓN ENTRE ESQUEMA DE AZACITIDINA 5 DÍAS VS 7 DÍAS EN PACIENTE MAYOR CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO Y LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

Sáez Marín Adolfo Jesús¹, Astibia Mahillo Beatriz¹, Núñez-Torrón Stock Claudia¹, Luna de Abia Alejandro¹, Jiménez Martín Ana¹, Herrera Puente Pilar¹, López Jiménez Francisco Javier¹, Velázquez Kennedy Kyra¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción y objetivo: El tratamiento de los pacientes mayores con síndromes mielodisplásicos (SMD) y la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) ha supuesto un cambio importante con la introducción de la azacitidina. En las guías españolas se recomienda un esquema más corto de 5 días para pacientes más frágiles, aunque esto no viene acompañado de gran evidencia. El objetivo del trabajo es describir la experiencia de nuestro centro con el empleo de ambos esquemas.

Método: Estudio observacional retrospectivo unicéntrico en el que se han incluido a 16 pacientes mayores de 75 años con diagnóstico de SMD o LMMC en tratamiento con azacitidina desde enero del 2018 hasta la actualidad. Se han definido dos grupos: el primero con 4 pacientes en el esquema de 5 días de azacitidina cada 28 días, y el segundo con 12 pacientes dentro del esquema de 7 días. La elección de un tratamiento u otro dependía de la decisión clínica del médico responsable. Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 1, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Se definió infección grave la que Para el análisis estadístico se ha empleado el software de Stata.

Resultados: La mediana de seguimiento fue de 15,2 meses (m). La supervivencia global (SG) de la cohorte completa a los 24 m fue del 57% y la supervivencia libre de progresión a leucemia (SLP) del 53%. La SG a los 24m del primer grupo fue del 100% y del segundo del 41% con una Hazard Ratio (HR) = 1,6 y un IC del 95% de 0,4-5,5, p=0,5 (Figura 1). La SLP del primer grupo a los 24 m fue del 75% y 48% en el segundo, con una HR = 0,9 y un IC 95% entre 0,4 y 6,1, p= 0,977. No hubo diferencias significativas entre el porcentaje de retrasos ni en el de infecciones graves que requirieran ingreso en ambos grupos.

Conclusiones: Probablemente debido a la pequeña muestra de pacientes no se han podido encontrar diferencias entre ambos grupos que ayude a decidir cual de los dos esquemas es óptimo y asocia una menor toxicidad sin acompañarse con una disminución de la supervivencia. Con la introducción de la Hemato-Geriatría probablemente dispongamos de mejores herramientas para un mejor empleo de un régimen u otro.

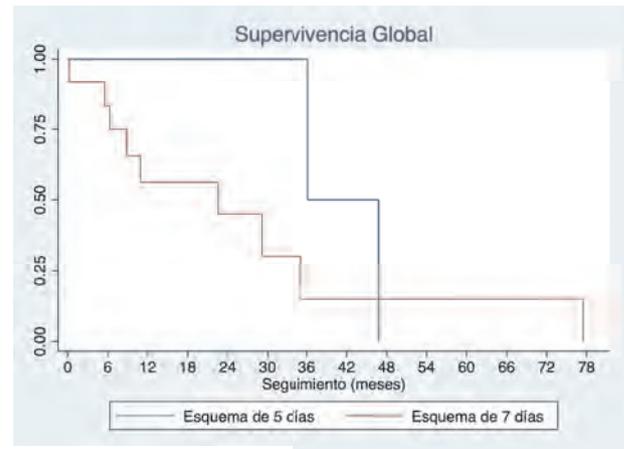


Figura 1. Supervivencia Global.

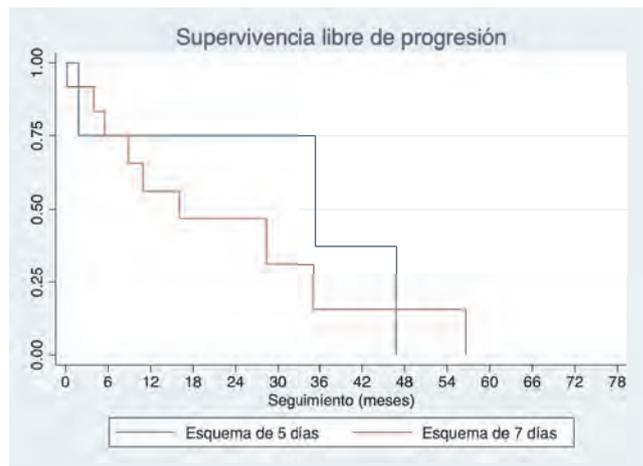


Figura 2. Supervivencia libre de progresión.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Variables	Esquema 5 días	Esquema 7 días
Datos demográficos		
Edad al diagnóstico, años mediana (min-max)	82,7 (75,4-86,1)	81,5 (45,4-85,7)
Sexo M/V	3/1	9/3
Enfermedad de base, n (%)		
- Exceso de blastos tipo 1	2 (50)	1 (8,33)
- Exceso de blastos tipo 2	0 (0)	6 (50)
- Citopenia refractaria y displasia multilineal	1 (25)	0 (0)
- SMD/SMPc inclasificable	1 (25)	0 (0)
- LMMC tipo 0	0 (0)	1 (8,33)
- LMMC tipo 2	0 (0)	4 (33,33)
Índices pronósticos, n (%)		
IPSS, n (%)		
- < Intermedio 2	3 (75)	1 (11,11)
- >= Intermedio 2	1 (25)	8 (88,89)
IPSS-R, n (%)		
- <3,5	1 (25)	0 (0)
- >= 3,5	3 (75)	9 (100)
SopORTE transfusional al diagnóstico	2 (50)	8 (66,67)
Toxicidad, n (%)		
- Infecciones	3 (75)	8 (66,67)
- Infecciones graves	2 (50)	6 (50)
- Retraso en el tratamiento	3 (75)	11 (91,67)

PO-176

SIGNIFICATIVO PRONÓSTICO ADVERSO EN EL SUBGRUPO DE PACIENTES CON LMMC QUE PRESENTAN MUTACIONES EN CIERTOS GENES (ASXL1, RUNX1, NRAS O KRAS)

Cedena M Teresa¹, Pozas María¹, Zamanillo Irene¹, Íñiguez Rodrigo¹, Mirás Fátima¹, García-Sánchez Cristina¹, Rapado Inmaculada¹, Ayala Rosa M²

¹H 12 Octubre, 2H12 Octubre

Introducción: El pronóstico en los pacientes con leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) es variable, y diferentes clasificaciones han demostrado su utilidad pronóstica, considerando factores como el porcentaje de blastos, la citogenética, la dependencia transfusional o el carácter mieloproliferativo. Sin embargo, también se ha descrito como la adquisición de alteraciones moleculares influye en la patogénesis y en la progresión enfermedad. Por tanto, nuestro objetivo es averiguar si los marcadores moleculares añaden valor pronóstico a los otros factores habituales.

Métodos. Analizamos el perfil mutacional al diagnóstico de 23 pacientes con LMMC, mediante secuenciación de nueva generación (NGS) de un panel con los genes más frecuentes relacionados con patología mieloide. Además, se consideró la puntuación pronóstica de la LMMC (según score CPSS). El análisis estadístico se llevó a cabo con el software SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.). Se utilizaron modelos de riesgo proporcional de Cox y curvas de Kaplan-Meier.

Resultados. Se analizaron 23 pacientes con LMMC (mediana: 75 años, 52% varones), 35% con diagnóstico de LMMC mieloproliferativa. Se detectaron mutaciones en todos los pacientes, con una mediana de 2 mutaciones/paciente (rango 1-4). Las mutaciones más frecuentes fueron en: TET2(70%), KRAS(13%), EZH2(13%), CBL(13%), ASXL1(9%), NRAS(9%), RUNX1(9%). Considerando los grupos de

riesgo del CPSS, se encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre el grupo de riesgo bajo-intermedio1 (mediana: 48 meses) y el grupo de riesgo intermedio2-alto (mediana: 10 meses); ($p=0,011$) [Figura 1]. Además, consideramos el riesgo molecular, definiendo el **riesgo molecular alto** como la presencia de al menos una mutación en *ASXL1*, *RUNX1*, *NRAS* o *KRAS*. Con esto, establecimos tres categorías de riesgo: **riesgo bajo** (CPSS bajo-intermedio1 y riesgo molecular bajo), **riesgo intermedio** (CPSS intermedio2-alto y riesgo molecular bajo) y **riesgo alto** (riesgo molecular alto), con diferencias significativas en la supervivencia global. El pronóstico es particularmente adverso en el grupo de alto riesgo molecular, con una pobre supervivencia (mediana: 9 meses); ($p=0,044$) [Figura 2], mientras que aquellos pacientes con CPSS intermedio2-alto pero con bajo riesgo molecular presentaban una mediana de supervivencia de 29 meses.

Conclusiones. En el grupo de riesgo intermedio-2 y alto del CPSS, aquellos pacientes con mutaciones en genes de alto riesgo (*ASXL1*, *RUNX1*, *NRAS* o *KRAS*) tienen un pronóstico significativamente adverso de menos de 1 año.

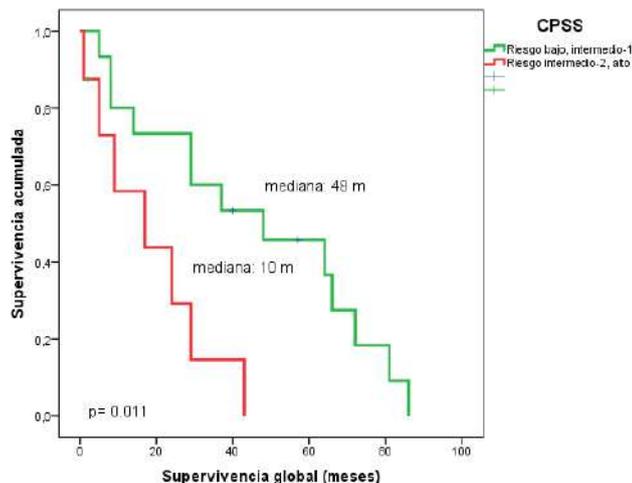


Figura 1. Supervivencia global en función del CPSS.

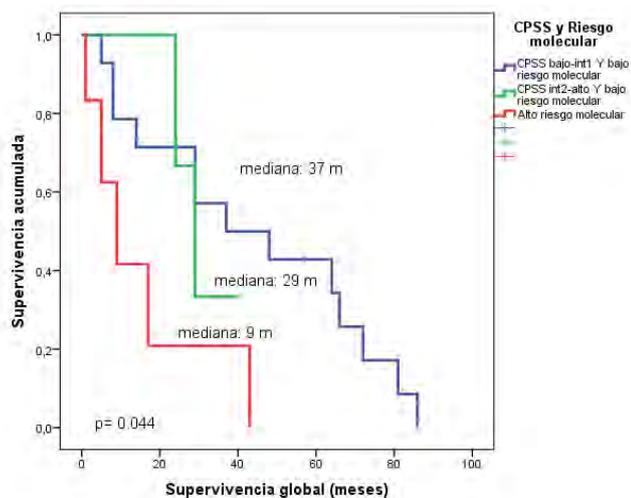


Figura 2. Supervivencia global en función de CPSS y riesgo molecular.

PO-177

FACTORES PREDICTIVOS DE EVOLUCIÓN DE LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA OLIGOMONOCÍTICA (LMMC-OM) A LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA (LMMC)

Roman Bravo David^{1,4}, Arenillas Rocha Leonor¹, Asensi Maria Teresa², Garcia-Gisbert Nieves³, Rodriguez Sevilla Juan Jose⁴, Merchan Ruiz Bryan⁴, Garcia Avila Sara⁴, Bellosillo Paricio Beatriz³, Fernandez-Rodriguez Maria Concepcion³, Florensa Brichs Lourdes¹, Ferrer del Alamo Ana¹, Calvo Gonzalez Xavier¹

¹Laboratori de Ciències Hematològica, Servei de Patologia, Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques (GRETNHE); ²Departament de Ciències Experimentals i de la Salut, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona; ³Laboratori de Biologia Molecular, Servei de Patologia, Grup de Recerca Clínica Aplicada en Neoplàsies Hematològiques, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IIMM); ⁴Servei d'Hematologia Clínica, Grup de Recerca Clínica Aplicada en Neoplàsies Hematològiques, Barcelona

Introducción: Estudios recientes han demostrado que la LMMC-OM y la LMMC tienen un perfil clínico, morfológico, citogenético, molecular e inmunofenotípico similar. Aunque un alto porcentaje de LMMC-OM evolucionan a LMMC, algunos de estos pacientes fallecen antes de evolucionar a dicha entidad. La identificación de los factores predictivos de evolución a LMMC puede resultar valiosa ya que, como previamente se comunicó, las LMMC-OM que evolucionan a LMMC muestran una supervivencia global (SG) más corta. El objetivo de este trabajo es identificar factores predictivos de evolución de LMMC-OM a LMMC.

Resultados: Analizamos los datos clínicos, genómicos e inmunofenotípicos de una serie de 94 pacientes diagnosticados de LMMC-OM (N = 41) y LMMC (N = 53). Con una mediana de seguimiento de 42 meses, el 30% de LMMC-OM evolucionó a LMMC. Los pacientes con más de 3 genes mutados (HR: 4,24, IC del 95%: 1,08-16,71, P = 0,039) y monocitosis superior al 20% en sangre periférica (HR: 3,48, IC del 95%: 1,05-11,47, P = 0,041) mostraron un tiempo significativamente más corto de evolución a LMMC. Estas dos variables se enfrentaron en un análisis multivariado y mantuvieron su significación para predecir el tiempo de evolución a LMMC (HR: 4,33; IC del 95%: 1,23-15,20; P = 0,022; y HR: 5,82; IC del 95%: 1,32-25,7; P = 0,02). Además, estas variables mostraron ser factores pronósticos adversos independientes para la supervivencia global en nuestra serie de 94 pacientes (HR: 4,39; IC del 95%: 1,99-9,68; P <0,001; HR: 3,05; IC del 95%: 1,27-7,34; P = 0,013). Dada la HR similar para la predicción del tiempo hasta la LMMC de ambas variables, implementamos un modelo de predicción del tiempo hasta la LMMC: 0 puntos (ninguno de ellos), 1 (uno de ellos) o 2 puntos (ambos). Este modelo ofreció un excelente poder predictivo (índice C: 0,82). Del mismo modo, éste permitió separar tres grupos de pacientes con SG significativamente diferenciadas (Figura 1).

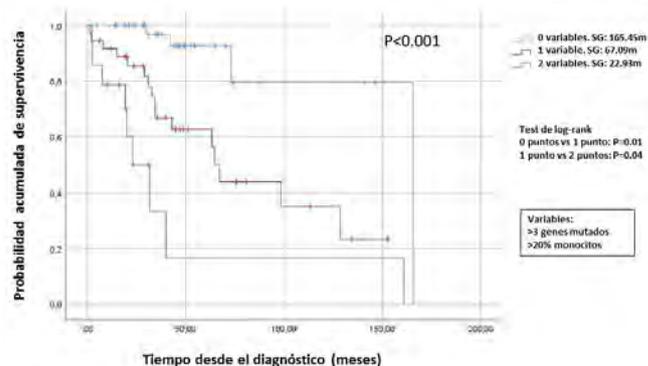


Figura 1.

Conclusiones: Las LMMC-OM con una mayor complejidad molecular y una elevada monocitosis relativa presentan el mayor riesgo de evolución a LMMC.

Conflictos de interés: Los autores del presente trabajo no presentan conflicto de intereses.

Síndromes Mieloproliferativos Crónicos

PO-178

CARACTERIZACIÓN DE MUTACIONES MIELOIDES EN 21 PACIENTES CON SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS/LINFOPROLIFERATIVOS COEXISTENTES

Fiallo-Suárez DV¹, Stuckey R¹, Florido Ortega Y¹, Tapia Torres M², Lemes-Castellano A¹, Suarez-Cabrera A¹, Luzardo-Henríquez H¹, Lorenzo M¹, Perera M¹, Borrero A¹, Benítez Jerez J¹, Cruz Afonso MJ¹, Perera-Álvarez MA¹, Deniz Marrero I¹, Santana Santana G¹, Robaina Sánchez E¹, Bolaños Nonroy B¹, Gómez-Casares MT¹, Bilbao-Sieyro C¹⁻³

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria; ²Hospital General de La Palma, Santa Cruz de Tenerife; ³Universidad de las Palmas de GC.

Introducción: La coexistencia de los síndromes mieloproliferativos (SMP) y linfoproliferativos (SLP) es rara. Algunos autores proponen que el origen clonal podría estar originadas en células stem multipotentes. El objetivo de este trabajo fue analizar por secuenciación masiva (NGS) en poblaciones celulares separadas si existen mutaciones mieloides asociadas con el desarrollo de SMP/SLP coexistentes.

Métodos: Se revisaron pacientes diagnosticados de 1997-2020 con los criterios diagnósticos establecidos por la OMS 2016 de SMP y SLP. En 5 pacientes, se separaron células CD34+ (progenitores), CD15+ (granulocitos), y CD19+ (linfocitos B) de SP con un autoMACS Pro. Se analizó el ADN genómico por NGS con el sistema MiSeq (Illumina) y el panel Myeloid Solution™ (SOPHiA GENETICS). Se consideraron variantes descritas como patogénico/probablemente patogénico con un VAF ≥1% y un MAF<1%.

Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes SMP/SLP coexistentes.

Paciente	Edad	Sexo	Tipo SLP/SMP	Mutación driver SMP	Años entre diagnóstico	Tratamiento SLP	Tratamiento SMP	Respuesta tratamiento SLP	Respuesta tratamiento SMP	Seguimiento de SMP/SLP concomitantes
Diagnóstico más reciente, n=17 (79%); edad media al diagnóstico: 66,1 años										
1	69	M	TE-LLC	JAK2 V617F	11	OBS	OBS	EE	EE	13
2	67	M	JAK2-TE	JAK2 V617F	8	R-CHOP	HU	ND	EE	1
3	75	M	AML1-MFP	JAK2 V617F	5	HT	HU	EE	EE	9
4	51	M	DLBCL-PV	JAK2 V617F	5	R-CHOP	HU/BIU	BC	EE	10
5	57	M	LLC-PV	JAK2 V617F	2	OBS	HU	EE	EE	5
6	70	M	CMML-MFP	CALR T804T	3	HT	OBS*	EE	Progresión	3
Diagnóstico más reciente, n=12 (57%); edad media al diagnóstico: 64,8 años										
7	50	M	TE-LLC	JAK2 V617F	3	OBS	HU	EE	EE	5
8	47	M	TE-LLC	CALR T804T	1	Burkitt/05	HU	EE	EE	14
9	72	M	TE-ATL/BNL-B	JAK2 V617F	4	R-CHOP	HU	EE	ND	0,25
10	48	M	TE-MPL	TN	10	VD	OBS	EE	ND	5
11	63	M	MPL-ATL	JAK2 V617F	5	R-CHOP	HU/HU	ND	ND	2
12	71	M	TE-LLC	TN	5	OBS	HU	EE	EE	3
13	70	M	TE-LLC	JAK2 V617F	7	OBS	HU	EE	EE	0
14	61	M	TE-LLC	JAK2 V617F	5	OBS	HU	EE	EE	10
15	73	M	TE-MPL	JAK2 V617F	0,83	OBS	OBS	EE	EE	11
16	67	M	TE-LLC	CALR T804T	12	OBS	Anagrelida	EE	EE	4
17	43	M	PV-MGL	JAK2 V617F	7	HU	R-CHOP	EE	EE	4
18	74	M	PV-MGUS	JAK2 V617F	15	HU	OBS	Progresión	EE	0,51
Diagnóstico concomitante, n=3 (14%); edad media al diagnóstico: 64,1 años										
19	62	M	PV-MGUS	JAK2 V617F	-	HU	OBS	Progresión	EE	10
20	50	M	PV-PL	JAK2 V617F	-	HU	ABVD	EE	EE	6
21	80	M	PV-MGUS	JAK2 V617F	-	HU	OBS	EE	EE	3

T fallecido; *Dianosis + entropoiesis

H: hombre, M: mujer, TN: triple negativo, SLP: síndrome linfoproliferativo, SMP: síndrome mieloproliferativo, TE: trombocitopenia esencial, PV: poliglobulia vera, MF: mielofibrosis primaria, LLC: leucemia linfática crónica, BL: linfoma de Burkitt, ATL: linfoma T agudo, BCL: linfoma de células B, MALT: linfoma de tejido asociado a mucosa, MNSL: gammapatía monoclonal de significado incierto, HL: linfoma de Hodgkin, DLBCL: linfoma difuso de células B grandes, NHLB: linfoma no Hodgkin de células B, SM2: linfoma espásculo de la zona marginal, OBS: observación, HI: hidrocefalia, RT: rituximab, RU: rituximab, R-CHOP: rituximab-ciclofosfamida-doxorubicina-vincristina-prednisona, R-CHOP: rituximab-ciclofosfamida-doxorubicina-vincristina-etoposida-prednisona, ABVD: adriamicina-bloerina-vincristina-dacarbazina, EE: enfermo; estable, RC: respuesta completa, ND: no determinado.

Resultados: Se recopilaron datos de 21 pacientes (Tabla 1). El dx más frecuente de SLP fue leucemia linfática crónica (LLC, 33%) y de SMP trombocitopenia esencial (TE, 48%). Los síndromes coexistentes con mayor incidencia fueron LLC-TE (28,6%) y PV-MGUS (14,3%). Con respecto a las mutaciones driver mieloides (Tabla 2), 76% presentó JAK2 (n=16), 14% CALR (n=3) y 10% triple negativo, TN, (n=2). La mutación driver de los SMP apareció invariablemente en la población CD34+, aunque en 2 casos la frecuencia alélica (VAF) fue inferior a la de la SP. En un paciente TN, se detectó JAK2 en las CD34+ (VAF 2.7%) pero en SP no. Con respecto a la población linfoide, sólo en un paciente la mutación driver (CALR Tipo 1) estaba también presente en la población CD19+ así como en el resto de las poblaciones con una VAF elevada. Este paciente desarrolló el SLP sólo un año después del dx de SMP. En los otros 3 casos en los que el SMP ocurrió primero, el dx del SLP fue 3-12 años más tarde. Con respecto a otras mutaciones mieloides, 2 pacientes presentaron mutación en TET2 en SP y CD34+, y un paciente co-mutación en DNMT3A y PTPN11, no siendo detectadas en la población CD19+. La única alteración detectada en las CD19+ fue una de-

lección de cromosoma 21 (presente también en las CD34+ pero no en SP).

Tabla 2.

Paciente	Fecha 1º Dx	Fecha 2º Dx	Población celular	Mutación driver (VAF %)		Otras mutaciones (VAF %) y/o CNV				
				JAK2	CALR	TET2	DNMT3A	PTPN11	RUNX1/U2AF1	
1	TE 2013	LLC 2016	SP	9.1 (V617F)						
			CD34	7.4						
			CD19	ND						
			CD3	ND						
			CD15	40.3						
2	TE 2010	Burkitt 2011	SP		31.2 (Tipo I)					
			CD34		40.9					
			CD19		36.1					
			CD3		9.9					
			CD15		*					
3	TE 2004	LLC 2016	SP		8.4 (Tipo II)	7.6 (C1273R)				
			CD34		16.5	14.9				
			CD19		ND	ND				
4	LLC 2014	PV 2016	SP	2.5 (V617F)		10.9 (C1221F)				
			CD34	1.3		9.5				
			CD19	ND		ND				
5	TE 2013	LLCat 2018	SP	ND		CNV=2.5	35 (PB495)	ND	ND	ND
			CD34	2.7 (V617F)		ND	1.3	1.4 (G503E)	CNV=1.8	
			CD19	ND		ND	ND	ND	CNV=1.1	

* Cantidad de ADN insuficiente para realizar NGS; Dx: diagnóstico; TE: trombocitopenia esencial; LLC: leucemia linfática crónica; Burkitt: linfoma de Burkitt; LLCat: LLC atípico; SP: sangre periférica; ND: no detectado; CNV: variación en número de copias; VAF: frecuencia alélica de variante

Conclusiones: Los resultados sugieren que en el paciente que debutó con SLP al año del SMP, es probable que la mutación driver mieloides provenga de un progenitor común mieloides/linfoide. En los demás pacientes, el desarrollo del SLP parece ser independiente de las mutaciones driver JAK2/CALR. Nuestros resultados indican que el análisis de células CD34+ puede revelar la mutación driver en casos TN; el estudio de poblaciones separadas puede ayudarnos a elucidar los mecanismos del desarrollo de SMP/SLP concomitantes.

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Los autores no tienen ningún conflicto de interés.

PO-179

EL PERFIL MUTACIONAL AL DIAGNÓSTICO MEDIANTE UN PANEL CUSTOM DE 42 GENES POR NGS EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA PREDICE AQUELLOS PACIENTES CON MENOS PROBABILIDAD DE IR A SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO CON ITK

Álvarez Sánchez-Redondo Noemi¹, Sánchez Ricardo², Morales María Luz¹, García-Vicente Roberto¹, Rufián Laura², Moreno Laura², Garrido Vanesa², Giménez Alicia², Linares María³, Barrio Santiago¹, Sánchez-Pina José María², Carreño Gonzalo², Rapado Inmaculada¹, Martínez-López Joaquín¹, Ayala Rosa¹

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

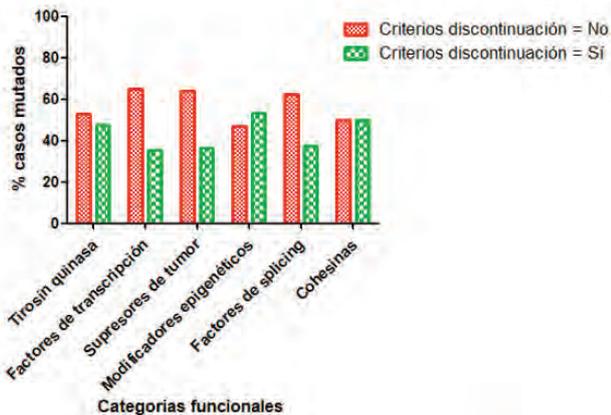
Introducción: La Leucemia Mieloides Crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por una translocación genética entre los cromosomas 9 y 22 que deriva en el gen de fusión BCR-ABL1. El tratamiento con inhibidores tirosina-quinasa (TKI) ha demostrado eficacia en el control de la enfermedad, llegando en algunos casos a la discontinuación del tratamiento. El principal criterio para ir a suspensión del tratamiento incluye conseguir respuestas moleculares profundas (RM4.5 o RM5).

Objetivos: Identificación de mutaciones al diagnóstico en una cohorte de pacientes con LMC tratados con TKIs y su correlación con la obtención de la respuesta óptima para discontinuación del tratamiento con TKIs.

Métodos: El estudio se llevó a cabo en una serie de 22 pacientes diagnosticados de LMC en el Hospital 12 de Octubre de Madrid, en seguimiento desde Marzo del 2012 y Febrero del 2020, con una mediana de seguimiento de la serie de 64.8 meses (12-109). Se han analizado 14 hombres y 8 mujeres, cuya media de edad es 57 años. Se identificó el perfil mutacional al diagnóstico mediante la técnica NGS (Ion Torrent System), usando un panel de 42 genes implicados en patologías mieloi-

des: ASXL1, BCOR, BCORL1, CALR, CBL, CEBPA, CSF3R, DNMT3A, EPAS1, EPOR, ETV6, EZH2, FLT3, IDH1, IDH2, JAK2, KDM6A, KIT, KMT2A, KRAS, MPL, NF1, NPM1, NRAS, PHF6, PRPF40B, RAD21, RUNX1, SETBP1, SF3A1, SF3B1, SH2B3, SMC1A, SRSF2, STAG2, TET2, THPO, TP53, U2AF1, VHL, WT1 y ZRSR2. La asociación entre variables categóricas se realizó utilizando el test Chi2 mediante tablas de contingencia y para el estudio de las vías de señalización se realizó el análisis univariante mediante regresión logística. Se buscó asociación entre la presencia de variantes en los genes incluidos del panel, así como en los genes agrupados por categorías funcionales, y la presencia de criterios para ir a discontinuar el tratamiento con TKIs en el último seguimiento (RM 4.5 o 5).

Resultados: De los 22 pacientes, 11 se encuentran en RM 4.5 o 5. Actualmente, todos los pacientes están vivos y sin datos de progresión. La media de mutaciones en el panel estudiado en la serie global es de 4,8. Los genes más frecuentemente mutados son: ASXL1 (45.5%), CBL (54.5%), CEBPA (59.1%) y NF1 (45.5%). La presencia de variantes en CBL se asocia con pacientes que se encuentran en primera línea de tratamiento frente a segunda u otras líneas: el 58,33% de los pacientes que tienen mutado este gen se encuentran en primera línea frente al 20% que no tienen la mutación (p=0.069). Por otro lado, se identificó que los pacientes con mutaciones al diagnóstico en genes factores de transcripción no cumplen los criterios de discontinuación en el momento evaluado (De los 17 casos con estas variantes, 11 no cumplen criterios de discontinuación frente a los 5 casos sin variantes donde todos cumplen estos criterios (p=0.011)(Figura 1).



	Criterios de discontinuación		p-valor
	No	Sí	
Tirosin quinasa	52,90%	47,10%	0,611
Factores de transcripción	64,70%	35,30%	0,011
Supresores de tumor	63,60%	36,40%	0,201
Modificadores epigenéticos	46,70%	53,30%	0,647
Factores de splicing	62,50%	37,50%	0,375
Cohesinas	50%	50%	1

Figura 1.

Conclusiones: La presencia de variantes en genes factores de transcripción al diagnóstico identifica pacientes con LMC con mayor riesgo de no conseguir respuestas adecuadas para incluir en protocolos de discontinuación del tratamiento con TKIs. Es necesario validar este estudio en otra cohorte de pacientes con LMC.

Financiación: Este trabajo fue financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI19/01518). Cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) ML.M. tiene una beca de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). R.G.V tiene una beca de Formación de Profesorado Universitario (FPU19/04933) del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades del Gobierno de España. M.L. recibió una beca de la Asociación Española contra el Cáncer (AECC).

PO-180

ANÁLISIS DE LA REMISIÓN LIBRE DE TRATAMIENTO EN PACIENTES DEL REGISTRO CANARIO DE LMC TRATADOS CON ITK COMO PARTE DE LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

Sánchez-Sosa Santiago¹, Segura Díaz Adrián¹, González San Miguel José David², Hernanz Soler Nuria³, Lakhwani Lakhwani Sunil⁴, Tapia Torres María⁵, Moreno Vega Melania⁶, Reina Purificación⁷, González Martín Jesús María⁸, Stoica Cornelia⁴, Fernández Marta⁴, López Rodríguez Juan Francisco, Stuckey Ruth, Bilbao Sieyro Cristina¹, Gómez Casares María Teresa¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, ULPGC; ²Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria; ³Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria; ⁴Hospital Universitario de Canarias; ⁵Hospital General de La Palma; ⁶Hospital Doctor José Molina Orosa; ⁷Hospital General de Fuerteventura; ⁸Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

Ensayos recientes han mostrado que cerca de la mitad de los pacientes con LMC pueden discontinuar su tratamiento manteniendo los niveles de la enfermedad casi indetectables.

Objetivos: Se recopiló pacientes del Registro Canario de LMC que habían discontinuado su tratamiento con ITK como parte de la práctica clínica habitual.

Métodos: Se estudiaron 51 hombres y 50 mujeres que interrumpieron el tratamiento entre 2012-2021. La discontinuación fue programada en 92 pacientes (91%) y en 9 se debió a otros motivos (3 efectos adversos, 3 voluntariamente, 1 embarazo y 2 por comorbilidades). El 64% de los discontinuados había sido tratado con Imatinib y el 36% con ITKs de segunda generación (ITK2^g). La edad media de discontinuación fue 60 años; El Índice de Sokal fue bajo/intermedio en el 92%. El tiempo medio de tratamiento antes de la interrupción fue de 109 meses, con una media de seguimiento de 18 meses.

N	Reinicio ITK	Mediana	Probabilidad de mantener RL			
			12 meses	24	36	48
101	23	-	0.786	0.757	0.757	0.681
IC (95%)			0.707-0.874	0.672-0.852	0.672-0.852	0.537-0.864

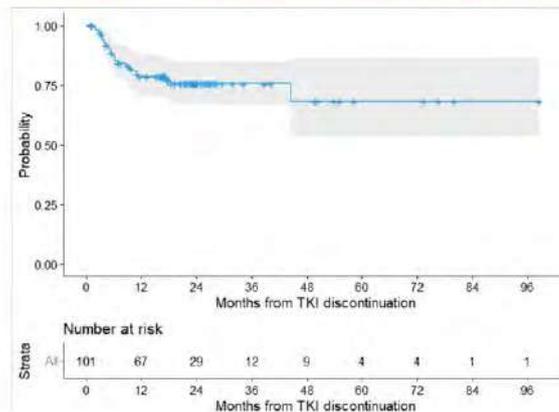


Figura 1.

Resultados: La tasa de remisión libre de tratamiento (RLT) a los 12 meses fue del 78,6% (IC95%;70,7%-87,4%) y a los 24 y 36 meses se mantuvo en un 75,7% (Figura 1). Veintitrés pacientes perdieron la RMM y fueron reiniciados, alcanzando nuevamente la RMM en 2.3 meses de media y permanecen en RM4 o mejor. En el análisis multivariante, se observó que una duración del tratamiento <67,4 meses previa a la discontinuación y niveles de BCR-ABL1 IS>0.00086 se asociaron con mayor riesgo de recaída molecular (p=0,007 y p=0,0031). Permanecer más tiempo en RM4 se mostró como factor protector de la recaída de manera marginal (p=0.09). Los pacientes a los que no se les bajó la dosis antes de discontinuar, tuvieron menor probabilidad de recaer en el primer año vs a los que sí aunque la diferencia no fue significativa (80,4% vs 68,8%). No hubo diferencias en la RLT con Imatinib vs ITK2^g. En pacientes con Imatinib, edad>47,75 años y BCR-ABL1 IS>0,00086 influyeron negativamente en RLT (p=0,021 y p=0,00042). En los ITK2^g, RM4>57,5 meses (p=0,03), una duración de tratamiento>67.84 meses

($p=0,012$) y no presentar Síndrome de Retirada ($p=0,004$) se asociaron con mejor RLT. Cabe señalar que la duración del tratamiento y de la MR4 antes de la discontinuación fueron significativamente mayores en pacientes tratados con Imatinib (promedio 110,27 y 72,5 meses) vs ITK2^aG (promedio 67,84 y 57,5).

Conclusión: El tiempo de tratamiento con ITK y la profundidad de la respuesta a la suspensión siguen siendo los factores más importantes de la RLT. La tasa libre de tratamiento a los 4 años en nuestra serie es mayor a la reportada en los ensayos clínicos. La edad y los niveles de BCR-ABL1 IS pueden ser variables importantes para la RLT en pacientes con Imatinib. Si bien, la RLT es similar entre ITKs, previo a su discontinuación, los pacientes con ITK2^aG precisan menos tiempo de tratamiento.

Financiación: Novartis S.A.

PO-181

REMISIÓN LIBRE DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Y LARGA DURACIÓN TERAPÉUTICA

Rivas Estabén Irene¹, Ortiz López Alicia¹, Vinuesa Hernando José Manuel¹, Angós Vázquez Sonia¹, Gemperle Ortiz Natalia¹, Bonafonte Arruga Elena¹, Alcácer López María Aranzazu¹, Dourdil Sahún María Victoria¹, Martínez Lázaro Beatriz¹, Moreno Chulilla José Antonio¹, Palomera Bernal Luis¹

¹Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Introducción: La remisión libre de tratamiento (RLT) está siendo considerada como un nuevo objetivo para los pacientes con Leucemia mieloide crónica (LMC) que presentan respuestas moleculares profundas (RMP) y prolongadas (RM4 o mejor). Aproximadamente el 50% de los pacientes con este tipo de respuesta experimentan una RLT tras la discontinuación. En vida real ya hay bastantes experiencias de una mejora de estos resultados, debidas sobre todo a una mayor duración de los tratamientos antes de la discontinuación. Analizamos los resultados de nuestra serie de un hospital terciario.

Pacientes y métodos: Desde 2002 hasta la actualidad hemos tratado 68 pacientes con LMC e ITK, de los que siguen en tratamiento 56 (11 muertes-1 aneurisma, 1 sepsis, 1 accidente y 8 otros tumores- y 2 pérdida de seguimiento). De ellos han discontinuado el tratamiento con ITK 21 pacientes (37,5%), de los cuales 3 han sido en el contexto de ensayo clínico y 18 en práctica de vida real. El motivo de discontinuación fueron efectos adversos en 5 pacientes (paciente 1: edemas, paciente 2: estreñimiento, paciente 3: claudicación intermitente y pacientes 17 y 18: derrame pleural), 3 en ensayo clínico (pacientes 7,8 y 9) y 13 por consenso médico/paciente. El motivo de cambio de ITK en el paciente 1 fue por intolerancia, pacientes 2, 3, 17 y 18 por falta de respuesta (<RMM). Los casos 7, 8 y 9 dentro de ensayo clínico. Las características de los pacientes, con duración de la exposición al TKI y duración respuesta profundas, se reflejan en Tabla 1.

Resultados: La mediana de duración total del tratamiento con ITK fue de 125 meses (60-195). En pacientes con Imatinib (n: 8) fue de 164 meses (67-195), con Nilotinib (n: 5) 74,2 meses (60-86) y tratamiento combinado (n: 8) 117,6 (63-183). La mediana de duración de RMP fue de 66 meses (21-180), siendo estable en todos pacientes excepto en el 18. En pacientes con Imatinib fue 97 meses (42-180), con Nilotinib 59,4 meses (36-75) y combinado 97 meses (42-180). La mediana de seguimiento global sin ITK es de 35,1 meses (1-126) y de los 18 pacientes con RLT 40,1 meses (1-126). Han recaído 5 pacientes (3 con Nilotinib, 1 con Imatinib y 1 combinado) (Tabla 1). La tasa de RLT a los 12 meses fue del 76,2%, que se ha mantenido posteriormente (Figura 1). Los 3 casos recaídos con Nilotinib en la última línea tenían una media de tiempo en RM4-5 de 30 meses (<3 años), significativamente menor al global (66 meses). Como efectos secundarios 6 pacientes han tenido "síndrome de privación" con dolores musculoesqueléticos.

Conclusión: En nuestra serie una duración prolongada el tratamiento (>100 meses) y de respuestas moleculares profundas (>60 meses), se asocia a una muy buena RLT. Esto está de acuerdo con los mejores resultados de RLT que se ven en estudios en práctica clínica, donde la duración del tratamiento fue mayor, frente a ensayos clínicos. Es necesario estudios inmunitarios que predigan que pacientes se puedan beneficiar de la RLT y así poder ajustar más la duración del tratamiento.

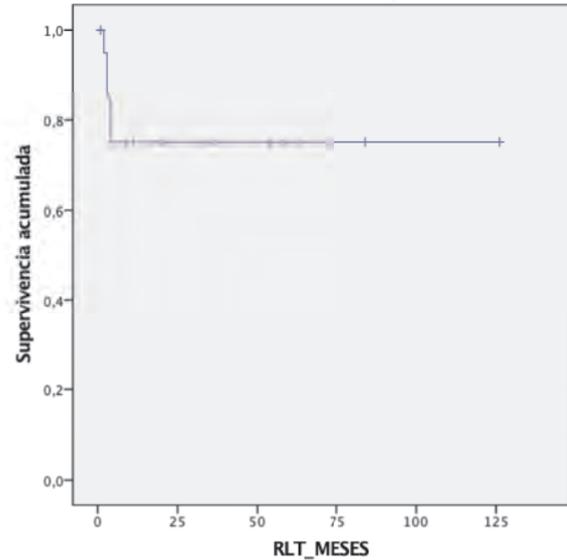


Figura 1. Remisión libre de tratamiento tras retirada ITK

Tabla 1. Principales características de los pacientes analizados

Paciente	Edad	Sexo	Tratamiento ITK	Fecha inicio	Duración ITK (meses)	RMC 4-5 (meses)	Fecha stop	RLT (meses)
1	79	M	Imatinib/Dasa/Nilo	03/05/2002	102	34	18/10/2010	126
2	64	V	Imatinib/Dasa/Nilo	23/05/2007	94	36	24/03/2015	73
3	83	V	Imatinib/Nilo	13/02/2009	63	30	19/05/2014	84
4	73	M	Imatinib	30/06/2003	152	108	24/02/2016	63
5	64	M	Imatinib	26/02/2002	172	60	05/07/2016	58
6	65	V	Imatinib	10/06/2002	169	72	15/07/2016	58
7	68	M	Imatinib/Nilo	01/02/2005	143	33	20/12/2016	54
8	55	V	Imatinib/Nilo	14/04/2008	104	21	23/12/2016	4 (recaída)
9	79	M	Imatinib/Nilo	10/09/2006	126	33	14/03/2017	2 (recaída)
10	71	M	Imatinib	23/01/2003	182	51	21/03/2018	37
11	47	V	Nilotinib	26/10/2012	65	36	21/03/2018	4 (recaída)
12	75	V	Nilotinib	10/02/2011	86	75	12/04/2018	36
13	51	V	Nilotinib	17/12/2011	76	60	01/05/2018	37
14	45	M	Imatinib	19/02/2002	194	142	22/04/2018	3 (recaída)
15	56	V	Imatinib	07/12/2002	182	121	01/07/2018	34
16	61	M	Imatinib	10/06/2003	195	180	27/08/2019	21
17	64	V	Imatinib/Dasa	22/04/2009	126	60	08/10/2019	20
18	66	V	Imatinib/Dasa	17/08/2004	183	70	12/11/2019	3 (recaída)
19	69	M	Imatinib	10/10/2014	67	42	01/06/2020	11
20	39	M	Nilotinib	02/09/2013	84	72	02/09/2020	9
21	54	V	Nilotinib	03/05/2016	60	54	28/04/2021	1

PO-182

EFICACIA DE UN PLAN DE CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO VASCULAR (FRCV) EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC)

Gil Manso Rodrigo¹, González Olmedo Jesús¹, Carreño Gómez-Tarragona Gonzalo¹, Paredes Ruiz Diana¹, Colmenares Gil Rafael¹, Gil Alós Daniel¹, Sánchez Pina José María¹, Alonso Fernández Rafael Alberto¹, Martínez-López Joaquín¹, Díaz Pedroche Carmen¹, Ayala Diaz Rosa¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: La introducción de los inhibidores de tirosin kinasa (ITK) en el manejo de la LMC supuso un cambio en el paradigma de tratamiento y la supervivencia de la enfermedad, sin embargo, estos fármacos no están exentos de efectos secundarios y se han relacionado con un aumento del riesgo cardiovascular (RCV), variable entre los distintos ITK. A continuación describimos una cohorte de pacientes con LMC tratados en nuestros centro, el riesgo cardiovascular de esta cohorte y la modificación de este tras la evaluación y la planificación de control de FRCV en una consulta específica de control de RCV.

Métodos: Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo. Se incluyeron 67 pacientes con diagnóstico de LMC y derivados a la citada consulta. Se recogieron los datos relativos a su enfermedad hematológica,

ttos. recibidos, tiempo a llegada a consulta, FRCV y enfermedad cardiovascular (ECV) a su llegada, y score global de RCV a su llegada y tras seguimiento. Variables ordinales se expresan mediante porcentajes, cuantitativas mediante media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIQ). Se empleó el test de Wilcoxon para variables cualitativas ordinales apareadas. El análisis estadístico se realizó mediante SPSS v25.0.

Tabla 1. Características hematológicas de los pacientes con LMC y tratamientos recibidos.

Sexo	Hombres: 40 (59,70%)		Mujeres: 27 (40,30%)	
Edad al diagnóstico	Total: 49 (16,12)		Total: 51,90 (17,54)	
Índice de Sokal	Bajo: 33 (49,25%)	Intermedio: 15 (22,39%)	Alto: 12 (17,91%)	Desconocido: 7 (10,45%)
	Bajo: 34 (50,75%)	Intermedio: 22 (32,84%)	Alto: 2 (2,99%)	Desconocido: 9 (13,43%)
Índice de Hasford	Bajo: 50 (74,63%)		Alto: 8 (11,94%)	
Índice EUTOS	Bajo: 35 (52,24%)		Alto: 17 (25,37%)	
Índice ELTS	Bajo: 35 (52,24%)		Alto: 17 (25,37%)	
Desconocido: 6 (8,95%)				
Tratamientos frente a LMC recibidos				
Imatinib	64 (95,52%)			
Suspensión	35 (54,68%)			
Motivo	Falta de respuesta: 14 (40%)	Toxicidad: 12 (34,29%)	Ensayo clínico: 9 (25,71%)	
Dasatinib	26 (38,81%)			
Suspensión	15 (57,69%)			
Motivo	Falta de respuesta: 2 (13,33%)	Toxicidad: 13 (86,67%)		
Nilotinib	21 (31,34%)			
Suspensión	15 (71,43%)			
Motivo	Falta de respuesta: 3 (20%)	Toxicidad: 9 (60%)	Ensayo clínico: 3 (20%)	
Bosutinib	3 (4,48%)			
Suspensión	1 (33,34%)			
Motivo	Toxicidad: 1 (100%)			
Ponatinib	3 (4,48%)			
Suspensión	1 (33,34%)			
Motivo	Falta de respuesta: 1 (100%)			
TPH	2 (2,99%)			

Tabla 2. FRCV y ECV a su llegada a consulta.

Meses del diagnóstico a la llegada a consulta (mediana [rango intercuartílico])	73,10 (34,50-128,60)		
Tabaquismo	Fumador activo: 8 (11,94%)	Exfumador: 18 (26,87%)	No fumador: 51 (76,12%)
Hábito enólico activo	8 (11,94%)		
AF cardiopatía isquémica precoz	4 (5,97%)		
HTA	22 (32,84%)		
Toma fármacos	1: 7 (31,82%)	2: 11 (50%)	3 o más: 3 (13,64%)
Con LOD	10 (45,46%)	Sin 12 (54,54%)	
DM2	9 (13,43%)		
Insulinizado	No: 7 (77,78%)	Sí: 2 (22,22%)	
Glucemia basal (n=63)	105,30 (25,76)		
Hiperlipemia	25 (37,31%)		
Toma de fármacos	16 (64%)		
Niveles colesterol total (n=59)	178,23 (46,48)		
LDL-c (n=38)	103,20 (44,33)		
HDL-c	49,73 (16,17)		
Triglicéridos (n=57)	116,35 (57,97)		
Toma antiagregantes	9 (13,43%)		
Enfermedad coronaria	3 (4,48%)		
ACV	5 (7,46%)		
EAP	5 (7,46%)		
EPOC	2 (2,99%)		
ERC	4 (5,97%)		
EKG	35 (52,24%)		
de los cuales anómalo	8 (22,86%)		
Ecocardiograma	24 (35,82%)		
de los cuales anómalo	13 (54,17%)		
Polifarmacia	19 (28,36%)		

AF: antecedentes familiares, HTA: hipertensión arterial, LOD: lesión de órgano diana, DM2: diabetes mellitus tipo 2, ACV: accidente cerebrovascular, EAP: enfermedad arterial periférica, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ERC: enfermedad renal crónica, EKG: electrocardiograma. Polifarmacia: toma crónica de más de 5 fármacos.

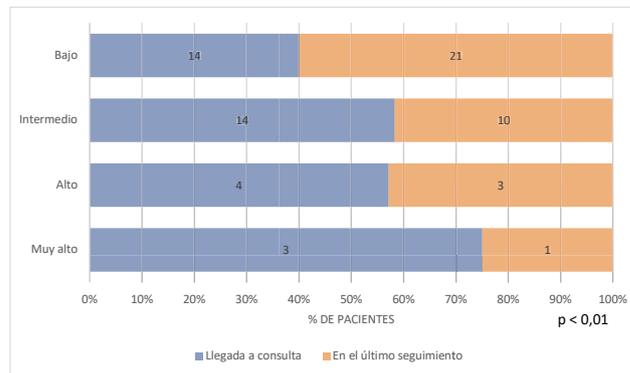


Figura 1. RCV según escala Framingham en los pacientes en la primera consulta (azul) y en el último seguimiento (naranja). La variación en el RCV global fue estadísticamente significativa (p < 0,01).

Resultados: Las características demográficas, relativas a su LMC, así como a los diferentes tratamientos recibidos y motivos de suspensión de estos aparecen en la Tabla 1. Había un predominio de hombres (59,70%) y la edad media al diagnóstico fue de 49 años (DE 16,12). La mayoría de pacientes habían estado en tratamiento con imatinib (95,52%), habiéndose suspendido en el 54,68% de los casos por los motivos expuestos. En la Tabla 2 figura el tiempo hasta derivación a consulta, así como la presencia de FRCV y ECV a su llegada a consulta. Se observa que el tiempo a la derivación fue altamente variable. La prevalencia de los distintos FRCV fue destacable, así como el consumo de fármacos para estos FRCV y la polifarmacia, dada la media de edad de nuestra muestra. En la Figura 1 se presenta la variación de RCV según la escala Framingham en los 33 pacientes con un seguimiento efectivo en la consulta; la media de tiempo bajo seguimiento fue de 26,5 meses (DE 10,47). La mejoría del RCV en estos pacientes entre la primera consulta y el último seguimiento fue estadísticamente significativa (p < 0,01), es decir las intervenciones realizadas lograron disminuir el RCV de estos pacientes.

Conclusión: Existe una alta prevalencia de FRCV en pacientes con bajo tratamiento con ITK, que pueden desencadenarse o exacerbarse con el tratamiento con los distintos fármacos. Es fundamental el correcto cribado de todos estos factores, muchas veces asintomáticos. El manejo adecuado en consultas específicas es capaz de reducir el RCV de estos pacientes.

PO-183

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN VIDA REAL DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON POLICITEMIA VERA DE UN CENTRO

López Rodríguez Juan Francisco¹, Pérez Acosta Eva², Segura Díaz Adrián¹, Bilbao Sieyro Cristina³, Stuckey Ruth¹, Sánchez Sosa Santiago¹, Florido Ortega Yanira¹, Santana Santana Guillermo¹, Borrero Borrego Asunción¹, Fernández-Caldas González Paula¹, De la Nuez Melián Haridian¹, Morales Curbelo Alejandro¹, Cabezas De la Cruz Marcos¹, Arenas Rodríguez Patricia¹, Navarrete Bullón Laura¹, Gómez Casares María Teresa¹

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

Introducción: La Policitemia Vera (PV) forma parte de las neoplasias mieloproliferativas Philadelphia-negativas (NMP Ph-), en las que existe una alteración clonal de la célula madre hematopoyética que provocan una hiperproliferación trilineal en la médula ósea. La supervivencia media de estos pacientes es de 14 años, aunque para pacientes más jóvenes es de 24 años, siendo la principal causa de muerte los eventos cardiovasculares (45%).

Objetivos: Realizar el análisis de la supervivencia global de los pacientes en nuestro centro y las posibles variables que pueden influir en su modificación.

Métodos: Se analizaron los pacientes diagnosticados de PV desde el año 2000 y se realizó un análisis retrospectivo de las características epi-

demiológicas y clínicas de nuestra población, añadiendo el estudio de un panel mioelide de 30 genes implicados en la patología mioelide. Analizamos supervivencia global (SG) por Kaplan-Meier. La comparación de los parámetros cualitativos se analizó por chi-cuadrado, mientras que los cuantitativos por t-Student. Para los análisis estadísticos usamos el SPSS V.23 y el p-valor 0.05 para determinar la significación estadística.

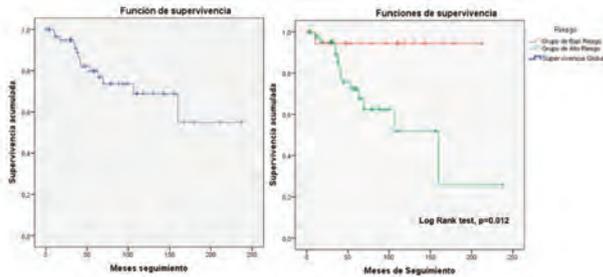


Figura 1.

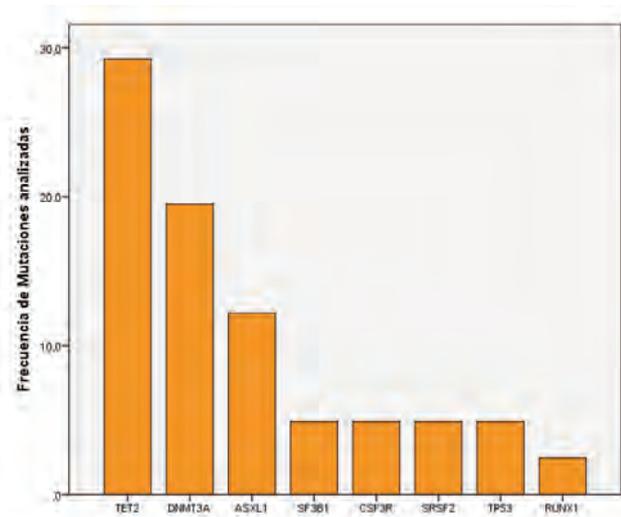


Figura 2.

Tabla 1.

Parámetro	Éxito	Vivos	Significación
Edad media	73.9 años	63.3 años	0.004
Alto riesgo	92.6%	66.3%	0.047
Consumo de alcohol	28.6%	3.9%	0.014
Trombosis previa	42.9%	15.9%	0.039
No Antiagregación	35.7%	9.8%	0.031
Segundas neoplasias	25%	6%	0.046
Mutaciones non driver	77.8%	46.9%	0.10

Resultados: Se analizaron un total de 65 pacientes. El 48.5% hombres y el 51.5% mujeres. Edad media de la población era de 65 años. El 72.3% de los pacientes pertenecían al grupo de alto riesgo y 27.3% del grupo de bajo riesgo. El 100% de la población presentaba alguna mutación en JAK2 (64 pacientes mutación en V617F y un paciente en exón 12). La mediana de seguimiento fue de 4.9 años (rango: 0.33- 19.8 años). El 21.5% fallecieron durante el seguimiento con una media de edad de 78.9 años. La supervivencia media fue de 14 años (IC95% 11.4-16.6). En el análisis univariante, los factores implicados negativamente en la supervivencia de manera significativa fueron la edad, el consumo de al-

cohol, la trombosis previa, los pacientes con segundas neoplasias y los pacientes sin antiagregación. Con respecto a los marcadores moleculares, el 53.7% de los pacientes presentó una mutación no driver adicional. La mutación no driver más frecuentes fue el TET2 (29.2%) seguida de DNMT3A (19.5%) y AXSL1 (12.2%). En el análisis χ^2 se observó una tendencia, sin llegar a la significación estadística, de un aumento de probabilidad de muerte en aquellos pacientes que presentaron al menos una mutación no driver.

Conclusión: Nuestra serie muestra datos representativos y acordes con lo publicado hasta el momento en la bibliografía, añadiendo el plus de la secuenciación masiva a una corte de vida real. Es importante la implicación mutaciones en genes no driver ya que, asociada con los factores clínicos nos podría ayudar a una mejor caracterización y estratificación del riesgo en estos pacientes.

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

PO-184

VARIACIONES DE DOSIFICACIÓN DE HIDROXIUREA EN 82 PACIENTES CON TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE TROMBOCITEMIA ESENCIAL Y POLICITEMIA VERA

Guerra Hemando Jose Maria¹, Astudillo Romero Ivonne Lizett¹, Amer Salas Neus¹, Mascaró Riera Martín¹, Bargay Leonart Juan¹, Del Campo García Raquel¹, Vazquez Rodriguez Irene¹, Cladera Serra Antonia¹, Gomez Perez Delia¹, Gonzalez Bachs Elena¹, Herraiz Balanzat Inés¹

¹Hospital Son Llatzer

Introducción: La policitemia vera (PV) y trombocitemia esencial (TE) son dos entidades con uso de hidroxiurea(HU) establecido como primera línea de tratamiento cuando se precisa citorreducción (pacientes de alto riesgo). Aunque se puede precisar cambio a segunda línea por intolerancia o resistencia, frecuentemente es un tratamiento que se prolonga durante periodos de años. El objetivo de este estudio es valorar las variaciones de dosificación en los pacientes con HU a largo plazo.

Métodos: Se analizan 44 pacientes con PV y 135 con TE, atendidos en nuestro centro entre 2002 y 2020. Se evalúan tratamiento con HU, tiempo de tratamiento y estudio de mutaciones driver. Definimos tratamiento a largo plazo con HU como el superior a dos años.. Definimos una variación superior al 20% de dosis como significativa de modificación de dosis ascendente o descendente, tras el ajuste de dosis inicial.

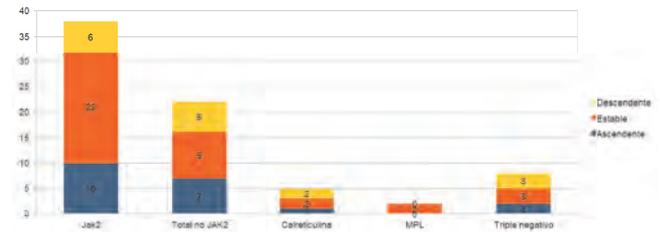


Figura 1.

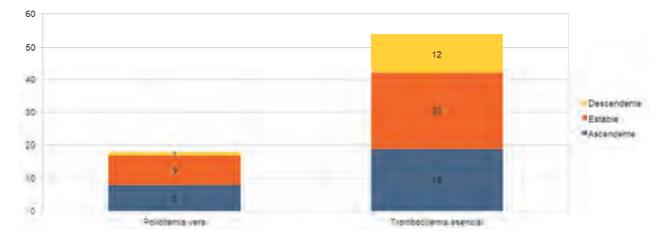


Figura 2.

Resultados: De los pacientes con PV, 9 pacientes no habían recibido citorreducción, 10 cambiaron tratamiento y 10 tenían seguimiento insuficiente. Fueron valorables 18 pacientes, 8 hombres y 10 mujeres, con edades al diagnóstico entre 38 y 88 años (mediana 72). 1 presentaba mutación Jak2 exón 12 y los restantes JAK2V617F. De los 135 pacien-

tes con TE, 46 no han recibido nunca HU, presentaron intolerancia a HU 8 y 17 tuvieron seguimiento insuficiente. Fueron valorables 64 pacientes, 23 hombres y 41 mujeres. Edades al diagnóstico entre 28 y 89 (mediana 65). 38 presentaba mutación jak2, 5 mutación calreticulina, 2 MPL, 8 triple negativo, 7 el estudio solo parcial jak2 negativo y en 4 no realizó estudio mutacional. Los pacientes PV presentaban dosis ascendente de HU en 8 pacientes, 9 pacientes dosis estable y 1 dosis descendente. En los pacientes TE, 19 observaron tendencia ascendente, 30 dosis estable y 11 descendente. Se representan en Figura 1 los datos en TE y PV. Los pacientes TE con mutación jak2 presentaron tendencia ascendente 10, 22 estable y descendente 6. En los pacientes sin mutación jak2 tendencia ascendente 9, estable 8 y descendente 5. Los datos para cada mutación se representan en Figura 2.

Conclusiones: En nuestro estudio se observa que en los pacientes tratados con HU la variabilidad descendente de dosificación es más frecuente en TE que en PV. Asimismo, en los pacientes con TE las dosis suelen ser más estables en los pacientes con mutación Jak2 respecto a los que no la tienen. Sin embargo, el número de pacientes incluidos no permite resultados con significación estadística.

PO-185

IMPORTANCIA DE LA CARGA ALÉLICA DE JAK2 V617F EN EL DIAGNÓSTICO Y MANIFESTACIONES FENOTÍPICAS DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL Y LA POLICITEMIA VERA

Martín Sánchez Diego¹, Mata Serna Raquel¹, Láinez González Daniel², Blas López Carlos¹, Castaño Bonilla Tamara¹, Llamas Sillero Pilar¹, Alonso Domínguez Juan Manuel¹

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; ²Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz

Introducción: Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPc) philadelphia negativas se caracterizan por presentar mutaciones *driver* en los genes *JAK2*, *CALR* o *MPL*. La mutación *JAK2 V617F* se presenta en torno al 95% y 60% de los casos de policitemia vera (PV) y trombocitemia esencial (TE) respectivamente. Se ha reportado la presencia de una mayor carga alélica en la PV comparada con la TE. Asimismo, se ha sugerido una mayor incidencia de complicaciones trombóticas en las PV con la mutación *JAK2 V617F* en homocigosis (>50%). El presente estudio pretende arrojar luz en estas, no bien establecidas, implicaciones diagnósticas y pronósticas de la carga alélica de *JAK2 V617F* en la PV y la TE.

Métodos: Se recopilaron de manera retrospectiva los datos de 76 y 93 pacientes diagnosticados de PV y TE entre 2015 y 2019 en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. La cuantificación de la carga alélica se realizó con el kit ipsogen *JAK2 MutaQuant Kit*. La carga alélica se calculó como (cuantificación alelo mutado/(cuantificación alelo mutado+ cuant. alelo Wild Type))*100. Los datos de estos pacientes fueron introducidos en las bases *on-line* correspondientes del grupo nacional colaborativo de neoplasias mieloproliferativas crónicas (GEMFIN). Se aplicaron las pruebas estadísticas indicadas en la sección de resultados. Se utilizó SPSS versión19.

Resultados: La mediana de edad y rango de los pacientes diagnosticados de PV y TE fue de 68 (18-87) y 62 (22-90). Un 51% y un 60% de la población fueron mujeres en los grupos de PV y TE. Entre los pacientes con PV, 71 presentaban la mutación *JAK2 V617F* (el resto fueron diagnosticados en otros centros) y 56 pacientes tenían la información de carga alélica disponible. Entre los pacientes de TE, 69 presentaban la mutación *JAK2 V617F* y 28 tenían el valor desu carga alélica disponible. Los pacientes de PV mostraron una mayor carga alélica que aquellos con TE: mediana de carga alélica de 21,9% (0,6-96,6%) vs 15,5% (0,7-83%) (T de student, P=0,02). Sin embargo se aplicó una curva ROC que mostró un área bajo la curva de 0,6 lo que indicaba el escaso poder discriminativo de esta variable para discernir entre PV y TE. No obstante, entre los 17 pacientes con una carga alélica >50% (*V617F* en homocigosis) 15 eran PV (88,2%) (Chi-cuadrado, P=0,035). Entre los pacientes de PV, 24 presentaron complicaciones trombóticas previas al diagnóstico y 5 posterior al diagnóstico. No se detectó asociación entre la presencia de la mutación en homocigosis y las complicaciones trombóticas previas ni posteriores al diagnóstico (test exacto de Fisher, P=1 para cada uno de los análisis). Se evidenció que los pacientes de PV con la mutación *JAK2 V617F* en homocigosis presentaban unos niveles más aumentados de manera significativa de leucocitos, hemoglobina (hb) y hematocrito (hto) (Figura1).

Conclusión: Se puede concluir que la carga alélica de *JAK2 V617F* no tiene poder discriminativo para diferenciar entre PV y TE. No obstante unos niveles >50% orientan hacia el diagnóstico de PV. Estos pacientes de PV con *JAK2* en homocigosis presentan niveles de Hb/hto y leucocitos mayores que aquellos que la presentan en heterocigosis. Estos hallazgos remarcan la importancia fisiopatogénica de la carga alélica de la mutación *JAK2 V617F* y por extensión orienta hacia la probable importancia de las frecuencias mutacionales de otros genes en otras neoplasias.

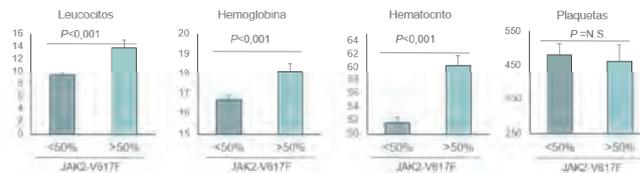


Figura 1. Comparación de los niveles de distintos parámetros hematológicos en pacientes con PV con mutación *JAK2 V617F* en homo y heterocigosis.

PO-186

IMPORTA LA CARGA ALÉLICA EN MIELOFIBROSIS CON MUTACIÓN *JAK2 V617F*?

Montero Cuadrado María Isabel¹, Márquez Malaver Francisco José¹, Carrillo Cruz Estrella¹, García Canale Silvia¹, Mezquita Lucía¹, Delgado Javier¹, Marín Caro Rocío¹, Martín Domínguez Francisco José¹, Rodríguez Nancy², González Campos José², Falantes José Francisco, Pérez Simón Jose Antonio

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla; ²Hospital Virgen del Rocío de Sevilla

Introducción: Si bien el papel de la carga alélica está bien definido en los pacientes con neoplasias mieloproliferativas tipo Trombocitemia Esencial y Policitemia Vera, con una relación directamente proporcional entre ésta, el riesgo trombótico y la expresión sintomática, su significado es controvertido en pacientes con mielofibrosis, con recientes publicaciones en las que la carga alélica se asocia a peor pronóstico de los pacientes.

Objetivos: 1. Analizar las características de un grupo de pacientes diagnosticados de mielofibrosis con mutación *JAK2 V617F*; 2. Relacionar la carga alélica con la supervivencia.

Pacientes y método: Analizamos un grupo de 36 pacientes diagnosticados de mielofibrosis con mutación *JAK2 V617F* diagnosticados en nuestro centro en el periodo comprendido entre junio de 2001 y julio de 2019. El diagnóstico se llevó a cabo en todos los casos mediante estudio de médula ósea, efectuándose estudio de la mutación *JAK2 V617F* sobre muestra de sangre periférica mediante PCR alelo-específica. El análisis de datos y de supervivencia se llevó a cabo mediante el software SPSS versión 15.0.

Resultados: La edad mediana del grupo fue de 69 años (rango 36-83); el 51,2% fueron varones y el 38,2% mujeres. El 72% de los pacientes no eran secundarios a evolución de neoplasia mieloproliferativa previa. El 68,9% de los pacientes recibió tratamiento con ruxolitinib y el 11% de los pacientes fue sometido a TPH allogenico. La mediana de carga alélica fue de 50 (rango 12-100). En los pacientes sin antecedentes de neoplasia mieloproliferativa, la mediana de supervivencia a los 90 meses en el grupo de carga alélica inferior a 35 fue del 65% frente al 87% de los pacientes con carga alélica superior a 35, con diferencia estadísticamente significativa (p=0,05). Ni la edad ni el tratamiento con ruxolitinib presentaron impacto en dichos resultados.

Conclusiones: 1.-En pacientes con mielofibrosis primaria y mutación *JAK2 V617F*, la baja carga alélica se asocia en nuestra serie a menor supervivencia, en concordancia con resultados recientemente publicados en los que se especula en estos casos con la implicación de un progenitor menos diferenciado y con más independencia de la vía JAK-STAT; 2.-El tratamiento con ruxolitinib no modifica esta tendencia, lo que habría que tener en cuenta en pacientes jóvenes candidatos a alo-TPH, aunque se requieren estudios confirmatorios más amplios.

PO-187

SE PUEDE CONSIDERAR LA AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA ELEVADA COMO PREDICTOR DE TROMBOSIS EN LOS PACIENTES CON POLICITEMIA VERA?

Astudillo Romero Ivonne Lizett¹, Amer Salas Neus¹, Guerra Hernando José María¹, Mascaró Riera Martín¹, Del Campo García Raquel¹, Vázquez Fernández Irene¹, Cladera Serra Antonia¹, Gomez Perez Delia¹, González Bachs Elena¹, Flexas Morey Magdalena¹, Borrás Vives Jose¹, Bargay Lleonat Juan¹, Herráez Balanzat Inés¹

¹Hospital Son Llàtzer

Introducción: La policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MFP) forman parte de las neoplasias mieloproliferativas Filadelfia-negativas (NMP Ph-neg). Es conocido en estas entidades que una de sus principales causas de morbi-mortalidad sobre todo en la PV y TE son los eventos trombóticos arteriales y venosos. En los últimos años se han planteado diversos predictores de dichos eventos, uno de estos es la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) que refleja la heterogeneidad del tamaño de los eritrocitos (anisocitosis).

Objetivos: Determinar si existe relación entre un RDW elevado y el riesgo de padecer trombosis en los pacientes con PV.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, unicéntrico entre los años 2002-2020. Se analizaron 48 pacientes que fueron diagnosticados de PV en nuestro centro. Los datos recopilados incluyeron valor de RDW al diagnóstico, eventos trombóticos antes, durante o después del diagnóstico, tipo de evento trombótico, presencia o ausencia de factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) como hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) y dislipemia (DLP), antecedentes de uso fármacos antiagregantes o anticoagulantes previos o posterior al diagnóstico. Presencia de esplenomegalia y cuadro constitucional al diagnóstico y cumplimiento terapéutico en el momento del evento trombótico. Para establecer la relación entre RDW elevado y evento trombótico se usó análisis bivariado, así como para valorar la supervivencia global se usó el método de Kaplan-Meier.

ellos, seguida de la ECV en 2 pacientes, 1 con TVP y 1 paciente con trombosis mesentérica. 2 de estos pacientes no cumplían correctamente el tratamiento. 3 de ellos presentaron el evento después de un año del diagnóstico. No hubo correlación entre RDW y antecedentes trombóticos al diagnóstico $\chi^2 = 0,089$; ($p = 0,776$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento citorreductor y el evento trombótico durante el tratamiento ($p = 0,989$). Dentro del estudio de correlaciones se determinó que existe solamente correlación entre RDW elevado y neutrófilia ($p = 0,011$). No hubo diferencia en la supervivencia global según el valor de RDW. Supervivencia libre de trombosis según RDW sin alcanzar la mediana con ($p = 0,683$).

Conclusiones: No se encontró correlación entre niveles elevados de RDW y eventos trombóticos al diagnóstico, probablemente en relación al poco tamaño muestral.

Conflictos de interés: Declaro que no tengo ningún conflicto de intereses.

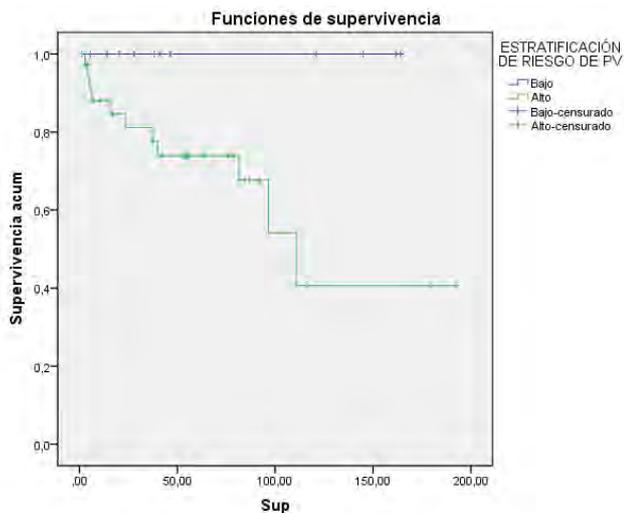


Figura 1.

Resultados: De los 48 pacientes analizados, 24 representan al sexo masculino y 24 al sexo femenino, la mediana de edad fue 74 años, la mediana del hematocrito al diagnóstico fue 54%. 47 de ellos tenían mutación del exón 14 y solo 1 mutación del exón 12. 9 pacientes presentaron esplenomegalia al diagnóstico y solo 2 referían cuadro constitucional. 33 pacientes presentaron FRCV previos al diagnóstico, siendo más frecuente la HTA. 14 pacientes presentaron evento trombótico previo al diagnóstico, 9 de ellos 6 meses antes. El evento trombótico más frecuente fue la cardiopatía isquémica (CI) presente en 7 pacientes, seguida de la enfermedad cerebrovascular (ECV) presente en 4 pacientes, 2 con tromboembolismo pulmonar (TEP) y 1 con trombosis venosa profunda (TVP). Tras el diagnóstico 7 pacientes presentaron un evento trombótico siendo el más frecuente la CI que estaba en 3 de

Terapia Celular

PO-188

OPTIMIZACIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE CAR-T: GENERACIÓN A PARTIR DE DIFERENTES SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS

Inogés Susana¹, López Díaz De Cerio Ascensión¹, Calviño Cristina¹, Rodríguez-Márquez Paula², Martín-Mallo Angel², Ceballos Candela³, Viguria M^a Cruz³, Redondo Margarita³, Palacios-Berraquero María Luisa¹, Rodríguez-Otero Paula¹, Rifón José¹, Alfonso Ana¹, Lasarte Juan José¹, Rodríguez-Madoz Juan Roberto¹, Prósper Felipe¹

¹CUN; ²CIMA; ³CHN

La inmunoterapia con células T modificadas genéticamente para expresar receptores quiméricos de antígeno (células CAR-T) ha supuesto un gran avance en el tratamiento de neoplasias hematológicas. Su producción es un proceso complejo que incluye selección de células, activación, transducción y expansión. No existe un proceso de producción robusto y hay importantes diferencias entre los productos utilizados en distintos ensayos. En la mayoría de los ensayos publicados, las células CAR-T se producen a partir de células T totales, se activan mediante señalización a través de CD3/CD28 y se expanden con IL7/15. Sin embargo, es posible que la población de partida condicione la población obtenida. Por eso, hemos generado CAR-T a partir de distintas poblaciones de células T para evaluar si se obtienen ventajas en las CAR-T generadas. A partir de muestras de sangre periférica de donantes, mediante selección magnética se han aislado diferentes subpoblaciones celulares: CD4, CD8, CD4+CD8 aisladas conjuntamente, células naive (CD45RA+CD62L+), células memoria central (CD45RA-CD62L+), células CD62L- (células efectoras y memoria efectoras), y células deplecionadas de células CD45RA+ (células memoria central y efectora). Se han generado células CAR-T mediante activación con Transact, infección con un lentivirus que codifica un CAR frente a CD19 (19BBzE) y expansión con IL7+IL15. Las CAR-T se han caracterizado fenotípicamente mediante citometría de flujo y funcionalmente mediante el estudio de producción de citoquinas y actividad citotóxica frente a la línea NALM-6. Los resultados muestran que la generación de células CAR-T a partir de CD4+CD8 permite obtener un mayor número de células CAR-T y con mayor capacidad citotóxica que cuando se generan a partir de CD4 o CD8. Aunque es posible generar células CAR-T a partir de células naive y CD62L-, sólo a partir de células memoria central se consigue generar un número de células CAR-T similar al obtenido a partir de CD4+CD8 y con una capacidad funcional semejante, aunque con un procedimiento de producción más complejo y que, por tanto, no mejora el proceso convencional (CD4+CD8). A partir de células deplecionadas de células CD45RA+ es posible generar CAR-T con características funcionales y fenotípicas equivalentes a las generadas a partir de CD4+CD8. Este proceso de producción no añade complejidad al proceso convencional y además permitiría utilizar estas células en el contexto alogénico, una vez confirmado que estas células no son aloreactivas. La generación de CAR-T mediante el sistema convencional es la mejor opción ya que la generación de células CAR-T a partir de distintas subpoblaciones no mejora la generación a partir de células CD4+CD8. Sin embargo, los resultados obtenidos a partir de las células memoria central, nos abren la posibilidad de la utilización de estas células en el contexto alogénico, mediante la generación a partir de células deplecionadas de células CD45RA+.

Financiación: Financiado por Gobierno de Navarra (0011-1411-2019-000072 y Ministerio de Ciencia e Innovación (RTC-2017-6578-1; cofinanciado con Fondos FEDER)

PO-189

EFFECTO PARACRINO DE LAS CITOQUINAS SECRETADAS POR CÉLULAS CAR-T COMO POSIBLE MECANISMO ETIOPATOGÉNICO DE LAS CITOPENIAS ASOCIADAS A ESTOS TRATAMIENTOS

Palacios-Berraquero María Luisa¹, Berastegui Nerea², Burgos Leire³, San Martin-Uriz Patxi², Calleja-Cervantes María², Vilas-Zornoza Amaia², Calviño Cristina⁴, Rodríguez-Márquez Paula², Martín-Mallo Ángel², Rodríguez-Díaz Saray², Inogés Susana⁴, Lopez Díaz de Cerio Ascensión⁴, Hueriga Sofía⁵, Rodríguez-Otero Paula⁵, Alfonso Ana⁵, Rifón Jose Juan⁵,

Lasarte Juan José⁶, Paiva Bruno⁷, San Miguel Jesús F⁵, Rodríguez-Madoz Juan Roberto⁸, Ezponda Teresa⁸, Prósper Felipe⁵

¹Departamento de Hematología y Hemoterapia. Clínica Universidad de Navarra. IdiSNA; ²Programa Hemato-Oncología. CIMA Universidad de Navarra. IdiSNA; ³Unidad de citometría. CIMA Universidad de Navarra. IdiSNA; ⁴Área de Terapia Celular. Clínica Universidad de Navarra. IdiSNA; ⁵Departamento de Hematología y Hemoterapia. Clínica Universidad de Navarra. IdiSNA; ⁶Programa Inmunología e Inmunoterapia. CIMA Universidad de Navarra. IdiSNA; ⁷Unidad de citometría. CIMA Universidad de Navarra. IdiSNA; ⁸Programa Hemato-Oncología. CIMA Universidad de Navarra. IdiSNA. Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC)

Introducción: El tratamiento con células CAR-T se asocia con toxicidad hematológica relevante, cuyo mecanismo subyacente se desconoce. El objetivo de este trabajo es estudiar la etiopatología de las citopenias asociadas al tratamiento con CAR-T frente a BCMA y correlacionar los hallazgos del estudio *ex vivo* con aquellos obtenidos en la cohorte de pacientes tratada en nuestro centro.

Material y métodos: Se obtuvieron células progenitoras hematopoyéticas CD34+ de donante sano que tras 48h de expansión se diferenciaron sobre células OP9 como matriz de soporte, utilizando un medio de diferenciación que contiene una combinación específica de citoquinas (DIF-MEM). Se realizó el proceso de forma simultánea utilizando tres condiciones: 1) DIF-MEM (medio); 2) DIF-MEM con sobrenadantes de CAR-T activados con célula tumoral (sbCAR-T); y 3) DIF-MEM con sobrenadante de linfocitos T del mismo donante expuesto a célula tumoral (sbUTD). Se analizó la diferenciación de las HSCs en cada condición a los 12 y 24 días mediante citometría de flujo, empleando paneles diseñados para caracterizar poblaciones mieloides. Se realizó el experimento por triplicado. En uno de los experimentos se realizó un análisis transcriptómico mediante scRNAseq, empleando la tecnología de 10x Genomics, de la diferenciación a día 24.

Resultados: Se observaron diferencias de expresión de los marcadores de diferenciación eritroide, granulocítica y monocítica a ambos tiempos, siendo estas diferencias más acentuadas a día 24. Se observó que las CD34+ diferenciadas con sbCAR-T presentaban una menor expresión de marcadores asociados a maduración granulocítica, como CD13 y CD11b, respecto a los controles (medio y sbUTD). Asimismo, el grupo sbCAR-T presentaba una población con patrones de expresión más débil de CD10 y CD16. En concordancia con estos datos, el grupo sbUTD presentaba poblaciones con mayor complejidad celular y mayor expresión de CD117 (compatible con neutrófilos en la fase final de maduración). De forma similar, se observaban diferencias en marcadores de estirpe monocítica con mayor adquisición de marcadores como CD14/CD35, CD64/CD300e en el grupo sbUTD respecto al sbCAR-T. Respecto a la diferenciación eritroide, en el grupo sbUTD observamos la presencia de poblaciones CD71+, CD36+ y CD45-, compatible con estadio de eritroblasto maduro, mientras que el grupo sbCAR-T presentó menor expresión de estos marcadores, indicando estadios anteriores dentro de la diferenciación. Finalmente, un análisis preliminar del estudio mediante scRNAseq mostró la presencia de subpoblaciones diferenciales entre los grupos sbUTD y sbCAR-T, con una expresión específica de poblaciones maduras mielo-eritroides en el grupo sbUTD.

Conclusiones: En el estudio realizado se observa un marcado defecto en la diferenciación mieloide de los progenitores hematopoyéticos cuando son diferenciados con sobrenadante de célula CAR-T estimuladas. Esto apuntaría hacia un efecto paracrino de las citoquinas secretadas por las células CAR-T sobre la hematopoyesis normal, ofreciendo las primeras evidencias mecanísticas de este problema de gran relevancia clínica.

PO-190

BOOST DE CD34+ SELECCIONADAS PARA FALLO DEL INJERTO SECUNDARIO TRAS TERAPIA CON CAR-T

Velazquez Kennedy Kyra¹, Martín Moro Fernando¹, China Rodríguez Anabelle¹, Moreno Jiménez Gemma¹, Corona de Lapuerta Magdalena¹, Sánchez Tornero Adrián¹, Herrera Puente Pilar¹, García Gutiérrez Valentín¹, Vallés Carboneras Ana¹, Tenorio Nuñez María Concepción¹, Jiménez Martín Ana¹, Ortiz-Maldonado Valentín², López Jiménez Francisco Javier¹

¹Hospital Ramon y Cajal; ²Hospital Clinic de Barcelona

Introducción: El fallo del injerto secundario es una complicación infrecuente del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH). Se define por la presencia de citopenias bi o trilineales tras el injerto inicial, con una médula hipocelular y quimerismo completo del donante, en ausencia de EICR o recaída. Presentamos el primer caso descrito de fallo de injerto secundario tras terapia con CAR-T. Se trata de un varón de 45 años con LLA pro-B con t(1;19) diagnosticada en 2019. Tras recibir tratamiento según protocolo PETHEMA-LAL-2019, se realizó Alo-TPH haploidentico mieloablativo en mayo 2020 alcanzando remisión completa con EMR positiva. Presenta una recaída morfológica en septiembre 2020. Se realiza leucoaféresis para CAR-T y recibe un ciclo de rescate con inotuzumab ozogamicin alcanzando RC molecular, sin recuperación plaquetaria. Posteriormente, tras quimioterapia de linfodepleción se infunde un total de 1×10^6 CART-T ARI-0001/Kg. El paciente no realiza recuperación hemoperiférica posterior. Tras descartar causas secundarias y el fracaso de agentes estimuladores (G-CSF y AR-TPO), se realiza un boost de CD34+ seleccionadas. A día de hoy no existe evidencia de la seguridad o eficacia del boost de CD34+ tras la terapia con CAR-T, y se desconoce la influencia que pueda tener sobre la persistencia de estas células.

Métodos: Se realizó seguimiento analítico pre y post-boost, y de las células CAR-T mediante citometría de flujo multiparamétrica de 8-colores. El marcaje de las células CAR-T se realizó mediante un conjugado CD19/biotina con posterior adición de anti-biotina:PE. La sensibilidad fue de 10^{-3} - 10^{-4} con una mediana de eventos viables analizados de 280.000/tubo (110.000-650.000).

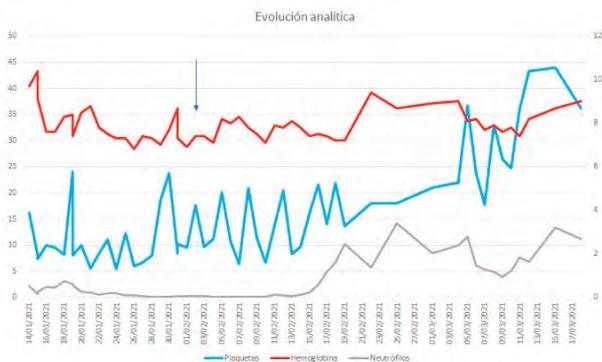


Figura 1. Evolución analítica pre y post-boost de CD34+ seleccionadas. La flecha marca la fecha de infusión del boost de CD34+ seleccionadas.

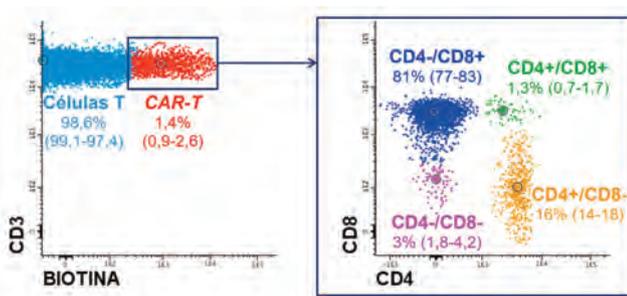


Figura 2. Análisis por citometría de flujo mediante diagramas dot-plot (Infinicyt™) de la distribución de las subpoblaciones CAR-T. Se presenta la mediana de % de cada subpoblación respecto de la población de referencia (izquierda: total de linfocitos T; derecha: CAR-T) en las distintas mediciones del periodo de seguimiento post-boost.

Resultados: En la Figura 1 se muestra la evolución analítica. En la Figura 2 se presenta la distribución por subpoblaciones T dentro de las CAR-T. La inversión del cociente CD4/CD8 se observó también en los linfocitos T no CAR-T. Tras el boost de CD34+ se observó un ascenso

en las células CAR-T en sangre periférica (Figura 3A), con descenso posterior y estabilización a partir del día +14. En la Figura 3B se presenta la distribución de CAR-T naïve, memoria central, memoria efectora y efectora terminal para las subpoblaciones CD4+/CD8- y CD8+/CD4-.

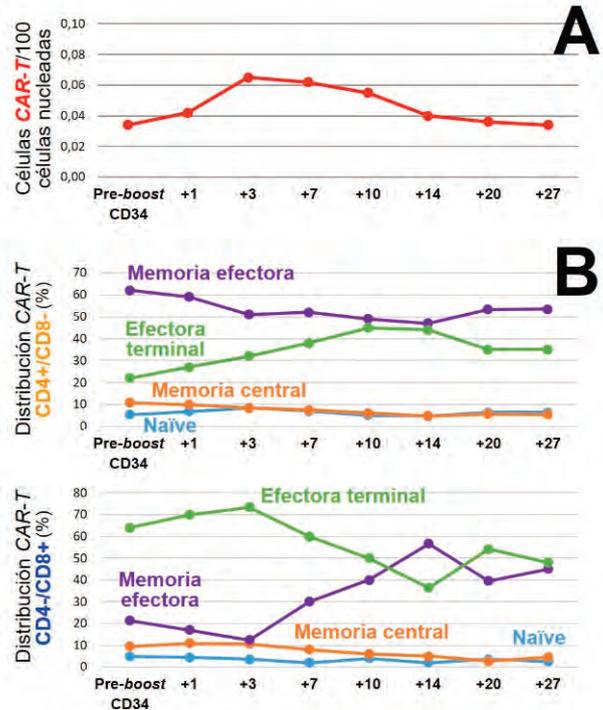


Figura 3. (A) Células CAR-T por cada 100 células nucleadas en sangre periférica en distintas mediciones desde la infusión de CD34. (B) Distribución por subpoblaciones naïve (CD45RA+/CD27+), memoria central (CD45RA-/CD27+), memoria efectora (CD45RA-/CD27-) y efectora terminal (CD45RA+/CD27-) de las células CAR-T CD4+/CD8- y CD8+/CD4- en distintas mediciones desde la infusión de CD34.

Conclusiones: El boost de CD34+ seleccionadas puede ser una opción segura y efectiva para el fallo del injerto secundario tras CAR-T. Aunque la infusión de células CD34+ y posterior recuperación hematopoyética pudo influenciar las distintas subpoblaciones CAR-T, no parece tener un efecto deletéreo sobre la persistencia de la misma. Es mandatorio analizar más casos para determinar la cinética de las células CAR-T en este contexto.

PO-191

SINDROME DE OBSTRUCCION SUNISOIDAL (SOS) EN PACIENTES ADULTOS Y PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA B (LAL-B) RECAÍDA/REFRACTARIA (R/R) TRATADOS CON INOTUZUMAB-OZOGAMICINA Y CÉLULAS CART19 ARI-0001

Ortiz-Maldonado Valentín¹, Alonso-Saladrigues Anna², China Anabelle³, Argoitia Nagore⁴, Cabrero Mónica⁵, Viguria María Cruz⁶, Sampol Antonia⁷, Gine Eva¹, Díaz-Beya Marina¹, Martínez-Roca Alexandra¹, Rodríguez-Lobato Luis Gerardo¹, Español-Rego Marta¹, Benítez-Ribas Daniel¹, Montoro-Lorite Mercedes¹, Fernández Sara¹, Castro Pedro¹, Jordan Iolanda¹, Rovira Montserrat¹, Pascal Mariona⁸, Juan Manel⁶, Esteve Jordi¹, García-Pagan Juan Carlos¹, Rives Susana², Urbano-Ispizua Alvaro¹, Delgado Julio¹

¹Hospital Clínic de Barcelona; ²Hospital Sant Joan de Déu; ³Hospital Universitario Ramón y Cajal; ⁴Hospital Universitario Donostia; ⁵Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL; ⁶Complejo Universitario de Navarra; ⁷Hospital Universitario Son Espases; ⁸Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: El SOS es un evento adverso potencialmente mortal que ocurre principalmente en el contexto del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH), con una incidencia media de

aprox. 14% (2-31%, según tipo de acondicionamiento y otros factores de riesgo). Nuevos agentes inmunoterápicos como el inotuzumab (IO) también pueden aumentar el riesgo de SOS. En el ensayo pivotal para IO, el riesgo de SOS fue del 8,6% en aquellos que recibieron tratamiento estándar más aloTPH y del 24,6% para los que recibieron IO más aloTPH. Sin embargo, hay pocos datos sobre la incidencia de SOS después de otros agentes como la terapia CAR-T.

Métodos: Reportamos la incidencia de SOS observada en pacientes con LAL-B R/R tratados con células CART19 ARI-0001 en dos centros desde julio de 2017 hasta diciembre de 2020, incluidos los pacientes tratados en el ensayo CART19-BE-01 y el programa de uso compasivo. La linfodepleción se realizó con fludarabina (90 mg/m²) y ciclofosfamida (900 mg/m²), seguida de administración de 0,1-5 x 10⁶ células ARI-0001/kg de forma única (primeros 15 pacientes) o fraccionada.

Pacientes con SOS	Sexo	Edad	N° líneas previas	AloTPH previa	Acondicionamiento	Tipo de donante	Tiempo desde AloTPH	IO pre CART	N° ciclos de IO	Tiempo desde IO	Dosis de ARI-0001	Evento competitivo	Día diagnóstico de SOS
1	F	54	4	SI	Midobusulfano (TBF)	DE	1-a, 2-m	SI	1	8-mo	1 x 10 ⁶ /kg	No	-31
2	M	68	6	SI	Intensidad reducida (Flu-Mel)	DNE	6-a, 6-m	SI	4	10-mo	1 x 10 ⁶ /kg	No	+49
3	M	43	4	SI	Midobusulfano (TBF)	HaploID	5-m	SI	1	1-mo	1 x 10 ⁶ /kg	Boost de CD34+ al día +85	+122
4	F	19	4	SI	Midobusulfano (Flu-Bu)	HaploID	2-a, 10-m	No	1		1 x 10 ⁶ /kg	IO al día +161	+171

Figura 1. Características principales de los pacientes con LAL-B R/R que desarrollaron SOS después de recibir células ARI-0001. F, mujer; M, varón; TBF, tiotepa-busulfán-fludarabina; Flu-Mel, fludarabina-melfalán; Flu-Bu, fludarabina-busulfán; DE, donante emparentado compatible; DNE, donante no emparentado compatible; HaploID, donante emparentado haploidéptico; a, años; m, meses; IO, inotuzumab.

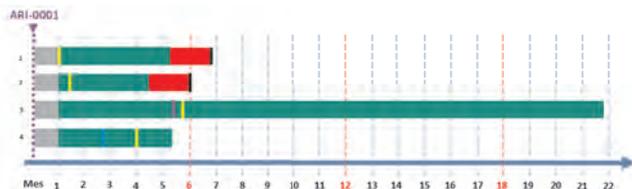


Figura 2. Swimmers plot de los pacientes con LAL-B R/R que desarrollaron SOS después de recibir células ARI-0001. El verde denota "remisión completa" y el rojo denota "recaída". Las barras amarillas denotan "diagnóstico de SOS", las barras negras denotan "muerte", la barra morada denota "tratamiento IO" y la barra azul denota "boost de CD34+".

Resultados: 53 pacientes con LAL-B R/R recibieron células ARI-0001. La mediana de edad en la infusión fue de 30 años (3-68), incluyendo 10 niños (19%). La mediana de líneas previas de tratamiento fue de 4 (2-8), incluyendo blinatumomab 23% (12/53), inotuzumab 53% (28/53) y aloTPH 79% (42/53). Todos los pacientes recibieron linfodepleción antes de recibir una mediana de 1 x 10⁶ ARI-0001 células / kg (0,1-5) y tuvieron un seguimiento mínimo de 100 días al momento del análisis. Detectamos 4 casos (7,5%) de SOS tras la terapia ARI-0001 (Figuras 1 y 2). La incidencia global fue del 7,5% (4/53) y del 18,2% (4/22) entre los pacientes con antecedentes de aloTPH e inotuzumab-ozogamicina (IO) previos. Todos los eventos de SOS ocurrieron en pacientes con antecedentes de tratamiento con aloTPH más IO. Los 2 primeros casos fueron pacientes de 54 y 68 años diagnosticados de SOS en el contexto de aumento de peso, ascitis, trombocitopenia severa, aumento del gradiente transhepático, y finalmente, confirmado por biopsia hepática transyugular en el día +31 y +49 post terapia ARI-0001. Un tercer caso de SOS ocurrió en un varón de 43 años post-alloTPH que, tras la terapia ARI-0001, fue diagnosticado de un fallo secundario del implante por lo que recibió un boost de progenitores (día +85), y poco después fue diagnosticado de SOS (día +122). Los 3 pacientes mejoraron sin uso de defibrotide. Un cuarto caso de SOS ocurrió en una paciente post-alloTPH de 19 años que tras recibir terapia ARI-0001 recibió IO (día +161) y poco después fue diagnosticada de SOS en el día +171, mejorando clínicamente tras el tratamiento con defibrotide.

Conclusiones: La incidencia de SOS en LAL-B R/R tratados con cé-

lulas ARI-0001 fue de hasta el 18.2% en aquellos con antecedentes de aloTPH e IO. Esto nos llevó a incorporar estudios de imagen hepática previos a terapia CART en pacientes con antecedentes de aloTPH/IO. El IO debe evitarse como terapia de rescate y/o puente antes de terapia CART en pacientes con antecedentes de hepatotoxicidad, y reservarse para aquellos con clara quimio-refractariedad.

Conflictos de interés: Este estudio fue financiado por CatSalut, Proyecto ARI y becas cofinanciadas por el Instituto de Salud Carlos III – Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación Sanitaria– y Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) PIC114/122, PI13/676, PIE13/33, PI18/775.

PO-192
NEUROTOXICIDAD ASOCIADA A TERAPIA CAR-T EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE EN RECAÍDA O REFRACTARIO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Puertas Borja¹, Alañá Mónica¹, Pérez López Estefania¹, Martín López Ana África¹, Vizcaya Jesús Alberto¹, Montes Gonzalo María Carmen¹, Gómez Úbeda Sandra¹, Hernández Sánchez Alberto¹, Román Molano Luz Gema¹, Peña Muñoz Felipe¹, Palomino Mendoza Danylo¹, Prieto Laura¹, López Parra Miriam¹, Tamayo Pilar¹, Gutiérrez Gutiérrez Norma¹, Martín García-Sancho Alejandro¹, Sánchez-Guijo Fermín¹, Caballero Barrigón María Dolores¹, Albalá Noelia¹, López Corral Lucía¹

¹Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Introducción: La aprobación del tratamiento CAR-T ha cambiado el paradigma de la 3ª línea del linfoma B difuso de célula grande en recaída o refractario (LBDCG R/R), si bien la activación de la respuesta inmunitaria asociada al tratamiento puede generar complicaciones graves. La fisiopatología, factores de riesgo y manejo del síndrome de neurotoxicidad asociada a las células inmunoelectoras (ICANS), especialmente de las formas cortico-refractarias o corticodependientes, no están completamente establecidos. Analizamos la incidencia, gravedad, factores de riesgo y evolución del ICANS en nuestro centro.

Métodos: Se incluyen todos los pacientes con LBDCG R/R que se sometieron a tratamiento CAR-T con Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) y Tisagenleucel (tisa-cel) en nuestro centro, entre mayo de 2019 y de 2021. A todos se les realizó una exploración neurológica y una RMN basal. Fueron reevaluados por Neurología diariamente desde la infusión hasta el día +10 y recibieron profilaxis antimicrobial con levetiracetam. Las toxicidades se clasificaron de acuerdo con los criterios ASTCT y las respuestas se evaluaron según la clasificación de Lugano de 2014.

Resultados: De los 59 pacientes que recibieron tratamiento CAR-T, 32 fueron LBDCG R/R. Las características basales se describen en la Tabla 1. Los pacientes habían recibido una mediana de 2 (1 - 7) líneas previas y el 62,5% (20/32) cumplían criterios Scholar-1 de linfoma refractario. Presentaron neurotoxicidad 7 pacientes (21,9%), 6 tras axi-cel y uno tras tisa-cel. De ellos, 4 (12,5%) correspondía a grado 1, y 3 (9,38%) a grado 4. Todos los pacientes con neurotoxicidad grave recibieron axi-cel. La mediana de aparición y de duración del ICANS fue de 7 (1 – 17) y 4 (1 – 18) días respectivamente. En la tabla 2 se detalla las características basales y evolución clínica de los pacientes que han presentado neurotoxicidad, incluyendo el momento de aparición del ICANS, duración, grado máximo alcanzado, la clínica y pruebas complementarias realizadas, el tratamiento, las reevaluaciones y el seguimiento hasta la actualidad. Los pacientes con ICANS grado 4 recibieron 1 gramo de metilprednisolona/24 horas y 2 de ellos precisaron anakinra 8mg/kg. Un paciente presentó encefalitis por VHH6 favorecida por el tratamiento inmunosupresor. Como factores predictores de ICANS fueron estadísticamente significativos en nuestra serie: edad ≥70 años, sexo femenino, PCR preinfusión 6 veces el límite superior de la normalidad y CRS precoz (<72 horas). La LDH, el ECOG o el volumen tumoral no se asociaron a esta toxicidad. Tras un seguimiento de 11 (2 - 22) meses, 6 de los 7 pacientes están en respuesta completa y uno ha sido exitus por progresión. Un paciente presenta empeoramiento del nivel cognitivo basal, uno tiene temblor mentoniano leve residual y dos pacientes han desarrollado segundas neoplasias (páncreas y melanoma).

Conclusiones: El ICANS es una complicación potencialmente grave que ocurre en menos del 25% de los pacientes que reciben terapia CAR-T. La mayoría de los pacientes presentan formas leves, siendo el daño reversible incluso en las formas graves. Algunos pacientes requieren por cortico-refractariedad/dependencia tratamientos inmunosupresores adicionales, como el anakinra. Los factores predisponentes no están com-

pletamente aclarados, siendo significativos en nuestra serie la edad avanzada, el sexo mujer, la PCR elevada y el desarrollo de CRS precoz.

Conflictos de interés: No tenemos conflictos de interés para el estudio reportado.

Tabla 1. Características basales de los pacientes sometidos a CAR-T. Linfoma B difuso de célula grande not otherwise specified; b. Eastern Cooperative Oncology Group; c. Revised International Prognostic Group.

Pacientes totales (N=32)	N (%)	Pacientes con ICANS (N=7)	N (%)
Edad (años) mediana (rango)	61 (23-76)	Edad (años) mediana (rango)	74 (46-75)
Edad >= 70 años	7 (17,9)	Edad >= 70 años	5 (71,4)
Sexo, masculino	24 (61,5)	Sexo, masculino	6 (85,7)
Diagnóstico		Diagnóstico	
- LBDCG NOS ^a	24 (75)	- LBDCG NOS	6 (85,7)
- Linfoma de alto grado (doble o triple hit)	6 (18,7)	- Linfoma de alto grado (doble o triple hit)	1 (14,3)
- Linfoma primario mediastínico	2 (6,2)	- Linfoma primario mediastínico	0 (0)
Linfoma folicular previo	6 (18,7)	Linfoma folicular previo	2 (28,6)
ECOG performance status ^b > 1	1 (2,6)	ECOG performance status > 1	1 (14,3)
Estadios III-IV	27 (69,2)	Estadio III-IV	6 (85,7)
Masa Bulky (> 7cm)	11 (28,2)	Masa Bulky (> 7cm)	3 (42,86)
Situación del linfoma previa a CAR-T		Situación del linfoma previa a CAR-T	
- Progresión	30 (76,9)	- Progresión	5 (71,4)
- Enfermedad estable	1 (2,6)	- Enfermedad estable	0 (0)
- Respuesta parcial	6 (15,4)	- Respuesta parcial	1 (14,3)
- Respuesta completa	2 (5,1)	- Respuesta completa	1 (14,3)

Tabla 2. Serie de casos de pacientes con ICANS: características basales, factores de riesgo, clínica, pruebas diagnósticas, tratamiento y seguimiento. Proteína C reactiva; b. Lactato deshidrogenasa; c. Síndrome de liberación de citoquinas; d. Síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunofectoras; e. Linfoma B difuso de célula grande en recaída/refractario; f. Respuesta parcial; g. Respuesta completa; h. Axicabtagene ciloleucel; g. Tisagenleucel; j. Mujer; k. Hombre; l. No aplica. a. Unidad de cuidados intensivos; b. Resonancia magnética nuclear; c. Electroencefalograma; d. Extremidades superiores; e. Rango normal de proteínas y glucosa en líquido cefalorraquídeo: 0-40 y 50-90 mg/dl respectivamente.

HT paciente, edad y sexo	Enfermedad	Lineas previas	Tratamiento previo	Situación preCAR-T	CAR-T	PCR (µg/dl) (0-0,5)	LDH ^b (U/L) (135-225)	Ferritina (ng/ml) (0-400)	CRP precoz (c 72h) y grado máximo ICANS ^c	Grado máximo ICANS ^d	Inicio ICANS (días)	Duración ICANS (días)
1,46,M	LBDCG R/R transformado de Linfoma Folicular	R-CHOP (x6) R-ESHAP (x2)	R-GemDa (x2)	Progresión	Axi-ctl	17,53	687	7503	Si, grado 1	4	+7	13
2,74,M	LBDCG R/R	R-CHOP (x6) R-ESHAP (x3) + TAGE	N/A	Progresión	Axi-ctl	14,9	149	415	Si, grado 1	4	+5	2
3,70,M	LBDCG R/R	R-CHOP (x6) R-ICE (x2)	R-Benda-Pola (x3)	RP ^e	Axi-ctl	0,31	139	885	Si, grado 2	4	+8	1
4,55,M	LBDCG R/R	R-DA-EPOCH (x4)	Dexa	Progresión	Axi-ctl	9,08	1480	1563	Si, grado 1	1	+1	1
5,74,M	LBDCG R/R	R-CHOP (x6) R-GemDa (x6)	R-lena (x1)	Progresión	Tisa-ctl	2,29	552	1106	Si, grado 2	1	+1	8
6,74,M	LBDCG R/R	R-CHOP (x3) + RT R2-GDP (R2-GDTE) + M con lena	R-Benda (x1)	RC	Axi-ctl	0,01	185	319	Si, grado 1	1	+17	4
7,75,M	LBDCG R/R transformado de Linfoma Folicular	R-GemDa (x6) R-lena-dex (x5)	Dexa	Progresión	Axi-ctl	2,8	530	2815	No, grado 1	1	+14	19

HT paciente, edad y sexo	Clínica	Ingreso en UCI ^a (duración en días)	IMMP ^b	EEF ^c	Punción lumbar (biológica) ^d	Corticoides	Análisis	Respuesta al +30	Respuesta al +100	Situación actual
1,46 y M	Insustentación Alzasia global Estatus epiléptico	Si (14)	Edema cerebral	Estatus epiléptico no convulsivo	Proteínas 87,9 mg/dl Glucosa 48,5 mg/dl Leucocitos 23,3/mm ³	Metilprednisolona	Si	RC	RC	RC
2,74, M	Tembor Insustentación Alzasia global	Si (2)	Normal	Encefalopatía leve	Proteínas 64,9 mg/dl Glucosa 87 mg/dl Leucocitos 1/mm ³	Metilprednisolona	Si	RC	N/A	Pendiente reevaluación +100
3,70, M	Insustentación Alzasia global	Si (1)	Normal	Normal	Proteínas 42,1 mg/dl Glucosa 63 mg/dl Leucocitos 1/mm ³	Metilprednisolona	No	RC	RC	Asintomática y muy buen estado general
4,55, M	Digraña Tembólor	No	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	RC	RC	Perisite RC (22 meses post-CAR-T) Empoeramiento del nivel cognitivo basal
5,74, M	Digraña Tembólor	No	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	RP	Progresión	Exitus (al año del CAR-T)
6,74, H	Digraña Tembólor mentoniano y EES ^e	No	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	RC	RC	RC (15 meses post) Melanoma (18 (15 meses post) Tembólor mentoniano leve residual
7,75, M	Digraña Tembólor mentoniano y EES ^e	No	Normal	N/A	N/A	N/A	N/A	RC	RC	RC (15 meses post) Adenocarcinoma de páncreas (6 meses post)

PO-193

ANAKINRA COMO TRATAMIENTO DE RESCATE PARA NEUROTOXICIDAD ASOCIADA A TERAPIA CON LINFOCITOS T CON RECEPTOR ANTIGÉNICO QUIMÉRICO EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN

Jacoboni Gloria¹, Kwon Mi², Martínez Cibrián Nuria³, Puertas Martínez Borja⁴, Hernani Rafael⁵, Ortiz-Maldonado Valentín⁶, Carpio Cecilia¹, Delgado Julio⁶, Perez Ariadna⁵, Reguera Ortega Juan Luis³, Bailén Rebeca², López-Corral Lucía⁴, Barba Pere¹

¹Hospital Universitario Vall d'Hebron; ²Hospital Universitario Gregorio Marañón; ³Hospital Universitario Virgen del Rocío; ⁴Hospital Clínico Universitario de Salamanca; ⁵Hospital Clínico de Valencia; ⁶Hospital Clínic de Barcelona

Introducción: La neurotoxicidad o *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* (ICANS) es una complicación frecuente y grave tras la terapia con linfocitos T con receptor antigénico quimérico (T-CAR). El tratamiento de primera línea se basa en corticoides, pero aquellos pacientes que no responden carecen de opciones terapéuticas consolidadas. Anakinra, un antagonista del receptor de la interleucina 1, ha sido utilizado en este contexto, pero existe escasa evidencia que avale su eficacia y seguridad para estos pacientes. En este estudio, reportamos los resultados de 14 pacientes con linfoma no Hodgkin que recibieron anakinra como rescate para neurotoxicidad refractaria a corticoides.

Métodos: Se analizaron retrospectivamente los pacientes con linfoma no Hodgkin que recibieron anakinra como tratamiento de rescate para neurotoxicidad secundaria a terapia T-CAR en 6 hospitales españoles desde diciembre de 2018 hasta abril de 2021. Los eventos adversos se clasificaron de acuerdo al consenso de la Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular. La evaluación de enfermedad se realizó con PET/TC, siguiendo los criterios de Lugano, a los 1, 3, 6, 12, 18 y 24 meses post-infusión.

Tabla 1. Características pre-tratamiento de los pacientes. T-CAR (linfocitos T con receptor antigénico quimérico), HCT-CI (Hematopoietic cell transplantation - specific comorbidity index), LDH (lactato deshidrogenasa), PCR (proteína C reactiva), LSN (límite superior de la normalidad).

Características pre-tratamiento	N = 14
Edad (años), mediana (rango)	55 (29-76)
Tipo de T-CAR, n (%)	
-axicabtagene ciloleucel	12 (86)
-tisagenlecleucel	1 (7)
-brexucabtagene autoleucel	1 (7)
Histología, n (%)	
-linfoma difuso de células grandes B	10 (72)
-linfoma primario mediastínico	3 (21)
-linfoma de células del manto	1 (7)
Escala Karnofsky, mediana (rango)	85 (50-90)
Escala HCT-CI, mediana (rango)	3 (0-6)
Linfocitos (mm ³), mediana (rango)	540 (120-2300)
Plaquetas (x10 ³ /mm ³), mediana (rango)	110 (29-550)
LDH, N con valor elevado (%)	11 (79)
mediana x LSN (rango)	1.8 (0.8-14.9)
Ferritina, N con valor elevado (%)	11 (79)
mediana x LSN (rango)	2.5 (0.3-52.8)
PCR, N con valor elevado (%)	10 (71)
mediana x LSN (rango)	4.6 (0.1-30)

Resultados: Durante el periodo de estudio, 282 pacientes con linfoma no Hodgkin recibieron linfocitos T-CAR en los 6 centros participantes; de estos, 87 (31%) presentaron neurotoxicidad, siendo grado ≥3 en 35 (12%). Catorce pacientes precisaron anakinra para el manejo

de neurotoxicidad refractaria. Las características pre-tratamiento de los pacientes están recogidas en la Tabla 1. La mediana de edad fue de 55 años, la mayoría tenía un linfoma difuso de células grandes B (72%) y recibieron axicabtagene ciloleucl (86%). En cuanto a los parámetros de laboratorio pre-tratamiento, el 79% tenía valores de LDH y ferritina mayores al límite superior de la normalidad.

Tras la infusión de los linfocitos, los 14 pacientes presentaron síndrome de liberación de citocinas previo a la neurotoxicidad, siendo grado ≥ 3 en el 14% de los casos. Todos ellos presentaron neurotoxicidad grado ≥ 3 . Para el manejo de estos efectos adversos, recibieron una mediana de 2 dosis de tocilizumab (rango 1-3) y 24 días de corticoides (rango 1-51). Anakinra fue iniciado en una mediana de 9 días tras la infusión del T-CAR (rango 6-22), 3 días tras el inicio de corticoides. La dosis mediana de anakinra fue 150 mg diarios (rango 100-600), y la duración del tratamiento de 9 días (rango 1-47). En cuanto a la seguridad, en 2 (14%) casos se reportaron efectos adversos potencialmente relacionados con anakinra, incluyendo una encefalitis por VHH-6 resuelto con foscarnet y un cuadro de hepatotoxicidad que mejoró tras su suspensión. En 7 (50%) casos, además de anakinra los pacientes recibieron siltuximab. El conjunto de efectos adversos está resumido en la tabla 2. Respecto a la eficacia, 10 (71%) pacientes presentaron una respuesta tras recibir anakinra, en una mediana de 3 días (rango 1-7). Los otros 4 pacientes fallecieron por efectos adversos relacionados con el tratamiento T-CAR. En la primera evaluación de enfermedad, 9 (64%) pacientes respondieron al tratamiento con T-CAR, 8 con respuesta completa. Con una mediana de seguimiento post-infusión de 56 días (rango 7-365 días), 8 (57%) pacientes habían fallecido; 6 exitus fueron por efectos adversos (síndrome de activación macrofágica en 2 pacientes, sepsis en 3 pacientes y edema cerebral en 1 paciente) y 2 por progresión del linfoma.

dad, se observó un perfil de seguridad y eficacia aceptable para el manejo de ICANS severo refractario a corticoides.

Conflictos de interés: Los autores no presentan conflictos de interés para este trabajo.

Tabla 2. Perfil de seguridad de los pacientes incluidos. SLC (síndrome de liberación de citocinas), ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)

Características	N = 14
SLC	
-Cualquier grado; n (%)	14 (100)
-Grado ≥ 3 ; n (%)	2 (14)
-Días desde la infusión hasta el inicio; mediana (rango)	1 (0-5)
-Duración, días; mediana (rango)	4 (3-30)
ICANS	
-Cualquier grado; n (%)	14 (100)
-Grado ≥ 3 ; n (%)	14 (100)
-Días desde la infusión hasta el inicio; mediana (rango)	6 (3-8)
-Duración, días; mediana (rango)	16 (1-38)
Tocilizumab	
-Pacientes; n (%)	12 (80)
-Número de dosis, mediana (rango)	2 (1-3)
Corticoides	
-Pacientes; n (%)	14 (100)
-Duración, días; mediana (rango)	24 (1-51)
Anakinra	
-Tiempo desde la infusión hasta el inicio; mediana (rango)	9 (6-22)
-Dosis diaria (mg); mediana (rango)	150 (100-600)
-Dosis acumulada (mg); mediana (rango)	1840 (100-12600)
-Duración, días; mediana (rango)	9 (1-47)

Conclusión: En esta serie de pacientes que recibieron anakinra, según nuestro conocimiento la más extensa reportada hasta la actuali-

Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

PO-194

10 DE AÑOS EN TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN SANGRE PERIFÉRICA (TASPE). EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Mora Argumán Martínez¹, Morales Sanz María Dolores¹, Guillén García Helga¹, Merchán Muñoz Beatriz¹, Nuevo López Irene¹, Pérez Alonso Rocío¹, Gil Pérez Ángela¹, Vázquez Ramo Alejandro¹, De Miguel Llorente Dunia¹, Santos Montero Ana Belén¹, Arbeteta Juanis Jaime¹, Golbano López Nuria¹, Herrero Martín Sonia¹, Subirá Pérez Dolores¹, Díaz Morfa Miguel¹

¹Hospital Universitario de Guadalajara

Introducción: El TASPE se ha consolidado desde hace años como un tratamiento efectivo en hemopatías malignas tanto como consolidación en primera línea como tratamiento de rescate, demostrando ser un procedimiento seguro que mantiene su papel dentro del arsenal terapéutico en hematología a pesar del desarrollo constante de nuevas terapias.

Objetivo: Describir los resultados de movilización, aféresis y TASPE durante 10 años en nuestro centro.

Material y métodos: Se incluyen 214 pacientes en un estudio descriptivo en el que se revisan los resultados del TASPE en cuanto a movilización, aféresis y evolución de los pacientes durante 10 años (octubre 2009 a marzo 2021), valorándose la eficacia y seguridad del mismo.

Tabla 1.

PACIENTES INCLUIDOS EN PROGRAMA TASPE 2009-2021 N=214 pacientes.			
CARACTERÍSTICAS PACIENTES			
Edad	Mujeres	Varones	
Mediana 56 (17-73)	38,32% (82)	61,68% (132)	
Origen			
H. de Guadalajara	Hospital de Cuenca	H. Mancha Centro	H. de Ciudad Real
50% (107)	12,62% (27)	15,89% (34)	21,5% (46)
RECOGIDA CPSP			
Movilizaciones	Aféresis		
N=229	208 pacientes movilizan y se realiza aféresis		
G-CSF 10	60,3% (138)	Mediana aféresis 2 (1-3)	
G-CSF 20	3,9% (9)	Mediana CD34+/kg obtenidas 3,02	
Quimioterapia (QT) + G-CSF	8,3% (19)	Objetivo conseguido	
G-CSF + Plerixafor	25,7% (59)	>2 millones CD34+/kg	
QT + G-CSF + Plerixafor	1,7% (4)	95,8% (205)	
Se consiguen >2 millones de CD34+/kg en 205 pacientes (95,8% de los pacientes incluidos)			
Nº movilizaciones para conseguir el objetivo N=205	1 movilización	93,66% (192)	Mediana 1 movilización (1-3)
	2 movilizaciones	5,85% (12)	
	3 movilizaciones	0,49% (1)	
Diagnósticos			
Hemopatía	Prevalencia	Conseguido >2mill CD34+ / kg	TASPE
MM	42,52 % (91)	97% (88)	92% (84)
Amiloidosis	2,80% (6)	100% (6)	83,33% (5)
LNH B	28,5% (61)	93% (57)	70% (43)
LNH T	9,35% (20)	95% (19)	90% (18)
LNH NK	1,40% (3)	100% (3)	100% (3)
L. de Hodgkin	11,68% (25)	100% (25)	88% (22)
LMA	2,34% (5)	80% (4)	60% (3)
LAL	0,47% (1)	100% (1)	0% (0)
M. Waldenström	0,47% (1)	100% (1)	0% (0)
Otros	0,47% (1)	0% (0)	0% (0)

Resultados: De los 214 pacientes incluidos en el programa TASPE (Tabla 1), 38% eran mujeres y 62% varones, con una mediana de edad de 56 años y procedentes de 4 centros de Castilla la Mancha. Los diagnósticos de indicación de TASPE fueron 10 hemopatías distintas, con una mayor prevalencia de MM (42,52%) y LNH B (28,5%). Se realizaron 229 movilizaciones, principalmente con G-CSF10 (60,3%) y con un aumento en los últimos años de la utilización de G-CSF con Plerixafor (27,7%), consiguiéndose movilizar a 208 pacientes. Se consiguen con una mediana de 2 aféresis más de 2 millones de células CD34+/kg en el 95,8% de los pacientes, precisando el 93,7% una única movilización para conseguir el objetivo. De todos los pacientes incluidos en el programa, se trasplantaron el 83,64% (Tabla 2). No se realizó el TASPE en el 5,6% de los casos por progresión y 4,21% por objetivo de CD34+ no

conseguido. Se completan un total de 189 TASPE, realizándose en 10 pacientes un segundo trasplante. Con una mediana de seguimiento de 36,98 meses, el 69,3% de los pacientes se encuentran vivos y un 59,8% en remisión completa. Un 25,7% han fallecido, con un 2,2% de mortalidad relacionada con el procedimiento. En función del diagnóstico, se observa que la mayor tasa de fallecidos se encuentra entre las LMA trasplantadas (100%). Sin embargo, hay una mayor mortalidad relacionada con el TASPE en pacientes diagnosticados de MM (5%), los más frecuentemente trasplantados en nuestro centro. La mediana de prendimiento de neutrófilos fue 10 días (8-18), y de plaquetas 13 (9-29) respecto a la fecha de infusión, no se produjo en ningún caso fallo del injerto.

Conclusiones: Tras 10 años de experiencia en nuestro centro, concluimos que el TASPE es un procedimiento seguro y eficaz, con una tasa de mortalidad asociada al procedimiento aceptable y resultados extrapolables a los de otros centros trasplantadores.

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

Tabla 2.

PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (2009-2021) N=179 pacientes.					
CARACTERÍSTICAS PACIENTES					
Edad	Mujeres	Varones			
Mediana 56 (20-73)	39,11% (70)	60,89% (109)			
Origen					
H. de Guadalajara	Hospital de Cuenca	H. Mancha Centro	H. de Ciudad Real		
48,72% (89)	12,29% (22)	17,32% (31)	20,67% (37)		
TASPE					
1º TASPE			2º TASPE		
Nº TASPE	179	Nº TASPE	10		
Se realizan un total de 189 TASPE, en el 83,64% (179) de los pacientes incluidos en el programa.					
Pacientes recogidos que no se hace TASPE		9,81% (21)	Progresión 5,58% (10) Recogida para eventual TASPE 6,14% (11)		
No TASPE por objetivo no conseguido		4,21% (9)			
Pendientes de TASPE próximo		2,34% (5)			
Mediana de tiempo aféresis-TASPE (meses)		0,27 (0,27-97)			
Mediana prendimiento de Neutrófilos (>500)		Mediana prendimiento de plaquetas (>20.000)			
10 (8-18)		13 (9-29)			
Se infundió una mediana de 3,04 CD34+/kg (1,8-19,8)					
SEGUIMIENTO PACIENTES TASPE (N=179)					
Mediana de Seguimiento (meses)		36,98 (0,17-137,60)			
Pacientes vivos		Pacientes fallecidos			
69,27% (124)		25,70% (46)			
Estado actual (revaluación)	% sobre total	Causa muerte		% sobre total	
Respuesta/Remisión	59,78% (107)	2º Progresión enfermedad		15,08% (27)	
		Causa no relacionada		7,26% (13)	
Progresión	8,38% (15)	2º a TASPE		2,23% (4)	
Desconocido	1,12% (2)	Desconocido		1,12% (2)	
Se perdió el seguimiento del 5% de los pacientes (9).					
Hemopatía	Prevalencia	Vivos tras TASPE	Pacientes en respuesta	Fallecidos tras TASPE	Mortalidad TASPE
MM	46,93% (84)	69% (58)	59,52% (50)	27% (23)	5% (4)
Amiloidosis	2,79% (5)	80% (4)	80% (4)	20% (1)	0% (0)
LNH B	24,02% (43)	79% (34)	67,44 % (29)	14% (6)	0% (0)
LNH T	10,61% (18)	47,3% (9)	38,89% (7)	50% (9)	0% (0)
LNH NK	1,68% (3)	66,67% (2)	33,33% (1)	33,33% (1)	0% (0)
L. de Hodgkin	12,29% (22)	72,73% (16)	68,18% (15)	13,64% (3)	0% (0)
LMA	1,68% (3)	0% (0)	0% (0)	100% (3)	0% (0)

PO-195

ACONDICIONAMIENTO MELFALÁN 200 EN TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS SIN HIPERHIDRATACIÓN. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Mora Argumán Martínez¹, Vázquez Ramo Alejandro¹, Nuevo López Irene¹, Merchán Muñoz Beatriz¹, Pérez Alonso Rocío¹, Gil Pérez Ángela¹, Guillén García Helga¹, De Miguel Llorente Dunia¹, Golbano López Nuria¹, Arbeteta Juanis Jaime¹, Morales Sanz María Dolores¹, Herrero Martín Sonia¹, Santos Montero Ana Belén¹, Díaz Morfa Miguel¹, Subirá Pérez Dolores¹

¹Hospital Universitario de Guadalajara

Introducción: El acondicionamiento con Melfalán 200mg/m² (MEL200) se utiliza en el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE) en pacientes con mieloma múltiple (MM) y amiloidosis primaria (AL). Como potencial nefrotóxico se

administra con hiperhidratación de 4-6L de suero salino fisiológico (SSF), lo que supone una carga de trabajo importante para enfermería y aumenta el riesgo de sobrecarga hídrica, especialmente en pacientes de edad avanzada y con antecedentes cardiológicos. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que sueroterapias menos intensivas son seguras, y es por ello que desde el año 2019 en nuestro centro se ha utilizado una pauta de 2-3L SSF/24h el día de administración de MEL200. Con el objetivo de valorar la seguridad del protocolo se realiza un estudio descriptivo.

Material y Métodos: Se analizaron 23 pacientes consecutivos con diagnósticos de MM (83%) o AL (17%) sometidos a TASPE acondicionados con MEL200 entre mayo 2019 y febrero 2021 en nuestro centro. La hidratación consistió en SSF 0,9% a 200 ml/h desde las 8 am el día del Melfalán hasta 6 horas después de finalizarlo (1 ampolla de furosemina 20mg IV/12h). El Melfalán se administró entre las 11 y 12 am. Se valoró la aparición de fracaso renal agudo (FRA), signos de sobrecarga hídrica (SH) y mielotoxicidad.

Resultados: De todos los pacientes incluidos, 57% eran varones y 43% mujeres, con una mediana de edad de 60 años. Al diagnóstico, 4 pacientes presentaban insuficiencia renal (IR) (2 MM, 2 AL): 2 (50%) tenían una función renal normal antes del inicio del acondicionamiento y 2 (50%) alterada. Durante el TASPE, 4 pacientes (17%) desarrollaron FRA (100% AKIN1). Todos los pacientes que desarrollaron FRA tenían o antecedente de IR al diagnóstico o Cr >1 al ingreso, y el daño renal fue reversible en el 100% de los casos. El 75% (3/4) tenían antecedente de IR al diagnóstico de su hemopatía y el 75% (3/4) tenía una creatinina (Cr) basal >1 antes del inicio del acondicionamiento. Presentaron una mediana de aumento de Cr de 0,52 con una mediana de Cr máxima el día 0 (Tabla 1). El 83% de los pacientes no presentó FRA al comparar la Cr basal con la máxima durante el TASPE. El 74% de los pacientes tenían factores de riesgo cardiovascular, sin embargo, el 92% no presentaron insuficiencia cardiaca. Todos los pacientes que desarrollaron ICC (8%) presentaron un cuadro leve resuelto con tratamiento diurético. En cuanto al prendimiento plaquetario (mediana +12) y de neutrófilos (+14), no se observó un aumento respecto al habitual en nuestro centro.

Conclusiones: El protocolo de sueroterapia empleado demuestra un adecuado perfil de seguridad, por lo que se propone como alternativa al modelo clásico de hiperhidratación.

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

Tabla 1.

PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO 2019-2020			
N=23 TASPE consecutivos			
100% de los pacientes recibieron sueroterapia 200ml/h.			
Características de los pacientes			
Edad	Mujeres	Varones	
Mediana 60 años (50-71)	43% (10)	57% (13)	
Diagnósticos			
Mieloma Múltiple	83% (19)		
Amiloidosis AL	17% (4)		
Acondicionamiento			
Bortezomib-Melfalán 200	4% (1)	Melfalán 200	96% (22)
Resultados			
Fracaso Renal Agudo		ICC	
Prevalencia 17% (4)		Episodio de Insuficiencia Cardiaca 8% (2)	
100% AKIN 1		Sin FRCV	
100% reversible		Con FRCV	
FRA + IR al diagnóstico	75% (3)	0% (0)	
FRA + Creatinina basal >1 al ingreso	75% (3)		
FRA sin IR al Diag. y Cr <1 al ingreso	0% (0)		
Mediana Creatinina Máxima	0,93	100% (2)	
Mediana día Creatinina Máxima	Día 0		
FRA + MM 50% (2)	FRA + AL 50% (2)	ICC + MM 50% (1)	ICC + AL 50% (1)
Toxicidad			
Mielotoxicidad	Mediana prendimiento de neutrófilos (+500)	Día +14	
	Mediana prendimiento de plaquetas (+20.000)	Día +12	
Otros	Mucositis grado IV	86,96% (20)	
	Hepatotoxicidad	21,74% (5)	

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio y efectos de MEL200 sin hiperhidratación sobre función renal, sobrecarga hídrica y toxicidad del autotrasplante de progenitores hematopoyéticos.

PO-196

VALORACIÓN DEL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE CON AUTOTRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN DOS PERIODOS DE ACTIVIDAD

Andrés Hernández N¹, Andrés Hernández MJ², Gómez-Cornejo Díaz F¹, Carpizo Jiménez N¹, Gómez Lacuey A¹, Cantalapiedra Díez A¹, Campano García A¹, Bonis Izquierdo E¹, Cidoncha Morcillo B¹, Gutiérrez Pérez ON¹, Fernández Fontecha EM¹, Fernández Fernández E¹, Pozas Mañas MA¹, Silvestre Cristobal A¹, Urrutia Rodríguez S¹, González Mena B¹, Peñarrubia Ponce MJ³, García Frade Uria LJ¹

¹Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid; ²Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.; ³Hospital Clínico Universitario, Valladolid

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es la causa más frecuente de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) a nivel mundial y es considerado el tratamiento de elección en pacientes jóvenes (<65-70 años) y con buen estado de salud.

Material y Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo en el que hemos incluido 89 pacientes diagnosticados de MM en el HURH y en el HCU de Valladolid, que recibieron como intensificación, tras inducción, TAPH durante dos periodos temporales diferentes, 2000-2005 y 2010-2015. Para el análisis de supervivencia se utilizó las variables de supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE) de los grupos. Mediante el programa estadístico SPSS-IBM Statistics se procedió a la realización de un análisis de supervivencia.

Resultados: Hemos analizado 89 pacientes, 55 hombres y 34 mujeres con una edad media de 59,43 años (43-73). De los tipos inmunológicos posibles, se observan 51 IgG, 17 IgA, 14 Bence Jones, 1 IgA+IgG y 3 no secretores. 54 casos eran kappa y 30 lambda. Según el estadije Durie-Salmon, 4 estadio I, 22 en estadio II, 37 en estadio III. Del total de la muestra, 38 recibieron TAPH en el periodo de 2000-2005 y 51 de 2010-2015. Con una mediana de seguimiento de 94 meses en el primer grupo y de 73 meses en el segundo. 56 han fallecido y 33 siguen vivos. 32 de 2000-2005 (84,2%) y 24 de 2010-2015 (47,05%). Siendo la causa más frecuente de fallecimiento la progresión o recaída a pesar de tratamientos de rescate. No hay diferencias de supervivencia libre de progresión con una mediana de progresión de 18 meses en el grupo de 2000-2005 frente a 21 meses en el grupo 2010-15 (p-valor = 0,508). En cuanto a la supervivencia global, La media de supervivencia global (SG) del grupo global fue de 97 meses y la mediana de 76 meses. La mediana de SG en el grupo 2000-2005 fue de 66 meses, mientras que en el grupo de 2010-2015 fue de 91 meses de manera significativa (p-valor = 0,007). La SG a 3 años en el primer grupo del 72% frente a un 79% en el grupo más actual y a los 5 años en el primer grupo del 59% frente a un 62% en el más actual.

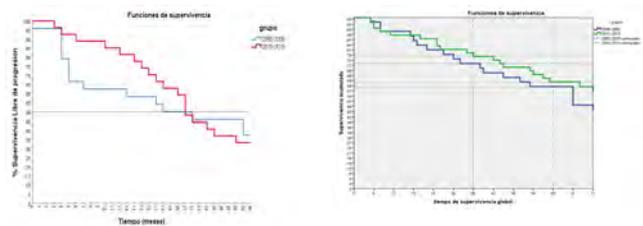


Figura 1.

Conclusiones: Los resultados obtenidos demuestran una clara mejoría de los tratamientos de rescate aplicados (coincidiendo con la aparición de nuevos IMiDs, inhibidores de proteosoma, anticuerpos monoclonales o CART), así como un avance de los tratamientos de soporte que se refleja en un aumento de la supervivencia global de estos pacientes. La diferencia de periodos no parece contemplar, quizás por la escasa diferencia de años, la implicación del uso de nuevos fármacos o tratamientos en los periodos pre (inducción) o posTAPH inmediatos (consolidación/mantenimiento) que se han desarrollado a partir de los últimos años y deberían considerarse en estudios posteriores para valorar si estos avances también se acompañan de un aumento de la supervivencia libre de progresión como cabría esperar en el periodo posTAPH.

Conflictos de interés: No existen conflictos de interés en la presente comunicación.

PO-197

MANEJO TERAPÉUTICO EN PACIENTES (P) CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO (MMND) CANDIDATO A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TAPH): EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Nuevo López I¹, Merchán Muñoz B¹, Mora Argumanez M¹, Gil Pérez A¹, Guillén García H¹, Santos Montero AB¹, Vázquez Ramo A¹, Golbano López N¹, Arbeteta Juanis J¹, Herrero S¹, Morales Sanz MD¹, De Miguel Llorente D¹, Torralba M²

¹Hospital Universitario de Guadalajara. Hematología; ²Hospital Universitario de Guadalajara. Medicina Interna

Introducción: El estándar de tratamiento (tto) en p fit <65 años (a) con MMND, consiste en triplete de inducción, alcanzando ≥MBRP, seguido de acondicionamiento previo a TAPH en 1ª línea (1ªL). Este manejo terapéutico permite mejorar la supervivencia libre de progresión (SLP). En general el acondicionamiento utilizado es Melfalán a altas dosis (MEL200). Ejemplos como Roussel et al (2010) y Aypar et al (2018), proponen usar Bortezomib (Bor) BORMEL200. Objetivos: Analizar eficacia y toxicidad en función del acondicionamiento administrado: BORMEL200 vs MEL200.

Tabla 1. Características basales, toxicidad y resultados del grupo de pacientes BorMEL200 y MEL200. V: Velcade. R o lena: lenalidomida. d: dexametasona. T: talidomida. C: ciclofosfamida. N/A: no aplicable. HR: alto riesgo. RC: respuesta completa. MBRP: muy buena respuesta parcial. RP: respuesta parcial. EP: enfermedad en progresión. Prend: prendimiento. Neu: neutrófilos. Plq: plaquetas. TX: transfusión. HC: Concentrados Hematíes. NPT: nutrición parenteral. Bact: bacteriemia. Sd: síndrome. NRL: neurológica. RIQ: rango intercuartílico.

Acondicionamiento, n (%)	BORMEL200, 48 (66)	MEL200, 24 (33)
Inducción, n (%)	VTd/VRd 19 Vcd 29	VTd/VRd 21 (87,5) VCd 3 (12,5)
Sexo: Mujer/Varón (n)	17/ 31	11/ 13
Edad (Mediana)	63 (RIQ 54-67)	58 (RIQ54-65)
Tipo mieloma		
IgG	25	15
IgA	13	5
IgM	1	0
Bence-Jones	4	1
Cadenas Ligeras	0	1
N/A	5	2
ISS 1/ 2/ 3 (n)	17/ 22/ 9	6/ 11/ 7
Citogenética HR: sí/no (n)	12/ 36	11/ 13
Respuesta preTAPH (n)		
RC	16	7
MBRP	13	13
RP	19	4
Respuesta postTAPH 100 días; n (%)		
EP	4 (8,3)	2 (8,3)
RC	25 (52,1)	12 (50)
MBRP	10 (20,8)	6 (25)
RP	7 (14,6)	3 (12,5)
N/A	2 (4,1)	1 (4,1)
Recaída (n)	23	2
Exitus (n)	16	1
Mediana Estancia Hospitalaria (días)	24 (RIQ 19-29)	19 (RIQ 18-21)
Mediana prend Neu >500µl (días)	10 (RIQ 10-11)	14 (RI 13-14)
Mediana prend plq >20000µl (días)	13 (RIQ 11-14)	12 (RI 11-12)
Mediana TX HC	0 (RI 0-0)	1 (RI 1-1)
Mediana TX plaq	1 (RI 1-2)	0 (RI 0-0)
Mucositis Grados (G); n (%)		
G 1-2	11 (23)	5 (20,8)
G 3-4	35 (72,9)	19 (79,16)
N/A	2 (4,1)	0
Mediana NPT (días)	6 (RIQ 3-9)	7 (RIQ 6-10)
Fiebre		
N/A	0	0
SI	43 (Bact. 81,3%)	24 (Bact. 41,6%)
NO	1	0
Eventos; n (%)		
Sd. Implante	3 (6,2)	1 (4,1)
Afectación NRL	8 (16,6)	2 (8,3)
Disautonomía	0	0
Rash	3 (6,2)	1 (4,1)
Hemorragia mayor	5 (10,4)	2 (8,3)
Hemorragia menor	4 (8,3)	2 (8,3)
Gota	0	2 (8,3)
Trombosis	0	0
Afectación cardiaca	3 (6,2)	3 (12,5)
Hepatotoxicidad	0	4 (16,6)
Afectación renal	0	5 (20,8)

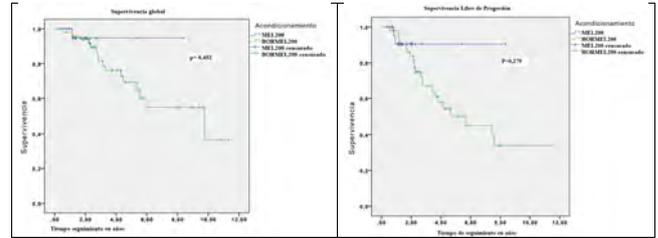


Figura 1. Esquemas de supervivencia según BorMEL200 y MEL200.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo realizado en el Hospital Universitario de Guadalajara, de febrero 2010 hasta marzo 2021. Se recogen MMND candidatos a TAPH en 1ªL con ≥MBRP tras tto con triplete (velcade + inmunomodulador ó alquilante + corticoide). De febrero 2010 hasta julio 2019, los p recibieron acondicionamiento con BORMEL200: Bor sc (1mg/m²) días -6, -3, +1, +4 + MEL200 iv (200 mg/m²) día -2, con G-CSF desde día+7. De julio 2019 hasta la actualidad, MEL200 iv, sin G-CSF. Se utilizó método Kaplan-Meier; estimar supervivencias. Valor significativo: p<0.05.

Resultados: De un total de 76p, se analizan 72, excluimos 4p (tto inducción: 2 Vd y 1PAD y 1p acondicionamiento BUMEL). Características basales de p, resultados y toxicidad en Tabla 1. Con una mediana de seguimiento de hasta 12 años, dentro del grupo BORMEL200, la mediana de SLP y supervivencia global (SG) fue 5,7 años y 9,7 años. En el caso de MEL200 ni la SLP ni SG fueron alcanzadas (Figura 1). En cuanto a toxicidad, la mediana de recuperación de plaquetas >20000 y de neutrófilos >500 fue similar en ambos acondicionamientos, si bien existe una recuperación temprana en esquema BORMEL200 asociada a G-CSF. En cuanto a toxicidades no hematológicas, fueron comparables, con mayor número de eventos cardíacos asociado a esquema MEL200, por uso de hiperhidratación y eventos neurológicos, en esquema BORMEL200 asociado al uso de velcade. Llama la atención el mayor número de bacteriemias que se producen en el esquema BORMEL200 No se incluyen datos del análisis multivariante en relación con SLP ni a SG, por resultados no concluyentes y de poco peso.

Conclusiones: Se observa cinética de prendimiento, duración de hospitalización y eventos varios, muy similares. A pesar de una recuperación más precoz de neutrófilos en el acondicionamiento BORMEL200, se producen más procesos infecciosos desencadenantes de bacteriemia, con las implicaciones clínicas asociadas. Nuevamente sigue siendo necesario incluir más pacientes en ambos brazos y un seguimiento mayor, para poder confirmar datos.

Conflictos de interés: No existen conflictos de interés.

PO-198

VALIDACIÓN DE UN PROTOCOLO DOMICILIARIO DE TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Sáez Pomares Tomás¹, Pérez Martínez Ariadna¹, Carretero Márquez Carlos¹, Algar Rodríguez Ester¹, Hernani Morales Rafael¹, Hernández Boluda Juan Carlos¹, Piñana Sánchez José Luis¹, Calabuig Muñoz María Luisa¹, Santacatalina Roig Enric¹, Solano Vercet Carlos¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital Clínico Universitario de Valencia e Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASP) es un procedimiento estándar en el tratamiento del mieloma múltiple (MM). Con el fin de implantar un modelo de TASP domiciliario en nuestro centro, basado en la experiencia del Hospital Clínic de Barcelona, se ha desarrollado un protocolo terapéutico que intenta reducir las toxicidades habituales y así facilitar el manejo de los pacientes en un entorno extrahospitalario.

Métodos: Para este estudio descriptivo se recogieron datos de 34 pacientes sometidos a TASP en nuestro centro con diagnóstico de MM entre los años 2018 y 2020. Se dividió a la población en dos grupos (TPH esquema domiciliario frente al convencional) que difieren en el uso de profilaxis antiinfecciosa y de síndrome del implante (SI): la cohorte convencional es retrospectiva (años 2018-2019) frente a la de TPH domiciliario que es prospectiva (años 2020-2021). La profilaxis antiinfecciosa

a comparar fue ceftriaxona 1 g iv diaria desde el día +4 y levofloxacin oral desde el +1, fluconazol y aciclovir orales (protocolo domiciliario) frente a la ausencia de profilaxis antibiótica (solo fluconazol y aciclovir orales) en el modelo convencional. En cuanto al SI, se comparó la utilización de G-CSF desde el +7 según el protocolo convencional frente a una pauta corta de prednisona vía oral desde el +5 hasta el +14 y sin la administración de G-CSF. El objetivo primario fue la comparación de la incidencia de mucositis, diarrea, fiebre y SI en los primeros 30 días postrasplante.

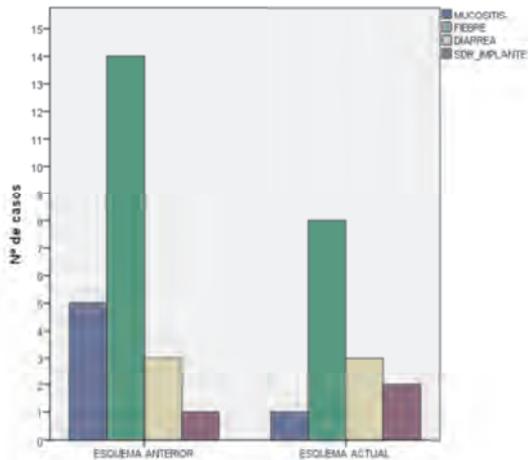


Figura 1.

Tabla 1.

	Grupo convencional (2018-2019)	Grupo domiciliario (2020-2021)
Pacientes, n	17	17
Edad, años*	66 (51-73)	59 (26-72)
Sexo (mujer/hombre)	(9/8)	(6/11)
Situación pre-TASP		
RC/RC estricta	7 (41)	7 (41)
RP/VGRP	10(59)	10 (59)
Karnofsky (%)	90 (80-100)	90 (80-100)
HCT-CI		
0	5 (29,4)	1 (5,9)
1-2	5 (29,4)	3 (17,6)
≥3	7 (41,1)	8 (47)
ND	0 (0)	5 (29,4)
Mucositis, n (%)	5 (29,4)	1 (5,8)
Días TASP-mucositis*	3 (17,6)	3 (17,6)
Diarrea, n (%)	3 (17,6)	3 (17,6)
Días TASP-diarrea*	5 (5-7)	5 (-1-8)
Fiebre, n (%)	14 (82,4)	8 (47)
Clinica	13 (93)	6 (75)
Días TASP-fiebre*	7 (5-14)	10 (5-12)
Síndrome implante, n(%)	1 (5,9)	2 (11,7)
Días TASP-Sdre Implante	6	13 (10-17)

* mediana

Resultados: Ambas cohortes presentaban características similares en cuanto a edad, con una mediana de 66 años (rango 51-73) en el grupo convencional y de 59 años (rango 26-72) en el domiciliario, y en cuanto a sexo, con 9 y 6 mujeres respectivamente. Asimismo, no hubo diferencias en cuanto a situación pretrasplante, con 7 pacientes en respuesta completa/respuesta completa estricta y 10 pacientes en respuesta parcial/muy buena respuesta parcial en cada grupo. En el grupo convencional, 5 pacientes (29.4%) desarrollaron mucositis frente a 1 paciente (5.8%) en el grupo domiciliario, con una mediana de tiempo postrasplante de 3 días en ambos casos. Respecto a la diarrea, se presentó en ambos grupos en 3 pacientes (17.6%), con una mediana de tiempo de 5 días. La fiebre apareció en 14 pacientes (82.4%) frente a 8 pacientes

(47%), respectivamente. La mediana de tiempo hasta aparición de la fiebre fue de 13 (rango 5-14) y 6 (rango 5-12) días en cada uno de los grupos. En cuanto al SI, se presentó en 1 paciente (5.9%) en el grupo retrospectivo frente a 2 pacientes (11.7%) en el grupo prospectivo, con una mediana de aparición de 13 días postrasplante. De los 17 pacientes de la cohorte prospectiva, los 13 primeros (76,4%) se han realizado en régimen hospitalario y 4 (23,6%) han sido ambulatorios.

Conclusiones: La implementación de profilaxis antiinfecciosa y de SI ha supuesto una reducción en la aparición de complicaciones, especialmente la disminución de mucositis y de fiebre con lo que ha posibilitado realizar los primeros TASP domiciliarios con seguridad y una menor toxicidad.

Conflictos de interés: Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

PO-199

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN MODALIDAD MIXTA DOMICILIARIA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE. EXPERIENCIA DE UN ÚNICO CENTRO

Gómez-Centurión Ignacio¹, Encinas Cristina¹, Juárez Salcedo Luis Miguel¹, Oarbeascoa Gillen¹, García Carmen¹, López Fresneña Carmen¹, Martínez Carreño María Josefa¹, Escudero Vilaplana Vicente¹, González Haba Eva¹, Bailén Rebeca¹, Anguita Javier¹, Díez-Martin José Luis¹, Kwon Mi¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH) es parte del tratamiento estándar en pacientes con mieloma múltiple (MM) menores de 70 años y sin comorbilidades significativas. La implementación de programas especializados de hospitalización a domicilio permite realizar este procedimiento de manera ambulatoria, de forma segura y eficaz.

Tabla 1.

Tabla 1. Características generales de los pacientes y trasplantes realizados con seguimiento por la Unidad de Hematología Domiciliaria (UHD)	
Pacientes, n	12
Trasplantes, n	13
Sexo femenino, n (%)	6 (50%)
Edad, mediana (rango)	59 (43-66)
HCT-CI score, mediana (rango)	2 (1-8)
Status previo a TPH	
RP, n (%)	3 (23%)
MBRP, n (%)	7 (54%)
RC, n (%)	3 (23%)
Esquema de movilización	
G-CSF, n (%)	8 (66%)
Cy + G-CSF, n (%)	4 (33%)
Acondicionamiento	
Melfalán 140, n (%)	10 (77%)
Melfalán 200, n (%)	3 (23%)
Células CD34/kg infundidas, mediana (rango)	4,35 (3,23-11,7)
Día de ingreso a UHD post infusión, mediana (rango)	1 (1-5)
Mucositis	
NO, n (%)	6 (46%)
Grado 1 Bearman, n (%)	7 (54%)
Grado 2 Bearman, n (%)	0
Neutropenia febril, n (%)	1 (8%)
Síndrome de prendimiento, n (%)	0 (0%)
Prendimiento de neutrófilos, mediana (rango)	15 (12-18)
Prendimiento de plaquetas, mediana (rango)	14 (11-60)
Transfusión de plaquetas, mediana (rango)	1 (1-15)
Días de ingreso en UHD, mediana (rango)	18 (10-42)
Visitas de enfermería a domicilio, mediana (rango)	12 (7-33)

Métodos: Análisis retrospectivo de los auto-TPH en pacientes con MM en modalidad mixta domiciliaria (ingreso hospitalario y alta precoz), realizados en nuestro centro entre febrero de 2020 y abril de 2021, con estrategias de crioterapia, profilaxis antimicrobiana ampliada y profilaxis del síndrome de prendimiento, con la intención de disminuir la tasa de reingreso hospitalario. Los criterios de inclusión para el segui-

miento por la Unidad de Hematología Domiciliaria (UHD) incluían: ECOG<2, ausencia de comorbilidades significativas, disponibilidad de un cuidador durante 24 horas y distancia desde el domicilio al hospital menor a 30 minutos en coche en horario pico. Los pacientes ingresaron en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea (UTMO) de nuestro centro para recibir el acondicionamiento con Melfalán (140-200 mg/m² en dosis única en el día -2) y a las 48 horas se procedía a la infusión de progenitores hematopoyéticos. En caso de estabilidad clínica, los pacientes recibían el alta a domicilio el día posterior a la infusión, con esquemas de profilaxis antimicrobiana ampliado (incluyendo Levofloxacino, Ceftriaxona, Aciclovir y Fluconazol), profilaxis del síndrome de prendimiento con corticoides y sin utilización de G-CSF de forma rutinaria. (Gutiérrez-García *et al.* Bone Marrow Transplantation. 2018;53(12):1541-7). La frecuencia de las visitas de enfermería a domicilio y de los controles analíticos, se determinó por criterio del hematólogo, en cualquier caso con una frecuencia de al menos una visita cada 72 horas. Debido a la aparición de la COVID-19, se intensificaron las medidas de aislamiento de contacto y se realizaron PCR a los convivientes, previo al alta del paciente. En caso de mucositis severa, neutropenia febril con foco clínico no controlado ó fiebre persistente, claudicación del cuidador o por decisión del hematólogo por otras causas, los pacientes reingresaban a la UTMO, hasta resolución de la causa de reingreso. Se definió prendimiento de neutrófilos al primer día con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) por encima de 500/mm³ estable durante 72 horas y prendimiento de plaquetas a un recuento por encima de 20.000/mm³, con independencia transfusional. En caso de estabilidad clínica, RAN >1.000/mm³ e independencia transfusional, los pacientes recibían el alta de la UHD.

Resultados: Se realizaron 13 auto-TPH en 12 pacientes (1 tándem) con MM en modalidad domiciliaria (Tabla 1). La mediana de visitas de enfermería a domicilio por episodio fue de 12 (rango 7-33) y la mediana de duración del ingreso en la UHD fue de 18 días (rango 10-42). La mediana de prendimiento de neutrófilos fue de 15 días (rango 12-18) y de plaquetas 14 días (rango 11-60). En total, 1 paciente requirió reingreso por neutropenia y fiebre persistente. En ningún caso se diagnosticó síndrome de prendimiento ni mucositis superior al grado 1 en la escala de Bearman. Ningún paciente fue diagnosticado de COVID-19 durante el procedimiento.

Conclusiones: En nuestra serie, la intensificación de las estrategias de prevención de mucositis, neutropenia febril y síndrome de prendimiento, resultaron en una baja tasa de reingresos en pacientes con MM tratados con trasplante autólogo mixto domiciliario, de acuerdo con las experiencias previamente publicadas.

Conflictos de interés: Sin conflictos de interés.

PO-200

IMPACTO DE BRENTUXIMAB SOBRE EL INJERTO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE MÉDULA ÓSEA EN PACIENTES CON LH RECAÍDOS/REFRACTARIOS (R/R), RESCATADOS CON TASPE

Hernández Pérez Prisma Montserrat¹, Farfán Quiroga Giovanna², Larreina Pérez Javier², Alberdi Ballina Jone², Hermosilla Fernandez Ma Mar²

¹Hospital San Pedro, Logroño.; ²Hospital San Pedro.

Introducción: Actualmente el tratamiento de segunda línea para pacientes con LH recaído o refractarios (LH R/R) está basado en esquemas con platino siendo uno de los más frecuentes el ESHAP seguido de consolidación con Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (TAPH). En últimos años la adición de Brentuximab Vedotín (BV) al esquema ESHAP y consolidación con TAPH ha demostrado ser una opción segura y eficiente. A pesar de su buena tolerancia, este fármaco puede presentar mielotoxicidad en forma de neutropenia y trombocitopenia principalmente.

Objetivos: Analizar si la incorporación del BV al ESHAP tradicional repercute en el injerto de progenitores hematopoyéticos.

Material y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo en un total de 15 pacientes, divididos en dos grupos, un primer grupo donde se utilizó BV frente a otro grupo sin el fármaco. Las variables a comparar fueron: edad, diagnóstico, tratamiento de rescate, día de injerto con RAN; >500/μL, RAN >1000/μL, día de injerto de plaquetas; >10.000/μL y >50.000/μL. El primer grupo estaba conformado por 8 pacientes con diagnóstico de LH R/R, que fueron rescatados con el esquema BRES-

HAP + TASPE; tenían una media de edad de 37 años (16-63), con 5 hombres y 3 mujeres. El segundo grupo estaba formado por 7 pacientes con diagnóstico de LNH R/R que fueron rescatados con el esquema ESHAP + TASPE; tenían una media de edad de 56 años (28-69), con 5 hombres y 2 mujeres.

Resultados: Se realizó un análisis comparativo entre los pacientes que recibieron BRESHAP frente a los que recibieron ESHAP, en base a los días de injerto de neutrófilos y plaquetas, con los siguientes resultados. Grupo BRESHAP: Las medias de injerto fueron; neutrófilos >500/μL al día +11 (10-13), neutrófilos >1000/μL al día +11 (10-13), plaquetas >20.000/μL al día +16 (11-26) y plaquetas >50.000/μL al día +20 (13-28). Grupo ESHAP: Las medias de injerto fueron; neutrófilos >500/μL al día +12 (11-14), neutrófilos >1000/μL al día +13 (11-17), plaquetas >20.000/μL al día +17 (11-25) y plaquetas >50.000/μL al día +23 (13-40).

Conclusiones: En nuestra muestra no se observó diferencia estadísticamente significativa en las fechas de injerto entre los pacientes que habían recibido BV y los que no habían recibido BV. Con lo cual la adición de este fármaco a la quimioterapia convencional no afecta de forma negativa a la capacidad clonogénica de progenitores hematopoyéticos y por tanto al injerto de dichos progenitores, si bien cabe mencionar que nuestra muestra es muy pequeña.

Conflictos de interés: Esta publicación no tiene conflictos de interés.

Tabla 1.

Variable	Grupo 1 (BRESHAP)N=8	Grupo 2 (ESHAP)N=7
Edad	37 (16-63)	56 (28-69)
Género	3M / 5H	2M / 5H
RAN >500/μL	+11 (10-13)	+12 (11-14)
RAN >1000/μL	+11 (10-13)	+13 (11-17)
Plaquetas >20.000/μL	+16 (11-26)	+17 (11-25)
Plaquetas >50.000/μL	+20 (13-28)	+23 (13-40)

El estudio estadístico comparativo se realizó con la t Student.

Variables	BRESHAP	ESHAP	p
Media en días injerto RAN >500/μL	11,13	12,00	0,13
Media en días injerto RAN >1000/μL	16,50	17,14	0,81
Media en días injerto Plaquetas >20.000/μL	11,25	13,57	0,15
Media en días injerto Plaquetas >50.000/μL	20,88	23,43	0,57

PO-201

DOBLE TRASPLANTE (PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS Y CARDÍACO) EN PACIENTE CON ESCLEROSIS SISTÉMICA DIFUSA

Ceballos Bolaños C¹, López Gomez M¹, Viguria Alegría MC¹, Zudaire Ripa M¹, Sánchez Iglesias JM¹, Alburquerque Prieto C¹, Múgica Muñagorri I¹, Paniagua Zudaire I¹, Redondo Izal AM¹

¹Complejo Hospitalario de Navarra

Introducción: Presentamos el caso del primer trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autólogo para la esclerosis sistémica en Navarra, seguido de trasplante cardiaco.

Métodos: Mujer de 33 años diagnosticada de esclerosis sistémica (ES) difusa rápidamente progresiva (ScI 70+) en 2019. La paciente presenta afectación multiorgánica, destacando disfunción ventricular iz-

quierda por infiltración cardiaca (Figura 1) y refractariedad a varias líneas de tratamiento: nifedipino, bosentán, infusión de prostaglandinas, metotrexato, ciclofosfamida (CYC), micofenolato mofetilo (MMF) y rituximab. Ante el mal pronóstico de la paciente, marcado por la rápida progresión de la enfermedad (Rodnan 42/51) y la refractariedad farmacológica, se realiza un balance de los riesgos (toxicidad cardíaca por la ciclofosfamida (CYC) administrada en el TPH vs progresión de la esclerosis sin otras opciones terapéuticas), se informa a la paciente y se decide realizar TPH autólogo. La infusión se realiza el 12/05/20 de 6.6 x 10⁶/Kg de CD34+ con una viabilidad 93%, previo a acondicionamiento con CYC 50 mg/Kg 4 días, timoglobulina 2.5 mg/Kg 3 días y MESNA, sin incidencias significativas. En el día +11, presenta injerto de neutrófilos (1200/L) y plaquetas (37000). En el día +13, al alta, se realiza una reevaluación de la enfermedad y se observa mejoría de la afectación cutánea (Rodnan 32/51), de la movilidad y la rigidez articular.

Resultados: Al mes del TPH, ingresa por un episodio de insuficiencia cardiaca con una fracción eyección ventrículo izquierdo (FEVI) del 25%, insuficiencia mitral y tricúspide severa e hipertensión pulmonar (PSAP 62 mmHg). En RMN se objetiva una miocardiopatía restrictivo-infiltrativa rápidamente progresiva en probable relación con la CYC. En octubre de 2020, se realiza trasplante cardíaco, con la posterior mejoría de la FEVI y PSAP. La paciente es dada de alta con tratamiento inmunosupresor con everolimus 1mg/12h, MMF 500mg/12h y prednisona 30mg/24h. Tras ocho meses del TPH, se observa un empeoramiento de la artritis, aparición de úlceras cutáneas y rigidez generalizada. En enero de 2021, presenta una crisis renal esclerodérmica con insuficiencia renal aguda (filtrado glomerular <5 ml/min/1.73 m² y creatinina >8 mg/dL) e hipertensión arterial en probable relación con las dosis de prednisona post trasplante. En la reevaluación al año, la patología reumatológica permanece estable, con mejoría con respecto a la situación previa al TPH. Sin embargo, la paciente se encuentra con terapia inmunosupresora, hemodiálisis y rehabilitación.

Conclusiones: - La ES es una enfermedad autoinmune infrecuente que supone un desafío terapéutico, ya que hay pacientes con afectación rápidamente progresiva y refractariedad a todos los tratamientos convencionales. En estos casos, sobre todo si presentan afectación cutánea severa y/o disfunción multiorgánica, el TPH podría jugar un papel importante en la mejoría de la morbimortalidad. - La afectación cardiaca contraindica el TPH, pero en este caso, planteamos su realización por el mal pronóstico de la paciente sin opción a otras alternativas terapéuticas. - Tras el TPH, empeora la afectación cardíaca probablemente relacionada con la toxicidad por CYC del acondicionamiento. En el estudio multicéntrico EBMT, describen un 6% de mortalidad por eventos cardíacos, y la mitad causados por toxicidad de la CYC. - El trasplante cardiaco está contraindicado en la fase de progresión de la enfermedad, por lo que se debe estudiar la causa de la afectación. Actualmente, no existe experiencia en la bibliografía del manejo de este perfil de paciente que os presentamos: trasplante cardiaco tras un trasplante de progenitores hematopoyéticos en esclerosis sistémica difusa.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

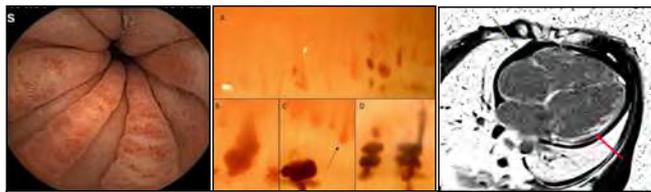


Figura 1. A) Cápsula endoscópica: Ectasias vasculares en antro, "watermelon stomach" B) Capillaroscopia: microhemorragias en "pila de monedas", megacapilares. C) Resonancia magnética cardíaca: Focos hiperintensos blancos biventriculares de fibrosis (flecha roja) y derrame pericárdico (flecha verde).

PO-202

PERFIL DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE MICROORGANISMOS CAUSANTES DE BACTERIEMIA PRECOZ EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO: EXPERIENCIA DE UN CENTRO ENTRE 2016 Y 2020

Rodriguez Gil Ma¹, Gonzalez Sierra Pa¹, Gamez Jimenez Em¹, Lopez Fernandez E¹, Mesa Morales Z¹, Romero Aguilar A¹, Moratalla Lopez L¹, Jurado Chacon M¹

¹H. U. Virgen De Las Nieves

Introducción: Las infecciones bacterianas son una de las principales causas de morbimortalidad en el paciente sometido a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH). El uso extendido de la antibioterapia de amplio espectro y los largos periodos de hospitalización son algunos de los factores de riesgo más importantes para la colonización e infección por microorganismos resistentes, habituales en la práctica clínica en Hematología y de difícil manejo clínico.

Objetivos: Describir los episodios de bacteriemia y establecer el mapa de resistencias de los microorganismos causantes en pacientes aloTPH entre 2016 y 2020.

Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico con datos obtenidos de la historia clínica digital, que incluye a todos los pacientes sometidos a aloTPH en nuestro centro desde el 2016 a 2020, recogiendo los episodios de bacteriemia documentada microbiológicamente entre los días 0 y +100.

Tabla 1. Características de los pacientes sometidos a alo TPH (n=131).

Género	
• Masculino	74 (56,5%)
• Femenino	57 (43,5%)
Edad (mediana), años	50 (15-70)
Hemopatía	
• Leucemia aguda	43 (32,8%)
• Linfoma	47 (35,8%)
• Síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo	34 (25,9%)
• Fallo medular	5 (3,8%)
• Mieloma múltiple	2 (1,5%)
Acondicionamiento TPH	
• Intensidad reducida	53 (40,3%)
• Mieloablatoivo	57 (43,5%)
• No mieloablatoivo	21 (16%)
HLA	
• HLA-idéntico	93 (70,2%)
• HLA-mismatch	27 (20,6%)
• HLA-haploidéntico	11 (8,4%)
Fuente de PH	
• Sangre periférica	127 (96,9%)
• Médula ósea	4 (3,1%)

Resultados: En el periodo de estudio un total de 131 pacientes han recibido un aloTPH en nuestro centro (mediana de seguimiento de 329 días). De estos, 44 pacientes (33,6%) han desarrollado uno o más episodios de bacteriemia en los 100 primeros días. En total, se contabilizan 56 episodios de bacteriemia (mediana en el día +11 y media en el +52). Las principales características de los pacientes se recogen en la Tabla 1 Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron Gram negativos (37, 66%), seguidos de Gram positivos (14, 25%) y anaerobios (5, 9%). Entre las 37 bacteriemias por Gram negativos, el microorganismo más frecuente es E. Coli (22), seguido de Pseudomonas Aeruginosa y Klebsiella spp. (5), Enterobacter Cloacae (3), Acinetobacter Baumannii y Stenotrophomonas Maltophilia (1). 16 de los 37 Gram negativos eran resistentes a quinolonas (43%), con sólo un 11% de BGN productores de BLEE. Hasta 9 microorganismos (24%) mostraron resistencia *in vitro* a Piperacilina/tazobactam, siendo esta cifra menor frente a carbapenémicos (4, 10%). Se objetivaron 2 microorganismos con carbapenemasas

(P. Aeruginosas productoras de IMP-16 y VIM). En cuanto a los Gram positivos, los estafilococos fueron el subgrupo más frecuente (9, 64%: 5 S. Epidermidis, 2 S. Haemolyticus, 1 S. Hominis, 1 MSSA), seguidos de Enterococos (4 E. Faecium) y Estreptococos (1). Tan sólo 2 microorganismos fueron sensibles a meticilina. Un 55% de Estafilococos mostraron fenotipo de resistencia MLsB. Ningún microorganismo mostró resistencia *in vitro* a daptomicina y sólo uno a linezolid (Staph. Epidermidis). Un total de 4 pacientes (3%) fallecieron por la bacteriemia como causa directa, aislándose en todos ellos un bacilo Gram negativo. En 3 de ellos el antibiótico inicial no fue el apropiado dado el perfil de resistencia del microorganismo.

Conclusiones: Las infecciones bacterianas juegan un papel pronóstico a corto y medio plazo en el paciente receptor de aloTPH. Es de vital importancia conocer la incidencia de bacteriemias precoces, así como el perfil de resistencia a antimicrobianos de cada centro, a fin de optimizar el tratamiento precoz y mejorar la supervivencia global de pacientes sometidos a aloTPH.

PO-203

LOS RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO EN LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA DE RIESGO ADVERSO ESTÁN RELACIONADOS CON LA APARICIÓN DE EICH CRÓNICO: UNA SERIE DE PACIENTES

Cerezo-Martin Juan Manuel¹, Martin Sánchez Guillermo¹, Fernández-Luis Sara¹, Sánchez-Escamilla Miriam¹, Ocio Enrique María¹, Fernández Escalada Noemí¹, Montes Gaisán Carmen¹, Batlle Ana¹, Arroyo Jose Luis², Insunza Gaminde Andrés¹, Yañez San Segundo Lucrecia¹, Bermudez Rodriguez Arancha¹, Colorado Araujo Mercedes¹

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; ²Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria

Introducción: La leucemia mieloblástica aguda (LMA) de riesgo citogenético adverso tiene mal pronóstico y el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es hasta el momento, la única terapia curativa, sin embargo, ofrece pobres resultados. El objetivo de nuestro estudio es identificar aquellos factores que se relacionan con una mayor supervivencia global.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	Total (n=32)	FLT3-ITD (n=6)	Alteraciones estructurales (n=18)	Alteraciones moleculares (n=8)
Edad(IQR años)	58 (37-66)	36 (25-66)	54 (37-64)	66 (60-71)
Clasificación ELN 2017				
t(6;9), DEK-NUP214	1 (3,1%)		1 (5,6%)	
inv(3) o t(3;3), GATA2, MECOM	3 (12,5%)		3 (16,7%)	
-5 or del 5(5q); -7, -17/abn(17p)	3 (9,4%)		3 (16,7%)	
Cariotipo complejo/monosómico	11 (34,4%)		11 (61,1%)	
FLT3-ITD sin NPM1	6 (18,8%)	6 (100%)		
RUNX1	4 (12,5%)			4 (50%)
ASLX1	2 (6,3%)			2 (25%)
TP53	2 (6,3%)			2 (25%)
Estatus previo al trasplante				
1ª remisión completa	26 (81,25%)	6 (100%)	12 (66,6%)	8 (100%)
2ª y 3ª	2 (6,25%)			
Refractariedad	4 (12,5%)			
Donante de progenitores				
Emparentado HLA idéntico	2 (6,3%)		1 (5,6%)	1 (12,5%)
Emparentado Haploidéntico	10 (31,3%)	2 (33,3%)	4 (22,2%)	4 (50%)
No emparentado HLA idéntico	14 (43,8%)	4 (66,7%)	7 (38,9%)	3 (37,5%)
No emparentado HLA dispar	6 (18,8%)		6 (33,3%)	
Fuente de progenitores				
Sangre periférica	15 (46,9%)	2 (33,3%)	7 (38,9%)	6 (75%)
Médula ósea	17 (53,1%)	4 (66,7%)	11 (61,1%)	2 (25%)
HCT-CI score				
<3	12 (37,5%)	4 (66,7%)	8 (44,4%)	
≥3	9 (28,1%)	2 (33,3%)	2 (11,1%)	5 (62,5%)
Desconocido	11 (34,4%)		8 (44,4%)	3 (37,5%)
Acondicionamiento				
Mieloablatoivo	22 (68,8%)	6 (100%)	13 (72,2%)	3 (37,5%)
No mieloablatoivo	7 (21,9%)		4 (22,2%)	3 (37,5%)
Secuencial	3 (9,4%)		1 (5,6%)	2 (25%)
Uso de ATG	10 (31,3%)	4 (66,7%)	13 (72,2%)	5 (62,5%)
EMR				
> 0,01	26 (81,3%)	2 (33,3%)	1 (5,6%)	8 (100%)
< 0,01	3 (9,4%)	2 (33,3%)	16 (88,9%)	
Indeterminada	3 (9,4%)	2 (33,3%)	1 (5,6%)	
Profilaxis de EICH				
Cy, TK y MMF	10 (31,3%)	1 (16,7%)	4 (22,2%)	4 (50%)
CsA y MMF/MTX	16 (50,1%)	4 (66,6%)	10 (55,6%)	2 (25%)
FK y MMF/MTX	5 (15,7%)	1 (16,7%)	4 (22,2%)	2 (25%)
Cy post	1 (3,1%)			

Material y Métodos: Realizamos un estudio retrospectivo en 32 pacientes con LMA de riesgo citogenético adverso, definida por los criterios de la European LeukemiaNet (2017) a los que se realizó un primer trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) entre 2006-2020. En todos los pacientes se disponía de cariotipo y estudio de FISH y en 10 pacientes (31,25%) estudio por NGS. Analizamos la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, mediante Kaplan-Meier considerando: mutación de FLT3-ITD, anomalías estructurales cromosómicas y alteraciones moleculares no FLT3-ITD. Realizamos un análisis multivariante en función de la subclasificación de ELN2017, el HCT-CI, la edad, el tipo de donante, el acondicionamiento, el estatus de la enfermedad, la enfermedad mínima residual (EMR) y el desarrollo de EICH crónico.

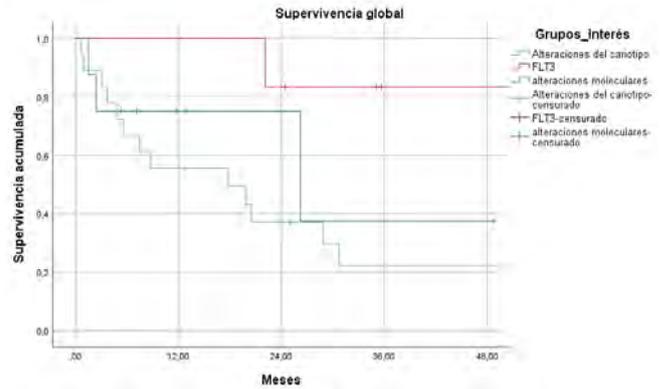


Figura 1. Supervivencia global en función de los grupos citogenéticos analizados.

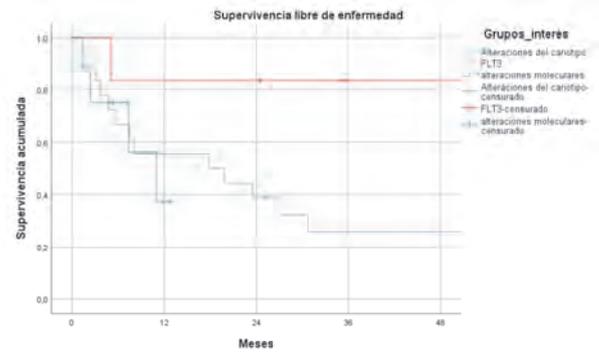


Figura 2. Supervivencia libre de progresión en función de los grupos citogenéticos analizados.

Resultados: La mediana de edad fue 58 (IQR 37-66) años y la mediana de seguimiento fue de 35 (IQR 12-56) meses. De los pacientes, 19 eran mujeres y 24 (75%) presentaban una LMA de novo. En función de la ELN2017 los grupos fueron: 6 mutaciones de FLT3-ITD, 18 alteraciones cromosómicas estructurales y 8 alteraciones moleculares distintas de FLT3-ITD (Tabla 1). El estado de la enfermedad previa al TAPH fue de primera remisión en 26 pacientes y el 81,3% presentaban enfermedad mínima residual (EMR) >0,01. En 20 se realizó TAPH de donante no emparentado (6 con disparidad) y en 12 de donante emparentado (10 haploindéntico). El acondicionamiento fue mieloablatoivo en 22 pacientes. La supervivencia global estimada de toda la serie a 1 y 2 años fue de 68,1% (IC95% 51,9-84,3%) y 37,9% (IC95% 18,3-57,5%) respectivamente y la supervivencia libre de enfermedad de 58,1% (IC95% 40,3-75,9) y 37,2% (IC95% 18,2-56,2). La incidencia acumulada de recaída al primer, segundo y tercer año del alo-TPH fue de 16,5% (IC95% 6-32), 20,4% (IC95% 8-37) y 25,0% (IC95% 10-43) respectivamente. La mortalidad relacionada con el trasplante fue al primer, segundo y tercer año de 25,4% (IC95% 12-42), 33,2% (IC95% 17-50) y 37,8% (IC95% 20-56) respectivamente. La incidencia acumulada (IA) de en-

fermedad de injerto contra receptor (EICH) aguda grado II-IV al día +100 del alo-TPH fue de 43,8% (IC95% 26-60) y de grado III-IV del 9,4% (IC95% 2-22). La incidencia de EICH crónica moderada-grave al primer, segundo y tercer año fue de 22,4% (IC95% 10-38), 22,4% (IC95% 10-38) y 26,5% (IC95% 12-43) respectivamente. La presencia de EICH crónico (p=0,007), el subtipo FLT3 (p=0,029) y el estatus de primera remisión completa (p=0,036) se relacionaron con una mejor supervivencia en el análisis univariante y mostraron una Hazard ratio (HR) de 0,007 (IC95% 0,089-0,734) p=0,011, HR 0,142 (IC95% 0,019-1,084) p=0,06 y HR 0,034 (IC95% 0,114-0,979) p=0,046 en el análisis multivariante. El resto de variables no mostraron relación.

Conclusiones: En el TAPH por LMA de riesgo adverso la aparición de EICH crónica y el estatus de primera remisión completa son los elementos que presentan una mayor relación en la supervivencia a largo plazo.

PO-204

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON MIELOFIBROSIS: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Hinojosa Orantos Cristina¹, Salamanca Cuenca Araceli¹, Kumar Seri Anjana¹, Saldaña Moreno Raquel¹, Ramirez Sánchez M^a José¹

¹Hospital de Jerez

Introducción: La mielofibrosis(MF) es una entidad con heterogeneidad clínica sin tratamiento estándar, siendo el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos(TPH) la única modalidad terapéutica potencialmente curativa, aun en la era del Ruxolitinib. Sin embargo, en la práctica clínica una minoría de pacientes serán candidatos,debido a la edad y a la alta morbi-mortalidad relacionada con el procedimiento. Es fundamental realizar una selección adecuada de los pacientes candidatos, basándonos en índices pronósticos. La indicación actual de TPH en MF: adecuado estado funcional, con riesgo Intermedio-2 o alto riesgo, así como pacientes con riesgo Intermedio-1 con dependencia transfusional, blastos en SP>2%, citogenética adversa o alto riesgo molecular, aunque en este último grupo existe cierta controversia.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo. Se incluyen todos los pacientes con diagnóstico de mielofibrosis en los que se ha realizado TPH en Hospital de Jerez, desde el año 2003 hasta la actualidad.

Resultados: Incluimos un total de 9 pacientes, con mediana de edad de 64 años[45-67]al trasplante, siendo 2 mujeres y 7 varones. La mayoría eran MF primaria, siendo 2 MF secundaria a trombocitemia esencial. Los datos de la enfermedad al diagnóstico se representan en Tabla 1. El IPSS al diagnóstico fue variable,3 pacientes bajo riesgo, uno riesgo Intermedio-1, 3 riesgo Intermedio-2 y uno alto riesgo. Solamente 3 pacientes recibieron Ruxolitinib previo al TPH. La mediana de tiempo desde el diagnóstico al TPH fue de 26 meses[6-62].La valoración pre-TPH, así como el tipo de TPH se muestran en la Tabla 2.Todos los pacientes recibieron acondicionamiento de intensidad reducida, y en todos ellos la fuente de PH fue la sangre periférica. En cuanto al índice de comorbilidad relacionado con TPH (HCT-CI),6 pacientes presentaban bajo riesgo y 3 riesgo intermedio. La profilaxis inmunosupresora utilizada fue 6 pacientes un inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) asociado a fármaco anti-proliferativo (metotrexate o micofenolato), en 2 casos asociado además a timoglobulina anti-timocítica, mientras que en 2 pacientes se utilizó tacrolimus asociado a inhibidor m-TOR (Sirolimus), y en el trasplante haploidéntico ciclofosfamida post-TPH con Tacrolimus. En relación al estado de la MF al trasplante,4 pacientes presentaban enfermedad progresiva,3 enfermedad estable y 2 fase de transformación a leucemia mieloblástica aguda (LMA).Los resultados del TPH se muestran en la Tabla 3.La supervivencia libre de enfermedad(SLE) al año y a los 3 años del TPH fue del 44% y del 33% respectivamente. La supervivencia global (SG) a los 3 años fue del 33%.La mediana de tiempo desde el TPH hasta fallecimiento fue de 9 meses[1-12]. En relación a la causa de mortalidad de los 6 pacientes fallecidos, en uno de ellos se produjo por progresión a LMA post-TPH refractaria a tratamiento y en otro no relacionado con TPH. En los 4 pacientes restantes fue relacionada con el TPH, siendo 1 de ellos por fallo de injerto primario mientras que en los otros 3 la mortalidad fue secundaria a infección por CMV,EICR y finalmente fallo multiorgánico.

Tabla 1. Datos de la enfermedad al diagnóstico y tratamiento pre-TPH.

Pacientes	Enfermedad	Molecular	Citogenética	IPSS dx	Tto MF
1	MF 1º	JAK2-	Normal	Bajo	No tratamiento
2	MF 1º	JAK2-	Normal	Bajo	Hydrea. RDT esplénica. Ruxolitinib
3	MF 1º	JAK2-	Normal	Bajo	Hydrea Ruxolitinib
4	MF 1º	JAK2+	Normal	Int-2	EPO
5	MF 1º	JAK2-	Trisomía cr8 y 14	Alto	Esquema 3+7
6	MF 2º a TE	JAK2+	No metafases	Int-1	EPO Danazol
7	MF 1º	JAK2+	Del7q	Int-2	EPO
8	MF 1º	JAK2+	Normal	Int-2	Hydrea EPO
9	MF 2º a TE	MPL+/ASXL1	Normal	Int-2	Hydrea EPO Ruxolitinib

Tabla 2. Valoración pre-TPH y tipo de TPH alogénico. *EBMT-RS.% Mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) a los 5 años: 37.9% (4 puntos), 42.6% (5 puntos), 49.7% (6-7 puntos).

Pacientes	DIPSS-PLUS pre-TPH	Estado al TPH	Bazo pre-TPH	Requerimientos transfusionales	Tipo TPH	EBMT-RS (%MRT a los 5 años) *
1	Int-2	Enf. progresiva	30 cm	No	DE HLAi	4 puntos
2	Alto	Enf. progresiva	23 cm	Sí	DE HLAi	4 puntos
3	Int-2	Enf. progresiva	30 cm	Sí	DNE 9/10	7 puntos
4	Alto	Enf. Estable	17 cm	Sí	DE HLAi	5 puntos
5	Alto	En transformación (LMA)	13 cm	Sí	DE Haploidéntico	5 puntos
6	Alto	Enf. estable	19 cm	Sí	DE HLAi	6 puntos
7	Alto	En transformación (LMA)	17 cm	No	DE HLAi	5 puntos
8	Alto	Enf. estable	15 cm	Sí	DE HLAi	6 puntos
9	Alto	Enf. progresiva	23 cm	Sí	DNE 10/10	5 puntos

Tabla 3. Resultados del TPH alogénico. RC: Respuesta completa. QC: Quimera completa. RP: Respuesta parcial. EICR: Enfermedad injerto contra receptor. LOE: Lesión ocupante de espacio. *En este paciente se realizó de manera secuencial un segundo trasplante alogénico, falleciendo a los 4 días de la infusión.

Pacientes	Reevaluación día + 100	EICR	Reactivación CMV	Exitus	Causa exitus
1	RC (QC)	Crónico	No	No	No
2	Transformación LMA	No	Sí	Sí	Progresión enfermedad a LMA refractaria
3	Fallo injerto primario*	N	Sí	Sí	Relacionada con procedimiento
4	RC (QC)	Crónico	No	No	No
5	RP	Agudo	Sí	Sí	Relacionada con el procedimiento
6	RC (QC)	Agudo + Crónico	Sí	Sí	Relacionada con el procedimiento
7	RC (QC)	No	No	No	No
8	RP (QC)	Agudo	Sí	Sí	Relacionada con procedimiento
9	RP (QC)	Agudo	No	Sí	LOE cerebral (glioblastoma)

Conclusiones. A pesar de que el TPH es la única alternativa terapéutica potencialmente curativa para la MF, una minoría de pacientes serán candidatos al mismo, principalmente por la alta morbi-mortalidad del procedimiento. Por ello, es fundamental realizar una correcta selección, basándonos en índices pronósticos de MF, con la incorporación

de las alteraciones moleculares como novedad en el terreno pronóstico. Un tema cuestionable es la posibilidad de seleccionar a pacientes en un momento más temprano, con pronóstico menos desfavorable, pues parece que tuvieran mejores resultados, aunque es una cuestión controvertida. Los resultados observados en nuestra serie son parecidos a los publicados en la bibliografía a pesar de tratarse de una serie corta, considerándose el TPH un procedimiento con potencial curativo, pero con elevada mortalidad relacionada con el procedimiento.

PO-205

SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL EN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Pérez Raya M¹, Gallardo Morillo AI¹, Mena Santano AM¹, Cuesta Casas MA¹, Pascual Cascón MJ¹

¹Hospital Regional Universitario Málaga

Introducción: El síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) es una complicación relacionada con el TPH, debida al daño endotelial hepático, con alta morbimortalidad, especialmente en casos severos o muy severos. Varios factores identifican pacientes de alto riesgo: régimen de acondicionamiento, uso previo de gemtuzumab o inotuzumab, hepatopatía, irradiación hepática, sobrecarga férrica y TPH previo. Su diagnóstico se basa en los criterios revisados de la EBMT (2017) y su tratamiento en el empleo de defibrotide.

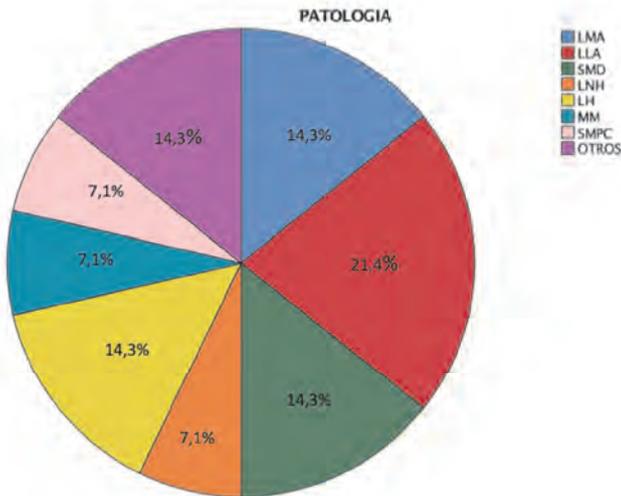


Figura 1. Patología base previa y su frecuencia en porcentaje. LMA: leucemia mieloblástica aguda. LLA: leucemia linfoblástica aguda. SMD: síndrome mielodisplásico. LNH: linfoma no hodgkin. LH: linfoma hodgkin. MM: mieloma múltiple. SMPC: síndrome mieloproliferativo crónico. Otros referido a leucemia de células dendríticas.

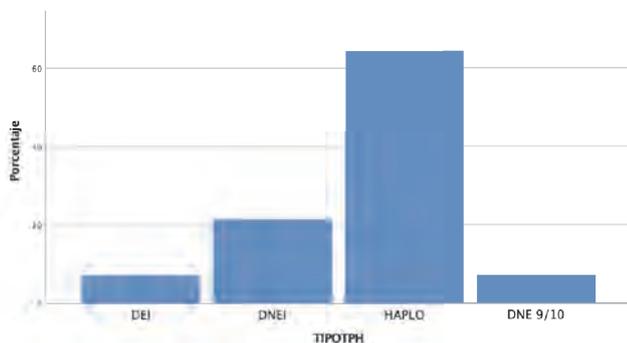


Figura 2. Modalidad de trasplante. DEI: Donante emparentado idéntico. DNEI: donante no emparentado idéntico. HAPLO: haploidéntico. DNE 9/10: donante no emparentado 9/10.

Métodos: Análisis retrospectivo, observacional y unicéntrico que incluye 14 pacientes con desarrollo de SOS tras TPH alogénico en un pe-

riódico de 5 años (2016-2020).

Resultados: La incidencia de SOS fue de 4,28% siendo 1,83% en TPH con régimen mieloablatoivo (MA) y 2,45% de intensidad reducida (IR). Todos los pacientes analizados fueron adultos, con una mediana de edad fue de 42 años (18-61), 64,3% varones y 35,7% mujeres. La patología de base se describe en figura 1. El 50% se encontraban en remisión completa al trasplante, 14,3% en remisión parcial y 35,7% con enfermedad activa o progresión, siendo la 2ª recaída o superior en 28,6%. En 42,9% el SOS se desarrolló en su 2º trasplante. La mayoría recibió un trasplante haploidéntico (64,3%); 7,1% donante emparentado (DE) idéntico; 21,4% DNE idéntico y 7,1% DNE 9/10 (Figura 2). La fuente de progenitores hematopoyéticos empleada fue 50% sangre periférica y 50% médula ósea. Un 42,9% recibió acondicionamiento MA y 57,1% IR, incluyendo busulfan en el 100%. El 85,7% no sufría hepatopatía previa y ninguno recibió irradiación hepática previa ni tratamiento con gemtuzumab, aunque 2 (14,3%) sí recibieron inotuzumab. El 100% realizó profilaxis de SOS con pravastatina y ácido ursodesoxicólico, añadiendo defibrotide en un único caso. La profilaxis de enfermedad injerto contra receptor se realizó en 100% con ciclofosfamida postrasplante e inhibidores de calcineurina, añadiendo en 57,1% micofenolato de mofetilo. El diagnóstico se realizó en base a los criterios de EBMT en el 71,4%, el resto se basó en los criterios de Baltimore. Un 21,4% presentó un grado de severidad leve o moderado, 42,9% severo y 35,7% muy severo. El 100% de los pacientes recibió tratamiento con defibrotide (25mg/kg/día) con una media de 13,5 días (1-45). Destacar un 50% de complicaciones hemorrágicas, sin observarse otra toxicidad. En el 57,1% se resolvió y 28,6% sobrevivieron, si bien la mortalidad se relacionó con SOS en 28,6%, debiéndose el resto a otros procesos concomitantes como EICR o causa infecciosa.

Conclusiones: La incidencia de SOS en nuestra serie es inferior respecto a la literatura actual (10-15% TPH tras régimen MA y <5% en IR). El control y ajuste de los factores predisponentes son claves para evitar su desarrollo. A pesar de recibir una profilaxis inmunosupresora similar, la mayor incidencia en haploidéntico frente a otros, plantea estudios en este subgrupo, con objeto de identificar otros factores de riesgo. Su detección y tratamiento precoz con defibrotide ha mostrado mejoría pronóstica, planteando su uso en profilaxis en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, la alta tasa de eventos hemorrágicos puede ser una limitación para su correcta administración.

Conflictos de interés: No.

PO-206

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA RELACIONADA CON EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Miranda Pinzón Nayibe¹, Ruiz Vegas Anaís², Roldán Galván Elisa¹, Fox Laura¹, Sánchez-Ruiz Carla¹, Salamero García Olga¹, Orti Pascual Guillem¹, Bosch Albareda Francesc¹, Valcárcel Ferreiras David¹

¹Hospital Vall d'Hebrón; ²Hospital Arnau de Vilanova de Lleida

Introducción: La microangiopatía trombótica (MAT) es una complicación poco frecuente que condiciona una elevada mortalidad tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). Se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal que puede progresar a fallo multiorgánico. Sin embargo, la heterogeneidad de su presentación complica su manejo estandarizado.

El objetivo de este estudio es describir los casos de MAT que se han producido en nuestro centro en los últimos 10 años.

Métodos y resultados: Se realizó un estudio retrospectivo observacional unicéntrico, desde noviembre de 2011 a enero de 2021, periodo durante el cual se realizaron 328 alo-TPH. Se documentaron 12 casos de MAT con una mediana de 14 días (1-477) tras el Alo-TPH. La incidencia acumulada a los 33 días post-trasplante fue del 50%. El 70% de los casos había sido trasplantado por síndrome linfoproliferativo, el Disease Risk Index (DRI) fue alto o muy alto en 8 de los pacientes. Al momento del alo-TPH, 10 de los pacientes estaba en remisión completa y 1 en remisión parcial, con una mediana de 4 (1-5) líneas de tratamiento. La creatinina basal media fue 0.74 mg/dL (0.62-1.48). En el 90% de los trasplantes la fuente fue sangre periférica. Tres pacientes recibieron acondicionamiento mieloablatoivo. El 60% de los acondicionamientos incluían Busulfán (6.4mg/kg) y el 80% Fludarabina (150 mg/m²). El 60% recibió profilaxis para enfermedad de injerto contra huésped con tacrólimus y rapamicina. Todos los casos tenían un HLA 10/10, el 50% no

relacionados. El 60% presentaba incompatibilidad ABO, aunque sólo el 20% mayor. El número de criterios diagnósticos que cumplían los pacientes fue diferente según el sistema de diagnóstico empleado (CTN2005, IWG2007, overall TMA, JODELE) (Tabla 1) y varió de paciente a paciente. En global, al momento de sospecha de MAT, 10 pacientes cumplían al menos un criterio diagnóstico en todas las escalas y 9 al inicio del tratamiento dirigido. Sólo se realizó diagnóstico de confirmación mediante biopsia renal en 3 casos. Como factores desencadenantes al momento de sospecha de MAT, 5 pacientes presentaban de forma concomitante EICR agudo (3 grado I-II y 2 grado III-IV), 1 caso presentó reactivación de CMV, 2 casos enfermedad por Virus Herpes Humano 6, 2 casos BK virus (sin cistitis hemorrágica), 2 casos enfermedad por Adenovirus, 3 casos virus Epstein-Barr (que requirió tratamiento) y 1 caso infección fúngica invasiva. Hubo un único síndrome de obstrucción sinusoidal hepática. A todos los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor (IS) oral se les suspendió en el momento de sospecha, a lo que sólo respondió 1 de 10 pacientes (2 pacientes no llevaban IS). Como tratamiento dirigido, 5 pacientes recibieron ecilizumab (4 con adecuada respuesta), 4 plasmaféresis (3 con adecuada respuesta) y 3 no recibieron ningún tratamiento específico. El tiempo transcurrido entre la suspensión del IS y el inicio del tratamiento específico fue de 4,5 días. Al mes de inicio de tratamiento dirigido, un 42% había respondido (disminución creatinina >50%). Fueron exitus el 58% de los pacientes.

Conclusión: La baja incidencia de MAT entraña una dificultad en su diagnóstico incrementada por la heterogeneidad en la presentación clínica y la ausencia de pruebas específicas no invasivas para confirmarla. El mal pronóstico asociado a esta complicación exige un alto índice de sospecha precoz. Sería necesaria una colaboración multicéntrica para profundizar en la epidemiología de la enfermedad, factores desencadenantes y mejorar el tratamiento de la misma.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Tabla 1. Criterios para Microangiopatía Trombótica en el momento de sospecha.

	CNT 2005	IWG 2007	OVERALL TMA	JODELE
Paciente 1	1	2	2	2
Paciente 2	3	2	5	3
Paciente 3	2	2	3	3
Paciente 4	2	2	4	4
Paciente 5	2	4	4	5
Paciente 6	2	2	4	3
Paciente 7	1	1	1	2
Paciente 8	2	3	3	2
Paciente 9	3	2	4	3
Paciente 10	3	2	4	3
Paciente 11	3	2	3	2
Paciente 12	3	1	2	4

PO-207

CARDIOTOXICIDAD EN EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS: EXISTEN DIFERENCIAS ENTRE EL AUTÓLOGO Y EL ALOGÉNICO?

Borrero Borrego Asuncion, Fernandez De Sanmamés Miguel, Torres Ochando Melissa Karina, Gonzalez Pinedo Leslie, Lopez Rodriguez Juan Francisco, Cabezas De La Cruz Marcos, Morales Curbelo Alejandro, De La Nuez Haridian, Fernandez-Caldas Paula, Acosta Fleitas Cynthia, Guerra Luisa, Perera Alvarez Maria Del Mar

Hospital Universitario De Gran Canaria Doctor Negrin (Hugcdn)

Introducción: El tratamiento de las neoplasias hematológicas precisa el uso de fármacos potencialmente cardiotoxicos durante el tratamiento de la enfermedad inicial, en las posibles recaídas y en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autólogo y alogénico. Estos tratamientos triplican el riesgo de eventos cardiovasculares a medio y largo plazo, limitando la supervivencia que ofrecen estas terapias. El desarrollo de protocolos de prevención permite la detección y el tratamiento precoz de la cardiotoxicidad, mejorando los resultados clínicos y reduciendo costes.

Material y Métodos: Se realizó una evaluación cardiológica de una cohorte longitudinal de todos los pacientes sometidos a TPH en nuestro hospital, entre enero de 2018 y enero 2021. Se recogieron datos epidemiológicos, clínicos y ecocardiográficos según la práctica habitual.

Tabla 1. Características de los pacientes que recibieron TPH.

	TPH Alogénico N = 96 (53,9%)	TPH autólogo N = 82 (46,1%)	P valor
Datos demográficos			
Varón	52 (54,2%)	49 (59,8%)	0,453
Mujer	44 (45,8%)	33 (40,2%)	
Comorbilidades			
Hipertensión arterial	26 (27,1%)	29 (35,4%)	0,233
Diabetes mellitus	13 (13,5%)	7 (8,5%)	0,292
Dislipemia	15 (15,6%)	11 (13,4%)	0,677
Fibrilación auricular	6 (6,3%)	0	0,021
Neoplasia previa	13 (13,5%)	12 (14,6%)	0,834
Datos ecocardiográficos			
FEVI previa	62,8 ± 6,5	64,3 ± 6,3	0,348
FEVI post	65,2 ± 7,8	65,9 ± 8,1	0,399
Caída de la FEVI > o = 10% respecto al basal	8 (10,7%)	4 (6,3%)	0,355
Pronóstico			
IC previa TMO	8 (8,3%)	3 (3,7%)	0,197
IC post TMO	12 (12,5%)	9 (11%)	0,753
Exitus	39 (40,6%)	15 (18,3%)	0,001

Fármacos cardiotoxicos e IC según tipo TMO

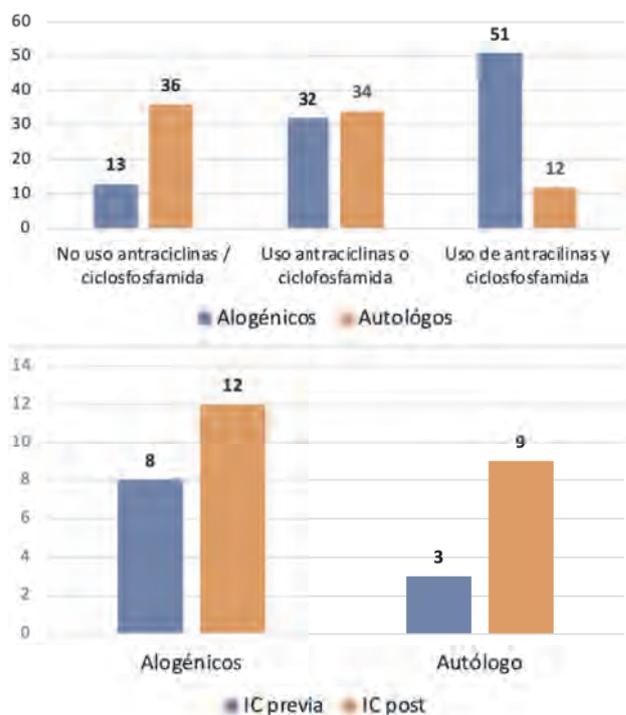


Figura 1. Presencia de IC en pacientes con TPH alogénicos vs autólogos.

Resultados: 178 pacientes recibieron un TPH, el 53,9% (96) fueron alógenicos (Alo-TPH) mientras que el 46,1% (82) autólogos (TASPE). La profilaxis estándar de la enfermedad de injerto contra receptor (EICR) en los Alo-TPH fue Ciclofosfamida a Altas Dosis los días +3/+4 seguida de anticalcineurínico y Micofenolato mofetil a partir del día +5. No hubo diferencias en cuanto a la distribución por sexos, pero sí en la edad media (49,7 ± 14,8 vs 56 ± 11,4; p 0,005) (Tabla 1).

Se observó una mayor prevalencia de arritmia tipo fibrilación auricular (FA) en el TPH alogénico (6,3% vs 0%, p 0,021), no existiendo diferencias en cuanto a otras comorbilidades. El uso de antraciclinas fue mayor en el alogénico respecto al autólogo (67,4% vs 50%, p 0,019), al igual que el uso de ciclofosfamida (71,9% vs 20,7%, p <0,001) dado el uso de este fármaco en la profilaxis del EICR. No se encontraron diferencias a nivel ecocardiográfico durante el seguimiento. A pesar de ello, cabe destacar que en los Alo-TPH se observó una mayor prevalencia en la reducción de la función ventricular (>10 puntos) respecto a los TASPE, sin significación estadística (8 vs 4; p 0,355). Encontramos un aumento en la prevalencia de insuficiencia cardíaca (IC) en los pacientes que iban a ser sometidos a un TPH alogénicos (8,3%) frente a aquellos que iban a recibir un TPH autólogo (3,7%) p 0,197

en probable relación con la intensidad de los tratamientos previos. Esta diferencia se reduce, y casi se iguala, durante el postrasplante (12,5% vs 11%; p 0,753) (Figura 1). Solo dos pacientes sometidos a trasplante alogénico, fallecieron por causa cardiológica.

Conclusiones: Las complicaciones cardiovasculares derivadas de los tratamientos asociados al TPH son un problema clínico creciente y grave. La reversibilidad del daño miocárdico es mayor cuando la detección se realiza en fases precoces. A pesar de las diferencias en los protocolos de quimioterapia entre ambos grupo de TPH no hemos observado diferencias en el seguimiento en nuestra serie. Estudios con mayor tamaño muestral serían necesarios para valorar el impacto cardiovascular de estos tratamientos. Es imprescindible crear equipos multidisciplinares y protocolos para optimizar los resultados en salud de los supervivientes al trasplante.

PO-208

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN RECEPTORES DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (ALO-TPH)

Puchol Crespo Ana¹, Mayor Bastida Carlota¹, Díaz López Sofía¹, Figuera Álvarez Ángela¹, Aguado Bueno Beatriz¹

¹Hospital La Princesa

Introducción: Las complicaciones neurológicas (CNs) en receptores de Alo-TPH, varían ampliamente tanto en incidencia, que va del 3% al 44%, como en gravedad, asociando una elevada morbimortalidad. Son muy heterogéneas y difíciles de clasificar, agrupando diferentes entidades sobre las que hay escasa información. Aportamos la experiencia de nuestro centro.

Métodos: Analizamos retrospectivamente 407 pacientes receptores de Alo-TPH entre Enero de 2014 y Diciembre de 2020. Se analiza la enfermedad de base, características del trasplante, presencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) en el momento de la complicación, tipo de complicación neurológica y desenlace. Se excluyen las cefaleas.

Resultados: Características basales de pacientes, enfermedad y trasplante en Tabla 1. Un total de 51 CNs (Tabla 2) fueron documentadas en 47 pacientes (12%) [4 de ellos sufrieron 2 CNs]. De ellas, 29 (57%) ocurrieron en receptores de trasplante de donante no emparentado, 10 (20%) en haploidentico y 12 (23%) en hermano HLA idéntico. Las CNs afectando sistema nervioso central (SNC) (92%; n=47) fueron más frecuentes que en sistema nervioso periférico (SNP) (8%; n=4). La mediana de tiempo de aparición de la CN desde el trasplante fue de 91 días (entre día 7 pre-trasplante hasta 2315 post-trasplante); con una mediana de 59 días en el caso de SNC y una de 118 días en el caso de SNP. La mayoría (n=33; 65%) aparecieron en los primeros 6 meses post-trasplante.

Tabla 1. Características basales.

SEXO	Mujeres (n=25; 49%) Varones (n=26; 51%)
EDAD	Mediana: 53 años (21 - 64)
PATOLOGÍA DE BASE	LAM (n=23; 45%) LAL (n=4; 8%) Sd. Linfoproliferativos (n=6; 12%) MM (n=4; 8%) LMC (n=1; 2%) AA (n=1; 2%) Otros (n=2; 4%)
SITUACIÓN ENFERMEDAD	RC (n=28; 55%) NO RC (n=23; 45%)
TPH PREVIO	SI (n=16; 31%) - Autólogo (n=9; 18%) - Alogénico (n=7; 14%) NO (n=34; 67%)
TIPO TPH ACTUAL	DNE (n=29; 57%) Hermano HLA id (n=12; 23%) Haploidentico (n=10; 20%)
TIPO ACONDICIONAMIENTO	Mieloablativo (n=40; 78%) RIC (n=9; 18%) No mieloablativo (n=2; 4%)
PROFILAXIS EICH	CsA + Mtx (n=36; 71%) CsA + MMF + Cy post (n=10; 20%) CsA (n=3; 6%)
EICH activa	SI (n=17; 33%) - Agudo (n=11; 21%) - Crónico (n=6; 12%) NO (n=34; 67%)

Tabla 2. Complicaciones neurológicas

Etiología	n (%)
Farmacológico	14 (27%)
- Ciclosporina (n=6; 43%); de ellas, 2 fueron MATs	
- Quimioterápicos (n=4; 29%)	
- Metoclopramida (n=2; 14%)	
- Corticoides (n=1; 7%)	
- Opioides (n=1; 7%)	
Cerebrovascular	14 (27%)
- Hemorrágico (n=13; 93%)	
- Isquémico (n=1; 7%)	
Infeccioso	5 (10%)
- VHH6 (n=3; 60%)	
- Toxoplasma (n=1; 20%)	
- No filiado (n=1; 20%)	
Recaída hematológica	5 (10%)
Metabólico	4 (8%)
- Encefalopatía hepática (n=2; 50%)	
- Alteraciones hidroelectrolíticas/vitaminicas (n=2; 50%)	
Inmuno-mediado	2 (4%)
- EICH (n=1; 50%)	
- Neuropatía (n=1; 50%)	
Otros	7 (14%)

Las causas más frecuentes de CN fueron toxicidad farmacológica y accidentes cerebrovasculares (ACVs), ambos con 14 casos (27%). Las CNs farmacológicas fueron más frecuentemente (n=6; 43%) causadas por ciclosporina, seguido de (n=4; 29%) fármacos quimioterápicos. Los ACVs fueron en su mayoría hemorrágicos (n=13; 93%), siendo únicamente 1 (7%) isquémico. El 10% (n=5) de CNs fueron infecciosas, 3 (60%) por VHH6, 1 (20%) por Toxoplasma y 1 (20%) no filiado. En 5 casos (10%) la CN fue por recaída de la enfermedad de base. Las causas metabólicas supusieron el 8% (n=4), el 50% (n=2) por encefalopatía hepática y el 50% (n=2) por alteraciones hidroelectrolíticas. Hubo 2 (4%) CNs inmuno-mediadas, 1 (50%) EICH neurológico y 1 (50%) neuropatía. Finalmente hubo un 14% (n=7) de CNs de origen no filiado/multifactorial. El 33% de los pacientes (n=17) tenían EICH en tratamiento activo en el momento de la CN. En el 78% de los casos (n=40) la CN no llevó a desenlace fatal del paciente, mientras que en el 22% (n=11) fue la causa de exitus. En el grupo de CNs de SNC la tasa de mortalidad asociada fue del 23% (11/47). En ninguno de los pacientes con CNs de SNP fue la causa de exitus.

Conclusiones: Las CNs suponen una importante y compleja complicación tras Alo-TPH. Las CNs que afectan al SNC son más frecuentes y suponen una elevada mortalidad, pudiendo aparecer en un rango amplio de tiempo peri-trasplante. Las causas más frecuentes incluyen farmacológicas, hemorrágicas, infecciosas, metabólicas y relacionadas con recaída de la enfermedad de base. Un conocimiento mayor de la presentación clínica, momento de aparición y factores de riesgo puede ayudar a implementar estrategias de prevención y al reconocimiento e intervención precoces.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

PO-209

TRATAMIENTO CON IMATINIB DE LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA RECEPTOR CRÓNICA REFRACTARIA A CORTICOSTEROIDES: EXPERIENCIA DEL GRUPO ESPAÑOL DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO Y TERAPIA CELULAR (GETH)

Para Salinas Ingrid Magnolia¹, Bermudez Rodriguez Aranzazu², Lopez Corral Lucia³, Lopez Godino Oriana⁴, Móles-Poveda Paula⁵, Martin Guillermo², Costilla Barriga Lissette⁶, Ferra Coll Christelle⁷, Marquez Malaver Francisco⁸, Orti Guillermo⁹, Zudaire Ripa Maria Teresa¹⁰, Rifon Jose¹¹, Martinez Muñoz Carmen¹²

¹Hospital San Jorge; ²Hospital Universitario Marques De Valdecilla; ³Hospital Universitario De Salamanca; ⁴Hospital General Morales Meseguer; ⁵Hospital Universitario La Fe; ⁶Hospital De Barbasro; ⁷Hospital Germans Trias I Pujol; ⁸Hospital Virgen Del Rocío; ⁹Hospital Vall D Hebron; ¹⁰Hospital De Navarra; ¹¹Clinica Universitaria Navarra; ¹²Hospital Clinic De Barcelona, Institut D'investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer

El tratamiento estándar de primera línea para la Enfermedad de Injerto contra Receptor Crónica (EICrC) son los corticosteroides que en algunos casos pueden asociarse a inhibidores de la calcineurina. No obstante, solo el 50% de los pacientes responden a dicho tratamiento. En

los casos refractarios o cortico-dependientes no existe un tratamiento estándar, y las respuestas con los fármacos de segunda línea oscilan entre el 40% y 60%.

Pacientes y métodos: Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico del GETH, que incluye a todos los pacientes mayores de 18 años sometidos a Trasplante Alogénico Hematopoyético (TAH) entre enero de 2000 y diciembre de 2015 tratados con imatinib como terapia de rescate de EICRc refractaria/resistente a corticosteroides. *Objetivos:* analizar la tasa de respuesta y toxicidad relacionada con imatinib en pacientes con EICRc, comparar la supervivencia global entre los pacientes con y sin respuesta al tratamiento con imatinib.

Resultados: Se analizaron datos de 66 pacientes con EICRc tratados con imatinib (dosis de inicio: 100 mg en el 70%; dosis máxima: 100-200 mg en el 74%). La duración media del tratamiento fue de 10 (0,3-103) meses. Los pacientes habían recibido una media de 3(1-6) fármacos previos al inicio de imatinib. La mayoría presentaban afectación multiorgánica (≥2 órganos, 83%): piel (85%, siendo la mayoría esclerótica 75%), mucosa oral (55%), ocular (42%), y pulmonar (33%). Todos los pacientes recibieron tratamiento concomitante a Imatinib (78% se había iniciado previo a imatinib y se mantuvo). La tasa de respuesta global fue 41% (21 parciales y 3 respuestas completas). El órgano con mejor respuesta fue la piel (46%), seguido del tracto gastrointestinal (43%), hígado (41%), mucosa oral (36%), ojos (29%) y pulmones (18%). Imatinib permitió la suspensión de corticoides en 17 de 38 pacientes. Veinticinco (38%) pacientes presentaron efectos adversos, incluyendo toxicidad extra hematológica (n = 24, 36%) y hematológica (n = 6, 9%). No se reportaron casos de toxicidad grado 4 o 5. Las principales causas de suspensión del imatinib fueron: fallo terapéutico (52%) y toxicidad (9%). Tras un seguimiento de 41 meses, la supervivencia global (SG) a 3 años fue del 81%, sin objetivarse diferencias entre pacientes respondedores y no respondedores. La única variable asociada estadísticamente con mejor SG ≤ 40 años. Este es el estudio de práctica clínica real con mayor casuística nacional e internacional publicado hasta la fecha que demuestra que imatinib tiene una moderada eficacia en pacientes previamente multi tratados con EICRc cutáneo; sin embargo, la actividad frente al EICRc pulmonar es muy limitada.

Tabla 1. Características generales del grupo de estudio.

	n=66
Características demográficas	
-Sexo, mujer/hombre	31 (47%) / 35 (53%)
-Mediana de edad, años (rango)	46.6(24.9-72.37)
Enfermedad hematológica	
-Leucemia aguda	34 (52%)
-SMD	9 (14%)
-Neoplasias linfoproliferativas (LNH, LH, LLC, MM)	18 (27.3%)
-Neoplasias mieloproliferativas crónicas/LMC	3 (5%) / 2 (3%)
Tipo de donante	
-Familiar	43 (68%)
-No Familiar	23 (32%)
Régimen de acondicionamiento	
-Intensidad reducida	34 (52%)
-Mieloablatoivo	32 (49%)
Afectación de órganos por EICRc[‡]	
-Piel	56 (85%)
-Mucosa oral	36 (55%)
-Ocular	34 (51%)
-Hígado	14 (21%)
-Tracto gastrointestinal	13 (20%)
-Pulmón	22 (33%)
-Otros (Musculosquelético/esófago, vagina)	7 (11%)
Número de líneas de tratamiento antes del inicio de imatinib	
-1 línea	10 (15%)
-2 líneas	20 (30%)
-3 líneas	17 (26%)
-≥4 líneas	18 (27%)
Tratamientos concomitantes a imatinib[‡]	
-Corticoides sistémicos	38 (65.5%)
-Inhibidores de calcineurina	28 (42%)
-Micofofenolato	8 (12%)
-Sirolimus	12 (18%)
-Fotoaféresis extracorpórea	2 (3%)
-Metotrexato	2 (3%)
Duración del tratamiento con imatinib	
-<6 meses	19 (28%)
-Entre 6 y 12 meses	18 (27%)
->12 meses	29 (44%)

[‡] Estas categorías no son mutuamente excluyentes.
 SMD: síndrome mielodisplásico; LNH: linfoma no Hodgkin; LH: Linfoma de Hodgkin; LLC: leucemia linfocítica crónica; MM: mieloma múltiple; LMC: leucemia mieloide crónica; EICRc: enfermedad de injerto contra receptor crónica.

Tabla 2. Tipo y grado de eventos adversos relacionados con imatinib.

Toxicidad [‡]	Total n	Grado 1 n	Grado 2 n	Grado 3 n
Hematológicos:				
- Neutropenia	2	1	1	0
- Trombocitopenia	4	1	2	1
- Anemia	4	3	1	1
No hematológicos:				
- Neumonía	1	0	1	0
- Infección	3	0	3	0
- Edemas	9	4	4	1
- Gastrointestinales	5	2	3	0
- Hepaticos	1	0	1	0
- Neurologicos	3	1	2	0
- Náuseas/vómitos	1	1	0	0
- Otros*	9	5	2	2

[‡] Estas categorías no se excluyen mutuamente

*Otros incluye: calambres (n=4), derrame pericárdico moderado (n=1), pancreatitis (n=1), hipofosfatemia (n=1), tos (n=1), carcinoma cutáneo (n=1), eritema cutáneo (n=1).

PO-210

EFICACIA Y SEGURIDAD DE RUXOLITINIB EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR CRÓNICA REFRACTARIA. EXPERIENCIA EN 48 PACIENTES CONSECUTIVOS

Redondo Velao Sara¹, Esquirol Sanfeliu Albert¹, Novelli Canales Silvana¹, Caballero González Ana Carolina¹, Garrido Díaz Ana¹, López Pardo Jordi¹, Moreno Atanasio Carol¹, Saavedra Gerosa Silvana Daniela¹, Granell Gorrochategui Miquel¹, Briones Meijide Javier¹, Sierra Gil Jordi², García-Cadenas Irene¹, Martino Bofarull Rodrigo¹

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ²Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona

Introducción: La enfermedad injerto contra receptor (EICRc) afecta a un 35-75% de los receptores de un trasplante alogénico, siendo la principal causa de morbi-mortalidad tardía. Hasta la fecha, no existe un consenso sobre el tratamiento de los casos resistentes a esteroides (EICRc-CR). Recientemente el ensayo clínico REACH 3, mostró respuestas globales que podrían llegar a duplicar la de los tratamientos clásicos y un perfil de toxicidad aceptable con ruxolitinib.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de una institución con protocolización asistencial, y acreditación JACIE, que analiza la eficacia y seguridad del uso de ruxolitinib en EICRc-CR, en los últimos 5 años (abril 2016-marzo 2021).

Resultados: Se trataron 48 pacientes, las características se resumen en Tabla 1. El 98% presentaban EICRc moderada-grave, afectación > 1 órgano 90% (43), más de 2 líneas de tratamiento (sin contar los CE) 56% (27), y EICRc grado II-IV previa 71% (34) (Tabla 2). La indicación de ruxolitinib fue: corticoresistencia 59% (28), corticodependencia 35% (17) y efectos secundarios a éstos 6% (3). Treinta y seis pacientes obtuvieron respuesta (75%), siendo 15% (7) respuestas completas. Cinco de los 12 pacientes (42%) con afectación pulmonar alcanzaron una respuesta parcial. El 67% (32) pudo reducir ≥30% la dosis de esteroides y 21% (10) discontinuarlos. El 64% (31) presentó toxicidad atribuida al ruxolitinib, siendo leve-moderada en un 44% (21) y grave en el 20% (10). La más frecuente fue la anemia 33% (16), seguida de trombopenia 17% (8), infecciones 12% (6), transaminitis 10% (5) y trombosis (3 TEP y 2 TVP) 10% (5). Un 41% (21) suspendieron el tratamiento, debido a no respuesta 19% (9), toxicidad 17% (8), recidiva 2% (1) y muerte 6% (3); un 29% precisaron reducción de dosis. Con una mediana de seguimiento de 20 meses desde el inicio del fármaco (1,5-60 meses), la mortalidad relacionada con el TPH (TRM) fue del 17%, en la mayor parte de casos debida a infecciones (7/8) en el seno de EICRc. Un paciente falleció por recidiva de su enfermedad de base. La supervivencia global a 2 años fue mayor en los respondedores [93,3% (IC95%: 75-99) vs 49% (IC95%: 69-56) en los no respondedores (p=0,012)].

Conclusiones: El uso de Ruxolitinib en vida real en pacientes con

EICRc-CR moderado-severo presenta una tasa elevada de respuestas globales, facilitando el descenso de esteroides en un gran número de pacientes. Su perfil de toxicidad es aceptable en estos pacientes, destacando un 10% de eventos trombóticos en nuestra serie. Se necesitan más estudios y un mayor seguimiento para confirmar estos datos, así como identificar la dosis y duración ideal del tratamiento.

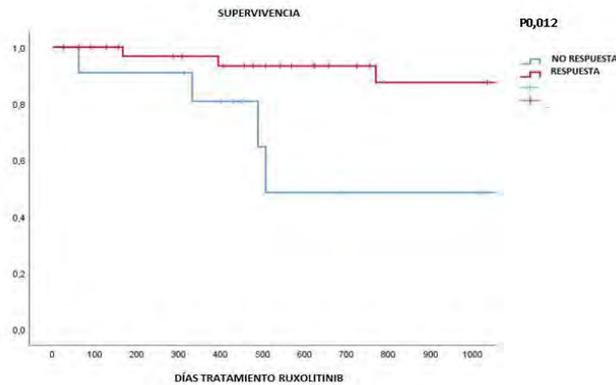


Figura 1. Supervivencia Global En Función De La Respuesta A Ruxolitinib

Tabla 1. Características De Los Pacientes, N=48. LAM (leucemia aguda mieloide); LAL (leucemia aguda linfóide); SMD (síndrome mielodisplásico); Fase al TPH avanzada (pacientes con LAM, LAL, linfoma de células B grandes o mieloma múltiple $\geq 2^\circ$ remisión completa, enfermedad de Hodgkin en $\geq 3^\circ$ remisión y pacientes en respuesta parcial o enfermedad estable al TPH); SP (sangre periférica); DE (donante emparentado), DNEid (donante no emparentado idéntico), DNEmm (donante no emparentado mismatch); Inh Calcineurina-MTX (inhibidores de la calcineurina-metotrexato); CyPT (ciclofosfamida postrasplante); EICRa (Enfermedad injerto contra receptor aguda).

Edad, mediana (rango)	49 (18-72)
Sexo varón, n (%)	30 (63%)
Enfermedad, n (%)	LAM (35%) 17
	LAL (19%) 9
	SMD (21%) 10
	Otros 12 (25%)
Fase al TPH avanzada, n (%)	27 (56%)
Fuente SP, n (%)	46 (96%)
HCT-CI >3, n (%)	11 (23%)
EBMT >4, n (%)	16 (33%)
Donante, n (%)	DE (56%) 27
	DNEid (40%) 19
	DNEmm (4%) 2
CMV +/-	9 (19%)
Mujer a varón, n (%)	13 (27%)
Incompatibilidad mayor ABO, n (%)	8 (17%)
CD34/kg E6, mediana (rango)	5,99 (1,60-9,87)
CD3/kg E8, mediana (rango)	2,08 (0,87-5,46)
Acondicionamiento, n (%)	MAC (33%) 16
	RIC (67%) 32
Profilaxis EICR, n (%)	Siro-Tacro (40%) 19
	Inh calcineurina-Mtx (36%) 17
	CyPT (13%) 6
	Otros (11%) 5
EICRa previo, n (%)	Si (71%) 34
	EICRa grado II-IV (46%) 22
	EICRa Corticorefractario (13%) 6

Tabla 2. Características Del Eicrc, N=48 EICRc (enfermedad injerto contra receptor crónica); CE (corticosteroides)

EICRc NIH, n (%)	Leve	1 (2%)
	Moderado	29 (60%)
	Grave	18 (38%)
Órganos afectados EICRc, n (%)	>1 órgano	43 (90%)
	Piel	35 (73%)
	Pulmón	12 (25%)
	Ojos	30 (62%)
	Hígado	9 (19%)
	Tracto GI	10 (21%)
	Boca	24 (50%)
	Locomotor	8 (17%)
Causa inicio Ruxolitinib, n (%)	Corticoesistencia	28 (59%)
	Corticodependencia	17 (35%)
	Efectos 2º CE	3 (6%)
Líneas previas a Ruxolitinib (sin contar CE)	1	21 (44%)
	2	15 (31%)
	3 a 5	12 (25%)
Días hasta inicio Ruxo, mediana (rango)	1097 (155-6697)	
Días de exposición previa a CE, mediana (rango)	687 (16-6435)	
Reducción CE tras inicio Ruxolitinib, n (%)	Reducción 30%	32 (67%)
	Reducción 50%	24 (50%)
	Stop CE	10 (21%)
	No reducción	12 (25%)
Respuesta a Ruxolitinib, n (%)	RP	29 (60%)
	RC	7 (15%)
	NO	11 (23%)
Toxicidad, cualquier grado Ruxolitinib, n (%)	No	17 (36%)
	Si	31 (64%)
Reactivación CMV	Si	9 (19%)

PO-211

EXPERIENCIA DE DOS CENTROS EN EL TRATAMIENTO DE RUXOLITINIB PARA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA RECEPTOR AGUDA Y CRÓNICA REFRACTARIA A GLUCOCORTICOIDES

Cañamero Eloi¹, Morgades Mireia¹, Parody Rocío², Jiménez María Josefa¹, Kara Meriem², Torrent Anna¹, Espasa Andrea¹, Comes Martina¹, De la Fuente Cristina¹, Quintela David¹, Huguet Maria¹, Jurado Rebeca¹, De Jaureguizar Alejandro¹, Canelo Marta¹, Sureda Anna², Ribera Josep Maria¹, Ferrà Christelle¹

¹Institut Català d'Oncologia. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras. Hospital Germans Trias i Pujol. Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona; ²Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran i Reynals, Hospitalet de Llobregat

Introducción y Objetivos: La enfermedad de injerto contra receptor aguda (EICRa) y crónica (EICRc) es una de las complicaciones con mayor morbimortalidad después de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (AloTPH). La falta de respuesta a glucocorticoides empeora drásticamente el pronóstico. Ensayos clínicos recientes han demostrado que ruxolitinib es una opción eficaz y segura para el tratamiento de estos pacientes. El principal objetivo de este estudio fue analizar nuestra experiencia en vida real con el uso de ruxolitinib para el tratamiento de la EICRa y EICRc refractaria a glucocorticoides.

Tabla 1. Características de los pacientes en el momento del aloTPH.

		Serie total (n= 22)
Género, n (%)	Mujeres	8 (36%)
	Varones	14 (64%)
Edad (años) mediana (extremos)	53,5 (20 - 64)	
Diagnóstico, n (%)	Leucemia aguda	12 (54%)
	LNH	4 (18%)
	SMD	3 (14%)
	Mielofibrosis	2 (9%)
	LLC	1 (5%)
Donante, n (%)	Emparentado	9 (41%)
	No emparentado 10/10	7 (32%)
	Emparentado 9/10	3 (13,5%)
	Haploidéntico	3 (13,5%)
Fuente de progenitores, n (%)	Sangre periférica 22 (100%)	

AloTPH: Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; LNH: Linfoma no Hodgkin; SMD: Síndrome mielodisplásico; LLC: Leucemia linfática crónica

Tabla 2 y 3. Características de la EICR y tratamiento con ruxolitinib.

EICRa		Serie total (n=14)	EICRc		Serie total (n=8)
Severidad EICRa, n (%)	Grado I	2 (14%)	Severidad global EICRc, n (%)	Moderada	1 (12%)
	Grado II	9 (67%)		Severa	7 (88%)
	Grado IV	4 (29%)		Piel	5 (62%)
Afectación órganos con estado >2, n (%)	Piel	8	Afectación órganos con score >2, n (%)	Boca	1 (12%)
	Hgado	7		Gastrointestinal	2 (25%)
	Gastrointestinal	12		Hgado	3 (37%)
Nº líneas previas al ruxolitinib, n (%)	1 (glucocorticoides)	6 (43%)	Nº líneas previas al ruxolitinib, n (%)	Pulmones	2 (25%)
	>2	8 (57%)		Aparato locomotor	3 (37%)
Dosis inicial ruxolitinib, n (%)	5 mg c12h	14 (100%)	Dosis inicial ruxolitinib, n (%)	1 (glucocorticoides)	3 (37%)
	10 mg c12h	4 (29%)		>2	5 (62%)
Dosis máxima ruxolitinib, n (%)	5 mg c12h	10 (71%)	Dosis máxima ruxolitinib, n (%)	5 mg c12h	5 (62%)
	10 mg c12h	4 (29%)		10 mg c12h	1 (12%)
			Otras dosis 2 (25%)		
			Otras dosis 2 (25%)		

EICRa: Enfermedad injerto contra receptor aguda

EICRc: Enfermedad injerto contra receptor crónica

Método: Se llevó a cabo un estudio retrospectivo en pacientes con EICR refractario a glucocorticoides tratados con ruxolitinib, en dos centros de una única institución. Se recogieron características clinicobiológicas de los pacientes, la respuesta a ruxolitinib y datos de supervivencia. Para la gradación y evaluación de la respuesta de la EICR se utilizaron los criterios del *Working Group for GvHD Diagnosis and Staging* del *National Institute of Health of USA* de 2014.

Resultados: Se incluyeron un total de 22 pacientes, de estos 14 (63%) recibieron ruxolitinib para el tratamiento de EICRa y 8 (37%) para EICRc. Las características de los pacientes en el momento del aloTPH están descritas en la tabla 1. La gradación de la EICR y la descripción del tratamiento con ruxolitinib están descritas en las tablas 2 y 3.

EICRa: La mediana de tiempo de aparición de la EICRa tras el AloTPH fue de 32 [10;73] días y entre la aparición del EICRa y el inicio de ruxolitinib fue de 35 [7;63] días.

Se obtuvo respuesta en 7 (50%) pacientes, con respuesta parcial (RP) en 4 (29%) y respuesta completa (RC) en 3 (21%). La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 14 [10;27] días. En 11 pacientes (79%) se pudieron reducir la dosis de glucocorticoides. En 7 pacientes (50%) se observó reactivación de citomegalovirus.

EICRc: La mediana de tiempo entre el AloTPH y el inicio del ruxolitinib fue de 16,3 [4,2-50,5] meses. Seis (75%) pacientes habían presentado previamente EICRa.

Cuatro pacientes (50%) obtuvieron RP y 1 (12%) RC. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 28 [26;71] días. En 6 pacientes (75%) se pudo disminuir la dosis de glucocorticoides. En la mitad, 4 pacientes, se evidenció reactivación de citomegalovirus. Los pacientes con EICRa refractario a glucocorticoides y tratados con ruxolitinib presentaron una probabilidad de supervivencia global (SG) al año tras el AloTPH del 28% (IC 95%: 2% - 54%). Los pacientes con EICRc refractarios a glucocorticoides presentaron una SG al año del 73% (IC 95%: 40% - 100%) y una SG a los 3 años del 55% (IC95%: 16% - 94%).

Conclusiones: Ruxolitinib es una opción válida para el tratamiento de la EICR tanto aguda como crónica refractaria a los glucocorticoides.

Se observa respuesta en aproximadamente la mitad de los pacientes y en la mayoría se pueden reducir las dosis de glucocorticoides. Sin embargo, la supervivencia de estos pacientes, en especial los que sufren una EICRa refractaria a glucocorticoides, sigue siendo muy pobre.

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

Bibliografía

- Jagasia M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2015;21(3):389-401.e1.

PO-212

EFFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS A FOTOAFÉRESIS EXTRACORPÓREA (FAE) EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR CRÓNICA (EICRC)

Olivencia Plaza Virginia¹, Salamanca Cuenca Araceli¹, Hinojosa Orantos Cristina¹, Saldaña Moreno Raquel¹, Correa Alonso M Ángeles¹

¹Hospital Universitario Jerez de la Frontera

Introducción: La fotoaféresis extracorpórea es una técnica utilizada en pacientes trasplantados para el tratamiento de la EICR aguda y crónica; complicación con relevante morbimortalidad en el trasplante a corto y largo plazo. Consiste en la reinfusión de linfocitos tras un proceso de aféresis y exposición a un psoraleno y radiación UVA, produciendo un efecto inmunomodulador de mecanismo no muy bien conocido pero beneficioso para el paciente. Se han descrito escasos efectos adversos relacionados con el procedimiento.

Material y Métodos: Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes trasplantados que se sometieron a FAE en nuestro centro para tratamiento de EICR crónica desde el año 2017. Se recogieron las características epidemiológicas de los pacientes, enfermedad de base, tipo de trasplante realizado, número de sesiones de FAE recibidas, respuesta a la terapia inmunomoduladora y efectos adversos relacionados con el procedimiento, así como necesidad de tratamiento para estas complicaciones. No se incluyó en el estudio los pacientes con EICR aguda.

Resultados: Trece 13 pacientes recibieron FAE como parte del tratamiento para la EICR crónica entre los años 2017-2020. Excluimos a 1 paciente por éxito temprano tras inicio de la terapia (no relacionado con el procedimiento). El 50% eran varones y el 50% mujeres, con edades comprendidas entre los 20 y los 71 años de edad. La enfermedad de base de los pacientes fue en la mayoría LAM (42%), seguido de SMD (25%), LAL (17%) y LDCG-B (8%). Ocho pacientes habían sido sometidos a TPH de donante emparentado y 4 de donante no emparentado. La indicación de FAE fue la presencia de síntomas de EICR crónica no controlado tras al menos 2 líneas de inmunosupresión en todos los pacientes. El 50% de los pacientes presentaban más de 2 órganos afectados por EICRc y el órgano más frecuentemente afectado era la piel (75%), seguido del pulmonar (50%), ocular (41.6%), mucosa oral (41.6%) y hepático (25%). La mediana de nº de sesiones recibidas fue 30 (11-40). El evento adverso más reportado fue la anemia ferropénica. La mitad de los pacientes (6/12) desarrollaron anemia ferropénica a lo largo del tratamiento, uno de ellos presentaba además déficit de ácido fólico. Cinco de los 6 pacientes precisaron ferrotterapia oral y dos pacientes precisaron transfusión de hemoderivados en una ocasión. Otras complicaciones fueron la infección del catéter en un paciente, requiriendo tratamiento antibiótico intravenoso, e infección cutánea del punto de inserción del catéter en otro paciente. Ningún paciente presentó trombosis del catéter. La FAE permitió reducir la inmunosupresión oral en 8 pacientes (66.6%) alcanzando respuesta parcial de la EICRc. En una paciente se obtuvo respuesta completa.

Conclusiones: La FAE es una terapia inmunomoduladora eficaz en diversas enfermedades mediadas por linfocitos T, entre ellas la EICR. Comparada con la mayoría de inmunosupresores que se utilizan para su manejo, es una terapia poco tóxica y con pocas complicaciones. Sin embargo, una proporción considerable de pacientes desarrolla anemia ferropénica (en nuestra serie el 50%), posiblemente relacionada con las pérdidas crónicas de pequeñas cantidades de sangre en relación al equipo de aféresis. Realizar un metabolismo férrico periódicamente a todos estos pacientes podría permitir el diagnóstico precoz de la ferropenia y permitiría instaurar un tratamiento adecuado antes de que el paciente desarrolle anemia.

PO-213

EFFECTO PROTECTOR DEL HAPLOTIPO Y SEMIHAPLOTIPO KIR B SOBRE LA PROBABILIDAD DE RECAÍDA EN EL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Fernández Camacho Inmaculada¹, Paumard Rodríguez Elena¹, González Teomiro Ana Camila¹, Aparicio Pérez Clara¹, Salas Hernández Francisco¹, García Torres Estefanía¹, Martínez Losada Carmen, Herrera Arroyo Concepción, González Fernández Rafael, Martín Calvo Carmen
¹Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

Introducción: Los genes KIR constituyen un sistema inmunológico polimórfico con una compleja organización, pudiendo distinguirse 2 haplotipos según su contenido de genético: A y B, con perfil inhibidor o activador, respectivamente. Los receptores KIR activadores y sus combinaciones centroméricas y teloméricas en el donante tienen implicación pronóstica en ciertos tipos de trasplante hematopoyético en pacientes con leucemias agudas. Asimismo, el potencial alorreactivo de las células NK mediada por la incompatibilidad KIR ligando se ha asociado con una menor tasa de recaída en el TPH haploidéntico con depleción de células T en neoplasias mieloides. Existe controversia sobre si este efecto se produce en el TPH haploidéntico con repleción de células T.

Objetivo: Determinar la contribución del genotipo KIR y la incompatibilidad KIR ligando en los resultados del trasplante haploidéntico, en términos de supervivencia global (SG), supervivencia libre de evento (SLE) y probabilidad de recaída (PR).

Métodos: Análisis retrospectivo de los pacientes de nuestro centro sometidos a TPH haploidéntico seguido de ciclofosfamida postrasplante (CY post) entre 2013 y 2020. Para cada pareja donante-receptor se realizó tipaje HLA y determinación de genes KIR. La estimación de las curvas de supervivencia se realizó por Kaplan-Meier y su comparación mediante long rank test (SPSS-v21).

Resultados: Se incluyen 94 pacientes sometidos a trasplante haploidéntico con administración de CY post. El diagnóstico más frecuente es el de leucemia aguda mieloblástica (LAM) (49%), la mediana de edad al trasplante es de 36 años (1-68) con predominio del sexo masculino (65%). Un 22,3% (n=21) eran \leq 14 años (Tabla 1). El 21% de los pacientes fueron clasificados como haplotipo A y el 79% como haplotipo B. En función del semihaplotipo se distinguen 4 grupos: cAcA-tAtA, cAcA-tBx, cBx-tAtA y cBx-tBx. Según la presencia de incompatibilidad KIR ligando en sentido de injerto contra receptor se dividieron en grupo con incompatibilidad de ligando (n=24) y sin incompatibilidad (n=70). Con una mediana de seguimiento de 65 meses (57,5-73) la probabilidad de SG de la serie a los 4 años es 68,8 \pm 5,2%, la PR 32,9 \pm 5,7% y la SLE 50,8 \pm 7,1%. Nuestros resultados muestran que en los pacientes con neoplasias mieloides (n=50), el haplotipo KIR B se asocia con una disminución significativa de la PR respecto al haplotipo A (14 \pm 5,9% vs 50 \pm 18,6%, p=0.033). En la serie global el haplotipo B también presenta mejor SG y menor PR, aunque sin alcanzar significación estadística (Figuras 1A y 1B). En cuanto al semihaplotipo, la presencia de genes centroméricos activadores (cBx-tBx y cBx-tAtA) se asoció con una PR significativamente menor tanto en la serie global (21,5 \pm 5,9% vs 52,3 \pm 10,5%, p=0,032) como en el subgrupo mieloides (9,2 \pm 9,1 vs 47 \pm 14,6%, p=0,010) (Figuras 1C y 1D). Los pacientes con incompatibilidad KIR-ligando presentaron una SG y una PR similar a los pacientes sin incompatibilidad KIR-ligando (SG= 75 vs 72%, p =0,704; PR= 40% vs 31%, p= 0.816).

Conclusión: En nuestra experiencia, la presencia de genes centroméricos activadores y del haplotipo KIR B se asocian con menor probabilidad de recaída en los pacientes que recibieron TPH haploidéntico usando la plataforma de CY post. Este efecto es especialmente relevante en el subgrupo de pacientes con neoplasias mieloides. El genotipaje KIR podría ser útil en la selección de un donante con subtipo KIR favorable que reduzca la probabilidad de recaída.

PO-214

SELECCIÓN POSITIVA CD34+ "GRAN ESCALA" DE DONANTE HAPLOIDÉNTICO EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON HEMOPATÍAS MALIGNAS. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Martínez Tobar Lucía¹, De Paz Arias Raquel¹, Gasior Kabat Mercedes¹, Zagrean Damaris¹, García Bosque Isabel¹, Sisinni Luisa¹, Pérez Martínez Antonio¹, Canales Albendea Miguel Ángel¹, Jiménez Yuste Victor¹

¹Hospital Universitario La Paz

Abstract: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es una opción curativa para paciente pediátricos con patología maligna y no maligna. Los donantes HLA idénticos emparentados suponen la mejor fuente de donación, tanto en términos de seguridad y resultados a largo plazo. No obstante, está no resulta siempre una posibilidad válida en cuestión de disponibilidad. En la Unidad de Oncohematología Infantil del Hospital Universitario La Paz se lleva a cabo trasplante haploidéntico de donante emparentado con selección celular CD34+ Gran Escala. Se utiliza selección inmunomagnética con doble anticuerpo monoclonal conjugado en el caso de receptores con un peso superior a 30kg con el objetivo de asegurar una adecuada celularidad que facilite el injerto hematopoyético. Analizamos 9 pacientes sometidos a este procedimiento desde enero de 2020 a mayo de 2021 con indicación de trasplante alogénico por hemopatías malignas entre las que se engloban leucemia aguda mieloblástica secundaria a síndrome mielodisplásico de alto grado, síndrome mielodisplásico AREB2, leucemia linfoblástica B y leucemia linfoblástica T en tercera recaída, así como leucemia aguda mieloblástica aguda M1, aplasia medular adquirida, linfoma B difuso de célula grande y linfoma de Hodgkin. La media de edad de los pacientes era de 14.5 años, y la celularidad media infundida post-selección de 10.09x10⁶/kg progenitores hematopoyéticos CD34+. Se objetivó un único fallo de injerto dentro de nuestros pacientes, y la media hasta el injerto hematopoyético fue de 17.7 días.

Introducción: El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es hasta ahora la mejor estrategia curativa para un gran número de patologías malignas hematológicas. Sin embargo, aproximadamente el 30% de los paciente candidatos carecen de donante HLA idéntico. El trasplante de donante emparentado no idéntico, no emparentado y haploidéntico han supuesto alternativas válidas y esperanzadoras. La enfermedad injerto contra receptor en estos pacientes ha supuesto la mayor causa de mortalidad no relacionada con la recaída de la enfermedad. El planteamiento de estrategias exvivo de selección celular como mecanismos terapéuticos y preventivos para la presencia de esta entidad engloban igualmente la posibilidad de optimización de la composición del injerto para asegurar la correcta reconstitución inmune y la mejora en términos de efecto contra leucemia, disminución de riesgo de infecciones y supervivencia global. El antígeno CD34 es una proteína glicosilada integral tipo 1 de la membrana que se expresa de forma fisiológica en 1-4% de la estirpe leucocitaria de la médula ósea, y en torno al 0,2% de la sangre periférica. El Sistema CliniMACS CD34 permite realizar enriquecimiento de células CD34+ a partir de una muestra heterogénea de celularidad obtenida por método de aféresis. El proceso de enriquecimiento se lleva a cabo en dos fases: marcaje celular de células CD34+ (fase 1) y proceso de separación celular (fase 2). La selección celular CD34+ tiene como fundamento enriquecer el producto con celularidad pura CD34+ y deplecionar linfocitos T alorreactivos para la disminución de enfermedad injerto contra receptor, utilizando selección inmunomagnética previa con anticuerpos monoclonales conjugados.

Material and métodos:

Movilización y recolección celular de sangre periférica

En la Unidad de Oncohematología pediátrica del Hospital Universitario La Paz se lleva a cabo trasplante de progenitores hematopoyéticos de donante haploidéntico con selección celular CD34+ con infusión del producto el día 0, asociado a depleción de linfocitos T CD45RA obtenidos de la fracción negativa que se infunden los días +1, +30, +60 y +90. La selección celular de células progenitoras CD34+ debe recolectar un producto idóneo para asegurar el injerto hematopoyético, teniendo en cuenta que este proceso tiene un riesgo de fallo de injerto elevado. Por esta razón, se obtiene megasosis para una infusión > 6x10⁶/kg de células CD34+. A pesar de tratarse de población pediátrica, tanto en la bibliografía como en la experiencia de nuestro centro se concluye esta necesidad de celularidad óptima si el paciente tiene un peso >30kg. Resulta especialmente dificultoso la obtención a partir de 1 o 2 aféresis del donante, CMNT totales suficientes y celularidad CD34 en número

adecuado de manera que tras el proceso de manipulación celular Selección CD34+ la recolección de megadosis sea suficiente para llevar a cabo una infusión que asegure el injerto hemapoyético. El producto de aféresis se obtiene de donante sano tras 4 días de tratamiento movilizador con colonias estimuladoras de granulocitos de administración subcutánea con posterior determinación de celularidad el quinto día previa a lavado, marcaje y proceso de selección. El conteo de células CD34+ en sangre periférica es evaluado con el objetivo de asumir un conteo en torno a 20-40/microL en un solo proceso de aféresis. Existe la posibilidad de la necesidad de administración de una única dosis de Plerixafor, antagonista selectivo reversible del receptor CXCR4, a dosis de 0.24/kg/d, 6 horas previas a la determinación numérica de células progenitoras para la obtención de megadosis.

Selección celular CD34+ "Gran escala"

La Unidad de Terapia Celular y Médula Ósea utiliza el método de Inmunomagnético en equipo CliniMacs Plus de Selección celular CD34+ Gran Escala en aquellos procedimientos donde existe una diferencia evidente de peso entre donante y receptor. De esta forma, para todos los receptores con un peso por encima de 30kg, se realiza una o dos aféresis para obtener megadosis de celularidad CD34+, superando el límite superior de células mononucleadas totales para un solo anticuerpo monoclonal conjugado CD34+. Se realiza, por tanto, el marcaje con dos anticuerpos monoclonales de unión a CD34+ simultáneamente en Equipo Cobe 2991, llegando al límite de 12x10¹⁰ CMNT y células CD34 en torno a los 12-14x10⁶/kg post aféresis, denominando este proceso selección "Gran escala". De esta forma, durante el método de selección Inmunomagnético en CliniMacs Plus en el que se pierde aproximadamente el entre el 40 y 50% de la celularidad obtenida en el proceso de marcaje podemos asegurarnos una celularidad CD34+ siempre superior a 6x10⁶/kg. Según la Asociación Europea de Trasplante de Médula Ósea en Leucemia aguda y enfermedad pediátrica se establece la cifra en torno a 12x10⁶/kg de células CD34+ para óptimos resultados de supervivencia, incidencia de recaída y enfermedad libre de progresión a 5 años.

Resultados: Analizamos 11 procedimientos llevados a cabo en pacientes pediátricos en la Unidad de Oncohematología Infantil del Hospital Universitario La Paz desde Enero de 2020 hasta Mayo de 2021. Los pacientes expuestos presentaron indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos por hemopatías malignas. 2 pacientes (22%) presentaban leucemia aguda mieloblástica secundaria a síndrome mielodisplásico de alto grado, 1 paciente (11%) tenía diagnóstico síndrome mielodisplásico AREB2, 1 paciente (11%) leucemia linfoblástica B y 1 (11%) con leucemia linfoblástica T en tercera recaída, 1 (11%) fue diagnóstico de leucemia aguda mieloblástica aguda M1, 1 (11%) con aplasia medular adquirida. Igualmente, se recogen datos de 1 (11%) linfoma B difuso de célula grande y 1 (11%) linfoma de Hodgkin. La media de edad de estos pacientes fue 14.5 años. Observamos fallo de injerto definido como cifra analítica >500 neutrófilos durante 3 días consecutivos, hemoglobina >8.5g/dL y plaquetas >20.000 sin soporte transfusional 7 días antes de los primeros 28 días post infusión en 1 solo paciente con fallo de injerto primario. La media de tiempo medido en días post infusión para la obtención del injerto hematopoyético fueron 17.7 días, con ausencia de injerto plaquetar al alta en 2 de los casos (22%). Los donantes de estos pacientes fueron en todos los casos donantes sanos emparentados haploidenticos (Tabla 1). Confirmamos la pérdida celular en cada caso, asegurando un objetivo para la infusión final de células CD34+ aproximadamente de 8-10x10⁶/kg. La celularidad post-aféresis previa a iniciar el proceso de selección contiene una media de 6.21x10¹⁰ células nucleadas totales y 14.97x10⁶/kg de células CD34+. En cuanto a la celularidad infundida post-selección, se obtiene una media de 10.09x10⁶/kg progenitores hematopoyéticos CD34+. En términos de pérdida de celularidad intrínseca al proceso técnico de selección, asumimos una media de 35.69%. Refiriéndonos a la pureza del producto post-selección positiva se confirma mediante técnica de azul de Tripán una viabilidad celular en todos los casos superior al 95%. (Tabla 2). Se obtienen cultivos microbiológicos de cada producto obtenido, siendo estos negativos en el 100% de los casos.

Conclusión: El haplotrasplante de progenitores hematopoyéticos es una alternativa válida en pacientes de alto riesgo con indicación de alotrasplante, ante ausencia de donante HLA idéntico. Dentro de las nuevas estrategias exvivo de depleción de linfocitos T, como la selección positiva y posterior infusión de progenitores hematopoyéticos CD34+, se concluye que los resultados finales en cuestión de supervivencia a 5 años mejoran con un mayor número de celularidad CD34+ infundida

como optimización de las características del injerto. En el caso de receptores con un peso superior a 30kg, en el Hospital Universitario La Paz, en la Unidad de Terapia Celular y Médula Ósea, llevamos a cabo selección celular positiva de células CD34+ "gran escala" con doble anticuerpo monoclonal conjugado con el objetivo de alcanzar la celularidad óptima establecida en torno a 10x10⁶/kg CD34+ para procurar un adecuado injerto hematopoyético y reconstitución inmune. Esta técnica entra dentro de un protocolo combinado con infusión de linfocitos CD45RA deplecionados y posterior terapia celular adaptada, como plataformas de mejora en cuestión de prevención de susceptibilidad infecciosa y enfermedad injerto contra receptor.

Tabla 1.

Tabla 1. Diagnóstico inicial e injerto hematopoyético post-infusión

Edad	Enfermedad base	Injerto (1) (días post infusión)	Fallo de injerto
10	Leucemia mieloblástica aguda secundaria a SMD de alto grado	+21	NO
15	SMD AREB2	+21	NO
18	Leucemia linfoblástica B	+11	NO
17	LAM M1 (MLL, FLT3 y NPM -1, CEBPA -, cariotipo normal)	+18	NO
18	Linfoma B difuso de célula grande	+34	SI
12	LAL-T 5ª recaída	+11	NO
18	Aplasia medular adquirida	+6	NO
16	Linfoma de Hodgkin	+18	NO
12	Leucemia Mieloblástica Aguda secundaria de SMD alto riesgo	+19	NO

(1) Def. injerto hematopoyético: Antes de 28 días post infusión → 500 neutrófilos durante 3 días, hemoglobina >8.5g/dL y plaquetas >20.000 sin soporte transfusional 7 días previos.

Tabla 2.

Tabla 2. Características de selección celular CD34+. CliniMacs Plus

Tipo de trasplante	Peso del receptor (kg)	Plerixafor	Cal. CD34+ post-aféresis(2)	CMNT post-aféresis(3)	Cal. CD34+ post-selección(2)	Pérdida celular	Pureza	Microbiología
Haplotrasplante DE(1)	43	NO	16.4	3.4	11.13	29.87%	>95%	Negativo
Haplotrasplante DE	32	SI	13.88	4.9	10.33	33.46%	>95%	Negativo
Haplotrasplante DE	57	NO	16.79	9.2	7.04	58%	>95%	Negativo
Haplotrasplante DE	80	SI	14.71	9.41	10.1	31.35%	>95%	Negativo
Haplotrasplante DE	53	SI	11.73	6.58	8.44	28.04%	>95%	Negativo
Haplotrasplante DE	30	NO	23.69	3.64	15	31%	>95%	Negativo
Haplotrasplante DE	88	SI	17	8.1	9.7	42%	>95%	Negativo
Haplotrasplante DE	46	SI	14.25	4.4	9.59	32%	>95%	Negativo
Haplotrasplante DE	30	NO	14.3	4.2	9.21	35.8%	>95%	Negativo

(1) Haplotrasplante DE (durante emparentados)
 (2) Células totales CD34+ post-aféresis y post-selección → 1x10¹⁰/kg
 (3) Células mononucleadas totales post-aféresis → 1x10¹⁰

Trastornos Hematológicos de Origen Inmune

PO-215

REVISIÓN DE UN CASO CLÍNICO DE PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA REFRACTARIA EN EMBARAZO EN NUESTRO CENTRO

Díaz Carbonero Javier Octavio¹, Medina Guerrero Elena¹, Canaro Hirnyk Mariana¹, Ruíz de Gopegui Rosa María¹, Galmés Sureda Bernat¹, Pujet Juan Guiomar¹, Sampol Mayol Antonia¹

¹Hospital Universitario Son Espases

Introducción: La incidencia de Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en el embarazo es aproximadamente de 1/10.000 embarazos y supone un 5% de trombocitopenias durante la gestación. Tan solo el 25% de PTI durante la gestación recibe tratamiento. La refractariedad se define como falta de respuesta, sin aumento de cifras de plaquetas iniciales, a dos o más líneas de tratamiento. La incidencia de PTI refractaria en el embarazo no ha sido estudiada. Cuando tuvo lugar este caso en nuestro centro no existía un protocolo terapéutico definido para la PTI refractaria, pero en febrero de 2020 se publicaron las recomendaciones y consideraciones a tener en cuenta en *American Society of Hematology – ASH* (Figura 1). A fecha de mayo de 2021 se han publicado recientemente las últimas recomendaciones en PTI por parte del Grupo Español de Trombocitopenia Inmune (GEPTI), teniendo muchas similitudes con las últimas recomendaciones publicadas hace un año en *ASH*.

Tabla 1.

Semana 21 de gestación Mayo 2020	Semana 23	Semana 24 PTI Refractaria	Semana 27	Semana 28 Persistencia de refractariedad
Gingivorragias	Gingivorragias	Gingivorragias	Gingivorragias	Gingivorragias
Petequias en extremidades inferiores	Petequias en extremidades inferiores	Petequias en extremidades inferiores Hematuria	Petequias en extremidades inferiores Hematuria	Petequias en extremidades inferiores Hematuria
Plaquetas 9.800 / μ L	Plaquetas 7.800 / μ L	Plaquetas 9.000 / μ L	Plaquetas 3.000 / μ L	Plaquetas 3.500 / μ L
Inmunoglobulinas intravenosas y Prednisona 1 mg / kg / día	Romiplostin 3 μ g / kg / semana	Azatioprina	Esplenectomía Laparoscópica	Eltrombopag 25 mg / día
Semana 32 de gestación	Semana 33	Julio de 2020 Aumento cifras de plaquetas	Agosto de 2020	Septiembre de 2020 Recuperación en hemograma
Gingivorragias	Gingivorragias	Gingivorragias	Gingivorragias	Asintomática
Petequias en extremidades inferiores Hematuria	Petequias en extremidades inferiores Hematuria	Petequias en extremidades inferiores	Petequias en extremidades inferiores	
Plaquetas 5.000 / μ L	Plaquetas 11.000 / μ L	Plaquetas 29.800 / μ L	Plaquetas 100.000 / μ L	Plaquetas 110.000 / μ L
Ciclosporina 5 mg / kg / día	Parto eutócico	Dexametasona 40 mg / día durante 4 días	Rituximab 375 mg / m ² por semana (total 4 dosis)	Sin tratamiento

Métodos: Se trata de una revisión de un caso clínico de una mujer de 23 años, sin antecedentes a destacar y primigesta de 20 semanas. Acudió el 08 de mayo de 2020 al Hospital Universitario Son Espases. La paciente fue informada de la sospecha diagnóstica y firmó los consentimientos informados previos a intervenciones diagnósticas, trasfusionales y terapéuticas. Se siguieron las últimas guías de 2020 en PTI refractaria de la *ASH*



Figura 1.

Revisión Del Caso Clínico: En la Tabla 1 se resume la evolución. Se inicia primera línea de tratamiento por clínica y cifra de plaquetas. Tras una semana sin aumento de plaquetas y persistencia de clínica hemorrágica, se añade un análogo de trombopoyetina. En la semana 24 de gestación ante refractariedad se añade un inmunosupresor. En la semana 27 de gestación se decide en Comité interdisciplinar la Esplenectomía laparoscópica. En la semana 28 persiste trombocitopenia post-esplenectomía y se modifica el análogo de trombopoyetina. En la semana 33 tuvo lugar el parto pretérmino sin complicaciones. Se añadieron fármacos no recomendados durante la gestación, con progresivos aumentos en cifras de plaquetas. En consultas ambulatorias en septiembre de 2020 presentaba cifras normales de plaquetas y sin tratamiento actual.

Conclusiones: El embarazo es un estado de consumo de plaquetas que agrava la trombocitopenia y dificulta el manejo de la PTI. En nuestra experiencia clínica se ha visto que tras el embarazo y con terapia combinada se consigue la remisión de cifras de plaquetas. La PTI refractaria en embarazo es una entidad poco estudiada y en líneas generales se sigue el mismo esquema de tratamiento que fuera de éste; con ciertas limitaciones y consideraciones a tener en cuenta en el uso de fármacos.

Conflictos de interés: No se declaran conflictos de intereses.

PO-216

TROMBOCITOPENIA ALOINMUNE FETONEONATAL. A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Sánchez Moreno Guacimara¹, Pérez González José Andrés¹, Cornejo Calvo María Elena², González Navarro Pablo³, Pérez Gutiérrez Eva María³

¹Hospital Clínico Universitario San Cecilio; ²Hospital clínico Universitario San Cecilio; ³Hospital clínico San Cecilio

Introducción: Es un trastorno en el que la incompatibilidad plaquetaria materno-fetal conduce a la formación de anticuerpos maternos que resultan en trombocitopenia fetal y neonatal. Ocurre cuando las plaquetas fetales contienen un antígeno heredado del padre (más comúnmente antígeno plaquetario humano [HPA] -1a) del que carece la madre. La madre forma anticuerpos antiplaquetarios de la clase inmunoglobulina G (IgG) contra ese antígeno que atraviesa la placenta y destruye las plaquetas fetales y neonatales que expresan el antígeno paterno. La función plaquetaria permanece relativamente normal. Estos aloanticuerpos pueden atravesar la barrera placentaria desde la semana 14 de gestación e inducir destrucción plaquetaria fetal a partir de la semana 20(9,19). El paso de aloanticuerpos se incrementa según avanza la gestación llegando a su pico en el tercer trimestre. Representa baja incidencia, infraestimada.

Caso 1: Mujer de 27 años grupo sanguíneo A negativo. Antecedentes personales de interrupción legal del embarazo (ILE) en 2019 por hemorragia intraventricular con hidrocefalia severa en la 36 semana de gestación. El estudio posterior detecta incompatibilidad plaquetaria. Madre Ag HPA 1a NEGATIVO. Pareja AG HPA 1a Positivo y Homocigoto. Es diagnosticada de Trombopenia fetoneonatal Aloinmune probable por anti-HPA-1a alto riesgo. Se inicia tratamiento con inmunoglobulinas (1gr/kg/semana) desde la semana 12 de embarazo, con riesgo de recurrencia de hemorragia fetal del 3%. Se asocia prednisona 0.5mg/kg /24horas desde la semana 20 . Controles ecográficos frecuentes por

parte del servicio de medicina fetal cada 3-4 semanas, y partir de semana 30 cada 2 semanas. Se programa el parto para semana 37 y realización de cordocentesis el día previo a la inducción. Finalmente la paciente presenta rotura prematura de bolsa en la semana 35+6 y presenta parto eutócico sin incidencias en otro centro (la paciente reside en otra ciudad). El neonato pesó cifra de plaquetas normales al nacimiento.

Caso 2: Mujer de 27 años con antecedentes personales de ILE en 2019 por muerte fetal intraútero en semana de gestación 30 por hemorragia intraventricular con hidrocefalia asociada. El estudio realizado en su momento se observa incompatibilidad mayor para el antígeno HPA-3^a. Enzimoinmunoanálisis de Acs antiplaquetares (Pak-Plus) Negativos. Estudio genético: Paciente: HPA-3a negativo y pareja HPA-3a positivo. Se diagnosticó de trombocitopenia aloinmune feto-neonatal POSIBLE (Acs antiplaquetarios negativos, incompatibilidad para el antígeno HPA-3a) y se inicia profilaxis con Inmunoglobulinas inespecíficas a dosis de 1 g/kg/semana asociado a Prednisona 0.5 mg/Kg/día. Se programa parto para la SG 37 y se realiza cordocentesis previamente con cifra de plaquetas fetales normales. Parto vaginal sin incidencias.

Discusión: En el primer caso de TAI FN probable se decide iniciar tratamiento profiláctico por riesgo de TAI FN en futuros embarazos. En el segundo caso de TAI FN posible, la incompatibilidad mayor para el antígeno HPA-3a, que si bien es poco frecuente como causante de TFNAI, sí ha demostrado capacidad para causar cuadros graves comparables a antiHPA-1^a, y dado el antecedente de HIC considerando a éste como factor predictivo de riesgo para una nueva HIC se decide monitorización estrecha por imagen (ecografías seriadas según/por Medicina Fetal) para identificar posibles cuadros hemorrágicos y la instauración de tratamiento profiláctico. A pesar de la baja incidencia, se asocia a una alta morbimortalidad. La HIC es responsable de la mayor parte de la morbilidad y la mortalidad neonatal, se presenta en el 7 al 20 por ciento de los casos y hasta el 75 por ciento de estos casos ocurren en el período prenatal. Por ello es fundamental detectar los casos sospechosos e iniciar tratamiento profiláctico con glucocorticoides e inmunoglobulina intravenosa (IGIV). La elección de la estrategia prenatal se basa en el riesgo de HIC (estándar, alto y extremadamente alto). El tratamiento reduce significativamente pero no elimina el riesgo de HIC.

PO-217

EVOLUCIÓN DEL ESTUDIO DE MÉDULA ÓSEA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA TROMBOPENIA INMUNE PRIMARIA. REVISIÓN DE UNA COHORTE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS

González de Pablo Jesús¹, González-Vicent Marta, Zubizaray Josune, Pérez Maroto Florencio, Azorín Cuadrillero Daniel, De la Cruz Benito Ana, Gálvez Eva, Madero Luis, Sevilla Julián, Sebastián Elena

¹Fundación para la Investigación Biomédica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

Introducción: Las recomendaciones del estudio de médula ósea (MO) en el diagnóstico de la trombocitopenia inmune primaria (PTI) han evolucionado hasta indicarse sólo si existen datos atípicos al diagnóstico o para los casos en que no respondan a tratamiento. El objetivo principal de este estudio es analizar el valor diagnóstico del estudio de MO en una cohorte retrospectiva de pacientes con sospecha de PTI. El objetivo secundario es analizar la evolución del porcentaje de pacientes a los que se realizó dicho estudio y si este estaba indicado, o no, de acuerdo a las guías vigentes en cada momento.

Métodos: Se han revisado retrospectivamente las historias clínicas de 296 pacientes con PTI en seguimiento en nuestro hospital, desde 1995 hasta 2020. Los pacientes se han dividido en cohortes históricas en función de las guías vigentes de la SEHOP y la American Society of Hematology. Se ha considerado el periodo de diagnóstico como las primeras 72 horas desde la presentación de cada caso.

Resultados: Ha disminuido el total de MO realizadas al diagnóstico en función de las cohortes históricas estudiadas (Tabla 1) (p=0,024). El número de estudios de médula ósea realizados se ha ajustado en el último periodo siendo menor el número de estudios realizados sin indicación: 23,4% vs 9,4% vs 8,3%; p=0.021 (Tabla 1). De los 189 casos (63,85%) en los que no se analizó la MO al diagnóstico, en 101 (34,12%) sí existían indicaciones para efectuarlo en ese momento. En ninguno de ellos hubo modificaciones en el diagnóstico final de PTI que hubieran sido identificadas mediante el estudio de MO. Sólo en 2 pacientes (0,67%) la prueba de MO, posterior al diagnóstico inicial, fue

determinante para su correcta identificación final como aplasias medulares (Tabla 2). En ambos casos no cumplían indicaciones para el estudio de MO al diagnóstico pero analíticas posteriores a 72 horas hicieron sospechar fallo medular.

Conclusiones: El estudio de MO dentro de las primeras 72 horas no cambió el diagnóstico en nuestra cohorte de pacientes con sospecha inicial de PTI pero fue decisivo en el diagnóstico de dos aplasias medulares durante la evolución posterior de la enfermedad. Respecto al número de estudios realizados, la mejor adherencia a las guías vigentes por parte del equipo médico ha reducido el porcentaje de pruebas de MO innecesarias.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en la realización de este trabajo.

Tabla 1. Pacientes diagnosticados con PTI divididos en cohortes en función de las guías de la SEHOP y la American Society of Hematology, a partir del momento de sus respectivas actualizaciones de 1996, 2011 y 2019. (*): Estudios de MO realizados no indicados por las recomendaciones vigentes. (): Estudios de MO realizados dentro de una o más de las recomendaciones vigentes.**

COHORTES	TOTAL	SIN MO (%)	CON MO (%)	
			MO INDICADAS** (%)	MO NO INDICADAS* (%)
COHORTE 1.	167	97 (58,1)	70 (41,9)	
GUÍAS VERSIÓN 1996			31 (44,3)	39 (55,7)
COHORTE 2.	117	84 (71,8)	33 (28,2)	
GUÍAS VERSIÓN 2011			22 (66,7)	11 (33,3)
COHORTE 3.	12	8 (66,7)	4 (33,3)	
GUÍAS VERSIÓN 2019			3 (75)	1 (25)
Total	296	189 (63,85)	107 (36,15)	

Tabla 2. Principales características de las PTI que posteriormente fueron diagnosticadas de otra enfermedad de base.

Enfermedad primaria	Nº (%)	Otros resultados y pruebas diagnósticas relevantes
Lupus eritematoso sistémico (LES)	4 (44,44)	Biopsia riñón por proteinuria y microhematuria, ANA+ y anti-DNA+
Inmunodeficiencia variable común	1 (11,11)	Anemia hemolítica autoinmune y déficit IgA
Aplasia medular adquirida	2 (22,22)	Estudio MO
Bicitopenia autoinmune	1 (11,11)	Neutropenia mantenida
Trombopenia de probable origen genético	1 (11,11)	Deleción con afectación neurológica

PO-218

USO DE ANÁLOGOS DE LA TROMBOPOYETINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PTI DE RECIENTE DIAGNÓSTICO Y PTI PERSISTENTE

Solsona María¹, Berruco Rubén¹, Sebastián Elena², Cervera Áurea³, Sastre Ana⁴, Monteagudo Emilio⁵, Astigarraga Itziar⁶, Dasí María Ángeles⁵, Dapena José Luís¹, Nova Cristina⁷, Gómez Graciela⁸, Muñoz Gema⁹, Pérez Vanesa¹⁰, Gondra Ainhoa¹¹, Argilés Bienvenida¹²

¹Servicio de Hematología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu.; ²Servicio de Hematología. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid; ³Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Móstoles.; ⁴Servicio de Hematología y Oncología pediátricas. Hospital la Paz. Madrid.; ⁵Hospital Universitario la Fe. Valencia.; ⁶Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Cruces. IIS Biocruces Bizkaia. UPV/EHU. Barakaldo.; ⁷Unidad de Onco-hematología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valencia.; ⁸Servicio de Onco-hematología pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.; ⁹Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Teresa Herrera. A coruña.; ¹⁰Unidad Hemato-oncología pediátrica. Hospital Universitario 12 Octubre. Madrid; ¹¹Servicio de Hematología infantil. Hospital Universitario de Basurto.; ¹²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario la Fe. Valencia

Introducción: Los análogos de la trombopoyetina (ar-TPO) están

aprobados para el tratamiento de la trombopenia inmune (PTI) pediátrica crónica (> 12 meses de evolución). Existen series en pacientes adultos y casos publicados en pediatría sobre el uso de ar-TPO en la PTI de reciente diagnóstico (0-3 meses) y PTI persistente (3-12 meses). De hecho, los ensayos clínicos desarrollados para su aprobación incluyeron pacientes con > 6 meses de evolución. Sin embargo, aunque su uso está extendido en la práctica clínica habitual, su papel en pacientes con PTI de < 6 meses de evolución todavía está por definir.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional en pacientes de 0 a 18 años diagnosticados de PTI en hospitales españoles que hayan recibido ar-TPO en los primeros 12 meses de evolución. Análisis de datos mediante soporte estadístico SPSS.

Resultados: Un total de 33 pacientes con PTI de < 12 meses de evolución recibieron ar-TPO; 17 eran niñas; media de edad: 6,26 años [DS 4,4]. Siete pacientes referían un posible desencadenante infeccioso y dos una vacunación reciente. En el momento de iniciar tratamiento con ar-TPO, tras fracasar los tratamientos de primera línea, el 42,4% de los pacientes presentaban una PTI de reciente diagnóstico, y el 93% un tiempo de evolución < 6 meses. Recibieron: eltrombopag (n=25) y romiplostim (n=17). Nueve pacientes recibieron tratamiento secuencial con los dos ar-TPO. La indicación principal fue presencia de clínica cutánea o mucosa leve (n=22), cifra plaquetas < 10.000/mmcc en pacientes asintomáticos (n=9), hemorragia III-IV (n=4), mejoría calidad de vida (n=3), angustia familiar (n=1). La cifra de plaquetas media al inicio del tratamiento fue 12.500/mmcc plaquetas [1.000-80.000]. La respuesta del total de 42 tratamientos administrados fue: respuesta completa (n=21), parcial (n=10), ausencia de respuesta (n=11). Un 60% de los pacientes recibieron algún tratamiento concomitante durante el uso de los ar-TPO. La edad media de los pacientes tratados con eltrombopag fue de 6,26 años [DS 4,5]. El 44% (11/25) presentó una respuesta completa y 28% (7/25) respuesta parcial. El tiempo medio hasta respuesta fue de 6 semanas y media. Tres pacientes necesitaron la dosis máxima de 75mg para alcanzar respuesta. Un paciente presentó elevación de ALT/AST, pero no se registraron efectos secundarios graves. Los pacientes tratados con romiplostim tenían una edad media de 5,6 años [DS 4,4]. Un 58% (10/17) presentó una respuesta completa y 17,6% (3/17) respuesta parcial. El tiempo medio hasta alcanzar respuesta fue de 13 semanas. En cinco pacientes se necesitó la dosis máxima de 10 mcg/kg para alcanzar respuesta. No se detectaron efectos adversos.

Conclusiones: La tasa de respuesta y la ausencia de efectos secundarios de nuestra serie sugieren que los ar-TPO pueden ser una buena alternativa en pacientes pediátricos con PTI de reciente diagnóstico o persistente refractarios a tratamientos de primera línea. Su indicación debe valorarse en pacientes con clínica hemorrágica que lo justifique. Se necesitan más estudios prospectivos para valorar su papel en este contexto.

PO-219

EL TIPIAJE DEL HLA COMO POSIBLE BIOMARCADOR EN LA EVOLUCIÓN DE LA TROMBOPENIA INMUNE PRIMARIA

González de Pablo Jesús¹, Vicario José Luis², Miguel Ángel Moreno², Zubizaray Josune, Gálvez Eva, Madero Luis, Sevilla Julián, Sebastián Elena ¹Fundación para la Investigación Biomédica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús; ²Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid

Introducción: El complejo mayor de histocompatibilidad humano (CMH), o sistema del antígeno leucocitario humano (HLA), podría estar implicado en el desarrollo y evolución de la trombopenia inmune primaria (PTI). Los megacariocitos y plaquetas pueden tener antígenos HLA clase I que activen linfocitos T CD8+. Se han encontrado algunos alelos de HLA relacionados con la cronificación de la PTI o su recuperación, como el HLA-A11 y el HLA-DRB1*0410. El objetivo de este estudio es analizar el tipaje HLA de pacientes pediátricos con PTI, en su mayoría de origen caucásico, para encontrar posibles relaciones con la evolución de su enfermedad. Se han comparado los resultados con otras series anteriormente descritas.

Métodos: Se ha realizado el tipaje HLA de 38 pacientes diagnosticados con PTI entre 2008 y 2020, en seguimiento en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. La mediana de edad al diagnóstico ha sido de 7,05 años (1,2-16,3), con 15 varones y 23 mujeres. Se han examinado las relaciones entre la evolución de la enfermedad y el tipaje HLA mediante el Test de Fisher. La PTI se considera recuperada cuando el pa-

ciente mantiene más de 100 x10⁹/L plaquetas durante 6 semanas sin tratamiento. Se define la PTI crónica como aquella que no se ha recuperado antes de 12 meses posteriores al diagnóstico.

Resultados: Los alelos que se han relacionado con una menor probabilidad de desarrollar PTI crónica han sido el HLA-B18 (p=0,009) y el HLA-C05 (p=0,05) (Tabla 1). El alelo HLA-C04 ha mostrado mayor incidencia en pacientes recuperados que en no recuperados (p=0,03) (Tabla 2). El alelo HLA-A11 sí ha aparecido en pacientes con PTI crónica pero no en pacientes con PTI de reciente diagnóstico, como se ha descrito en series anteriores (Tabla 3), en este caso sin relación estadísticamente significativa.

Conclusión: Hemos encontrado relación entre el tipaje HLA de los pacientes y la evolución de la PTI. Todos los alelos que han mostrado significación estadística pertenecen al HLA clase I. No hemos encontrado relaciones similares con otras series de diferentes etnias anteriormente descritas, aunque el alelo HLA-A11 apunta a una posible relación con la PTI crónica. Se necesita una cohorte de pacientes mayor para apoyar estos resultados.

Tabla 1. Principales alelos de nuestra cohorte en los que se ha analizado su relación con la evolución a PTI crónica (PTIc).

Locus	No crónicos (N=14)		Crónicos (N=24)		Significación (Fisher)
	Valor absoluto	Frecuencia (%)	Valor absoluto	Frecuencia (%)	
HLA-A2	8	28,6	9	18,75	NS
HLA-A11	0	0	5	10,4	NS
HLA-B18	6	21,4	1	2,1	p=0,009
HLA-B51	3	10,7	1	2,1	NS
HLA-C5	3	10,7	0	0	p=0,05
HLA-C6	1	3,6	6	12,5	NS
HLA-C12	4	14,3	2	4,2	NS
HLA-DRB1*03	5	17,9	4	8,3	NS
HLA-DRB1*07	2	7,1	8	16,7	NS
HLA-DRB1*13	3	10,7	1	2,1	NS

Tabla 2. Principales alelos de nuestra cohorte en los que se ha analizado su relación con la recuperación de la PTI.

Alelos	No recuperados (N=24)		Recuperados (N=14)		Significación n (Fisher)
	Valor absoluto	Frecuencia (%)	Valor absoluto	Frecuencia (%)	
HLA-A29	7	14,6	1	3,6	NS
HLA-B15	3	6,25	0	0	NS
HLA-B35	2	4,2	4	14,3	NS
HLA-B40	4	8,3	0	0	NS
HLA-B44	8	16,7	2	7,1	NS
HLA-B51	1	2,1	3	10,7	NS
HLA-B57	1	2,1	2	7,1	NS
HLA-C04	3	6,25	7	25	p=0,03
HLA-C15	5	10,4	0	0	NS
HLA-C16	8	16,7	1	3,6	NS
HLA-DRB1*03	4	8,3	5	17,9	NS
HLA-DRB1*08	3	6,25	1	3,6	NS

Tabla 3. Resumen de algunas de las relaciones que se han descrito anteriormente entre el HLA y la PTI.

Publicación	Año	N	Etnia	Alelos	Relación	Significación
Evers KG et al.	1978	32	Caucásica	HLA-Aw32	Mayor frecuencia en PTI de reciente diagnóstico	p<0,05
El-Khateeb MS et al	1986	33	Árabe	HLA-A28	Mayor frecuencia de PTIc	p<0,05
Nomura S et al	1998	111	Asiática	HLA-DRB1*0410	Mayor frecuencia en PTI	p<0,05
Stanworth SJ et al.	2002	71	Caucásica	HLA-A2	Mayor frecuencia en PTI	p<0,05
Ho WL et al	2011	70	Asiática	HLA-A11	Menor frecuencia en PTI	p<0,05
				HLA-CW1	Menor frecuencia en PTI	p<0,05
				HLA-DQ5	Mayor frecuencia en PTI	p<0,05
				HLA-DRB1*08	Menor frecuencia en PTIc	p<0,05
Pezheshki SMS et al.	2019	37	Persa	HLA-B7	Plaquetas <65x10 ⁹ /L	p<0,05
				HLA-B7	Menor frecuencia de PTIc	NS
				HLA-B8	Menor frecuencia de PTIc	NS

PO-220

PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA ADQUIRIDA- ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICÉNTRICO

Pérez Ortiz Leonor¹, Ortega Nadal Paula¹, Fernández Fuertes Fernando¹, Tapia Martín Manuel¹, Guerra Dominguez Luisa², De la Iglesia Íñigo Silvia², Caballero Gómez Mar¹, Fernández Martín Rosa¹, Lemes Quintana Cristina¹, Rodríguez Medina Carlos², González San Miguel Jose David¹

¹Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil; ²Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

Introducción: La púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTTa) es una microangiopatía trombótica infrecuente, en la que se produce una reducción severa de la actividad del ADAMTS13 debido a la presencia de anticuerpos anti-ADAMTS13. El objetivo del estudio fue describir las características clínicas, diagnósticas y resultados terapéuticos de una cohorte multicéntrica de manera retrospectiva.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de los pacientes diagnosticados de PTTa en la provincia de Las Palmas desde el año 2013 hasta la actualidad. Se revisaron la edad, sexo, presentación clínica y hallazgos analíticos. Se aplicó el Pasmic Score en cada caso, se evaluó la existencia de otras enfermedades, tratamiento recibido, respuesta al mismo y evolución posterior.

Resultados: Se diagnosticaron 26 episodios de PTTa entre los años 2013-actualidad, siendo 18 nuevos diagnósticos y 8 recaídas. El 60% fue de sexo femenino. La edad media fue de 51 años. El 26% asociaba al diagnóstico enfermedad autoinmune (AR, Sd. Sjögren, LES), 26% cardiovasculares (HTA, IAM); 9% endocrinológicas (DM, DL, hipotiroidismo); 4% neurológicas (ICTUS); 4% infecciosas (tuberculosis pulmonar); 4% digestivas (poliposis hiperplásica); psiquiátricas 13% (esquizofrenia, depresión, consumo de tóxicos); y un 14% no presentaban antecedentes personales de interés. Ninguno de ellos presentó enfermedad oncológica activa ni antecedente de trasplante hematopoyético u órgano sólido. El 50% debutó con alteraciones neurológicas, el 38% con síndrome anémico, el 31% con diátesis hemorrágica, el 31% con clínica abdominal, el 27% con fiebre y el 31% con alteraciones renales. La Hb media fue de 8.5g/dL, VCM medio 89fL, plaquetas medias 13.600/uL, creatinina media 1.33mg/dL, los reticulocitos medios 6.9%. En todos los casos se analizó el Plasmic Score. Se pudo aplicar en 22/26 episodios. En todos los casos se obtuvo un resultado mayor o igual a 6, siendo la mediana de 6. En todos los episodios se evidenció un déficit severo de ADAMTS13. Todos los pacientes recibieron recambios plasmáticos terapéuticos (RPT) y corticoides. La media de tiempo hasta la instauración del tratamiento fue de 6h. En el 100% de los RPT se utilizó plasma congelado inactivado. Se realizaron una media de 18 RPT por paciente. El 19% de los casos presentaron refractariedad a los recambios, y el 27% presentaron exacerbaciones durante los recambios (43% tras espaciamientos y 57% espontáneas). Un 38% recibió tratamiento con Rituximab 375mg/m² por refractariedad/recaída, de los cuales un 4% recibió N-acetilcisteína como tratamiento de tercera línea. El 7% de los pacientes precisó transfusión de plaquetas por sangrado. El 12% de los pacientes recayeron y el 88% alcanzó la remisión. La media de días hasta la remisión fue de 33 días. La media de recambios hasta la remisión fue de 17. El 8% de los pacientes no cumplió los criterios de remisión, si bien alcanzaron cifras de plaquetas seguras y estables en el tiempo. Un paciente falleció por shock hemorrágico. El 96% de los pacientes se encuentran actualmente vivos, en seguimiento, con buen estado de salud y sin secuelas graves.

Conclusiones: La PTTa continúa siendo una urgencia médica con manifestaciones clínicas heterogéneas. La determinación de ADAMTS13 resulta básica para el diagnóstico y tratamiento de la PPTa. La utilización del PLASMIC Score ha demostrado ser una herramienta diagnóstica altamente sensible y fácil de aplicar que permite predecir la deficiencia de ADAMTS13 en pacientes con sospecha de PTTa, donde la instauración temprana de RPT resulta vital. Existe un porcentaje de pacientes refractarios/recaídos significativo que nos indica el margen de mejora que todavía existe en esta enfermedad.

PO-221

ABORDAJE TERAPÉUTICO DE UN CASO DE PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA (PTT) CON EXACERBACIONES REPETIDAS Y ESTUDIO DE INHIBIDOR NEGATIVO

Hernández-Rodríguez Ines¹, Ancochea Águeda², Alonso Eva², Vives Susana¹, Torrent Anna¹, Pineda Alberto³, Orna Elisa¹, Huguet Maria¹, De Jaureguizar Alejandro¹, Grífols Joan Ramon², Navarro Jose Tomàs¹, Ribera Josep Maria¹

¹Institut Català d'Oncologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; ²Banc de Sang i Teixits. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; ³Institut Català d'Oncologia. Hospital Esperit Sant

Fundamento: La PTT se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, disfunción orgánica isquémica y niveles de ADAMTS13 <10%. Menos de un 5% de los adultos presentan estudio de inhibidor negativo. Se presenta un caso de PTT muy atípico, con estudio de inhibidor negativo y múltiples exacerbaciones.

Caso clínico: Varón de 50 años que consultó por dolor torácico atípico, con elevación de troponina I, y TC coronario con demostración de una lesión no revascularizable. Se inició doble antiagregación con salicilato y clopidogrel. A las 24 horas presentó vómitos, diuresis oscuras, púrpura petequiral e ictericia conjuntival, sin focalidad neurológica. La hemoglobina era de 104 g/L, plaquetas 12 x10⁹/L y frotis sanguíneo con abundantes esquistocitos, creatinina 2,04 mg/dL, troponina 1701 ng/mL, LDH 2779 U/L, bilirrubina 3,86 mg/dL. Con el diagnóstico de PTT se iniciaron recambios plasmáticos (RPT) y corticoterapia (1 mg/Kg/día), con rápida respuesta (plaquetas > 150x10⁹/L al 5º día). La actividad ADAMTS13 fue del 9% y no se detectó inhibidor, con test de mezcla de plasmas negativo para actividad inhibitoria. El estudio etiológico fue negativo al igual que el estudio genético de PTT congénita. Al cabo de 48 horas el paciente presentó sintomatología coronaria, con plaquetas 10x10⁹/L y hemólisis microangiopática. Bajo la sospecha de PTT congénita, se inició infusión de plasma (600 mL/8h) sin respuesta. Se reinició RPT al 3º día de ingreso, con varios intentos de desescalar RPT con exacerbaciones de la PTT. A los 2 meses del diagnóstico se inició rituximab (375 mg/m² x 4 dosis semanales) sin respuesta ni posibilidad de discontinuar RPT. A los 3 meses del diagnóstico se inició caplacizumab sc 10 mg/día con excelente respuesta, con retirada de RPT al 6º día del tratamiento. Tras verificar actividad de ADMTS13 del 0% repetidamente, se administró bortezomib sc (1.3 mg/m² días 1, 4, 8 y 11) y mantenimiento de corticoterapia. A los 13 días de iniciar bortezomib, y detectar un ligero aumento en la actividad ADAMTS13, se suspendió caplacizumab y corticoides en pauta descendiente con mantenimiento de respuesta. Tras observar un incremento progresivo hasta la normalización de la actividad ADAMTS13, se orientó como PTT adquirida, probablemente por anticuerpos no detectables con aumento del aclaramiento de ADAMTS13. El paciente se encuentra actualmente en remisión clínica y sin tratamiento.

Conclusiones: Se presenta un caso atípico de PTT adquirida con estudio de inhibidor negativo, que tras varias líneas de tratamiento sin respuesta, se resolvió con un ciclo de bortezomib subcutáneo, consiguiendo la respuesta clínica y la recuperación de la actividad ADAMTS13.

Financiación: Financiado en parte con 2018 SGR288 (GRC) Generalitat de Catalunya y Fundación "la Caixa"

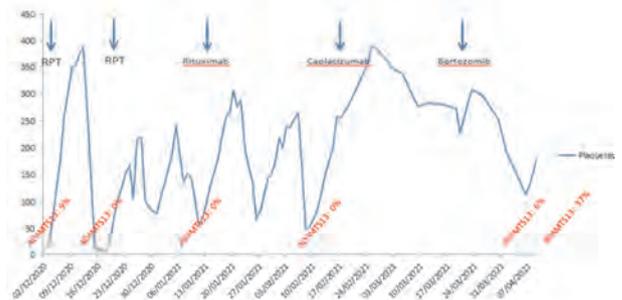


Figura 1. Evolución de cifra de plaquetas y tratamientos administrados.

PO-222

FACTORES PREDICTORES DE NECESIDAD DE SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE POR ANTICUERPOS CALIENTES

Jiménez Chillón Carlos¹, Tenorio Núñez María¹, Nuñez-Torrón Stock Claudia¹, Astibia Mahillo Beatriz¹, Pérez Lamas Lucía¹, Velázquez Kennedy Kyra¹, Vallés Carboneras Ana¹, Jiménez Martín Ana¹, López Jiménez F Javier¹, Moreno Jiménez Gemma¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: En pacientes con anemia hemolítica autoinmune de nuevo diagnóstico, el tratamiento en primera línea con corticoides logra una respuesta en torno al 70%. Sin embargo, solo un tercio de los pacientes logran una respuesta mantenida, por lo que cerca del 50% requiere líneas de tratamiento sucesivas. Se ha valorado la combinación de anti-CD20 con corticoides, logrando una respuesta de mayor duración, por lo que se considera una opción en pacientes con anemia severa. Conocer posibles factores asociados a necesidad de tratamiento de segunda línea por falta de respuesta o pérdida de la misma, podría ayudar a dirigir el tratamiento en combinación al diagnóstico.

Métodos: Realizamos un análisis retrospectivo unicéntrico de pacientes diagnosticados de AHAI por anticuerpos calientes desde 2010 hasta 2021. Se excluyeron del análisis pacientes con datos insuficientes al diagnóstico, falta de seguimiento o tratamiento en primera línea en combinación de corticoides y anti-CD20. Se valoraron posibles factores asociados a necesidad de líneas sucesivas mediante regresión logística univariante y multivariante. En variables cuantitativas se determinó el punto de mayor sensibilidad y especificidad mediante curva ROC.

Resultados: De los 49 pacientes incluidos, 21 (42,8%), precisaron de tratamiento de segunda línea y sucesivos, los cuales presentaban menor cifra de hemoglobina al diagnóstico (7,8 vs 8; p=0,05). No encontramos diferencias significativas en cuanto a edad, sexo, características de la AHAI, ni otros datos analíticos al diagnóstico. Se estableció una cifra de hemoglobina ≤ 7,75g/dL (S 0,64; E 0,66) como el punto de mayor discriminación para requerimiento de líneas sucesivas. Se mantuvo la significación estadística en el modelo multivariante de la edad (OR 0,95; IC 95% 0,91-0,99) y hemoglobina ≤ 7,75g/dL al diagnóstico (OR 6,4; IC 95%: 1,5-27,3), como variables predictoras de necesidad de segunda línea de tratamiento.

Conclusiones: La existencia de variables que puedan indicar la respuesta al tratamiento al diagnóstico podría dirigir la actitud terapéutica inicial. En nuestra serie se identifica la edad menor y una hemoglobina menor o igual a 7,75g/dL al diagnóstico como variables que podrían comportar una mala respuesta a corticoides, precisando de líneas de tratamiento sucesivas. Por tanto, podría valorarse el beneficio del tratamiento en combinación en estos pacientes seleccionados.

Conflictos de interés: Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Tabla 1. Características al diagnóstico en función de líneas de tratamiento.

	1 línea (n=28)	2 o más líneas (n=21)	p.
Edad, mediana (RIC)	77 (63-84)	74 (56-83)	0,23
Sexo, hombre, n(%)	14 (50)	8 (38,1)	0,40
Características de la anemia hemolítica, n (%)			
Idiopática	15 (53,6)	7 (33,3)	0,15
Síndrome de Evans	3 (10,7)	2 (9,5)	1
IgG	24 (85,7)	17 (81)	0,71
IgG + C3d	4 (14,3)	4 (19)	0,71
Datos analíticos al diagnóstico, mediana (RIC)			
Hemoglobina	8 (6,3-8,7)	6,7 (5,7-8)	0,05
Reticulocitos (x10 ⁹ /mL)	459 (258-604)	354 (223-525)	0,33
LDH	566 (436-760)	354 (223-633)	0,81
Bilirrubina total	3,2(2,2-4,7)	2,7 (1,7-4,5)	0,67
Datos del seguimiento			
Hemoglobina nadir, media ± DE	6,9±1,5	5,6±1,5	0,04
Dosis corticoide (mg/Kg), mediana (RIC)	1 (1-1)	1 (1-1,5)	<0,01
Seguimiento, años, mediana (RIC)	1,9 (0,6-5,3)	2,3 (0,5-7,4)	0,53

Tabla 2. Modelo de regresión logística para necesidad de segunda línea de tratamiento.

	Análisis univariante	Análisis multivariante
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Edad al diagnóstico	0,97 (0,93-1,04)	0,95 (0,91-0,99)
Hemoglobina ≤ 7,75g/dL	3,6 (1,1-11,8)	6,4 (1,5-27,3)
Secundaria	2,3 (0,7-7,5)	
S. Evans	0,8 (1,3-5,8)	

Figura 1. Curva ROC de hemoglobina al diagnóstico para necesidad de tratamientos sucesivos.

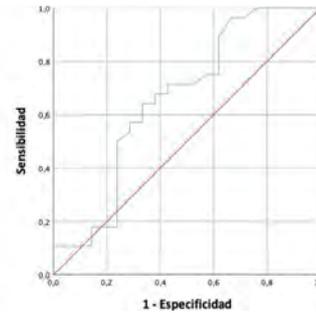


Figura 1.

PO-223

CARACTERÍSTICAS E INCIDENCIA DE TROMBOSIS ASOCIADA A ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE

Jiménez Chillón Carlos¹, Tenorio Núñez María¹, Nuñez-Torrón Stock Claudia¹, Astibia Mahillo Beatriz¹, Pérez Lamas Lucía¹, Velázquez Kennedy Kyra¹, Vallés Carboneras Ana¹, Jiménez Martín Ana¹, López Jiménez F Javier¹, Moreno Jiménez Gemma¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) cursa con destrucción eritrocitaria mediada por autoanticuerpos. Mediante la participación de distintos mecanismos fisiopatológicos, se asocia a un aumento del riesgo trombótico responsable, junto con la anemia grave, de la mortalidad en esta patología. Por este motivo, las guías clínicas actuales recomiendan la anticoagulación profiláctica al diagnóstico así como durante episodios de hemólisis activa. El objetivo de este estudio es conocer la incidencia de trombosis en pacientes con AHAI en nuestra población, así como las características de los mismos.

Métodos: Realizamos un análisis retrospectivo unicéntrico de pacientes diagnosticados de AHAI desde 2010 hasta 2021. Se excluyeron del análisis pacientes con datos incompletos al diagnóstico. Se evaluó la presencia de factores de riesgo trombótico al diagnóstico: neoplasia activa, tromboembolismo previo, fractura reciente, infección aguda y enfermedad autoinmune. Se analizaron las características al diagnóstico, así como en el momento del evento. No fue posible evaluar la anticoagulación durante el seguimiento por datos insuficientes.

Resultados: De los 61 pacientes incluidos en el estudio, 9 (14,7%) presentaron eventos trombóticos durante el seguimiento. No se hallaron diferencias en cuanto a edad, sexo, factores protrombóticos, características de la AHAI ni datos analíticos al diagnóstico. La mediana de tiempo hasta el evento fue de 45 días (0-313). El 88,9% de los pacientes mantenían hemólisis activa en el momento de la trombosis. Se produjeron 5 tromboembolismos pulmonares (TEP), 3 trombosis venosas profundas (TVP) y una trombosis portal. De los 9 eventos trombóticos, 2 se dieron en los primeros 30 días post-esplenectomía. 7 de los 9 eventos se produjeron en el primer año, con una incidencia acumulada en 1 año de 11,8% (IC 95%: 5,8-23,7%). Los 2 eventos posteriores al año se dieron en el contexto de la esplenectomía.

Conclusiones: En nuestro estudio, no se encontraron factores asociados a trombosis. En nuestra población se dio una incidencia de eventos trombóticos durante el seguimiento del 14,7%, ligeramente menor a la descrita en la literatura. Una elevada proporción de los eventos se produjeron en el primer año tras el diagnóstico, durante episodios de

hemólisis activa. Por tanto, la anticoagulación profiláctica durante episodios hemolíticos podría tener una mayor importancia en el primer año, así como tras la esplenectomía.

Conflictos de interés: Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Tabla 1. Características de la población en función de la presencia de evento trombotico.

	No trombosis (n=52)	Trombosis (n=9)	p.
Sexo, hombre, n (%)	25 (48,1)	3 (33,3)	0,48
Edad, mediana (RIC)	75 (58-84)	77 (57-85)	0,92
Factores protrombóticos, n (%)			
Neoplasia activa	12 (23)	3 (33,3)	1
TE previo	0 (0)	1 (11,1)	0,15
Fractura reciente	1 (2)	0 (0)	1
Infección aguda	7 (13,4)	3 (33,3)	0,16
Enf. autoinmune	3 (5,9)	0 (0)	1
Características de la AHAI, n (%)			
S. Evans	5 (9,6)	3 (33,3)	0,08
Secundaria	29 (55,8)	5 (55,6)	1
Autoanticuerpos calientes	40 (76,9)	8 (88,9)	0,66
Datos al diagnóstico			
Hemoglobina, media ± DE	7,6±1,7	6,9±1,3	0,20
Reticulocitos (x10 ³ /mcl), mediana (RIC)	307 (188-500)	393 (361-424)	0,58
Plaquetas, mediana (RIC)	248 (112-318)	175 (112-319)	0,55
LDH, mediana (RIC)	541 (436-684)	582 (397-760)	0,57
Bilirrubina Total, mediana (RIC)	2,8 (2-4,7)	2,2 (1,9-4,4)	0,72
Esplenectomía, n (%)	3 (5,9)	2 (22,2)	0,15

Imagen 1. Incidencia acumulada (IA) de trombosis.

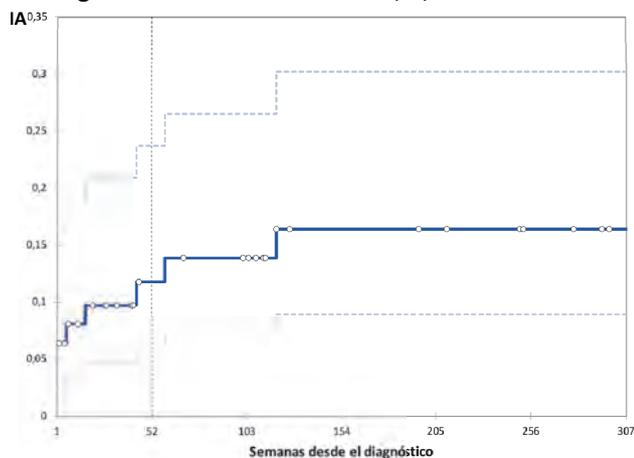


Figura 1.

Imagen 2. Eventos tromboticos durante el seguimiento.

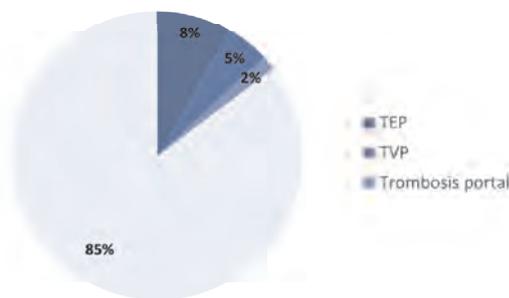


Figura 2.

PO-224

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE (AHAI) Y LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC) EN TRATAMIENTO CON VENETOCLAX: MÁS ALLÁ DEL EVENTO AUTOINMUNE, UN EVENTO ADVERSO? A PROPÓSITO DE UN CASO

Santos Rodriguez Marisabell¹, Muiña Juarez Begoña¹, Navarro Almenzar Begoña¹, Cava Almohalla Catalina¹, Periago Peralta Adela¹, Romero Orcajada Maria Jose¹

¹Hopital Universitario Rafael Mendez De Lorca

Introduccion: La LLC está ampliamente asociada con el desarrollo de citopenias autoinmunes (4-7%), siendo la AHAI más frecuente, seguida de la trombopenia y aplasia pura de serie roja. El desarrollo de AHAI en la LLC, no constituye por sí mismo criterio de tratamiento específico (salvo refractariedad), pero sí debería otorgársele peso pronóstico ya que al menos una proporción de las citopenias tienen un carácter inmune y no infiltrativo, o por lo menos heterogéneo. El avance en el tratamiento de la LLC permite contar con inhibidores dirigidos y selectivos: Ibrutinib, Venetoclax e Idelalisib como monoterapia o asociado a anti-cd20. Paradójicamente, además de la eficacia terapéutica en las CAI, también se han notificado que podrían potencialmente desencadenarlas debido principalmente a su interferencia con la reconstitución inmune. Presentamos el caso de un paciente con LLC que desarrolla AHAI tras inicio de tratamiento con venetoclax.

Caso clínico: Varón. 62 años, diagnosticado en 2017 de LLC estadio 2B, del 11q, P53 (-) e IgH no mutado, por linfocitosis en analítica de rutina. En el primer año: progresión linfocitaria y neutropenia grado 2 iniciando tratamiento inmunoquimioterápico según esquema FCR x 4 ciclos completos + 2 de rituximab (neutropenia persistente). Se logra RCi por neutropenia grado 2. Estabilidad clínica y analítica hasta marzo 2020 con primer episodio de AHAI + neutropenia con rápida respuesta a la corticoterapia (metilprednisolona 1mg/kg/día) logrando suspenderla a 2 meses de su inicio. En junio 2020 sin AHAI y sin corticoterapia se confirma progresión adenopática, linfocitaria y con neutropenia grado 2 por lo que se inicia tratamiento de 2º línea el 08/07/2020 según esquema R-Venetoclax. Al D6 del tratamiento (venetoclax 20mg/día) y sin datos de síndrome de lisis tumoral, presenta 2º episodio de AHAI con Hb hasta 5.6 gr/dL (13gr/dL al inicio del tratamiento) asociando trombopenia hasta 11000 y RAN: 0, sepsis de foco pulmonar (*pseudomonas aeruginosa*) y fallo multiorgánico. Trasladado a UCI requiriendo intubación orotraqueal y soporte con drogas vasoactivas, siendo alta a planta a los 7 días. Tras resolución del cuadro y dada la persistencia de las citopenias incluida AHAI, se decide inicio de Ibrutinib buscando doble efecto terapéutico (LLC y AHAI). Alta tras 31 días de ingreso y 8 días del inicio de ibrutinib con recuperación progresiva de las cifras hemoperiféricas, aunque con hemólisis compensada. Tras 10 meses de tratamiento (ibrutinib) permanece en RC aunque persiste el CD positivo no se objetivan actualmente datos de hemólisis ni citopenias, aunque puntualmente la neutropenia se ha presentado en asociación a ITU resuelta tras tratamiento antibiótico, no ha vuelto a presentar AHAI.

Discusión: Debido al aumento progresivo del uso de terapias dirigidas en el arsenal terapéutico de la LLC y su alta asociación con CAI, se hace necesario tener presente tanto el alto grado de eficacia de estos agentes como su potencial desencadenante en eventos inmunes hematológicos que puedan solaparse incluso a datos de progresión en pacientes con CAI previas o *de novo*. Se podría evaluar el beneficio de asociar un anti-CD20 a los pacientes con CAI previas al tratamiento. Así mismo ampliar estudios específicos y reforzar la notificación de los casos que puedan estar asociados a estos tratamientos.

PO-225

QUÉ HAY DETRÁS DEL SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO? EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Roldán Galiacho V¹, Arzuaga Mendez J¹, Aranguren del Castillo L¹, Martín Martitegui X¹, De Pedro Olabarri J¹, García Obregon S², Guerra García E¹, EliceGUI Fernandez L¹, Oiartzabal Ormategui I¹, Modesto Caballero MC¹, Cerrato Canales C³, Robles de Castro D⁴, De Miguel Sanchez C⁴, Hernandez Hernandez J⁵, Amutio Diez E¹, Astigarraga Aguirre I¹, García-Ruiz JC¹

¹Hospital Universitario Cruces; ²Biocruces Bizkaia Research Institute; ³Hospital de Urduñiz-Alfredo Espinosa; ⁴Hospital Universitario Araba; ⁵Hospital San Eloy

Introduccion: El síndrome hemofagocítico (SHF) es una entidad clínica de baja incidencia y alta mortalidad debida una respuesta inflama-

toria descontrolada por un aumento de citoquinas inducida por macrófagos activados y linfocitos T citotóxicos. Puede ser primario, causado por mutaciones que producen desregulación inmune (más común en edad pediátrica) o secundario a infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes (más común en adultos). Las decisiones terapéuticas son complejas: trasplante hematopoyético en SHF primarios, tratamiento dirigido a las causas desencadenantes y necesidad de citostáticos e inmunosupresores en las formas graves.

Tabla 1. Características de los pacientes con Síndrome Hemofagocítico.

Síndrome Hemofagocítico	
Sexo	
- Hombre	87.5%
- Mujer	12.5%
Edad	
- Mediana, años(rango)	51 (0-70)
o Pediátricos, mediana meses (rango)	18 (0-23)
o Adultos, años (rango)	48 (50-70)
Criterios diagnósticos	
- Fiebre	87.5%
- Esplenomegalia	62.5%
- Citopenias	
o Anemia	87.5%
o Plaquetopenia	62.5%
o Neutropenia	50%
- Ferritina elevada	100%
- Triglicéridos elevados	100%
- CD25 soluble elevado	100%*
- Actividad NK	50%**
- Hemofagocitosis	100%
Etiología	
- SHF Primario	12.5%
- SHF secundario	87.5%
o Neoplasias	37.5%
o Infeccioso	37.5%
o Reumatológico	12.5%
Supervivencia	87.5%
Tiempo seguimiento (meses)	
- Mediana (rango)	11 (3-94)

*Realizado en 6 pacientes

**Solo realizado en dos pacientes pediátricos, alterado en el caso de SHF primario.

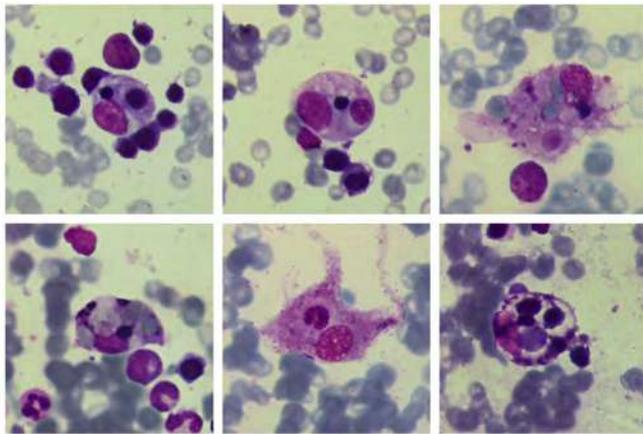


Figura 1. Diferentes imágenes de hemofagocitosis en médula ósea.

Métodos: Revisión retrospectiva de los pacientes con SHF en nuestro centro desde enero 2018 a marzo 2021.

Resultados: Se diagnosticaron 8 casos (3 pediátricos y 5 adultos) con mediana de edad de 51 años (rango 0-70) y predominio de varones (87%). Entre los casos pediátricos, en 2 el desencadenante fue infeccioso (*Leishmania infantum* y *Treponema pallidum*) y 1 era un SHF primario (síndrome de Griscelli tipo 2). Entre los adultos: 2 debut linfomas B difusos de células grandes, 1 debut de enfermedad de Castleman multicéntrica VHH8+, 1 sepsis en contexto de inmunosupresión postrasplante renal

y 1 lupus eritematoso sistémico. El aumento de ferritina y triglicéridos, así como la hemofagocitosis en médula ósea fueron hallazgos constantes. La fiebre (87%) y la anemia (75%) fueron también frecuentes. El estudio de CD25 soluble se realizó en 6 pacientes, estando elevado en todos ellos. En el caso de SHF primario se realizó ensayo de desgranulación CD107 que estaba alterado. Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 1. En nuestra serie, el tiempo medio desde el ingreso hasta alcanzar el diagnóstico fue de 9 días (rango 1-22). Respecto al tratamiento, el caso de S. Griscelli-2 se trató con protocolo HLH-04 y 2 trasplantes alogénicos de progenitores hematopoyéticos. El caso de sífilis se trató con inmunoglobulinas y penicilina y el caso de leishmaniasis inició protocolo HLH-04 (inicialmente no se vieron parásitos) y ante persistencia de clínica se repitió estudio medular y con su constatación, se trató con anfotericina B. Un caso asociado a linfoma inició protocolo HLH-04 y posterior R-CHOP y el otro corticoterapia inicial y después R-CHOP. El caso de Castleman se trató con corticoides, ganciclovir y rituximab y el de lupus con corticoides y ciclofosfamida. Dada la complejidad del paciente trasplantado renal, el diagnóstico fue tardío, se trató con combinación antimicrobiana de amplio espectro, inmunoglobulinas y esteroides. Salvo este último que falleció, el resto permanecieron vivos con una mediana de seguimiento de 11 meses.

Conclusiones: El SHF es una entidad infrecuente con alta mortalidad cuyo diagnóstico es complejo ya que la clínica es inespecífica. Debe realizarse un completo despistaje de las causas que originan el mismo. En nuestra serie se ratifica que resulta fundamental la pronta sospecha clínica, el abordaje multidisciplinar y el establecimiento de un tratamiento específico de SHF junto a terapia dirigida a la causa desencadenante para la supervivencia del paciente.

Conflictos de interés: No se declaran conflictos de interés.

PO-226

EVALUACIÓN DEL ESTADO DE SALUD EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE RECAIDO Y REFRACTARIO TRATADOS CON IDECABTAGENE VICLEUCEL (IDE-CEL, BB2121), TERAPIA CELULAR CAR T CONTRA BCMA

Rodriguez-Otero Paula¹, Delforge Michel², Shah Nina³, Hari Parameswaran⁴, Braverman Julia⁵, Trigg Andrew⁶, Patel Payal⁵, Huang Liping⁵, Hege Kristen⁵, Dhanasiri Sujith⁷

¹Clínica Universidad Navarra, Pamplona, España; ²Hospital Universitario Leuven, Leuven, Belgium; ³Division de Hematología y Oncología, Universidad de California, San Francisco; ⁴Division de Hematología & Oncología, Medical College de Wisconsin, Milwaukee, WI; ⁵Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ; ⁶Adelphi Values, Bollington, Reino Unido; ⁷Celgene International Sàrl, a Bristol-Myers Squibb Company, Boudry, Suiza

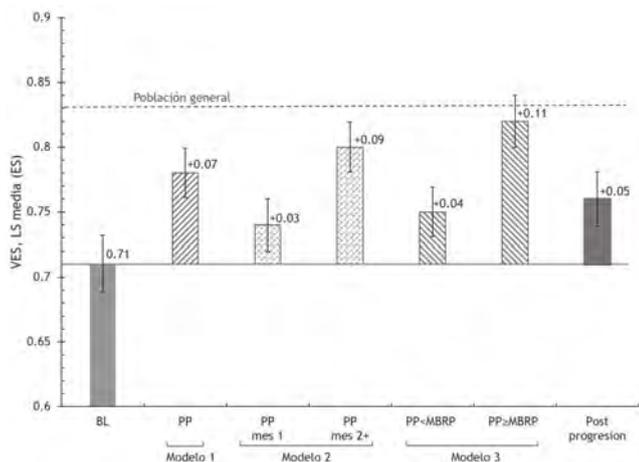
Introducción: En el ensayo fase 2 KarMMa, idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121) demostró un perfil beneficio-riesgo favorable y una mejora clínicamente significativa en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con mieloma múltiple recaído/refractario (MMRR) triples expuestos (Munshi NC, et al. *NEJM* 2021; 384: 705-716; Delforge M, et al. *Hemasphere* 2020; 4: EP1000). Trasladar los datos de CVRS a una medida del peso de los valores del estado de salud (VES)/CVRS es clave para comprender el impacto de un tratamiento en la CVRS con referencia a la población general sana, y su importancia en la toma de decisiones clínicas así como el impacto en la evaluación farmacoeconómica. El objetivo de este análisis es determinar los VES en los pacientes del estudio KarMMa según su estado de progresión.

Métodos: Los pacientes del estudio KarMMa completaron el cuestionario EQ-5D-5L antes de la linfodepleción (línea basal), el día de la infusión, en los meses 1, 2, 3, 6, 9, 12 y 15. Utilizando las ponderaciones de EEUU, Reino Unido y Canadá, se estimaron los VES a nivel agregado utilizando un modelo longitudinal de efectos mixtos con el estado de salud como efecto fijo. Se ejecutaron tres modelos utilizando diferentes estados de salud. El modelo 1 consideró la línea basal, la pre-progresión y la post-progresión. En el Modelo 2, el estado de salud previo a la progresión se dividió en Día 1 hasta el final del Mes 1 y en Mes 2 en adelante. En el Modelo 3, se definieron 2 estados de salud previos a la progresión (\geq MBRP* y $<$ MBRP) en función de la calidad de la respuesta al tratamiento.

Resultados: En los 3 modelos (Tabla 1), los pacientes en estado de pre-progresión experimentaron un aumento en la CVRS desde el momento basal. En el Modelo 1, el incremento varió de +0,05 a +0,08. En la progresión, los pacientes experimentaron una disminución (-0,01 a

-0,03), pero su VES se mantuvo por encima del valor basal en +0,04 a +0,05, lo que indica que el tratamiento con ide-cel se asoció con una mejora en la CVRS, manteniendo beneficio tras la progresión de la enfermedad. En el Modelo 2 en el Mes 1 y luego en el Mes 2 en adelante, los pacientes también experimentaron un aumento en su CVRS desde el basal. Si bien este aumento fue pequeño en el mes 1 (+0,02 a +0,04), el aumento posterior (es decir, desde el mes 2 en adelante) fue más pronunciado (+0,07 a +0,10). Un análisis más detallado del VES previo a la progresión en el Modelo 3 mostró que los pacientes que alcanzaron \geq MBRP tuvieron un incremento mayor en la CVRS (+0,08 a +0,11) que los pacientes que alcanzaron $<$ MBRP. Ambos niveles de respuesta se asociaron con una mejoría de la CVRS en comparación con el basal, y la CVRS para los pacientes que alcanzaron \geq MBRP se acercó a la de la población general (Figura 1).

Conclusiones: Ide-cel proporciona mejoras clínicamente significativas en la CVRS en pacientes con MMRR triple expuestos. Esta mejoría es mayor en aquellos pacientes que alcanzan respuestas más profundas (\geq MBRP), donde la CVRS se aproxima a la de la población general sana.



BL, basal; CVRS, calidad de vida relacionada con la salud; VES, valor de estado de salud; LS, least squares; PP, pre-pogresion; ES, error estandar; MBRP, muy buena respuesta parcial.

Figura 1. Cambios en CVRS desde el nivel basal en el estudio KarMMa de acuerdo con el estado de progresión (estimación EEUU).

Tabla 1. CVRS-VESs: Población general vs pacientes tratados con ide-cel.

Estado de salud	EEUU	RU	Canadá
Población general	0.83	0.80	0.84
Pacientes Ide-cel			
Basal	0.71	0.67	0.76
Pre-progresión			
Modelo 1, global	0.78	0.75	0.81
Modelo 2, Mes 1	0.74	0.71	0.78
Modelo 2, Mes 2 adelante	0.80	0.77	0.83
Modelo 3, MBRP	0.82	0.78	0.84
Modelo 3, < MBRP	0.75	0.72	0.79
Post-progresión	0.76	0.72	0.80

CVRS, calidad de vida relacionada con la salud; VES, valor de estado de salud; *MBRP, muy buena respuesta parcial.

Linfomas

PO-227

DETECCIÓN DE VARIANTES RARAS DE LÍNEA GERMINAL EN LOS GENOMAS DE LOS PACIENTES CON NEOPLASIAS DE CÉLULAS B

Mosquera Orgueira Adrián¹, Cid López Miguel¹, Peleteiro Raíndo Andrés¹, Díaz Arias José Ángel¹, Antelo Rodríguez Beatriz¹, Bao Pérez Laura¹, Alonso Vence Natalia¹, Bendaña López Ángeles¹, Abuin Blanco Aitor¹, Melero Valentín Paula¹, Ferreiro Ferro Roi¹, Aliste Santos Carlos¹, Fraga Rodríguez Máximo Francisco¹, González Pérez Marta Sonia¹, Pérez Encinas Manuel Mateo¹, Bello López José Luis¹

¹Hospital Universitario de Santiago de Compostela

Introducción: Las neoplasias linfoides de células B son los tumores hematológicos más frecuentes y presentan un comportamiento clínico heterogéneo. Las tecnologías de NGS han puesto de manifiesto la complejidad genómica de los tumores linfoides de células B en gran medida, revelando los impulsores moleculares más frecuentes de la enfermedad y la interacción entre ellos. Los casos de LNH muestran una predisposición familiar y gran parte de su heredabilidad aún no se ha explicado. El análisis de asociación del genoma completo ha identificado la existencia de polimorfismos asociados significativamente con el riesgo de ciertos linfomas y otros relacionados con el desenlace de éstos. Por otra parte, algunas variantes cooperan con los eventos somáticos en la configuración de los resultados clínicos de estos pacientes. Otra fuente de variación de la línea germinal son variantes raras que pueden predisponer al desarrollo del cáncer, influir en la respuesta al tratamiento y contribuir al desarrollo de segundas neoplasias relacionadas con el tratamiento. Hasta ahora se ha prestado poca atención a la frecuencia, patogenidad e implicaciones clínicas de todo el genoma de variantes raras en neoplasias linfoides.

Tabla 1.

Tabla 1. Lista de los genes más afectados de forma recurrente por variantes de líneas germinal raras y predictivamente disruptivas. Se indican los genes en el 0,5% superior de la lista FLAGS, así como la pérdida de función predicha (pLOF) observada frente a la relación esperada (relación o/e) junto con su intervalo de confianza del 90%.

Gen	N. casos	FLAGS Top 0.5%	pLOF o/e ratio
FAT3	32	Si	0.18 [0.13-0.25]
SYNE2	31	Si	0.37 [0.33-0.42]
FAT1	29	Si	0.34 [0.27-0.43]
ATM	25	No	0.6 [0.51-0.71]
BIRC9	24	No	0.07 [0.04-0.1]
CLTCL1	24	No	0.8 [0.66-0.96]
ZFPK3	23	Si	0.08 [0.05-0.14]
TSC2	22	No	0.02 [0.01-0.07]
CSMD3	21	No	0.23 [0.18-0.3]
MYH9	20	No	0.04 [0.02-0.09]
TPR	19	No	0.06 [0.04-0.11]
LRP1B	19	Si	0.26 [0.21-0.32]
ANKK1	19	No	0.1 [0.06-0.17]
EPFR2	19	Si	0.96 [0.78-1.2]
KMT2D	19	Si	0.07 [0.04-0.1]
PFPN13	18	No	0.52 [0.42-0.64]
MVH13	18	No	0.22 [0.16-0.3]
POLQ	17	No	1.05 [0.9-1.22]
KMT2C	17	Si	0.08 [0.06-0.12]
MLK4	16	No	0.84 [0.7-0.99]
AFC	16	No	0.1 [0.06-0.16]
ROS1	16	No	0.95 [0.82-1.12]
POLE	16	No	0.52 [0.42-0.64]
NBEA	16	No	0.04 [0.02-0.07]
SPEN	15	No	0.03 [0.01-0.07]
SETDB1	15	No	0.11 [0.06-0.2]
LFP	15	No	0.32 [0.19-0.56]
FAT4	15	Si	0.12 [0.08-0.18]

Métodos: Realizamos un análisis exploratorio sobre la frecuencia y distribución de variantes raras y supuestamente patógenas de la línea germinal en el genoma de varias neoplasias linfoides de células B maduras utilizando datos de secuenciación de nueva generación producidos por el Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer, restringiendo nuestro análisis a las regiones codificantes de proteínas

cubiertas por los kits de secuenciación del exoma y a aquellos genes involucrados en la carcinogénesis.

Resultados: Demostramos la existencia de múltiples genes afectados por variantes de la línea germinal en el genoma de estos pacientes pudiendo actuar como verdaderos impulsores del desarrollo de la enfermedad y algunos de los cuales parecen condicionar la supervivencia de los pacientes. Descubrimos un enriquecimiento significativo de dos genes en variantes disfuncionales raras, que participan en la regulación de las vías del estrés oxidativo (CHMP6 y GSTA4). Detectamos 1675 variantes probables de alteración en genes asociados con el cáncer, de las cuales el 44,75% eran eventos nuevos y el 7,88% eran variantes de truncamiento de proteínas. Entre estos, los genes afectados con mayor frecuencia fueron ATM, BIRC6, CLTCL1A y TSC2 (Tabla 1). Se detectaron variantes homocigóticas o de línea germinal de doble impacto en 28 casos, y se observaron eventos somáticos coexistentes en 17 pacientes, algunos de los cuales afectaron a impulsores clave del linfoma como ATM, KMT2D y MYC (Tabla 2). Finalmente, observamos que las variantes en cinco genes diferentes se asociaron de forma independiente con una supervivencia más corta en la LLC (Tabla 3).

Conclusiones: Nuestros pioneros resultados indican la existencia de múltiples genes afectados por variantes de la línea germinal altamente patogénicas en los genomas de pacientes con neoplasias de células B. La asociación de algunas variantes con una supervivencia más corta, junto con la naturaleza disruptiva de algunas otras, apunta hacia nuevas implicaciones funcionales, pronósticas y terapéuticas. El elevado número de variantes patogénicas raras en los genes del cáncer supone un desafío para la genómica personalizada, y se prevén análisis futuros que integren más datos de información biológica y otros tipos de cánceres para aclarar su papel benigno o patogénico.

Conflictos de interés: El autor declara no tener conflictos de interés.

Tabla 2.

Tabla 2. Casos de mutaciones somáticas concurrentes y variantes raras de la línea germinal en el mismo gen.

Gen	Caso ID	Diagnóstico
ATM	155	CLL
GNAI3	381	CLL
KMT2D	372	CLL
LRP1B	122	CLL
MUC26	1267	CLL
SPEN	830	CLL
EP300	4122063	DLBCL
KMT2D	4175941	DLBCL
MSH6	4109808	DLBCL
MYC	4107559	DLBCL
PIM1	4102009	DLBCL
RNF213	4109808	DLBCL
CSMD3	4111337	Follicular Lymphoma
FAT1	4136095	Follicular Lymphoma
HIST1H1E	4144951	Follicular Lymphoma
MCL1	4159421	Follicular Lymphoma
SIN3A	4139696	Follicular Lymphoma

Tabla 3.

Tabla 3. Resultados de asociación de variantes de alto impacto con supervivencia global en LLC.

Gen	FDR	HR Inferior IC 95%	HR Superior IC 95%	Casos LLC
M1AP	1.61E-02	2.88	32.52	7
GNLY	4.04E-02	2.63	50.45	6
FLYWCH1	7.54E-02	1.8	19.32	10
PIK3C2G	7.74E-02	1.94	37.94	6
PLA2G7	0.11	1.64	29.43	6

PO-228

EXPRESIÓN EN SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS E IMPACTO PRONÓSTICO

Rivas-Delgado Alfredo¹, López Cristina², Nadeu Ferran², Grau Marta², Mozas Pablo¹, Magnano Laura¹, Castillo Carlos¹, Rivero Andrea¹, Frigola Gerard³, Balague Olga³, Condom María¹, Correa Juan Gonzalo¹, Delgado Julio¹, Villamor Neus³, Giné Eva¹, Campo Elías³, Beà Silvia³, López-Guillermo Armando¹

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

Introducción: El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es una neoplasia con gran heterogeneidad clínico-biológica. Aunque habitualmente se presenta con una afectación diseminada, y en algunos casos con infiltración de la médula ósea, sólo un muy pequeño porcentaje de enfermos tiene expresión en sangre periférica. Existe muy poca 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 LDCGB.

Pacientes y Métodos: De los 681 pacientes diagnosticados de LDCGB entre 2002 y 2020 en un solo centro, se seleccionaron 17 pacientes (2.5%) (H/M 9/8) que presentaban expresión en SP por morfología y/o inmunofenotipo. Se analizaron las principales características clínico biológicas.

Tabla 1. Principales características clínico-biológicas y evolutivas de los pacientes incluidos en la serie.

Característica	n (%)
Mediana de edad (rango)	60 (24-89)
Género (H/M)	9/8
ECOG >1	6/16 (38)
Síntomas B	11 (61)
Histología	
LDCGB, NOS	8 (47)
LDCGB EBV+	2 (12)
LDCGB rico en células T	1 (5)
Linfoma de alto grado, NOS	3 (18)
Linfoma de alto grado con reordenamiento de MYC y BCL2 y/o BCL6	3 (18)
Célula de origen (algoritmo de Hans)	
GCB	8/12 (67)
No-GCB	4/12 (33)
Cariotipo complejo	7/13 (54)
Afetación esplénica	10 (59)
Afectación médula ósea	17 (100)
LDH elevada	15 (88)
β2 microglobulina elevada (%)	10/12 (83)
IPI	
Riesgo intermedio-bajo	2 (12)
Riesgo intermedio-alto	7 (41)
Riesgo alto	8 (47)
Tratamiento	
No tratamiento	2 (12)
R-CHOP	10 (59)
Burkimab	5 (29)
Respuesta	
Completa	10/15(67)
Progresión	5/15 (33)
SLP 5 años (IC 95%)	45% (26-77)
SG a 5 años (IC 95%)	61% (40-92)

Resultados: Las principales características iniciales y evolutivas de la serie se detallan en la Tabla 1. La mediana de edad al diagnóstico fue de 60 años (rango 24-89 años). Todos los pacientes tenían estadio IV con afectación de médula ósea. La mediana del conteo leucocitario fue de 10.8 x10⁹/L (rango: 1.6-85.5 x10⁹/L). El 61% de los pacientes presentaba síntomas B y el 59% afectación esplénica. Los niveles de LDH y β2-microglobulina se encontraban elevados en el 88% y 83% de los pacientes, respectivamente. El 88% de los pacientes presentaban IPI de riesgo intermedio-alto o alto. La mayoría de los casos (62%) tenían fenotipo centrogerminal por inmunohistoquímica y el 18% presentaban el reordenamiento de MYC con BCL2 y/o BCL6. De los 13 casos en los

que se tenía información del cariotipo, el 76% presentaba al menos una alteración citogenética y el 53% correspondían a cariotipos complejos (≥ 3 alteraciones). Todos salvo dos pacientes recibieron tratamiento con inmunoterapia, en su mayoría R-CHOP (59%). La tasa de respuesta completa fue del 67%. La supervivencia libre de progresión (SLP) a los 5 años fue de 45% (intervalo de confianza [IC] 95%: 26-77%). Seis pacientes fallecieron durante el periodo de seguimiento, con una supervivencia global (SG) a los 5 años de 61% (IC 95%: 40-92%) (Figura).

Conclusión: La expresión en sangre periférica se asocia a características clínicas (afectación esplénica más frecuente, aumento de LDH y $\beta 2$ microglobulina) y cariotipo complejo, con un impacto negativo en la SLP y SG de este subgrupo de pacientes.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

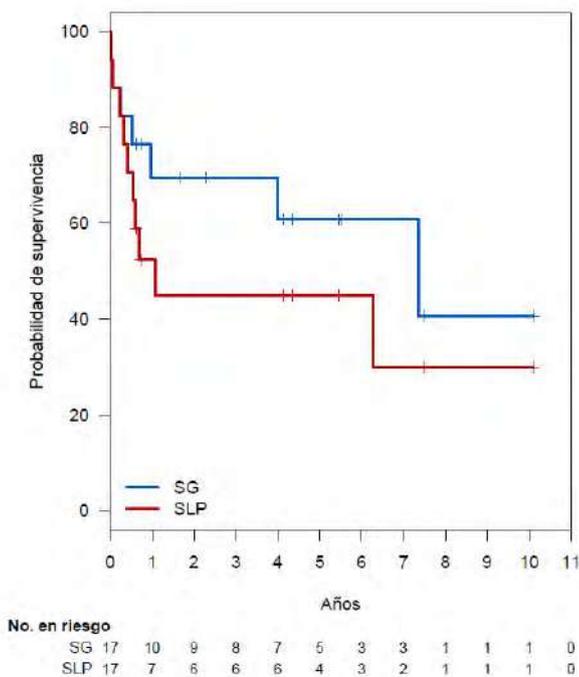


Figura 1. Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global de la serie.

PO-229

IMPACTO PRONOSTICO DEL ONCOGENE DEK EN EL LINFOMA B DIFUSO DE CELULAS GRANDES

Jiménez de las Pozas Yesenia¹, Serrano Josefina², Rodríguez Marta³, Privette Lisa M⁴, García Pedrero Sara³, García Raso Arantxa¹, Morillo Daniel¹, López Alberto¹, Córdoba Raúl¹, Piris Miguel A¹, Llamas Sillero Pilar¹, Sánchez García Joaquín², Serrano López Juana³

¹Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; ²Hospital Universitario Reina Sofía; ³IIS-Fundación Jiménez Díaz; ⁴Cincinnati Children Hospital Medical Center

Introducción: El Linfoma B Difuso de Células Grandes (LBDCG) es una neoplasia hematológica agresiva. En adultos, representa el 25-30% de los linfomas no Hodgkin (LNH) y el 40% de todos los linfomas. Desde un punto de vista molecular, es una entidad heterogénea con varios subtipos moleculares. Según perfil de expresión génica se subdividen en linfomas de centro germinal o GCB, periférico activados o ABC y no clasificables (NC), siendo los de peor pronóstico los ABC. El oncogene DEK es considerado un biomarcador tumoral en muchos tipos de tumor sólido y también en Mieloma Múltiple. En modelo *in vitro* de Leucemia Linfática crónica el uso de fludarabina y Nutlin-3 significativamente disminuyó los niveles de expresión de DEK en aquellos pacientes con función normal de P53. Sin embargo, en LBDCG el oncogen DEK no ha sido estudiado, así, en este trabajo nos propusimos estudiar si los niveles de mRNA de DEK tienen impacto pronóstico en el LBDCG.

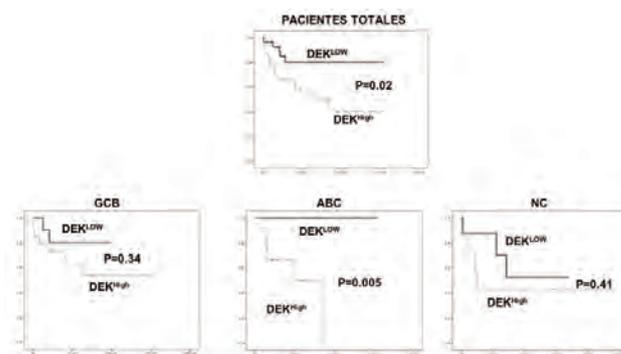


Figura 1. Impacto pronóstico de la expresión de génica de DEK en el LBDCG. A) Supervivencia global del total de pacientes estudiados con LBDCG. B-D) Supervivencia global de los diferentes subtipos de LBDCG según perfil de expresión génica. Categorizados en la plataforma Nanostring. Cut-off 0.55 (Mediana de expresión de DEK por qPCR)

Figura 1.

Tabla 1. Resumen de características clínico-biológicas de los pacientes estudiados con LBDCG.

	N=66
Edad, mediana (rango)	68.5 (40-89)
>65 años	42
Genero	
Mujer	29
Hombre	37
COO (Nanostring)	
GCB	29
ABC	22
NC	15
DEK (mRNA) niveles expresión	
Low	28
High	38
P53 proteína	
Negativa	25
Positiva	15
Perdidos	26
P53 proteína y DEK mRNA	
P53 ⁺ DEK ^{low}	16
P53 ⁺ DEK ^{high}	15
*Otros	9
Perdidos	26
Ann-Arbor	
I+II	23
III+IV	43
IPI	
I+II	35
III+IV	30
Perdidos	1
Respuesta a tto	
RC	42
Parcial/No respuesta/progresión	20
Perdidos	4
Recaída	
SI/NO	23/40
Perdidos	3
Muerte	
SI/NO	23/43

R-CHOP: Rituximab con cyclophosphamida, doxorubicina, vincristina and prednisona
COO: Cell-of-origin. IPI: Índice pronóstico internacional. RC: remisión completa.
*Otros: p53⁺DEK^{high}.

Pacientes y Métodos: Se trata de un estudio retrospectivo y multi-céntrico donde se incluyeron un total de 66 pacientes diagnosticados con LBDCG. 41 de ellos procedentes del HURS y 25 del HUFJD. La mediana de edad fue de 68,5 años (rango 40-86) siendo 29 mujeres y 37 hombres. Todos los pacientes fueron tratados de forma homogénea con R-CHOP. La mediana de seguimiento fue de 39,81 meses (rango 0-154,13). Para los estudios biológicos se utilizaron biopsias fijadas y embebidas en parafina(FFPE) al diagnóstico. Para la extracción de los ácidos nucleicos se utilizó el kit DNA/RNA extraction AllPrep® DNA/RNA FFP(Qiagen). La categorización de los LBDCG en GCB/ABC se llevó a cabo en la plataforma Nanostring aplicando el algoritmo TSL. La expresión del oncogen DEK se analizó mediante qPCR en la plataforma LightCycler®96 (Roche). Los estudios de proteína P53 se realizaron en cortes histológicos con anticuerpo anti-P53 (clon:DO-7, Dako Omnis). En el análisis estadístico se hizo prueba χ^2 para la asociación entre variables cualitativas. La comparación de medias se realizó con t-Student

o one-way ANOVA con corrección de Bonferroni. Curvas de supervivencia se aplicó el método Kaplan-Meier y la comparación se hizo con la prueba Long-rank.

Resultados: En nuestra serie el 43,93% fueron del subtipo GCB, el 33,3% ABC y un 22,72% NC por Nanostring. Además, el 57,57% de las muestras estudiadas tuvieron alta expresión para el oncogene DEK (por encima de mediana de expresión 0,55). El subtipo GCB mostró niveles significativos más altos de DEK con respecto al resto, siendo de $0,98 \pm 0,15$ (media \pm ES) versus $0,58 \pm 0,08$ para ABC y $0,57 \pm 0,012$ para NC ($P=0,04$). Los pacientes con peores respuestas a tratamiento y más muerte tuvieron niveles más altos de DEK siendo de $0,87 \pm 0,11$ vs $0,56 \pm 0,07$ ($P=0,01$) y $1,07 \pm 0,17$ vs $0,58 \pm 0,06$ ($P<0,01$) respectivamente. Altos niveles de expresión de DEK se asociaron con más recaídas y con la presencia de P53 ($P=0,06$ y $P<0,01$ respectivamente). No encontramos diferencias con la edad, sexo, estadio Ann-Arbor o IPI. Finalmente, los pacientes con supervivencias más bajas tuvieron los niveles altos de expresión de DEK ($P=0,02$), siendo dramáticamente inferior en para el subtipo ABC ($P<0,01$). No encontramos impacto en la supervivencia para los subtipos GCB ($P=0,34$) y NC ($P=0,41$). Como conclusión, los pacientes diagnosticados de LBDCG con altos niveles de expresión del oncogen DEK tienen peores respuestas a tratamiento y una supervivencia inferior respecto de los pacientes con niveles más bajos de expresión, sobre todo en el subtipo ABC.

Este Proyecto ha sido financiado por la Junta de Andalucía con Referencia: **PIN-0364-2016**

Conflictos de interés: Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés con este trabajo.

PO-230

EVALUACIÓN DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE RUTINA EN EL SEGUIMIENTO DE LINFOMAS NO-HODGKIN DE CÉLULAS B AGRESIVOS

Mascaró-Pol M¹, Díez-Feijoo R¹, Rodríguez-Sevilla JJ¹, Fernández-Rodríguez C², García-Pallarols F¹, Flores S¹, Vazquez I², Rodríguez-López S³, Román D¹, Pinzón S¹, Gimeno E¹, Colomo L², Maiques J³, Sánchez-González B¹, Salar A¹

¹Servicio Hematología, Hospital del Mar; ²Servicio Patología, Hospital del Mar; ³Servicio Radiología, Hospital del Mar

Antecedentes: Recientemente, la introducción de la PET-TC en la evaluación del final del tratamiento de los pacientes con linfoma ávido a FDG ha cambiado el papel de las TC de rutina en el seguimiento. Las guías de Lugano han desaconsejado la anterior práctica de TC de rutina durante el seguimiento de los pacientes que hayan logrado una respuesta metabólica completa (RMC).

Objetivos: Evaluamos el papel de la TC de rutina durante el primer año de seguimiento en un protocolo de vigilancia limitada (TC a los +3 y + 12 meses de fin de tratamiento) en el Hospital del Mar previo a la introducción de las recomendaciones de Lugano en pacientes con linfoma agresivo que consiguieron RMC. También evaluamos el tipo de detección de recaídas y la exposición a TC dentro de los primeros cinco años.

Métodos: Realizamos un diseño retrospectivo creando una base de datos con pacientes diagnosticados de linfoma difuso de células B grandes (LDCGB) o linfoma de células del manto (LCM) entre 2008 y 2018, tratados con intención de remisión, evaluados con PET y con un seguimiento mínimo de 1 año. Los datos utilizados fueron extraídos de historias clínicas de pacientes que consintieron su inclusión en el Registro de linfomas del centro.

Resultados: Se incluyeron 114 pts y con seguimiento mediano de 59 meses (IQR=34-89,5). Se detectaron 19 recaídas en los 101 pts con LDCGB (18,8%). En el primer año, 9 pacientes recayeron y solo 3 de ellos fueron detectados por TC de vigilancia, realizándose 202 TC de rutina en este periodo (Figura 1). El rendimiento diagnóstico durante el primer año fue del 1,5% (IC95% = 0-3,2%; $p<0,001$). Las recaídas entre al año 2 y 5 se exponen en la Figura 2. La mediana de TCs dentro de los cinco años de seguimiento fue de 3 (rango = 0-16). Identificamos a 10 pacientes (9,9%) con más de 8 TCs realizados. De 13 pts con LCM, detectamos 2 recaídas durante el primer año y ninguna de ellas fue diagnosticada por TC de rutina. Se realizaron 18 TC de rutina durante el primer año que fueron negativos para recidiva. El rendimiento diagnóstico en LCM durante el primer año fue del 0%.

Conclusiones: Nuestros datos del mundo real ofrecen resultados con aplicación clínica en concordancia con las recientes recomendacio-

nes de Lugano basadas en datos de ensayos clínicos, poniéndose de manifiesto la falta de utilidad de las TC rutinarias en pacientes con LDCGB que consiguen RMC. En los pacientes con LCM, nuestros datos, a pesar de ser inmaduros, cumplen las recomendaciones de Lugano.

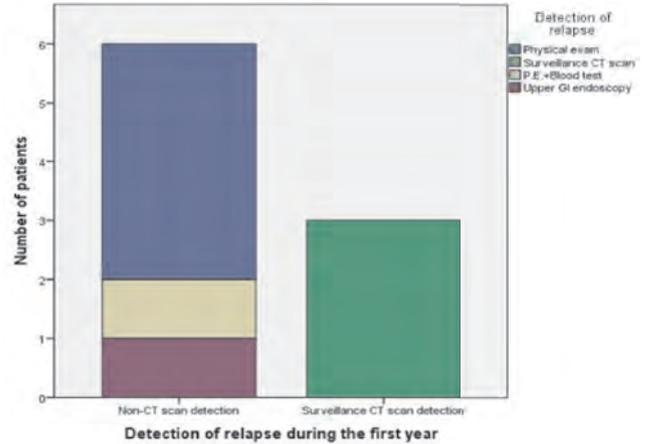


Figura 1.

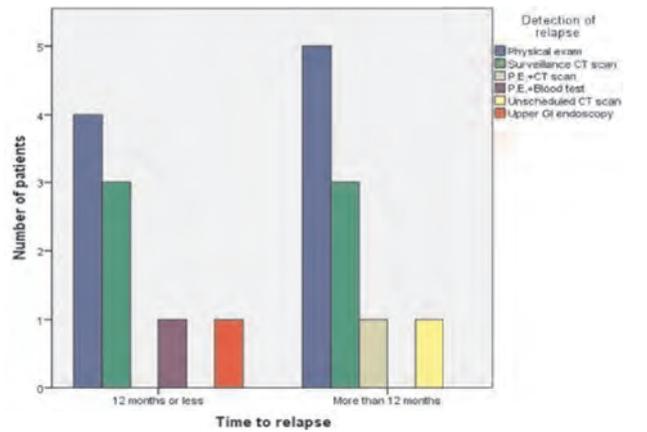


Figura 2.

PO-231

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE DA-EPOCH-R SOLO O EN COMBINACIÓN CON CICLOS ALTERNANTES DE METOTREXATE A DOSIS ALTAS (MTX-AD) EN UNA SERIE DE LINFOMA B DE ALTO GRADO

Calvo Sánchez JA¹, Núñez Céspedes J¹, Insunza Gaminde A¹, Batlle Lopez A¹, Montes Moreno S¹, Fernández García S¹, Fernández Luis S¹, Gómez Lamas D¹, Fernández Escalada N¹, Bermúdez Rodríguez A¹, Ocio San Miguel E¹, González de Villambrosía S¹

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. (IDIVAL). Santander, España

Introducción: Los linfomas B de alto grado (HGBL) se definieron en la clasificación OMS 2016. A su vez, estos se subdividen en HGBL DLH/TLH (Doble/Triple hit) y en HGBL NOS (Not otherwise specified). El reordenamiento del gen MYC está presente aproximadamente en el 10% de los linfomas B agresivos, y aproximadamente la mitad de ellos presentan también reordenamiento del gen BCL2. Existe evidencia de la mejoría en el pronóstico de estos pacientes empleando esquemas de tratamiento más agresivos como el esquema infusional continuo, DA-EPOCH-R. El objetivo de nuestro estudio es exponer los resultados obtenidos en nuestro centro con el citado esquema de quimioterapia en los pacientes con linfomas B agresivos.

Métodos: Se realiza análisis retrospectivo de 23 pacientes con Linfomas B de alto grado tratado con el esquema DA-EPOCH-R por 6 ciclos solo o en combinación con ciclos alternantes de MTX-AD (3,5g/m²) tras los ciclos 2,4 y 6 o 1,3 y 5, en nuestro centro durante los años 2017-2021.

Tabla 1.

N=23	
Edad, mediana (rango)	61 (32-75)
Sexo	12 (52%)/ 11 (48%)
• Mujer / Varón	
Diagnóstico	
• HGBCL NOS	3 (13%)
• HGBCL DHL	13 (57%)
• HGBCL THL	4 (17%)
• L. INTERM	2 (9%)
• DLBCL MYC+	1 (4%)
Reordenamientos	
• MYC-	4 (17%)
• MYC+	2 (9%)
• MYC/BCL2	12 (53%)
• MYC/BCL6	1 (4%)
• MYC/BCL2/BCL6	4 (17%)
Estadio	
• I-II	4 (17%)
• III-IV	19 (83%)
LDH elevada	19 (83%)
IPI	
• Bajo	2 (9%)
• Intermedio-bajo	6 (26%)
• Intermedio-alto	7 (30%)
• Alto	8 (35%)
Afectación ≥2 extranodales	9 (39%)
Afectación M.O.	6 (26%)
Afectación SNC*	2 (9%)
Linfoma indolente previo**	5 (22%)
Tratamiento	
• RDAEPOCH	8 (35%)
• RDAEPOCH/MTX-AD	15 (65%)

*1 parenquimatosa y 1 leptomeníngea
**100% Linfoma Folicular

alto (3-5) en el 70% (n=16). El 39% (n=9) presentaron ≥2 localizaciones extranodales, 39% (n=9) masa bulky, 26% (n=6) afectación MO y 9% (n=2) afectación concomitante del SNC. El 22% (n=5) de los pacientes presentaba historia de linfoma indolente sin tratamiento previo. De los 23 pacientes, 8 recibieron DA-EPOCH sin MTX-AD (2 con TIT) y 15 tratamiento combinado con ciclos alternantes de MTX-AD (3,5 g/m²), 14 como profilaxis y 1 como tratamiento por infiltración de SNC. La mediana de ciclos de MTX-AD fue de 3 (1-6), habiendo completado 3 ciclos de MTX-AD un 73% (11/15) de los pacientes. La toxicidad principal fue hematológica en forma de neutropenia grado 4 (100% de los pacientes), anemia grado ≥3 en 19 (83%) y trombocitopenia grado ≥3 en 18 (78%). Más de la mitad (n=13; 56%) presentaron fiebre neutropénica, con una frecuencia mayor en aquellos que recibieron metotrexato (73% vs 37%). El retraso de tratamiento de > 7 días fue inferior en el grupo combinado con MTX-AD vs no MTX (19% vs 71%). La tasa respuesta globales y progresión de la serie global fue de 78% (n=18) (RC: 56% (n=13) y RP: 22% (n=5)) y 22% (n=5) respectivamente. La tasa de respuestas en el grupo de tratamiento combinado con MTX-AD vs sin MTX fue respectivamente 80% vs 75% y PD 20% vs 25% (P=0.58). Se consolidó con TASPE en 2/23 en 1RC y 1RP. Con una mediana de seguimiento de 12 meses, la mediana de PFS y OS no se había alcanzado, siendo de 58.2% y 67.3% a los dos años, respectivamente.

Conclusiones: El esquema DA-EPOCH-R sólo o en combinación con MTX-AD es un esquema eficaz y seguro en pacientes con Linfomas B de alto grado.

PO-232

EFICIENCIA DE AXICABTAGÉN CILOLEUCEL VERSUS TISAGENLEUCLEUCEL EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES EN RECAÍDA O REFRACTARIO EN ESPAÑA

Bastos-Oreiro Mariana¹, De las Heras Ana², Presa María², Casado Miguel Ángel², Pardo Carlos³, Martín-Escudero Victoria³, Sureda Anna⁴

¹Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; ²Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid, España; ³Gilead Sciences, Madrid, España; ⁴Institut Català d'Oncologia-Hospitalet, IDIBELL, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Introducción: El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es el subtipo de linfoma no-Hodgkin más frecuente (30% de nuevos casos). Recientemente, las terapias de receptor antígeno quimérico (CAR-T) como axicabtagene ciloleucel (axi-cel) y tisagenlecleucel (tisa-cel) han marcado un antes y un después en el tratamiento del LBDCG en recaída y/o refractario (R/R). El objetivo del estudio fue estimar la eficiencia de axi-cel frente a tisa-cel en el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG R/R tras ≥2 líneas de tratamiento sistémico en España.

Material y Métodos: Se adaptó un modelo de supervivencia (*partitioned survival mixture cure model, PS-MCM*) compuesto por 3 estados de salud (pre-progresión, post-progresión y muerte) para estimar, en ciclos mensuales, los costes y resultados en salud (como años de vida ganados [AVG] y años de vida ajustados por calidad [AVAC]) acumulados por paciente hasta su fallecimiento. Los datos de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global derivaron de una comparación indirecta ajustada (*Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC*) realizada a partir de los ensayos pivotaes de axi-cel (ZUMA-1) y tisa-cel (JULIET). Para comparar las características basales de los pacientes incluidos en ambos estudios se realizó, a través del MAIC, una ponderación de los datos individuales del ensayo ZUMA-1 ajustándolos a los datos agregados del ensayo JULIET. Los AVAC se estimaron ajustando la supervivencia observada por la calidad de vida con utilidades derivadas del estudio ZUMA-1. Según la perspectiva del Sistema Nacional de Salud los costes totales (en euros, valores del año 2020) incluyeron la adquisición de los CAR-T, quimioterapia de acondicionamiento, leucaféresis, administración y monitorización del CAR-T, manejo de la enfermedad, cuidados paliativos, trasplante de progenitores hematopoyéticos y manejo de eventos adversos. Para comprobar la robustez del modelo se efectuaron análisis de sensibilidad (AS).

Resultados: El tratamiento con axi-cel supuso una opción más efectiva generando 9,45 AVG y 7,47 AVAC comparado con tisa-cel que proporcionó 6,71 AVG y 5,16 AVAC. El coste total incremental de axi-cel versus tisa-cel fue de 30.135€/paciente debido, principalmente, a la mayor SLP observada con axi-cel y, por lo tanto, a un mayor coste de manejo del LBDCG en pre-progresión. La relación coste-efectividad in-

Tabla 2.

	SEGURIDAD					
	TOTAL n=23		DA-EPOCH-R n=8		DA-EPOCH-R/MTX-AD n=15	
	Cualquier grado	Grado III/IV	Cualquier grado	Grado III/IV	Cualquier grado	Grado III/IV
Anemia	23 (100%)	19 (83%)	8 (100%)	6 (75%)	15 (100%)	13 (81%)
Trombopenia	23 (100%)	18 (78%)	8 (100%)	7 (88%)	15 (100%)	11 (73%)
Neutropenia	23 (100%)	23 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	15 (100%)	15 (100%)
Mucositis	23 (100%)	12 (52%)	8 (100%)	3 (37%)	15 (100%)	9 (60%)
Tox. hepática	23 (100%)	2 (9%)	8 (100%)	0	15 (100%)	2 (13%)
Tox. renal	16 (70%)	2 (9%)	4 (100%)	1 (12%)	12 (80%)	1 (7%)
Retraso en el tratamiento		7 (30%)		5/8 (71%)		2/15 (19%)
F.neutropénica		14 (61%)		3 (37%)		11 (73%)

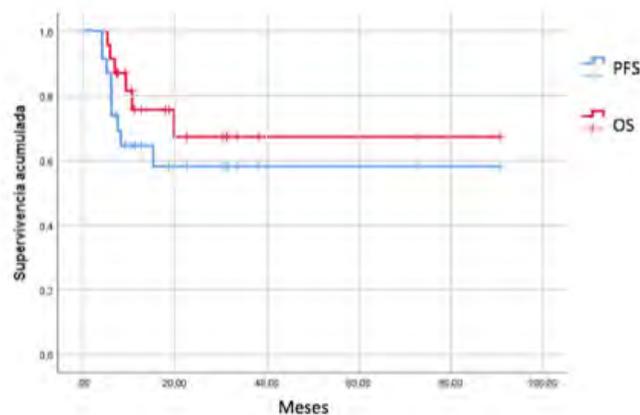


Figura 1.

Resultados: Se incluyeron 23 pacientes con los siguientes subtipos histológicos según clasificación OMS 2016: 13 HGBL Doble Hit (12 MYC+/BCL2+ y 1 MYC+/BCL6+), 4 HGBL Triple Hit (MYC+/BCL2+/BCL6+), 3 HGBL NOS, 2 Linfoma con rasgos intermedios entre LBDCG y LH y 1 LBDCG con reordenamiento MYC. La mediana de edad fue 61 años (rango 32-75), el 48% fueron varones, con estadio Ann Arbor avanzado (III-IV) en el 83% (n=19) e IPI intermedio-

cremental y la relación coste-utilidad incremental resultaron en 10.999 €/AVG y 13.049€/AVAC ganado, respectivamente. El AS determinístico reveló que la modelización del PS-MCM sin el ajuste MAIC es el escenario que presenta un mayor impacto en el análisis. El AS probabilístico mostró que el 92,3% y 99,2% de las 1.000 simulaciones se situaron por debajo de los umbrales de eficiencia comúnmente empleados en España de 22.000€/AVAC y 60.000€/AVAC, respectivamente.

Conclusiones: Axi-cel versus tisa-cel ha demostrado un incremento de los resultados en salud en términos de AVG y AVAC. Según los umbrales de eficiencia, axi-cel es coste-efectivo versus tisa-cel en el tratamiento del LBDCG R/R tras ≥2 líneas previas.

PO-233

LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO: TRATAMIENTO SEGÚN ESQUEMA MATRIX VERSUS BRAM

Corona de Lapuerta Magdalena¹, Martín Moro Fernando¹, Lario Arribas Ana¹, Sánchez Tornero Adrián¹, González Rodríguez Alberto¹, Luna de Abia Alejandro¹, Jiménez Carlos¹, Marquet Palomares Juan¹, López Jiménez Javier¹

¹Hospital Ramón y Cajal

Introducción: El linfoma cerebral primario (LCP) es un linfoma B agresivo poco frecuente que clásicamente se ha descrito en pacientes inmunodeprimidos. El tratamiento ha variado en los últimos años, aumentando con el mismo la SLE y SG gracias a esquemas de poli quimioterapia basados en altas dosis de metotrexate y consolidación con trasplante autólogo (TASPE). En 2015 las guías GELTAMO recomendaron una combinación basada en metotrexate, carmustina, citarabina y rituximab (BRAM), actualizándose en 2019 al sustituir la carmustina por tiotepa y ajustar la dosis del resto de fármacos (MATRIX). El propósito de este trabajo ha sido comparar ambos esquemas terapéuticos.

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

	BRAM (n=8)	MATRIX (n=5)	p
Características demográficas y del LCP			
Edad mediana(rango) (años),	64 (44-66)	53 (33-68)	>0,05
Sexo varón, n(%)	5 (71,4)	4 (66,7)	>0,05
Inmunosupresión, n(%)	0 (0)	1 (16,7%)	>0,05
Presentación			>0,05
- Lesión única	4 (50)	2 (40)	
- 2 lesiones	2 (25)	1 (20)	
- Múltiples	1 (25)	2 (40)	
Complicaciones, respuesta y estatus			
Complicaciones			
Fracaso renal, n(%)	4/7 (57,1)	3/4 (75)	0,053
Neutropenia febril, n (%)	2/6 (33,3)	4/4 (100)	0,016
SIADH, n(%)	0 (0)	2 (40)	>0,05
Respuesta PET interim			0,045
- Completa, n(%)	0/7 (0)	3 (60)	
- Parcial, n (%)	6/7 (85,7)	2 (40)	
- No respuesta, n (%)	1/7 (14,3)	0 (0)	
Respuesta PET preTASPE:			>0,05
- Completa, n (%)	-	2/4 (50)	
- Parcial, n (%)	4/5 (80)	2/4 (50)	
Consolidación TASPE, n (%)	5 (62%)	3 (60%)	>0,05
Recaída post-TASPE, n (%)	0/5 (0)	2/3 (66,7)	>0,05
Seguimiento (meses), mediana (rango)	27 (1,3-74)	9,7 (6-10,5)	>0,05
Estatus final éxito, n (%)	3 (37,5)	2 (40)	>0,05

Material y Métodos: estudio retrospectivo unicéntrico de pacientes diagnosticados de LCP durante el periodo 2015-2020 (n=17), excluyendo los casos no candidatos a quimioterapia intensiva y consolidación con TASPE (n=4). Los pacientes se dividieron en dos grupos según el protocolo recibido: BRAM 8/13 y MATRIX 5/13.

Resultados: Las características basales de los pacientes se resumen en la Tabla 1. Un paciente de MATRIX presentaba VIH sin tratamiento en el momento del diagnóstico. MATRIX consiguió mejores respuestas en la PET interim (p0.045). Con una mediana de seguimiento global de 10 meses (1,3-74) las RC en la PET interim no demostraron una mejoría en la SG o SLE respecto a los que no la alcanzaron (HR 7 IC 95% 0,61-80 para SLE y HR 20 IC 95% 1,324-310 para SG). El 43% pacientes de BRAM no

podieron recibir TASPE, 2/8 por progresión del linfoma y 1/8 por éxitus tras sepsis durante el tratamiento quimioterápico. El paciente con VIH del grupo MATRIX no recibió TASPE a pesar de alcanzar RC por presentar encefalopatía por VIH rápidamente progresiva, pero mantuvo la respuesta hasta el éxitus. La mediana de SLE fue de 8,4 meses en MATRIX y no se alcanzó en BRAM (HR 0,7 IC 95% 0,7-.6,4). La mediana de SG en MATRIX fue de 9,7 meses y tampoco se alcanzó en BRAM (HR 0,2 IC 95% 0,1-2,1). El FRA fue la complicación más frecuente, con necesidad de terapia renal sustitutiva en 1/5 MATRIX. La incidencia de infección probada o probable fue superior en MATRIX (p=0,16). Dos de los 6 pacientes del grupo MATRIX presentaron SIADH como complicación (Figura1).

COMPLICACIONES MÁS FRECUENTES

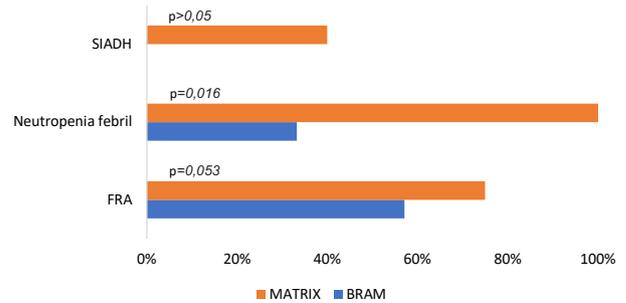


Figura 1. Complicaciones más frecuentes en pacientes con LCP en tratamiento con MATRIX versus BRAM.

Conclusiones: Se presenta una cohorte de pacientes con LCP mayoritariamente inmunocompetentes tratados con los protocolos BRAM o MATRIX. Pacientes del grupo MATRIX fueron los únicos que alcanzaron RC en la PET interim, aunque sin conseguir demostrar un aumento de la SLE o SG en esta serie. El perfil de toxicidad fue desfavorable para el grupo MATRIX.

Conflicto interés: ninguno de los autores declara ningún conflicto de interés.

PO-234

VALOR PRONÓSTICO DE LA AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA (ADE) EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN EL LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B

Raya Jose Maria¹, Reyes Cristian David¹, López-García Paula María¹, Rodríguez-Salazar María José¹, De Bonis Carolina¹, Iraheta Sandra¹, González-González Bernardo Javier¹, Martín-Santos Taida¹, Machado Patricia¹, Hernández-García Miguel Teodoro¹, Lakhwani Sunil¹

¹Hospital Universitario de Canarias

Introducción: El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) constituye aproximadamente el 30% de los linfomas no Hodgkin en adultos en los países desarrollados, e incluso un porcentaje más alto en los países en desarrollo. R-CHOP es el régimen de quimioterapia estándar y la supervivencia general a 5 años varía del 60 al 70%. Los principales factores pronósticos asociados con el resultado se recogen en el Índice Pronóstico Internacional (IPI), si bien en los últimos años se han investigado algunos otros factores para discriminar subgrupos de pacientes de alto riesgo. La amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) se ha estudiado como un posible factor pronóstico en otras neoplasias malignas, en base a su utilidad como marcador inflamatorio. Nuestro objetivo fue analizar si el ADE elevado puede ayudar a discriminar pacientes afectados por LDCGB con peor supervivencia global.

Pacientes y Métodos: Se estudiaron 53 pacientes (hombres 51%, edad media 66 años, rango 18-91) con diagnóstico de LDCGB tratados en nuestra institución entre 2010 y 2015. Retrospectivamente recogimos al diagnóstico, y entre otros: edad, sexo, ECOG, variante morfológica, subtipo molecular, estadio clínico, síntomas B, analíticas hematológicas (incluido ADE) y bioquímica, afectación esplénica y de médula ósea, IPI, tratamiento de primera línea y consolidación, y tratamiento de segunda línea. Además, supervivencia libre de enfermedad (SLE), supervivencia global (SG) y mortalidad. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS.

Resultados: En el momento del diagnóstico, los valores medios de los parámetros hematológicos fueron los siguientes: hemoglobina 118

g/L (rango 77-167), leucocitos $8,1 \times 10^9/L$ (2,7-19,1) y plaquetas $273 \times 10^9/L$ (23-921). El ADE estaba elevado en 21 pacientes (39,6%), y la lactico-deshidrogenasa en 32 (60,4%), y el valor medio de beta2-microglobulina fue de $3,9 \text{ mg / L}$ (1,1-14,2). La infiltración esplénica se observó en 16 casos (30,2%), mientras que la infiltración de médula ósea se detectó en 16 pacientes (30,2%) y los síntomas B estuvieron presentes en el 52,8%. Distribuidos según Ann Arbor, 3 pacientes (5,7%) estaban en estadio I, 8 en estadio II (15,1%), 14 en estadio III (26,4%) y 28 en estadio IV (52,8%). La puntuación del IPI clasificó 13 casos (24,5%) como de bajo riesgo, 11 (20,8%) intermedio-bajo, 17 (32,1%) intermedio-alto y 12 (22,6%) de alto riesgo. Después de una primera línea de tratamiento, se logró la remisión completa en el 64,2% de los pacientes y la remisión parcial en el 18,9%, y se observó una primera recaída en el 20,8%. Un total de 31 casos (58,5%) han fallecido. Los pacientes con un valor de ADE alto (> 15%) en el momento del diagnóstico mostraron una peor SG ($p=0,01$) y una peor SLP ($p=0,039$) (Figuras 1 y 2), en comparación con aquellos con un valor normal.

Conclusiones: Aún con un número de pacientes no muy elevado, nuestros resultados muestran que el ADE en el momento del diagnóstico puede constituir un factor pronóstico simple, barato y asequible en el LDCGB. Lo que refleja exactamente el ADE en esta enfermedad (así como en otras entidades donde se ha demostrado su importancia pronóstica), desde un punto de vista fisiopatológico, requiere una investigación más profunda, si bien estudios previos han demostrado una buena correlación de este parámetro con otros marcadores inflamatorios como VSG, PCR, fibrinógeno e IL-6. Finalmente, recientemente se ha propuesto su inclusión en un nuevo *score* pronóstico para LDCGB (Bento y cols., 2020).

PO-235

TRICOLEUCEMIA Y LINFOMA ESPLÉNICO DE LA ZONA MARGINAL: EXPERIENCIA DE 27 AÑOS EN UN SOLO CENTRO

Pérez-Pinilla Belén¹, Martín-Santos Taida¹, Barrios Marcelo¹, Lacalzada Carolina¹, Montalvo Minerva¹, Reyes Paula¹, Mayani Karan², Rodríguez-Salazar María José¹, De Bonis Carolina¹, Álvarez-Argüelles Hugo¹, García-Hernández Sonia¹, Martín-Martín Alejandro¹, Lakhwani Sunil¹, Hernández-García Miguel Teodoro¹, Raya Jose Maria¹

¹Hospital Universitario de Canarias; ²Hospital General de La Palma

Introducción: Los linfomas esplénicos primarios incluyen tradicionalmente tricoleucemia clásica (Tlc) y variante (TLv), y linfoma esplénico de la zona marginal (LEZM). La OMS también reconoce el linfoma de célula pequeña B esplénico difuso de la pulpa roja, si bien es muy raro. Enfermedades de curso bastante indolente, presentan características clínicas y biológicas diferenciadas, con cierto grado de solapamiento. Presentamos nuestra casuística, analizando las principales diferencias entre ellas.

Pacientes y Métodos: Entre 1994 y 2020 reunimos 25 casos de Tlc, 2 TLv y 25 LEZM. Retrospectivamente recogimos al diagnóstico: edad, sexo, forma de presentación, esplenomegalia y adenopatías (exploración física, ecografía y TAC), hemograma, LDH y beta 2 microglobulina, serologías séricas, inmunoglobulinas y proteinograma, características de la médula ósea (aspirado y biopsia) y fenotipo linfoide, realización o no de esplenectomía y primera línea de tratamiento. Además, supervivencia libre de enfermedad (SLE), supervivencia global (SG) y mortalidad. Análisis estadístico con el programa SPSS.

Resultados: Mayor incidencia en varones (80% Tlc y 68% LEZM). Los pacientes con Tlc presentaron significativamente menor edad (media 53 vs 63; $p=0.006$), mientras que aquellos con LEZM mayor frecuencia de molestias abdominales (30% vs 4%), LDH sérica elevada (32% vs 4%; $p=0.012$), beta 2 microglobulina elevada (38% vs 5%; $p=0.01$), serología positiva para VEB (89% vs 39%; $p=0.001$) y una paraproteína monoclonal (16% vs 0%; $p=0.06$). Mayor frecuencia de leucopenia y neutropenia en Tlc (72% y 64%, frente a 24% y 12% en LEZM), junto a una cifra significativamente más baja de monocitos (media 222 vs 686 por microlitro; $p<0.001$). La leucocitosis y linfocitosis fueron predominantes en el LEZM (52% y 48%, frente a 16% y 16% en Tlc) y la incidencia de trombopenia o anemia fueron similares. Un 65% de Tlc presentaron punción medular blanca (*dry tap*) frente a ningún LEZM ($p<0.001$), achacable a la mielofibrosis característica de la primera. En cuanto al fenotipo, el tricoleucocito expresó de forma consistente CD103 (100% de casos), CD11c (100%) y CD25 (82%), frente al 0%, 55% y 47% en el LEZM, respectivamente ($p<0.001$, $p=0.005$ y $p=0.034$). Un 6% de Tlc fueron CD5+ frente a un 31% de LEZM ($p=0.064$). Un 55% de LEZM presentó un patrón de afectación medular intrasinusoidal en la biopsia medular, frente a solo el 5% de Tlc ($p=0.001$). A un 52% de LEZM se hizo esplenectomía al diagnóstico frente a solo un 4,5% de Tlc ($p<0.001$). La opción terapéutica inicial mayoritaria en Tlc fue cladribina (54%) y en LEZM fue R-CHOP (38%); en ambos grupos, actitud expectante inicial en un 29%. Se registraron solo 3 defunciones (12%) en las Tlc y 5 (20%) entre los LEZM en estos 27 años, no existiendo diferencias en SG ni SLE entre ambos. El escaso número de pacientes con TLv no permite establecer comparaciones con los otros dos grupos.

Conclusiones: A pesar de un comportamiento clínico evolutivo muy parecido entre Tlc y LEZM, resultan evidentes diferencias significativas desde un punto de vista biológico. A destacar que los niveles más elevados de LDH y de beta 2 microglobulina en el LEZM no se traducen en una mayor agresividad de la neoplasia, y que la esplenectomía al diagnóstico es excepcional en la Tlc y muy frecuente en el LEZM, en este último caso con una finalidad tanto diagnóstica como terapéutica. La aproximación terapéutica a estos pacientes ha ido cambiando en los últimos años.

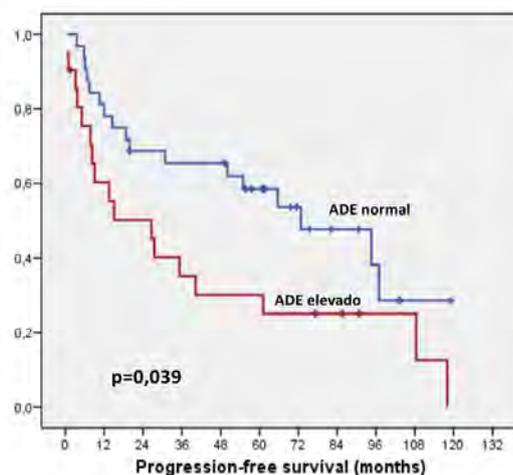
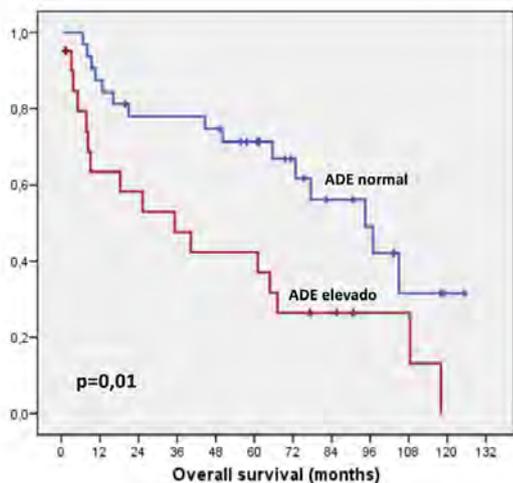


Figura 1 y 2.

PO-236

RITUXIMAB-BENDAMUSTINA EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA FOLICULAR RECAÍDO/REFRACTARIO: ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL GRUPO GELCAB

Quintela D¹, García O¹, Lopez Pereira P², Mozas P³, Muntañola A⁴, Mercadal S², López-Guillermo A³, De la Fuente C¹, Hugué M¹, Franch M¹, Sorigüe M¹, Moreno M¹, Sancho JM¹

¹ICO-IJC-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.; ²ICO-Hospital Duran i Reynals, Hospitalet de Llobregat.; ³Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.; ⁴Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrasa

Introducción: El linfoma folicular (LF) es el linfoma indolente más frecuente, con buen pronóstico en la mayoría de casos, aunque con recaídas frecuentes. No existe un estándar de tratamiento en la recaída, aunque rituximab-bendamustina (R-B) ha demostrado ser una pauta eficaz (Rummel et al, Lancet Oncol 2016;17:57-66). El objetivo de este trabajo fue analizar los resultados del tratamiento con R-B en LF en recaída/refractariedad (R/R) en práctica clínica de 4 hospitales pertenecientes al grupo GELCAB (Grupo para el Estudio de los Linfomas Catalano-Balear).

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con LF R/R que recibieron R-B como tratamiento de rescate. Se analizaron las variables clínico-biológicas al diagnóstico y en el momento del tratamiento con R-B, así como su eficacia y toxicidad.

Tabla 1. Variables clínico-biológicas al diagnóstico de LF y en el momento del tratamiento con rituximab-bendamustina (R-B).

		Diagnóstico (n=76)	Previo R-B (n=76)
Varón, n (%)		38/76 (50)	
Edad mediana (min, max), años		56 (26, 83)	63 (27, 85)
ECOG <2, n (%)		51/59 (86)	65/74 (49)
Estadio Ann-Arbor, n (%)	I-II	7/72 (10)	8/70 (11)
	III-IV	65/72 (90)	55/70 (79)
Masa Bulky, n (%)		20/59 (34)	8/70 (11)
LDH elevada, n (%)		20/55 (36)	17/69 (25)
FLIPI, n (%)	Bajo	11/58 (19)	15/68 (22)
	Intermedio	15/58 (26)	17/68 (25)
	Alto	32/58 (55)	36/68 (53)
FLIPI2, n (%)	Bajo	4/55 (7)	8/55 (15)
	Intermedio	25/55 (46)	31/55 (56)
	Alto	26/55 (47)	16/55 (29)
PRIMA-PI, n (%)	Bajo	10/58 (17)	14/48 (29)
	Intermedio	9/58 (16)	9/48 (19)
	Alto	39/58 (67)	25/48 (52)
Grado, n (%)	1	16/64 (25)	6/46 (13)
	2	33/64 (52)	31/46 (67)
	3a	10/64 (16)	8/46 (18)
	3b	5/64 (8)	1/46 (2)

Resultados: Entre 2008 y 2021 se incluyeron 76 pacientes. Las características al diagnóstico del LF y en el momento del tratamiento con R-B se muestran en la Tabla 1. La mediana de tratamientos previos fue 1 (1-6), un 96% habían recibido tratamiento con rituximab, un 41% habían presentado progresión/recaída en los 24 primeros meses de inicio del primer tratamiento (POD24) y un 22% habían sido refractarios a la última línea previa; un 9% habían recibido un TAPH previo. La mediana de ciclos de R-B fue de 5 (1-6) y 24 pacientes (32%) interrumpieron el tratamiento (12 por toxicidad hematológica, 5 por infecciones, 4 por otras toxicidades y 3 por motivos no relacionados con R-B). Recibieron profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* 46 pacientes (62%), neutropenia 30 (39%) y antivírica 8 (11%). La tasa de RG fue del 84% (63 pacientes) y la de RC 63% (47 pacientes); 14 (19%) se consolidaron con TPH tras R-B (8 autólogo, 6 alogénico) y 36 (51%) recibieron rituximab de mantenimiento. Con una mediana de seguimiento desde el inicio de R-B de 2.3 años (extremos 0.2-12.5), la mediana de SLP fue de 2.1 años (IC 95% 0.5-3.7), con diferencias significativas en función de FLIPI al inicio de R-B (Figura), pero no en función del estado de POD24, número de líneas previas o estado de recaída o refractariedad previo. La mediana de SG no se había alcanzado en el momento del análisis, con una probabilidad de SG a los 5 años del 67% (IC 95% 54%-80%), sin diferencias significativas según POD24, número de tratamientos previos, estado de re-

caída o refractariedad previo, FLIPI2 ni PRIMA-PI. Los acontecimientos adversos de grado ≥ 3 más frecuentes fueron neutropenia en un 26% de pacientes, neutropenia febril 7%, astenia 7%, infección no neutropénica 5% (1 caso grado 5) y anemia 5%. Cinco pacientes (7%) presentaron neoplasias tras R-B (GIST, carcinoma escamoso cutáneo, recaída neoplasia de pulmón previa, SMD, LMC), con una mediana de tiempo de aparición de 2 años (0.3-5.2).

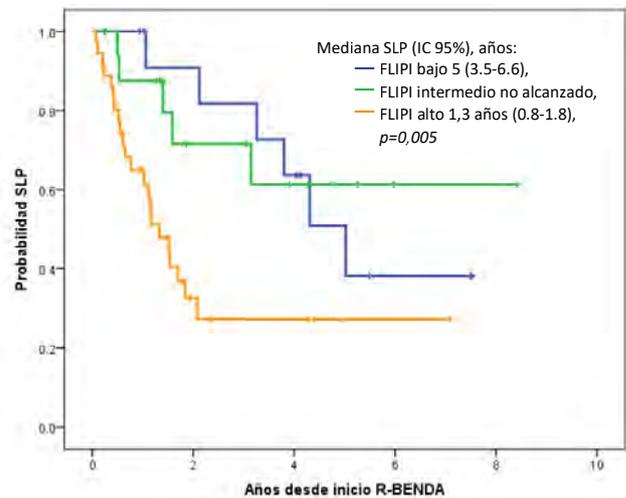
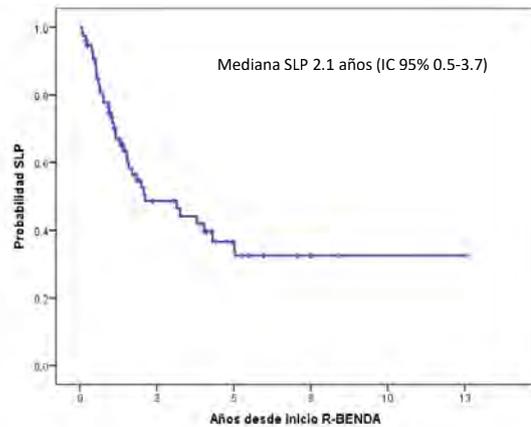


Figura 1. Supervivencia libre de progresión (SLP) de la serie global y estratificada según FLIPI en el momento del tratamiento con rituximab-bendamustina.

Conclusiones: En esta serie de pacientes con LF R/R, la pauta R-B se administró fundamentalmente en situación de recaída, y menos en pacientes refractarios, aunque sí con otras características de mal pronóstico. La eficacia y toxicidad fueron esperables y similares a las descritas en la bibliografía, por lo que se puede considerar una opción de tratamiento adecuada en pacientes con LF R/R.

PO-237

LINFOMA FOLICULAR EN ESTADIO AVANZADO CON BAJA CARGA TUMORAL: ESTUDIO RETROSPECTIVO DE CARACTERÍSTICAS Y MANEJO TERAPÉUTICO

De la Fuente Cristina¹, García Olga¹, Sorigüe Marc¹, Abril Laura¹, Ibarra Gladys¹, Senin María Alicia¹, Franch Mireia¹, Moreno Miriam¹, Quintela David¹, Hugué María¹, Cañamero Eloi¹, Espasa Andrea¹, Comes Martina¹, Jurado Rebeca¹, Canelo Marta¹, De Jaureguizar Alejandro¹, Navarro José Tomás¹, Tapia Gustavo², Ribera Josep Maria¹, Sancho Juan Manuel¹

¹Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia - Hospital Universitari Germans Trias i Pujol - Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Badalona, España.; ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España

Introducción y objetivo: Los pacientes con linfoma folicular (LF)

de nuevo diagnóstico en estadio avanzado y baja carga tumoral se han tratado clásicamente con abstención terapéutica hasta la progresión sintomática o alta carga tumoral, dada la ausencia de diferencias en supervivencia global (SG) demostrada en estudios aleatorizados en los que se comparó la abstención terapéutica con tratamiento activo desde el diagnóstico. El objetivo de este estudio fue analizar las características y tratamiento de una serie de pacientes con LF en estadio avanzado y baja carga tumoral (según criterios GELF) en un solo centro.

Métodos: Se analizaron retrospectivamente las variables clínico-biológicas al diagnóstico, así como la estrategia de tratamiento utilizada (abstención terapéutica inicial vs tratamiento activo desde el diagnóstico) y su eficacia. Puesto que todos los pacientes que recibieron el tratamiento activo desde el diagnóstico (en todos los casos con monoterapia con AcMo anti-CD20) lo hicieron en el marco de un ensayo clínico y no por criterios clínicos, la fecha de inicio del tratamiento fue considerada el momento inicial o fecha de inicio de seguimiento para este grupo.

Resultados: Entre diciembre de 2002 y julio de 2020 se incluyeron 59 pacientes (edad mediana 59 años [31-83], ECOG 0-1 y estadio III-IV en todos los casos), 38 (64%) sin tratamiento inicial (abstención terapéutica) y 21 (36%) tratados con un AcMo anti-CD20 en monoterapia, sin diferencias significativas respecto a las características basales (Tabla 1); en 8 pacientes del grupo de tratamiento activo la mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de dicho tratamiento fue de 14 meses [extremos 3-50]. Con una mediana de seguimiento de 2.9 años [extremos 0.1-18.2], no se observaron diferencias en la SG entre los grupos estudiados (SG a los 5 años: 80% [IC 95% 66-94] en el grupo de abstención terapéutica vs 84% [IC 95% 62-100] en el grupo tratado con anti-CD20, $p=0.5$), pero sí en la supervivencia libre de progresión (SLP a 5 años del 30% [IC 95% 15-45] vs 69% [IC 95% 45-93], respectivamente, $p=0.007$) (Figura 1), y en el tiempo hasta el inicio de un nuevo tratamiento (probabilidad de no haberlo iniciado a los 5 años de 33% [IC 95% 17-49] vs 76% [IC 95% 54-98], respectivamente, $p=0.006$) (Figura 2). Cinco pacientes presentaron transformación a linfoma de alto grado, 3 en el grupo de abstención terapéutica y 2 en el de tratamiento con anti-CD20.

Conclusiones: En esta serie de pacientes con LF en estadio avanzado y baja carga tumoral, la estrategia inicial en contexto asistencial fue la abstención terapéutica, mientras que el tratamiento activo al diagnóstico sólo se administró en el contexto de ensayo clínico de monoterapia con anti-CD20. El tratamiento al diagnóstico con anti-CD20 en monoterapia se asoció a mayor SLP y retraso en la necesidad de nuevo tratamiento, aunque sin diferencias en SG, por lo que ambas opciones podrían ser válidas para estos pacientes.

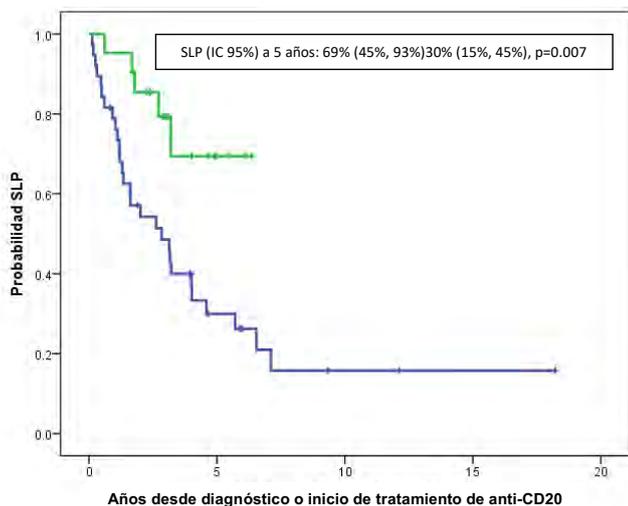


Figura 1. Supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes tratados con una terapia anti-CD20 (verde) frente a abstención terapéutica (azul).

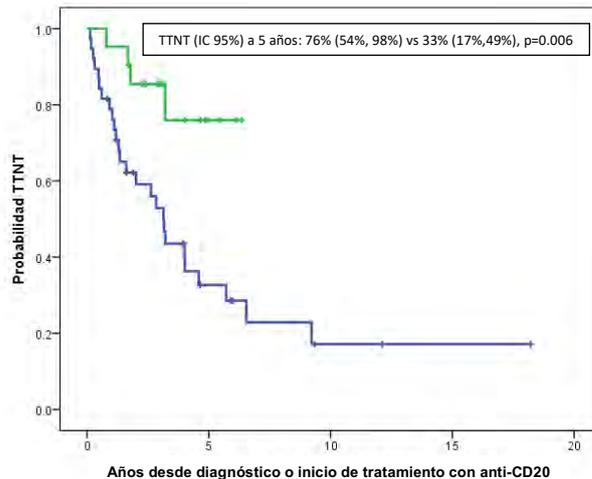


Figura 2. Tiempo hasta siguiente tratamiento (time to next treatment, TTNT) en pacientes tratados con una terapia anti-CD20 (verde) frente a abstención terapéutica (azul).

Tabla 1. Características de los pacientes de esta serie con linfoma folicular y baja carga tumoral.

	ABSTENCIÓN TERAPÉUTICA (n=38)	TRATAMIENTO ACTIVO CON ANTI-CD20 (n=21)	TOTAL (n=59)	
Edad, mediana (min, máx)	59 (31,83)	59 (41,83)	59 (31,83)	
Varón, n (%)	20/38 (53)	10/21 (48)	30/59 (51)	
ECOG <2, n (%)	34/34 (100)	21/21 (100)	55/55 (100)	
Estadio Ann Arbor, n (%)	38/38 (100)	21/21 (100)	59/59 (100)	
III-IV				
Infiltración MO, n (%)	17/34 (50)	9/21 (43)	26/55 (47)	
LDH elevada, n (%)	3/34 (9)	1/20 (5)	4/54 (7)	
Beta-2 microglobulina, n (%)	8/31 (26)	5/21 (24)	13/52	
	Bajo	7/24 (29)	3/21 (14)	10/45 (22)
FLIPI, n (%)	Intermedio	11/24 (46)	11/21 (53)	22/45 (49)
	Alto	6/24 (25)	7/21 (33)	13/45 (29)
Grado, n (%)	1	13/33 (39)	6/20 (30)	19/53 (36)
	2	6/33 (18)	4/20 (20)	10/53 (19)
	3a	5/33 (15)	3/20 (15)	8/53 (15)
	1-2	8/33 (24)	7/20 (35)	15/53 (28)
	2-3	1/33 (3)	0/20 (0)	1/53 (2)

PO-238

RITUXIMAB-BENDAMUSTINA COMO PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

De La Nuez Melian Haridian¹, Luzardo Henríquez Hugo¹, Suárez Cabrera Alexia¹, Fernández-Caldas González Paula¹, Cruz Cruz Naylen¹, Borrero Borrego Asuncion¹, López Rodríguez Juan Francisco¹, Morales Curbelo Alejandro¹, Cabezas De La Cruz Marcos², Gómez Casares María Teresa²

¹Hospital Universitario De Gran Canaria Doctor Negrín; ²Hospital Universitario De Gran Canaria Doctor Negrín

Introducción: El linfoma folicular (LF) es el linfoma no Hodgkin indolente más común y se caracteriza por un curso crónico de remisión y recurrencia. Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que Rituximab-Bendamustina (RB) puede ofrecer mayores respuestas globales y un tiempo más prolongado hasta el siguiente tratamiento en comparación con R-CHOP, mostrando tasas de supervivencia global similares pero diferentes perfiles de toxicidad (mayor incidencia de infecciones y neoplasias secundarias en el grupo de RB según lo publicado). Además, RB seguido de dos años de mantenimiento con Rituximab (MR) ha sido la terapia de primera línea recomendada para LF sintomático en estadios avanzados según algunos centros (como el British Columbia) desde 2013. Según análisis retrospectivos, los resultados de LF que progresan de manera temprana, dentro de los 24 meses tras el inicio de tratamiento o el diagnóstico (POD24) son considerablemente inferiores. Los datos de incidencia de POD24 y la transformación tras RB no ha sido bien documentada hasta el momento.

Métodos: Con el objetivo de evaluar estos resultados en nuestra población, hemos recogido de manera retrospectiva los datos de 62 pacientes diagnosticados de LF en nuestro centro entre 1 de Enero 2014 y 31 de Diciembre 2020. Evaluamos nuestros resultados, incluyendo tasa de infecciones y neoplasias secundarias, incidencia POD24 y transformación histológica.

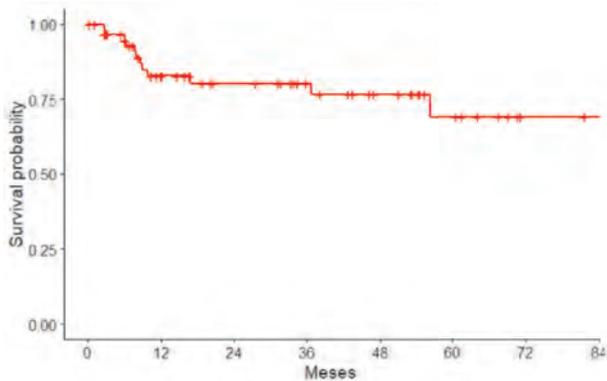


Figura 1. Supervivencia libre de progresión.

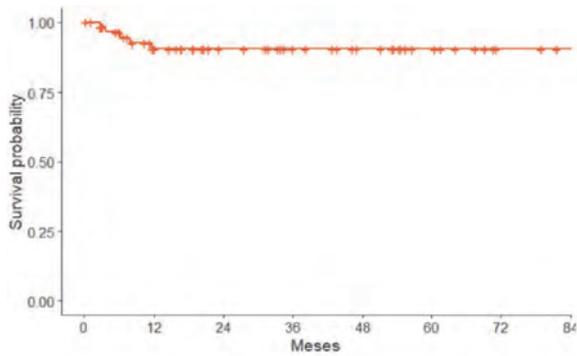


Figura 2. Supervivencia global.

Resultados: Analizamos 62 pacientes con LF, 32 mujeres (52%) y 30 hombres (48%). La mediana de edad fue de 64.5 (35-85); el 81% de los pacientes presentaba estadio avanzado y el 27% se clasificó en el grupo de alto riesgo según el FLIPI. De los 62 pacientes que recibieron RB, 43/62 (69%) fueron tratados posteriormente con MR (16% están aún en tratamiento de inducción y 15% no lo recibieron). De los pacientes que finalizaron RB, 42/62 (68%) alcanzaron remisión completa (RC), 8/62 (13%) remisión parcial (RP) y 4/62 (6.4%) enfermedad estable/progresión. De los pacientes que alcanzaron RP o RC, 5 sufrieron una recaída. De los pacientes que completaron el MR (69%) sólo dos pacientes sufrieron una recaída. Con una mediana de seguimiento de 21.1 meses (0.3-85.59) la supervivencia libre de progresión a los 5 años (SLP) es del 69% (Figura 1) y la supervivencia global a 5 años (SG) es del 90% (Figura 2). 5/62 (8%) de los pacientes tratados presentaron transformación de su enfermedad. La mediana de tiempo hasta la transformación fue de 9 meses (6-56). La transformación representó el 55% de todos los eventos de progresión/recaída observados. POD24 ocurrió en 7 (11%) de los pacientes tratados. La mayoría, 4/7 (57%) presentaron transformación. En relación con la incidencia de infecciones y neoplasias secundarias, en nuestro centro se objetivó 18% de tasa de infección donde las infecciones de grado 3-4 fueron un 5%. Neoplasias secundarias 1.6% (menos de lo publicado en otras series). Conclusiones: A pesar de las limitaciones inherentes al análisis retrospectivo, nuestros datos confirman que en ausencia de transformación o POD24 los pacientes con LF presentan excelentes resultados tras primera línea con RB y posterior MR, como ya han demostrado previamente los ensayos clínicos publicados. Con respecto al perfil de seguridad, se ha objetivado una tasa inferior de infecciones y de neoplasias secundarias, probablemente

relacionado con el uso de profilaxis anti-infecciosa y el seguimiento estrecho del paciente. POD24 fue ligeramente inferior, con una tasa similar de transformación. Se necesita un mayor seguimiento y, por tanto, más datos para confirmar la persistencia de la remisión en los pacientes que reciben MR.

PO-239

LNH FOLICULAR EN TRATAMIENTO CON R-CHOP Y RITUXIMAB DE MANTENIMIENTO, NUESTRA EXPERIENCIA

Ortega Nadal Paula¹, González San Miguel José David¹, Romero Khoury Cristina¹, Guedes Mesa Susej¹, Losada Castillo María del Carmen¹, Tapia Martín Manuel¹, Fernández Fuertes Fernando¹, Lemes Quintana Cristina¹, Morales Ruiz Ylenia¹, Bosch Benítez José Miguel¹, Caballero Gómez Mar¹

¹Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil

Introducción: Uno de los tratamientos estándar para el linfoma folicular (LF) es rituximab más quimioterapia tipo CHOP. El rituximab de mantenimiento asociado, ha demostrado un aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP) frente a R-CHOP.

Métodos: Entre noviembre el 2000 y diciembre del 2020, 141 pacientes con LF recibieron tratamiento con inmunoterapia tipo R-CHOP de primera línea y posterior mantenimiento con Rituximab en nuestro hospital.

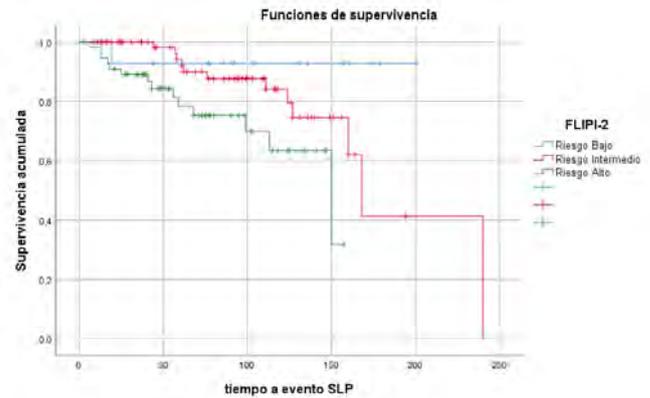


Figura 1.

Resultados: La mediana de edad al diagnóstico es de 57 años (31-83). El tratamiento de mantenimiento se administró cada dos meses a partir de Abril de 2011 (103 pacientes), en lugar de cada tres. El 80,1% (113 pacientes) eran estadios avanzados (III y IV), y sólo el 39% (55 pacientes) cumplía los criterios GELF, mientras que el 61% (86 pacientes) fueron tratados por otros motivos a los recogidos en este score. Tras el tratamiento de inducción, se observa que el 70,9% de los pacientes alcanza la remisión completa o completa no confirmada, un 14,9% "muy buena remisión parcial", un 14,2% remisión parcial y ninguno de los pacientes permanece con enfermedad estable (7 pacientes no incluidos en este análisis no llegan a recibir la primera dosis de rituximab de mantenimiento, por mortalidad intratratamiento). Con una mediana de seguimiento de 77 meses, la mediana de la SLP no se alcanza. Del total, progresan 28 (19,9%), 1 recae a los 12 meses (POD12), y 6 de ellos a los 24 meses (POD24). La SLP a los 5 años fue del 87,2%. No se observan diferencias significativas entre los que cumplían criterios GELF frente a los que no (86,7% vs 87,7%; p= 0,11). Según el tipo de respuesta a la inducción, la SLP a los 5 años es del 91,2% en los pacientes que alcanzan la RC y del 77,8% en los de RP, con una p<0,05. Atendiendo al FLIPI-2, en el grupo de bajo riesgo, la SLP a los 5 años es del 92,9%, en el intermedio 94,1%, y en el de alto riesgo 78,2% (p<0,05%). La SG a los 5 años es del 89,9%, por lo que tampoco se alcanza la mediana de supervivencia. El número total de éxitos es 17 (12,1%), de los cuales 9 (34,6%) estaban relacionados con la enfermedad. La SG a los 5 años en aquellos que alcanzan la RC es de 95,7%, frente al 82,1% de los de RP (p<0,05). Durante el seguimiento se transforman a LDCC, 2 pacientes (1,4%).

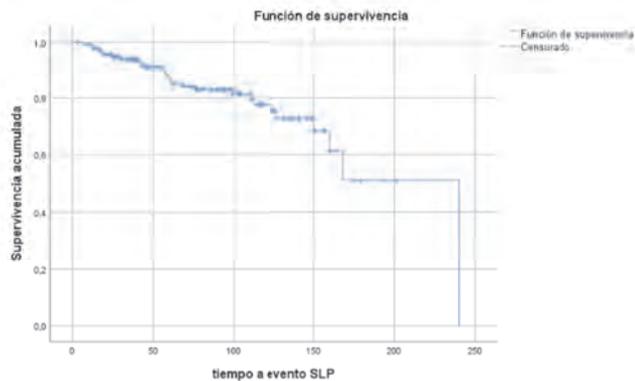


Figura 2.

Características	n (%)
Mediana de edad (Rango)	59 (31-83)
Sexo (V/M)	72 (51%) / 69 (49%)
Estadio	
- I-II	28 (19,9%)
- III-IV	113 (80,1%)
Síntomas B	19 (13,5%)
B2M elevada	49 (30%)
Ki-67%	
- <30%	37 (48%)
- > o igual 30%	40 (52%)
ECOG	
- 0-1	125 (97,7%)
- >1	3 (2,3%)
Masa Bulky	28 (19,9%)
Esplenomegalia	13 (9,2%)
MO Afecta	45 (31,9%)
Criterios GELF	55 (39%)
FLIPI II	
- 0-1	87 (62,3%)
- 2	52 (37,7%)
- 3-5	

Tabla 1.

Conclusiones: En nuestra serie se observa que el esquema R-CHOP con rituximab de mantenimiento, prolonga la SLP, con una mediana de supervivencia similar a lo descrito en la bibliografía. La aplicación del índice pronóstico FLIPI-2, separa 3 grupos con SLP diferente de forma estadísticamente significativa, a pesar del tratamiento de mantenimiento con Rituximab.

Conflictos de interés: Sin conflictos de interés.

PO-240

LA PRUEBA DE IMAGEN A MITAD DEL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON INMUNOQUIMIOTERAPIA EN EL LINFOMA FOLICULAR CARECE DE VALOR CLÍNICO Y PRONÓSTICO

Ramos de Ascanio Victoria¹, González-Gascón y Marín Isabel¹, Muñoz-Novas Carolina¹, Infante María Stefania¹, Landete Elena¹, Foncillas María Angeles¹, Churrua Juan¹, Marín-Mori Karen¹, Hernández-Rivas José-Ángel¹

¹Hospital Universitario Infanta Leonor

Introducción: Realizar una prueba de imagen “interim” es una práctica común durante el tratamiento de varios tipos de linfomas. En el linfoma folicular (LF) su valor es controvertido y ha sido poco explorado. Las guías nacionales y americanas no lo recomiendan mientras que las guías ESMO sí. El objetivo de este estudio fue analizar el valor clínico y pronóstico de la prueba de imagen intermedia (PII) durante el tratamiento de primera línea de pacientes con diagnóstico de LF no transformado.

Métodos: Se identificaron retrospectivamente los pacientes con diagnóstico de LF grados 1-3a que requirieron tratamiento de primera línea

con inmunoterapia entre los años 2008 y 2019 en nuestro centro. Se analizaron las respuestas obtenidas después de la PII y fin de tratamiento (PIF) según los criterios de Lugano. Se utilizó SPSS versión 21.0 para los análisis estadísticos.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	Todos los pacientes
Pacientes	48 (100%)
Mediana de edad al diagnóstico (rango)	59 (30-92)
Mujeres	27(56 %)
Grado	
1-2	31 (65 %)
3a	16 (33 %)
Estadio	
1	1 (2 %)
2	6 (13 %)
3	13 (27 %)
4	28 (58 %)
Síntomas B	22 (46 %)
FLIPI	
Bajo (0-1)	9 (19 %)
Intermedio (2)	14 (29 %)
Alto (3-5)	25 (52 %)
Régimen de tratamiento	
RCHOP	25 (52 %)
RB	6 (13 %)
RCVP	17 (35 %)
N ciclos de tratamiento	
3	2 (4 %)
4	1 (2 %)
6	25 (52 %)
7	1 (2 %)
8	19 (40 %)
N de ciclos antes de PII	
2	1 (2 %)
3	22 (46 %)
4	23 (48 %)
5	1 (2 %)

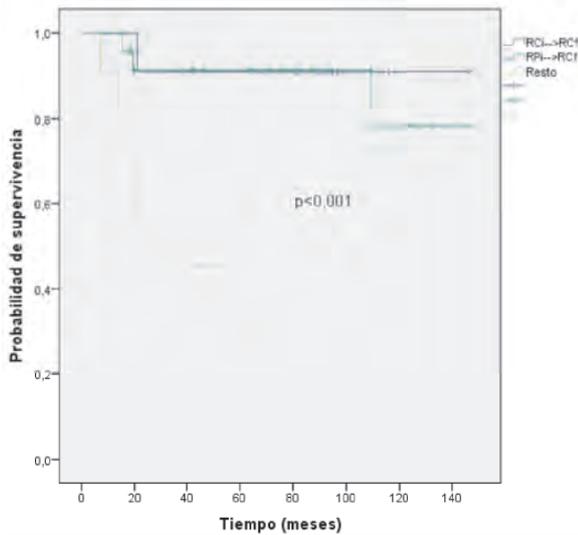
RCHOP= rituximab, ciclofosfamida, prednisona, vincristina, doxorubicina; RB=rituximab, bendamustina; RCVP=rituximab, ciclofosfamida, vincristina, prednisona; N=número; PII= prueba de imagen intermedia

Resultados: Las características generales de los 48 pacientes incluidos en el estudio se describen en la tabla 1. En todos los casos menos en 1 se realizó PII (47/48), siendo en la mayoría una TAC (37,79%) y PET-TAC en 10 pacientes (21%). En cuanto al tipo de respuesta obtenida en la PII: 11 pacientes (23%) obtuvieron una respuesta completa (RC); 34 (71%) respuesta parcial (RP), y 2 pacientes (4%) enfermedad estable (EE). En 4 pacientes (8%) la PII condicionó un cambio en la actitud, aumentando o disminuyendo el número de ciclos finales. Los 11 pacientes que obtuvieron en la PII RC, mantuvieron la RC en la PIF. Además, el 65% de los pacientes (22/34) con RP en la PII alcanzó RC en la PIF, mientras que 11 (32%) continuaron en situación de RP y 1 progresó al final de la inducción. De los 48 pacientes, 11 (23%) progresaron durante el periodo de observación y 3 fallecieron.

Con una mediana de seguimiento de 6 años (0,5-12,5), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) no se han alcanzado. Alcanzar RC de forma precoz en la PII no se asoció con mejoría en la SLP de forma estadísticamente significativa (p=0,18). Por el contrario, los pacientes en RC en la PIF obtuvieron una SLP significativamente superior a los pacientes con respuestas inferiores (p<0,001). De hecho, al diferenciar los pacientes cuya respuesta evolucionó de RP a RC y compararlos con los que estaban en RC desde la PII y con los que no alcanzaron RC en la PIF también se detectaron diferencias significativas (p<0,001) (figura 1). Como se puede observar en la figura, las curvas de los pacientes que estaban en RP en la PII y cambiaron a RC se superponen con las de los pacientes en RC desde la PII, lo que confirma el valor pronóstico de PIF y resta valor a la PII.

Conclusiones: La PII se realizó en prácticamente todos los pacientes que recibieron tratamiento para el LF en práctica rutinaria. Únicamente condicionó un cambio de actitud en un 8% de los casos. No detectamos diferencias estadísticamente significativas en SLP en función de los resultados de la PII. Sin embargo, alcanzar RC en la PIF sí condicionó un mejor pronóstico. Estos resultados apoyan las directrices

de las guías nacionales en las que no se recomienda la implementación de la PII en el linfoma folicular.



RCi= respuesta completa en prueba de imagen intermedia;
RCf= respuesta completa en prueba de imagen final;
RPi= respuesta parcial en prueba de imagen intermedia;
RCf= respuesta completa en prueba de imagen final.

Figura 1. Supervivencia libre de progresión en los pacientes que alcanzan respuesta completa en la prueba de imagen intermedia; transicional de respuesta parcial en la prueba de imagen intermedia a respuesta completa en la prueba de imagen final y no consiguen alcanzar respuesta completa en ningún momento.

PO-241

ANÁLISIS DE PRECISIÓN E IMPACTO PRONÓSTICO, DE FDG-PET/TC Y BIOPSIA, EN LA DETECCIÓN DE LA AFECTACIÓN DE LA MÉDULA ÓSEA DURANTE LA ESTADIFICACIÓN INICIAL DEL LINFOMA FOLICULAR

Reguilón Gallego Laura¹, Chen Liang Tzu¹, Martín Santos Taida², Salar Antonio³, Fernández González Marta², Celades Carolina⁴, Navarro José Tomás⁵, Martínez Ana Belén⁶, Andreu Rafael⁷, Balaguer Aitana⁷, Martín Alejandro⁸, Baile Mónica⁹, López Jiménez Javier⁹, Marquet Joan⁹, Teruel Ana Isabel¹⁰, Terol María José¹⁰, Benet Carmen¹¹, Pérez-Ceballos Elena¹, Sánchez Blanco José Javier¹, Jerez Cayuela Andrés¹, Ortuño Francisco José¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. H.U.J.M. Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación. IMIB-Arrixaca. Murcia; ²Servicio de Hematología H. U. de Canarias, La Laguna, Tenerife; ³Servicio de Hematología H. del Mar, Barcelona; ⁴Servicio de Hematología Instituto Josep Carreras, Badalona; ⁵Servicio de Hematología H. Germans Trias i Pujol, Badalona; ⁶Servicio de Hematología H. Santa Lucía, Cartagena; ⁷Servicio de Hematología H. La Fe, Valencia; ⁸Servicio de Hematología H.U. de Salamanca, Salamanca; ⁹Servicio de Hematología H. Ramón y Cajal, Madrid; ¹⁰Servicio de Hematología H.C.U. de Valencia, Valencia; ¹¹Servicio de Hematología H. Arnau de Vilanova, Valencia

Introducción: En el estudio inicial del linfoma folicular (LF), la infiltración de médula ósea, un parámetro del índice FLIPI2 y del modelo pronóstico de supervivencia POD24, se ha establecido clásicamente mediante biopsia de médula ósea (BMO). Estudios recientes sugieren un papel para PET/TC en este contexto que se ha asociado a supervivencia libre de progresión (SLP) y a supervivencia global (SG).

Métodos: Para estudiar el valor independiente de la BMO y/o PET/TC en la determinación de la infiltración medular y su impacto pronóstico, se realizó un estudio retrospectivo-multicéntrico, en pacientes diagnosticados de linfoma folicular de bajo grado (LFBG), que contaban con ambas pruebas en el estadiaje inicial y un seguimiento mayor de dos años. Se analizó la precisión diagnóstica de ambas técnicas y sus

implicaciones pronósticas, dentro de los modelos FLIPI2 y POD24, en relación a la SLP y SG. Para evitar sesgos de colinearidad, FLIPI2 se deconstruyó en sus parámetros para ser considerados en forma independiente. Además, se realizó un subanálisis, estratificando la cohorte global según intensidad del tratamiento y grado histológico.

Resultados: Se incluyeron 302 pacientes, con una mediana de edad de 58,3 años, 50,3% mujeres. 59,3% clasificados en estadio IV (Ann Arbor). El FLIPI2 fue de bajo riesgo en 29,5% y en su mayoría con grado histológico 1-2 (66,9%). El régimen de tratamiento de primera línea, más comúnmente empleado, en estadio avanzado fue rituximab combinado con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona en 159 pacientes (52,6%). La afectación de MO se detectó en 170 y 69 pacientes mediante BMO y PET/TC, respectivamente. La sensibilidad y precisión fueron 46% y 73,2% para PET/TC y 84,3% y 92,4% para BMO, respectivamente. En el análisis univariado, tanto la PET/TC ($p=0,043$; $p=0,01$) como la BMO ($p=0,004$; $p=0,029$) se correlacionaron con la SLP y la SG, respectivamente. En un análisis multivariado de la cohorte global, sólo la afectación medular por BMO ($p=0,043$), se correlacionó con SLP. Al considerar a los pacientes con tratamiento intensivo, la afectación de MO por BMO ($p=0,004$; $p=0,032$) se correlacionó con la SLP y la SG, respectivamente. Entre los pacientes con grado histológico 3a, la afectación medular por BMO ($p=0,01$; $p=0,009$) se correlacionó con la SLP y la SG, respectivamente. Sin embargo, en otros grados histológicos (<3), la afectación de MO por BMO ($p=0,009$) solo se correlacionó con la SLP. La determinación de la afectación medular por BMO ($p=0,03$) agregó valor pronóstico independiente a POD24 en el análisis multivariado. La afectación de MO, determinado por PET/TC, solo fue valor pronóstico independiente en los pacientes con tratamiento intensivo ($p=0,026$) en relación a la SG.

Conclusiones: En nuestra serie de pacientes con LFBG, la evaluación de la afectación medular con BMO fue superior a la realizada mediante PET/TC, tanto en precisión como en pronóstico. Estos datos refuerzan la necesidad de continuar realizando BMO para una correcta estadificación y cálculo pronóstico en este subgrupo de pacientes.

PO-242

CARACTERIZACIÓN DE LAS POBLACIONES INMUNES CIRCULANTES EN SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR

Rivero Andrea¹, Mozas Pablo¹, Correa Juan¹, Rivas-Delgado Alfredo¹, Araujo-Ayala Ferran², Condom Maria¹, Gaya Anna¹, Delgado Julio¹, Giné Eva¹, Perez-Galán Patricia², Campo Elias¹, Matutes Estella¹, López-Guillermo Armando¹, Villamor Neus¹, Magnano Laura¹

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

Introducción: El linfoma folicular (LF) es el linfoma indolente más frecuente en nuestro medio. En los últimos años se ha profundizado en el conocimiento de las alteraciones genómicas de esta entidad, así como en la importancia del microambiente tumoral permisivo en el desarrollo del mismo. Sin embargo, no disponemos de información sobre el perfil inmune en sangre periférica (SP) de estos enfermos. El objetivo de este trabajo fue caracterizar las diferentes poblaciones inmunes en SP en pacientes con LF y compararlas con controles sanos.

Pacientes y métodos: Se recolectaron de forma prospectiva (01/2020-05/2021) muestras de SP de 42 pacientes diagnosticados de LF, tanto al momento del diagnóstico ($n=23$) como de la recaída ($n=19$) (edad mediana 62 años [extremos: 30-81]; H/M 25/17) y muestras de 14 controles sanos (edad mediana 31 años [extremos: 28-61]; H/M 5/9) para realizar el estudio de poblaciones inmunes por citometría de flujo multiparamétrica. Las características clínicas iniciales de los pacientes con LF se muestran en la Tabla 1. Las muestras fueron adquiridas inmediatamente después de la tinción en el citómetro de flujo Omnicyt™ y los datos fueron analizados con el programa Infinicyt™, versión 2.0. La distribución de las diferentes poblaciones de linfocitos T, B, NK, monocitos, células dendríticas, células mieloides supresoras, neutrófilos, basófilos y eosinófilos fueron analizadas y comparadas con los controles sanos. El panel de inmunofenotipo utilizado se muestra en la Tabla 2.

Tabla 1.

Variable	n= 42
Edad, mediana (extremos)	62 (30-81)
Sexo, n (%)	
Mujer	17 (41)
Hombre	25 (59)
Estadio Ann Arbor, n (%)	
Localizado (I-II)	6 (12)
Avanzado (III-IV)	36 (88)
Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI), n (%)	
Bajo	9/38 (24)
Intermedio	19/38 (50)
Alto	10/38 (26)
Síntomas B, n (%)	3/38 (7)
ECOG ≥2, n (%)	1 (2)
Grado histológico, n (%)	
Grado 1	14/40 (35)
Grado 2	22/40 (55)
Grado 3a	4/40 (10)
Grado 3b	0
LDH elevada, n (%)	12/38 (32)
β2 microglobulina elevada, n (%)	17/36 (47)
Expresión en sangre periférica, n (%)	14/40 (35)
Infiltración médula ósea, n (%)	22/39 (56)

Tabla 2.

	Tubo 1	Tubo 2	Tubo 3	Tubo 4	Tubo 5	Tubo 6	Tubo 7
	Células T	T reg	Células B	CD/monocitos/NK	Th1/2/17	Checkpoint inmunes	Células mieloides supresoras
FITC	dead	dead	dead	dead	dead	dead	LIN (3+14+19+20+56)
PE	CD197 (CCR7)	CD25	CD24	CD56	CD183 (CXCR3)	CD279	CD203
PerCP-Cy5.5	CD4	CD4	CD19	CD123	CD4	CD4	HLA-DR
PE-cy7	CD45RA (CCR4)	CD194	CD27	CD11c	CD196 (CCR6)	CD10	CD33
APC	CD38	CD127	CD38	CD16	CD38	CD152	CD11b
APC-H7	CD8	CD45RO	CD20	CD3+19+20	CD8	CD8	-
V450	CD3	CD3	CD3	CD14	CD3	CD3	-
V500	HLA-DR	HLA-DR	IgD	HLA-DR	HLA-DR	CD45	CD45

T reg: T reguladoras; CD: células dendríticas; NK: Natural Killers; Th: T helper

Resultados: Los diferentes subtipos de poblaciones inmunes se encuentran detalladas en la Tabla 3. En comparación con los controles sanos, los pacientes con LF mostraron una ratio CD4+/CD8+ más baja por un incremento de los linfocitos CD8+ y una disminución de los linfocitos CD4+ totales. Además, en los pacientes con LF se observó un porcentaje significativamente menor de linfocitos naive, un mayor porcentaje de linfocitos efectores de memoria y efectores, tanto CD4+ como CD8+, y una mayor cantidad de linfocitos CD4+ y CD8+ activados (p<0.001). Cabe destacar el aumento de linfocitos T reguladores (Treg) de memoria y activados (p= 0.007; p =0.002, respectivamente) en pacientes con LF. Los controles sanos presentaron un porcentaje más alto de células NK (p=0.017). Cuando se analizaron los checkpoint inmunes, observamos que la expresión de PD1 en los linfocitos CD4+ fue mayor en los enfermos que en los controles sanos (p= 0.002). Los monocitos totales fueron similares en ambos grupos; sin embargo, los pacientes con LF tuvieron un porcentaje mayor de monocitos clásicos e intermedios (p= 0.004). Finalmente, destacar que los pacientes con LF presentaron una disminución de células dendríticas totales (p= 0.001) así como de células mieloides supresoras (p= 0.027). No se observaron diferencias

en el porcentaje de neutrófilos, eosinófilos ni linfocitos B totales. Cuando se analizaron estas poblaciones entre las muestras al diagnóstico y la recaída, se observó que los pacientes recaídos presentaban de manera significativa una ratio CD4+/CD8+ más baja, un menor porcentaje de linfocitos CD4+ naive y de memoria central con un mayor porcentaje de linfocitos CD4+ efectores y activados, además de un mayor número de linfocitos T reg activados. El porcentaje de células NK fue menor en la recaída (p= 0.011).

Conclusiones: Los pacientes con LF presentan diferencias significativas en las poblaciones inmunes circulantes en SP respecto a los controles sanos. El conocimiento de las alteraciones del sistema inmune en el LF podría contribuir a entender su comportamiento y diseñar estrategias terapéuticas dirigidas.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Tabla 3.

	Linfoma folicular (n=42)	Controles sanos (n=14)	p-valor
	Media ± Desviación estándar	Media ± Desviación estándar	
CD3+ (%)	13.83 ± 7.91	14.37 ± 3.38	NS
CD4+ (%)	52.22 ± 15.17	65.83 ± 5.49	0.04
CD8+ (%)	42.17 ± 15.04	30.58 ± 7.05	0.013
CD4+/CD8+ (%)	1.06 ± 1.03	0.36 ± 0.25	<0.001
CD4/CD8 (%)	4.53 ± 2.48	5.58 ± 2.85	NS
Ratio CD4+/CD8+	1.60 ± 0.95	2.26 ± 0.67	0.014
CD4+ naive (%)*	18.24 ± 13.23	43.11 ± 8.96	<0.001
CD4+ central de memoria (%)*	32.62 ± 14.53	30.66 ± 8.07	NS
CD4+ efector de memoria (%)*	42.87 ± 18.67	24.02 ± 7.97	0.001
CD4+ efector (%)*	6.25 ± 7.62	2.20 ± 3.14	0.001
CD4+ activado (%)*	6.68 ± 6.62	1.13 ± 0.54	<0.001
*Sobre linfocitos CD4+			
CD8+ naive (%)*	11.35 ± 12.37	38.43 ± 10.92	<0.001
CD8+ central de memoria (%)*	10.23 ± 7.14	10.61 ± 4.20	NS
CD8+ efector de memoria (%)*	37.03 ± 17.89	20.11 ± 7.74	0.002
CD8+ efector (%)*	41.37 ± 19.98	30.61 ± 12.35	0.083
CD8+ activado (%)*	11.86 ± 10.58	2.21 ± 1.54	<0.001
*Sobre linfocitos CD8+			
T reg (%)*	11.99 ± 6.09	9.34 ± 3.98	NS
T reg naive (%)	14.40 ± 10.47	23.31 ± 10.59	0.001
T reg de memoria (%)	85.19 ± 10.56	75.56 ± 10.55	0.007
T reg activado (%)	40.04 ± 18.95	23.32 ± 8.95	0.002
*Sobre linfocitos CD4+			
Células NK (%)	2.69 ± 2.35	3.53 ± 1.26	0.017
CD56+CD16+ (%)	99.29 ± 9.85	93.70 ± 2.61	NS
CD56+CD16dim (%)	8.7 ± 9.85	6.30 ± 2.61	NS
Th1 (%)*	29.62 ± 14.41	20.26 ± 8.04	0.021
Th2 (%)*	33.26 ± 14.98	41.21 ± 15.73	NS
Th17 (%)*	15.89 ± 8.39	20.01 ± 12.36	NS
*Sobre linfocitos CD4+			
Linfocitos folicular helper (%)*	2.24 ± 8.41	0.26 ± 0.20	NS
CD4+/PD1+ (CD279+) (%)*	7.90 ± 11.06	2.20 ± 1.26	0.002
CD4+/CTLA-4 (CD152+) (%)*	4.70 ± 9.99	0.07 ± 0.04	NS
CD8+/PD1+ (CD279+) (%)*	2.63 ± 2.76	2.56 ± 1.82	NS
CD8+/CTLA-4 (CD152+) (%)*	0.7 ± 1.15	0.07 ± 0.04	0.031
*Sobre linfocitos CD3+			
Monocitos totales (%)	7.10 ± 3.12	6.23 ± 1.54	NS
M. clásicos (%)	88.79 ± 6.09	93.32 ± 2.72	0.004
M. intermedios (%)	6.16 ± 3.51	3.36 ± 1.28	0.004
M. no clásicos (%)	5.03 ± 3.90	3.30 ± 2.16	NS
Células dendríticas (%)	0.22 ± 0.21	0.38 ± 0.13	0.001
Mieloides (%)	80.99 ± 18.80	68.62 ± 18.90	0.005
Plasmocitoides (%)	25.24 ± 28.28	31.77 ± 18.70	0.02
Células mieloides supresoras (%)	0.04 ± 0.04	0.06 ± 0.05	0.027

T reg: CD127+/-CD25+/-CCR4(CD194); células dendríticas: CD3+CD14/CD56+/-HLA-DR+/-; células dendríticas mieloides: CD3+CD14/CD56+/-HLA-DR+/-CD11c+/-CD123; células dendríticas plasmocitoides: CD3+CD14/CD56+/-HLA-DR+/-CD11c+/-CD123; células mieloides supresoras: LIN+/-HLA-DR+/-CD203+/-CD33+/-CD11b+

PO-243

ESTUDIO DE SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS T Y B EN PACIENTES CON LINFOMA DE CÉLULAS B TRAS EL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB Y QUIMIOTERAPIA

García-Torre A¹, Bueno-García E¹, López-Martínez R¹, Rioseras B¹, Moro-García M¹, Alonso-Arias R¹, Alonso-Álvarez S¹

¹Hospital Universitario Central de Asturias

La utilización del Rituximab en el tratamiento de los linfomas de células B puede provocar una pérdida persistente de estas células, o alterar su función durante años tras la finalización del tratamiento. Además, los fármacos quimioterápicos combinados con este agente deplecionador de células B, provocan también linfopenia T, dificultando la res-

puesta inmune frente a diversas infecciones, o incluso impidiendo la generación de una respuesta eficaz frente a las vacunas. El objetivo de este trabajo ha sido evaluar la recuperación de las subpoblaciones naïve y memoria, tanto de linfocitos B como T, de pacientes recuperados de linfomas de células B cuyo tratamiento fue llevado a cabo con Rituximab y quimioterapia, y comparar dichas subpoblaciones celulares con las de controles sanos. Para llevar a cabo este objetivo se reclutaron 11 pacientes (media de edad=66±9,9) recuperados de linfomas de células B (grupo LCB), los cuales recibieron tratamiento con Rituximab, y 10 controles (media de edad=67±4,9). Las muestras de sangre periférica de los pacientes fueron obtenidas transcurridos entre 1 y 6 años tras la finalización terapia. El perfil linfocitario, tanto de linfocitos B como de T, se analizó por citometría de flujo. Para ello, a cada uno de los pacientes se les realizaron marcajes superficiales en sangre periférica. La frecuencia de linfocitos B naïve fue mayor en el grupo de pacientes con LCB que en el grupo control, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística (media=60,6±13,6% y 48,4±14,9%, respectivamente). Con respecto al compartimento de linfocitos B de memoria, no se observaron diferencias entre el grupo de pacientes con LCB (media=36,2±13,9%) y el grupo control (media=39,6±12,6%). En el caso de los linfocitos T, se observó un cociente CD4/CD8 significativamente menor en los pacientes de LCB (media=0.9±0,5) que en los controles (media=2,1±1,1) (T de Student, p<0,05). También se observaron diferencias significativas en los niveles de linfocitos T CD4+ naïve entre los pacientes (media=15,7±11,1%) y el grupo control (media=41,3±18,4%) (T de Student, p<0,05). Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas al comparar los niveles de linfocitos T CD8+ naïve entre ambos grupos (media grupo LCB=7,8±3,3%; grupo control=20,5±19,0%). Por otro lado, también se analizaron las subpoblaciones de linfocitos T de memoria altamente diferenciados, sin expresión de la molécula CD28. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en el caso de los linfocitos T CD4+CD28^{null} (media grupo LCB=18,9±15,0%; grupo control=12,0±8,0%) ni en el de los CD8+CD28^{null} (media grupo LCB=60,7±15,4%; grupo control=46,8±17,7%). La recuperación de los linfocitos B tras el tratamiento con Rituximab se produce, probablemente, a partir de linfocitos B naïve, lo cual podría explicar el mayor porcentaje de esta subpoblación celular en los pacientes con linfoma. Sin embargo, la ausencia de un timo funcional, debido a la edad de los pacientes, podría estar comprometiendo la recuperación de los linfocitos T naïve, lo que puede tener repercusión en el grado de inmunocompetencia que alcanzan estos pacientes después de la terapia.

Conflictos de interés: Los autores declaran que este estudio se ha realizado sin ningún conflicto de interés

PO-244

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE PACIENTES LINFOMA DE CÉLULAS B TRANSFORMADO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SON LLATZER

Del Campo García Raquel¹, Herraes Balanzat Inés¹, Flexas Morey María Magdalena¹, Amer Salas Neus¹, Astudillo Romero Ivonne Lizzet¹, Caldera Serra Antonia¹, Mascaró Riera Martín¹, Guerra Hernando Jose María¹, Vázquez Rodríguez Irene¹, González Bachs Elena¹, Gómez Pérez Delia¹, Borras Vives Jose Bartolomé¹, Bargay Leonart Joan²

¹Hospital Universitario Son Llatzer. Idisba; ²Hospital Universitario Son Llatzer. idisba

Introducción: El diagnóstico de linfoma transformado de linfoma linfoproliferativo de bajo grado (LT) se ha asociado históricamente a curso agresivo y mal pronóstico. La mayoría de los estudios se han centrado en la transformación del linfoma folicular (LF) (2-3% anual). La inmunoterapia (IQT) ha mejorado el pronóstico. Existen varios factores asociados a la transformación. La confirmación histológica por biopsia es el *gold estándar*, no siempre posible. Recientemente se ha publicado la escala TSS (*transformation score system*) (Scichijo et al 2020) para diagnóstico del LT, especialmente en casos que no se puede realizar biopsia, que podría tener implicación pronóstica. Objetivo: analizar características en nuestros LT, aplicar el TSS y calcular el tiempo a la transformación (TT), supervivencia global (SG) y supervivencia desde la transformación (ST).

Métodos: Revisión de 364 pacientes diagnosticados entre 2004-2020 de linfoma no Hodgkin. Se seleccionaron los LT. Análisis estadístico: las características demográficas y clínicas se presentan como mediana,

mínimo y máximo para las variables continuas, y como frecuencia y porcentaje para las categóricas. Se compararon las medias mediante la prueba Wilcoxon para muestras no paramétricas apareadas, y test de U Mann-Whitney para muestras no paramétricas independientes. En el cálculo de SG y ST se utilizó el método de Kaplan-Meier y la prueba log-rank para compararlas.

Tabla 1. Características de los pacientes LT.

	DIAGNÓSTICO	TRANSFORMACIÓN	Estadístico
Parámetros clínicos			
Edad en años, mediana (rango)	53,4 (32 – 71)	56,4 (33 – 76)	p=0,001 *
Estadio Ann Arbor, n (%)	I – II	2 (10,5)	7 (36,8)
	III – IV	13 (68,4)	11 (58)
	ND	4 (21)	1 (5)
Síntomas B, n (%)	Presencia	3 (16)	3 (16)
Infiltración médula ósea, n (%)	Si	9 (47)	4 (21)
Afectación extranodal, n (%)	Si	10 (53)	9 (47)
ECOG, n (%)	0 - 1	13 (68,5)	16 (84)
	ND	6 (32)	3 (16)
Parámetros clínicos			
Bcl-2, n (%)	Positivo	13 (68,4)	14 (73,7)
	Negativo	1 (5,3)	2 (10,5)
Bcl-6, n (%)	Positivo	9 (47)	13 (68)
	Negativo	3 (15,8)	2 (10,5)
Ki67 elevado (≥70%), n (%)	1 (5)	11 (58)	p=0,018 *
SUV máx., media (rango)	9,25 (5 – 14)	8,18 (2 – 17)	p=0,317
Tamaño máx. adenopatías (cm), mediana (rango)	5,5 (1,50 - 11,1)	4,5 (1,1-9)	p=0,317
Parámetros de laboratorio			
Hemoglobina, media (rango)	12,6 (6 – 16)	12 (7,5 – 14,8)	p=0,233
Hemoglobina alterada (baja), n (%)	6 (32)	11 (58)	
RDW, media (rango)	14,1 (11 – 19)	13,0 (11 – 17)	p=0,059
RDW alterado (alto), n (%)	4 (21)	2 (10,5)	
LDH, media (rango)	386 (140 – 1403)	991 (125 – 12714)	p=0,807
LDH alterado (elevado), n (%)	9 (47)	9 (47)	

Resultados: De 364 pacientes, 19 LT (5%). Doce (63%) con LF, 3 (15,8%), MW, 2 (10,5%) LZM, 1 MALT (5%) y 1 LLC/LPC (5%). Cuatro debutaron como linfoma compuesto. Todos se transformaron a LDCGB, mayoritariamente centro germinal (CG) 14 (78%), y 1 no-CG (5%). La Tabla 1 muestra el resto de características basales y en la transformación. Los LF al diagnóstico: FLIPI bajo: 6 (50%), intermedio: 3 (25%), alto: 1 (10%), ND: 2. Los LT: IPI bajo: 7 (36,8%), intermedio bajo: 2 (10,5%), intermedio alto: 6 (31%), alto: 4 (21%). Translocación cmyc y bcl2 (Doble Hit) en 2/5. Tratamiento al diagnóstico: 11 /14 tratados recibieron IQT con Rituximab. Se calculó el TSS (LDH, tamaño ganglionar, Hemoglobina <12gr/dl y *Performance status*): 16% TSS <2 y 26% TSS ≥2 26%. Siete /19 fallecieron. 4 por linfoma, 2 sepsis, y 1 shock cardiogénico. La SG fue de 100 (41,3 – 160) meses. La ST 27,8 (12,5-43,1) meses. No diferencias significativas de SG entre TSS<2 vs TSS>=2 (p=0,808), ni del SUV máximo por PET TAC al diagnóstico y en la transformación. La mediana de tiempo entre el diagnóstico inicial y la transformación es de 60 meses (55-65) para los no tratados inicialmente vs 10 meses (0-111) para los tratados (p=0,133). La supervivencia desde la transformación fue de 27,8 (12,5 – 43,1) meses.

Conclusión: a pesar de las limitaciones del estudio, estos datos corroboran que la célula de origen del LT depende del Linfoma de bajo grado del que evolucione, siendo los LT más frecuentemente CG (la mayoría de las veces se transforman de LF). Los LT se presentan estadio avanzado con IPI más altos, en consonancia con estudios previos. Hay diferencia en el tiempo a la transformación en los no tratados frente a los linfomas bajo grado tratados de inicio con Rituximab, si bien no coincide con lo descrito en series publicadas, en las que es más corto en los casos tratados sin IQT, posiblemente por el tamaño muestral. Se precisan series más grandes para ver la utilidad de TSS como herramienta pronóstica.

Conflictos de interés: Ninguno de los autores manifiesta conflicto de interés.

PO-245

CARACTERÍSTICAS Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON LINFOMA DEL MANTO TRAS TAPH EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS EN NUESTRO CENTRO

Gomez Catalan Irene¹, Montoya Morcillo Maria Carmen¹, Sanchez Jaen Maria¹, Panadero Moratalla Francisca¹, Serrano Martinez Ana¹, Marin Sanchez Alberto¹, Algarra Algarra Lorenzo¹, Romero Macias Juan Ramon¹

Introducción y objetivos: El LCM supone aproximadamente el 7% del diagnóstico de los linfomas no Hodgkin en las series de casos publicadas. La supervivencia global (SG) varía en función del riesgo que está definido según el índice MIPI. Actualmente en pacientes jóvenes candidatos a tratamientos intensificados la primera línea se basa en estrategias de tratamiento de inducción con quimioterapia alternante y posterior consolidación con trasplante autólogo en primera remisión completa. Los pacientes de bajo y alto riesgo tienen una SG a los 5 años del 83% y del 34%, respectivamente. El objetivo principal es analizar y evaluar los resultados del auto TAPH en pacientes jóvenes con LCM en nuestro centro. El objetivo secundario es evaluar la supervivencia global.

Tabla 1.

	N= 13	N (%)
Edad, mediana en años (rango)	57	(45-68)
1 línea de tratamiento previa	13	100%
Primera línea de tratamiento		
R-CHOP x3 alternando con R-DHAP x 3	13	100%
Estado de la enfermedad		
RC	12	93%
RP	1	7%
Fuente de progenitores MO	13	100%
Tipo de acondicionamiento	13	100%
R-BEAM		

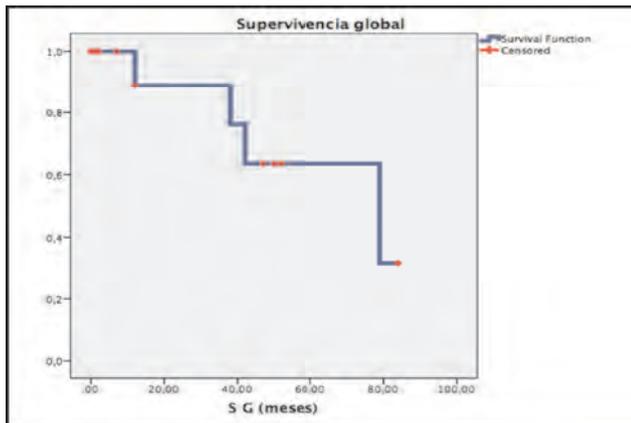


Figura 1.

Métodos y resultados: Se han analizado los resultados de los pacientes con LCM que han recibido un auto TAPH en nuestro centro, entre los años 2010 y 2020. La estadística analítica se realizó empleando el programa SPSS. Se seleccionaron datos de 13 pacientes jóvenes candidatos a tratamiento intensivo que han recibido consolidación con TAPH. Se trata de pacientes en su mayoría mujeres (61%), con una mediana de edad de 57 años (45-68 años) que presentan estadios avanzados al diagnóstico (Ann Arbor IV 84%) siendo frecuente la afectación medular (77%). Las características de los auto TAPH están descritas en la Tabla 1. La mayoría de los pacientes, 9 (70%) se encontraban en respuesta completa en la evaluación post auto TAPH, de los que no la alcanzaron 3 (23%) mostraron enfermedad progresiva y 1 (7%) mostró respuesta parcial. La media de seguimiento de los pacientes vivos fue de 63 meses (45-80 meses), con una supervivencia global del 63%, como se muestra en el Figura 1. La mayoría de los pacientes se encontraban en respuesta completa en el momento de realización del auto

TAPH por lo que no ha sido posible un análisis de la supervivencia por subgrupos. En relación a la mortalidad, en nuestra serie de casos hubo una mortalidad del 30% (n= 4), 3 pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad y 1 paciente falleció tras más de 100 días de ingreso en una unidad de cuidados intensivos como consecuencia de una neumonía muy grave como consecuencia de SARS-CoV-2.

Conclusiones: El papel del auto TAPH en el tratamiento del LCM actualmente está indicado como consolidación en primera respuesta completa en pacientes jóvenes que han recibido tratamiento con quimioterapia intensiva alternante, aunque nuestra serie de casos no muestra un número elevado de pacientes, hemos obtenido una supervivencia global del 63% con una media de seguimiento de 63 meses (45-80 meses). Nuestro estudio no permite mostrar diferencias en relación al tratamiento previo con rituximab ya que todos los pacientes habían sido tratados con este esquema previamente, por lo que sería una posible vía de futuros estudios ampliar el tiempo de seguimiento y evaluar si la incorporación de nuevos tratamientos mejoran o no estos resultados.

PO-246

LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO (LCM): ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 76 PACIENTES DE UN SOLO CENTRO

Canelo Vilaseca Marta¹, Garcia Calduch Olga¹, Sorigué Tomás Marc¹, Tapia Melendo Gustavo², Jurado Tapiador Rebeca¹, De Jaureguizar Tesas Alejandro¹, Franch Sarto Mireia¹, Moreno Velázquez Miriam¹, Senín Magán Alicia¹, Abril Sabater Laura¹, Ibarra Fernandez Gladys¹, Navarro Ferrando José Tomás¹, Ribera Santasusana Josep Maria¹, Sancho Cia Juan Manuel¹

¹Servicio de Hematología, ICO-IJC, Hospital Germans Trias i Pujol; ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

Introducción: El LCM es un linfoma poco frecuente, en general de curso agresivo y prácticamente incurable a pesar de la inmunoterapia (IQT), la consolidación con trasplante y/o el mantenimiento con rituximab en la primera línea de tratamiento, o de los nuevos tratamientos dirigidos en la recaída. En este estudio se analizan las características, el tratamiento y el pronóstico en una serie de pacientes con LCM de un solo centro.

Método: Se analizaron retrospectivamente las variables clínico-biológicas al diagnóstico, los tratamientos y la respuesta y pronóstico en función del tratamiento de primera línea (intensivo [quimioterapia [QT] con altas dosis de citarabina] frente a no intensivo [QT convencional sin dosis altas de citarabina]).

Resultados: Entre 2002 y 2021 se incluyeron 76 pacientes con edad mediana de 67 años (extremos 41-87), cuyas características se resumen en la Tabla 1. Treinta y tres pacientes (47%) recibieron QT intensiva y 37 (53%) no intensiva (Tabla 2), sin rituximab en sólo 3 del grupo intensivo; 6 pacientes se excluyeron del análisis por no recibir tratamiento o ser éste paliativo. En 18 pacientes (54%) del grupo intensivo se consolidó la respuesta con TAPH y 21 pacientes (30%) recibieron mantenimiento con rituximab en 1ª línea (10 del grupo intensivo y 11 del no intensivo; todos a partir de 2015). La respuesta global fue del 94% en el grupo intensivo y del 89% en el no intensivo. En la 1ª recaída, el tratamiento más utilizado fue R-GemOx (11 pacientes [28%]) seguido de inhibidores de BTK (7 pacientes [18%]). La mediana de líneas de tratamiento fue de 1 en el grupo intensivo (extremos 1-6) y 2 en el no intensivo (extremos 1-5). Con una mediana de seguimiento de 5,6 años (0,1-15,5), la mediana de SG (IC 95%) fue de 5,7 años (3,3-8,2), con probabilidad de SG a 5 años del 59% (74% en el intensivo y 44% en el no intensivo, p=0,031) y de SLP a 5 años (IC 95%) de 48% (29-67%) y 13% (1-25%), respectivamente. En el análisis multivariante, el tratamiento no intensivo en 1ª línea (HR [IC 95%]: 2,9 [1,3; 6,9], p=0,012) y el MIPI alto (HR [IC 95%]: 3 [0,8-11,7] y 5,2 [1,5-17,4] p=0,022, en comparación con MIPI intermedio y bajo respectivamente) se asociaron a menor SG.

Conclusiones: Las características de los pacientes con LCM de esta serie son similares a las descritas en la bibliografía. La IQT con citarabina a dosis altas seguido de TAPH fue el tratamiento más usado en el grupo intensivo, que impactó de forma favorable sobre la SLP y la SG. Destaca la utilización creciente de mantenimiento con rituximab tras la 1ª línea y de los inhibidores de BTK en la primera recaída.

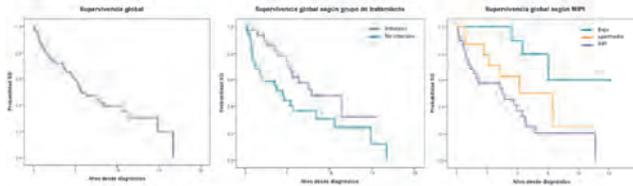


Figura 1. Supervivencia global (SG) de la serie completa y según tratamiento de primera línea (intensivo frente a no intensivo) y MIPI.

Tabla 1. Características de los pacientes con LCM al diagnóstico.

Características		n (%)
Varones		56/76 (74)
Edad mediana (extremos), años		67 (41-87)
≥ 2 localizaciones extraganglionares		37/76 (49)
Estadio Ann Arbor	I-II	3/74 (4)
	III-IV	71/74 (96)
ECOG	0-1	66/71 (93)
	≥2	5/71 (7)
MIPI riesgo	Bajo	14/65 (22)
	Intermedio	19/65 (29)
	Alto	32/65 (54)
Ki-67	< 30 %	9/32 (28)
	≥ 30 %	23/32 (72)
LDH elevada		32/64 (50)
β ₂ microglobulina elevada		36/59 (61)
Hemoglobina, mediana (min, máx), g/dL		12.2 (5.2, 17)
Leucocitos, mediana (min, máx), x10 ⁹ /L		7.6 (3.4, 107.3)
Plaquetas, mediana (min, máx), x10 ⁹ /L		152 (32, 369)
Linfocitos, mediana (min, máx), x10 ⁹ /L		2.8 (0.7, 81)
Variante histológica	Pleomórfica	6
	Blástica	4
	Clásica	4
	No especificada	60

Tabla 2. Tratamientos de primera línea en esta serie de pacientes con LCM.

Grupo intensivo (n=33)	n (%)	Grupo no intensivo (n=37)	n (%)
R-HIPERCVAD	18 (54,5)	R-CHOP	13 (35,1)
R-CHOP/R-DHAP	12 (36,4)	R-Bendamustina	9 (24,3)
Otros	3 (9,1)	VR-CAP	7 (19)
		R-CVP	5 (13,5)
		Otros	3 (8,1)

PO-247

LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES ASOCIADO A IMPLANTES MAMARIOS (LACG-AIM): EXPERIENCIA CLÍNICA

De Jaureguizar Tesis Alejandro¹, Moreno Velázquez Miriam¹, Domingo Domènech Eva², González Barca Eva², Escoda Teigell Lourdes³, Rovira Solé Jordina³, Kelleher Nicholas⁴, Roncero Vidal Josep Maria⁴, Jurado Tapiador Rebeca¹, Canelo Vilaseca Marta¹, Huguet Mas Maria¹, De La Fuente Montes Cristina¹, Quintela Vílchez David¹, Jiménez Lorenzo Maria José¹, Tapia Melendo Gustavo¹, Sureda Balari Anna², Sarra Escarré Josep³, Gallardo Giralt David⁴, Ribera Santasusana Josep Maria¹, Sancho Cia Juan Manuel¹

¹Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona)-Institut Josep Carreras; ²Institut Català d'Oncologia-Hospital Duran i Reynals (L'Hospitalet); ³Institut Català d'Oncologia-Hospital Joan XXIII (Tarragona); ⁴Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Josep Trueta (Girona)

Introducción: El linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios (LACG-AIM) es una entidad rara dentro de los linfomas no hodgkinianos (LnH). La mayoría de casos se diagnostican en estadio I de Ann-Arbor y se asocian a implantes mamarios de superficie rugosa. Tradicionalmente, el tratamiento de primera línea consiste en la exéresis bilateral de los implantes y capsulectomía completa. En estadios II-IV se debe valorar el uso de quimioterapia con esquemas tipo CHOP o similares. El pronóstico de estos pacientes es excelente, a diferencia del resto de los LACG ALK negativos.

Tabla 1.

Tabla 1. Características clínico-biológicas de la población de estudio (n=8)

Edad al diagnóstico (años)	
Mediana [extremos]	55 [33-82]
Antecedentes patológicos	
Cáncer de mama	3 (37.5%)
Enfermedad autoinmune	1 (12.5%)
Motivo de colocación del implante	
Estética	5 (62.5%)
Reconstrucción mamaria	3 (37.5%)
Tiempo entre colocación de implante y diagnóstico (años)	
Mediana [extremos]	11 [3-27]
Lateralidad	
Unilateral	7 (87.5%)
Bilateral	1 (12.5%)
Clinica de debut	
Seroma	4 (50%)
Seroma + masa	2 (25%)
Adenopatías	1 (12.5%)
Masa intracapsular	1 (12.5%)
Inmunohistoquímica	
ALK-	8 (100%)
CD30+	8 (100%)
Afectación adenopática	
Si	4 (50%)
No	4 (50%)
Afectación extranodal	
Si	3 (37.5%)
No	5 (62.5%)
Estadaje Ann-Arbor	
I	5 (62.5%)
II	2 (25%)
III	0
IV	1 (12.5%)

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con LACG-AIM diagnosticados en 4 centros. Se recogieron las características clínico-biológicas, los métodos diagnósticos y tipos de tratamientos administrados.

Resultados: Se recogieron 8 pacientes con LACG-AIM entre octubre de 2017 y octubre de 2020. Las características clínico-biológicas se describen en la Tabla 1. En 7 casos (87.5%) se realizó capsulectomía completa y en el caso restante (12.5%), mastectomía total. Se precisó de tratamiento quimioterápico en 3 pacientes (37.5%), usando 3-6 ciclos de brentuximab vedotina asociado a ciclofosfamida, vincristina y prednisona (BV-CHP). La radioterapia en primera línea se usó en una única paciente (12.5%). Siete de las pacientes (87.5%) presentaron remisión completa tras el tratamiento de primera línea y en un caso la enferme-

dad progresó pese a tratamiento adyuvante. Dicha paciente tenía enfermedad diseminada (Ann-Arbor IV) en el momento del diagnóstico y, pese a realizar capsulectomía y quimioterapia con BV-CHP x6 ciclos, progresó en 2 ocasiones (tras ESHAP y un anticuerpo monoclonal anti-CD30 en contexto de ensayo clínico), falleciendo.

Conclusiones: las características clínico-biológicas observadas en nuestra cohorte son similares a las ya descritas previamente en esta enfermedad. El tratamiento de elección fue el quirúrgico, reservándose la quimioterapia adyuvante a los estadios no localizados (II-IV de Ann-Arbor). El pronóstico fue excelente en la mayoría de pacientes, observándose progresión de la enfermedad en un caso.

PO-248

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON BRENTUXIMAB VEDOTIN-CHP EN LINFOMAS T PERIFÉRICOS CD30+: EXPERIENCIA MULTICÉNTRICA DE VIDA REAL

Domingo Domenech Eva¹, Sancho Juan Manuel², González-Barca Eva¹, Kelleher Nicholas³, Rodríguez-Luaces Marta⁴, Rovira Jordina⁵, Verdesoto Silvia⁶, Encuentra Maite¹, Blazevic Damir¹, Oliveira Ana¹, Escoda Lourdes⁵, Ribera Josep Maria², Sureda Anna¹

¹Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.; ²Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona.; ³Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), Universitat de Girona.; ⁴Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia, Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, Tortosa.; ⁵Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona.; ⁶Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia, Hospital Moises Broggi, Sant Joan d'Espí, Barcelona.

Introducción: Los linfomas T periféricos (LTP) son un grupo heterogéneo de linfomas clásicamente tratados con regímenes basados en adriamicina (CHOP or CHOP-like), con resultados pobres. El CD30 se expresa de manera universal y es patognomónico en los linfomas anaplásicos del células grandes (LACG), con una expresión variable en los otros subtipos de LTP (40-60%). Datos recientes sobre la combinación en primera línea de brentuximab vedotin, un anticuerpo monoclonal anti CD30, asociado a CHP han demostrado una mejoría significativa en la supervivencia de los LTP CD30+ (ensayo clínico ECHELON-2), convirtiéndose en el nuevo estándar de tratamiento para los LACG en Europa.

Pacientes y Métodos: Desde Febrero 2019 a Diciembre 2020, 20 pacientes diagnosticados con LTP CD30 + se trataron con la combinación de BV-CHP en primera línea en los centros del Instituto Catalán de Oncología. Este es un estudio retrospectivo sobre la eficacia y toxicidad de este régimen. Las curvas de supervivencia se analizaron mediante método de Kaplan-Meier.

Resultados: Las características clínicas al diagnóstico se muestran en la tabla. A destacar, 5 de los 10 LACG ALK negativos, presentaban afectación extracapsular del implante mamario (LACG-AIM). El número de ciclos administrados fue de 102, con una mediana de 6 ciclos por paciente (rango 1-6). Todos los pacientes recibieron profilaxis primaria con G-CSF. En el momento de este análisis, 2 pacientes estaban aún en tratamiento. Siete ciclos (7%) se retrasaron (3 por infección, 2 por neutropenia grado 2 y 2 por otras causas no relacionadas con el tratamiento). En 45 de los ciclos (44%), los pacientes presentaron algún efecto adverso, siendo los más frecuentes la neuropatía periférica en 14, náuseas/vómitos en 9 y anemia en 8; todos ellos grados 1-2. En 1 paciente el tratamiento se discontinuó tras el primer ciclo por progresión de la enfermedad. De los 18 pacientes evaluables, la respuesta global (RG) fue del 83%, con un 72% de respuestas completas y 11% respuestas parciales. En 5 pacientes se procedió a consolidar la respuesta con un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Con una mediana de seguimiento de 14 meses (rango 1-24), la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) al año fue del 68.2% (95% CI 44.6-91.7) y 82.2% (95% CI 63.9-100), respectivamente.

Conclusiones: Brentuximab Vedotin-CHP es una combinación efectiva como primera línea de tratamiento de LTP CD30+, con una alta tasa de respuestas. Esta combinación presenta un perfil de seguridad manejable, con una baja incidencia de neutropenia y neuropatía periférica en nuestra serie, siendo estas de grado 1-2.

Tabla 1. LACG: linfoma anaplásico de células grandes, LTAI: linfoma T angioinmunoblástico, LTP-NOS: linfoma T periférico no especificado; LACG-AIM: LACG asociado a implantes mamarios; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: lactato dehidrogenasa; IPI: Índice Pronóstico Internacional

	n= 20 (%)
Mediana de edad (rango), años	66 (35-94)
Sexo masculino	29 (63)
Histología	
- LACG ALK -	10 (50)
- LACG ALK +	4 (20)
- LTAI	5 (25)
- LTP-NOS	1 (5)
Afectación extranodal	15 (75)
- LACG-AIM	5 (33)
Estadio Ann Arbor III-IV	14 (70)
Síntomas B	7 (35)
ECOG ≥2	4 (20)
LDH elevada	7 (35)
IPI	
- 0-1	7 (35)
- 2-3	10 (50)

PO-249

NIVOLUMAB COMO PUENTE A ALOTRASPLANTE EN LINFOMA NK EXTRANASAL REFRACTARIO. A PROPÓSITO DE UN CASO

Cobos González Elena¹, Casado Calderón María Soledad¹, Anaya Aznar Pilar¹, Guillen Sarmiento Carla¹, López-Santamaria Castro Carolina¹, Alonso Escobar Nieves¹, Cabanillas Núñez Yolanda¹, Ramos Fernández de Soria Rafael¹, Campano Val Javier¹, Groiss Buiza Jorge¹, Crespo Núñez Celia¹, Moreno Risco María Belén¹, De la Maya Retamar María Dolores¹, Vagace Valero José María¹, Rincón Ferrari Rosario¹, Hernández Sánchez Elena²

¹Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz; ²Complejo Hospitalario Universitario de Mérida

Introducción: El linfoma de células T/NK extranodal (LENK), es un subtipo de linfoma no Hodgkin poco común y agresivo. La mayoría de los casos tienen un origen de células NK, pero una pequeña minoría se deriva de células T citotóxicas. Típicamente causa daño vascular y destrucción de tejidos, existiendo una fuerte asociación con el virus de Epstein-Barr (VEB). El subtipo nasal de LENK es el más frecuente y afecta el tracto aerodigestivo superior, siendo la cavidad nasal la afectación prototípica; mientras que el LENK extranasal es una forma de presentación más rara y agresiva, con una supervivencia corta y mala respuesta al tratamiento, que puede afectar al tracto gastrointestinal, la piel, los tejidos blandos y los testículos.

Métodos: Se realiza una revisión bibliográfica sobre linfoma NK/T e inhibidores PDL1 y se describe el caso de un paciente diagnosticado y tratado en nuestro centro.

Caso Clínico: Varón de 63 años, sin antecedentes de interés, que consulta por aparición de tumoraciones en región malar y submaxilar derechas. Se realiza biopsia de una de las lesiones, ante la falta de respuesta a ciclos de tratamiento antibiótico, siendo ésta compatible con Linfoma T/NK extranasal, con expresión de positividad en estudio inmunohistoquímico en la población linfoide para CD3 citoplásmico, CD56, CD7, TIA-1, Granzima B y VEB (CISH EBER), así como para PDL1 y positividad focal para CD30. El paciente no refería síntomas B. Análiticamente no presentaba alteraciones significativas, salvo serología para VEB IgG positiva e IgM negativa. En estudio de extensión realizado al diagnóstico, existía únicamente afectación de músculos platismo y cigomático derechos. Sin datos de infiltración en aspirado ni biopsia de médula ósea y con función cardíaca conservada. Recibió dos ciclos de quimioterapia según protocolo SMILE, con buena tolerancia y respuesta inicial, pero con precoz empeoramiento clínico, al aparecer nuevas lesiones faciales. Ante refractariedad a SMILE, se decide cambiar la actitud terapéutica y se administra un ciclo de ESHAP, con nuevo desarrollo de enfermedad. Al expresar CD30 y ser refractario a dos líneas de tratamiento quimioterapia se opta por administrarle un ciclo de Bendamustina + Brentuximab, sin respuesta y con progresión de la enfermedad. Dada la respuesta tan errática, se realizó reevaluación de la enfermedad, con biopsia de nueva lesión frontal y PET-TAC de control, donde informaron de amplia progresión de la enfermedad a nivel muscular, siendo el estudio anatomopatológico idéntico al inicial. Por lo que, al no conseguir respuesta con tres esquemas de tratamiento quimioterápico y al expresar PD1, se decide tratamiento con Nivolumab. Tras recibir tres ciclos, se le realiza PET-TAC de control, encontrándose en remisión completa. El paciente recibió un total de cuatro ciclos de Nivolumab, sin efectos secundarios, consolidándose la respuesta completa con alotrasplante de progenitores hematopoyéticos al disponer de un donante HLA compatible.

Conclusiones: Nivolumab es un fármaco eficaz en pacientes diagnosticados de linfoma de Hodgkin en recaída o refractariedad. También ha demostrado su eficacia en otros Linfomas con expresión PDL-1, aunque hacen falta más estudios controlados en estos pacientes. La incorporación de la inmunoterapia con inhibidores de PDL-1 ha permitido mejorar la expectativa de vida de los pacientes con linfomas refractarios, pudiendo servir como tratamiento puente para un trasplante alogénico, como en el caso clínico presentado.

PO-250

LINFOMA NK NASAL (ENKL) UNA ENTIDAD POCO FRECUENTE; A PROPÓSITO DE UN CASO

Angós Vázquez Sonia¹, Gemperle Ortiz Natalia¹, Rivas Estabén Irene¹, Ortiz Lopez Alicia¹, Dourdil Sahun Maria Victoria¹, García García Mar¹, Palomera Bernal Luis¹

¹HCU Lozano Blesa

Introducción: El linfoma extraganglionar Natural Killer (NK)/T tipo nasal (ENKL) es un linfoma periférico de células T poco común pero muy agresivo; es más frecuente en población asiática y latinoamericana. La presentación clínica clásica implica destrucción de la línea media facial con perforación palatina; a menudo hay afectación de nariz, nasofaringe, orofaringe y tracto digestivo superior; pero en estadios avanzados puede haber afectación de piel, médula ósea, hepatoesplénica y de sangre periférica. El ENKL presenta a menudo angioinvasión

y necrosis en la biopsia; la tinción es positiva para CD2, CD3 citoplásmico (no CD3 de superficie), CD56, CD45, perforina; para el diagnóstico del ENKTL debe confirmarse la presencia de ARN de EBV junto con CD56 o moléculas citotóxicas; en ausencia de ellos, el diagnóstico sería de linfoma de células T EBV positivo no especificado. Se precisa la realización de un TC/PET-TC para estadificación; la médula ósea suele ser negativa pero, en caso de estar afectada, puede presentarse como células únicas o agregados de linfocitos. Se ha descrito un modelo pronóstico (PINK/PINK-E) compuesto por: título de ADN de VEB, edad >60 años, estadios III y IV, afectación de ganglios linfáticos a distancia y enfermedad de tipo no nasal; este estratifica a los pacientes en bajo riesgo (0 FR), riesgo intermedio (1 FR) o alto riesgo (≥2 FR) lo que implica una supervivencia a los 3 años de 81%, 62% y 25% respectivamente.



Figura 1. Lesiones cutáneas en zona nasal y oral al diagnóstico.

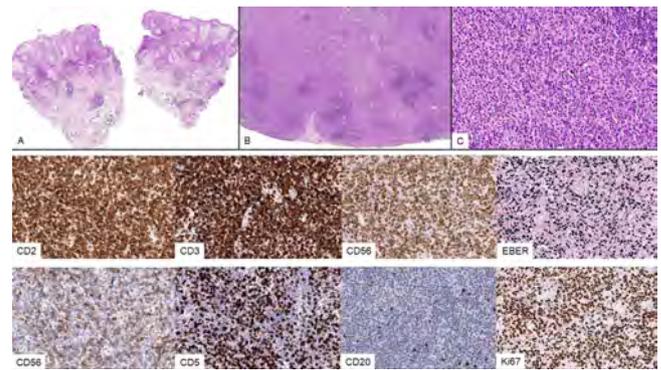


Figura 2. Anatomía Patológica de las lesiones. A. HE, 1x. Imagen de un pequeño aumento de una de las lesiones cutáneas biopsiadas. B. HE, 2x. Ganglio linfático, imagen panorámica. C. A mayor aumento (HE, 20x), en esta zona interfolicular destaca una proliferación celular heterogénea, con elementos de talla grande, pleomórficos, entremezclados con linfocitos de talla pequeña-intermedia, histiocitos y células plasmáticas. D. El resto de imágenes son tinciones inmunohistoquímicas, todas ellas con 20x.

Caso clínico: Mujer de 23 años con antecedente de síndrome hemolítico compensado de origen no filiado y déficit de GH selectivo idiopático. Desde 2016 presenta cuadro cutáneo facial con edematización intermitente calificado como panielitis lobulillar que se resolvió tras tomar esteroides sistémicos. En 2020 en biopsia de piel y adenopática se diagnostica de ENKL, VEB+, estadio II, (PINK 1, PINK-E 2: riesgo intermedio) con afectación de piel y tejido celular subcutáneo de cara, muscular, amigdalal y adenopática. Presentaba positividad para CD2,

CD3c, EBER, CD56, CD16, CD30, CD38. Cilindro óseo sin afectación por linfoma. Se inició tratamiento de 1ª línea con DCGP, se administraron 5 ciclos; presentó mielotoxicidad con anemia y neutropenia grado IV. Hubo respuesta metabólica en zonas afectadas, pero progresión intratratamiento con aparición de nuevas lesiones en PET-TC, engrosamiento de facies, esplenomegalia y lesiones cutáneas. Se inició 2ª línea de tratamiento con Metotrexate y Asparraginas sin mejoría; 3ª línea con Brentuximab, sin llegar a realizar Alo-trasplante. Nula mejoría de lesiones, empeoramiento progresivo de la función hepática y coagulopatía. Finalmente la paciente sufrió progresión a encefalopatía hepática, coma y finalmente éxitus letalis.

Conclusiones: El ENKL es un linfoma poco común asociado a la infección por EBV. Es resistente a Ciclofosfamida y Adriamicina. Se aconseja administrar quimiorradioterapia. En estadios avanzados, los regímenes que han demostrado mayor eficacia están basados en L-asparaginas. Se puede iniciar tratamiento con protocolo SMILE (Dexametasona, Metotrexate, Ifofamida, Asparraginas y Etopósido) o DCGP (Dexametasona, Cisplatino, Gemcitabina y peg-Asparaginas) que presenta respuesta similar e incluso mayor que SMILE y menor toxicidad. Se recomendó Auto-SCT en primera remisión para la enfermedad diseminada y se puede considerar consolidación con alo-SCT. En ENKL R/R a primera línea se han ensayado fármaco antiCD30, antiCD38 y antiPD-1, siendo este último el que mejores resultados está ofreciendo. Se revisó su expresión al diagnóstico y durante el seguimiento, siendo positivos CD38 y CD30 (50%), sin embargo, nuestra paciente no presentaba expresión de PD-1.

Conflictos de interés: Declaramos ausencia de conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Jeong, Seong Hyun. "Extranodal NK/T cell lymphoma." *Blood research* vol. 55,S1 (2020): S63-S71. doi:10.5045/br.2020.S011: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6790879/>
2. Allen, Pamela B, and Mary Jo Lechowicz. "Management of NK/T-Cell Lymphoma, Nasal Type." *Journal of oncology practice* vol. 15,10 (2019): 513-520. doi:10.1200/JOP.18.00719
3. Perez-Zuiga JM, Aguilar-Andrade C, Alvarez-Vela JL, Augusto-Pacheco M, Baez-Islas PE, Bates-Martín RA, et al. Linfomas no Hodgkin de estirpe T. *Revista de Hematología*. 2019; 20(1):28-48: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2019/re191e.pdf>

PO-251

LINFOMA NO HODGKIN T: EXPERIENCIA REAL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Gonzalez Gomez Eduardo¹, Arellano Alvarez Alvaro¹, Moreno Carbonell Marta¹, Hernandez Mata Carlos Francisco¹, Gomez Martinez Ana¹, Martin Consuegra Sofia¹, Civeira Marin Maria¹, Lopez Peña Amaia¹, Rodriguez Lefler Carmen¹, Lopez Gomez Pablo Estuardo¹, Ordas Miguelez Marta Sofia¹, Herrero Guitierrez Maria del Mar¹, Delgado Beltran Pilar¹, Caballero Navarro Gonzalo¹

¹Hospital Universitario Miguel Servet

Introducción: Los linfomas no Hodgkin de estirpe T (LNH-T) son un subgrupo de linfomas poco frecuentes, que representan el 15% del conjunto de linfomas, con presentación heterogénea y mal pronóstico. Debido su baja prevalencia, la información relacionada con la respuesta a los tratamientos y la expectativa de vida es muy limitada en comparación con la información disponible en los linfomas de estirpe B. Aportamos nuestra experiencia reciente sobre el diagnóstico y manejo de los LNH-T en la práctica clínica diaria.

Métodos: Estudio observacional, longitudinal, descriptivo y retrospectivo de pacientes diagnosticados de LNH-T en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, entre los años 2015 y 2020. Se han registrado variables demográficas, clínicas y hematológicas relacionadas con el diagnóstico de linfoma y su evolución. Se han incluido líneas de tratamiento utilizadas, respuesta a las mismas y mortalidad asociada. Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa SPSS V.20. Los resultados se expresan en porcentajes para variables cualitativas y en medias e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para variables continuas.

Resultados: Se diagnosticaron un total de 28 pacientes con LNH-T, 64,3% en varones (n=18). La media de edad al diagnóstico fue de 62,7 (IC 95% 56,8 – 68,4). Dentro del diagnóstico de linfoma T, el subtipo más frecuente fue el LNH-T periférico, representando un 53,6% del

total (n=15), seguido por el LNH-T anaplásico en un 21,4% (n=6), el LNH-T angioinmunoblástico en un 17,9% (n=5), Linfoma T/NK en un 3,6% (n=1) y Linfoma Hepato-esplénico en un 3,6% (n=1). Hasta un 54,9% de los pacientes recibieron 1 o 2 líneas de tratamiento, aunque un paciente llegó a recibir hasta 5 líneas diferentes de tratamiento. Un 35,7% de los pacientes recibió sólo una línea de tratamiento. La más utilizada fue el esquema CHOP (45%, n=9), seguido del esquema CHOEP (35%, n=7). Un 17,9% recibió una segunda línea, siendo el esquema ESHAP el más utilizado (30%, n=3). De los pacientes que recibieron tratamiento, un 50% (n=10) presentó respuesta completa y un 45% (n=9) respuesta parcial. Un 14,6% (n=4) consolidó respuesta con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Un 28,6% (n=8) de los pacientes no llegaron a recibir ningún tipo de tratamiento, bien por mortalidad precoz al diagnóstico o por estabilidad clínica, sin progresión de su hemopatía. De los pacientes que presentaron respuesta al tratamiento quimioterápico, un 53,3% presentaron recaída del LNH-T en un tiempo medio de 17,3 meses (IC 95% 7,38 - 32). La mortalidad global en la muestra analizada es del 60,7%, con una supervivencia media desde el diagnóstico de 8,4 meses (IC 95% 4 – 13,7). La principal causa de mortalidad fue la complicación infecciosa, representando un 64,7% (n=11) del total de fallecidos.

Conclusiones: Los LNH-T son una entidad poco frecuente, de difícil manejo. En nuestra experiencia los tratamientos son poco efectivos y se confirma alta morbimortalidad. Es necesario ampliar estudios con enfoques específicos e incorporar nuevo arsenal terapéutico para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Conflicto de interés: Declaro que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

PO-252

LINFOMAS CUTÁNEOS CON AFECTACIÓN GANGLIONAR A PROPÓSITO DE 3 CASOS

Martínez Chinchilla Carlos¹, Domínguez Velasco Nazaret¹, Fernández Román Isabel¹, Rodríguez Fernández Alicia¹

¹Hospital Universitario Virgen Macarena

Introducción: Los linfomas de células T cutáneos con expresión ganglionar (LCT) representan un grupo heterogéneo y complejo que constituye el 10-15% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH) se caracterizan en general por su afectación sistémica y su comportamiento clínico agresivo, si bien el conocimiento de la biología y la patogénesis de este tipo de linfomas es insuficiente, lo que, unido a su baja incidencia, a la falta de índices pronósticos adecuados y a la ausencia de ensayos clínicos diseñados para este tipo de linfoma, dificulta el desarrollo de estrategias terapéuticas específicas.

Objetivo: Analizar la incidencia, características clinicobiológicas y respuesta a las líneas de tratamiento, decidida en los casos de LCTP diagnosticados en nuestro centro en los últimos años.

Material y Métodos: Estudio descriptivo en el que se evalúan los 3 casos de LCTP diagnosticados en el HUVVM en los últimos años.

Resultados: CASO 1; Varón de 51 al diagnóstico inicialmente en seguimiento por dermatología por lesión ulcerosa en miembro inferior izquierdo con diagnóstico anatomopatológico de linfoma de células T CD 30+ . Tras recibir varios ciclos de radioterapia , en diciembre de 2015 aparece afectación ganglionar y del manubrio esternal y se decide tratamiento sistémico con CHOEP y trasplante autólogo quedando en respuesta completa. Actualmente tras recaída cutánea en diciembre de 2019 en tratamiento con Brentuximab con buena respuesta CASO 2: Paciente de 75 años que acude derivada por absceso glúteo compatible con linfoma T angiodestructivo CD 30 negativo en noviembre de 2018. En estudio de extensión aparece afectación ganglionar pélvica y de partes blandas . Inicia tratamiento con CVP por 8 ciclos con PET intermedio en respuesta parcial pero con PET final en franca progresión . Ante mal pronóstico y comorbilidades se decide manejo paliativo, finalmente éxitus en enero 2020. CASO 3; Varón de 22 años en seguimiento por dermatología desde 2012 tratado con diferentes líneas de tratamiento. En agosto de 2019 aparecen adenopatías compatibles con linfoma T de células grandes CD30 +. Inicia tratamiento en octubre de 2019 con CHOEP por 6 ciclos: refractariedad, inicia 2º línea brentuximab en 03/20 a 09/20: progresión. 3º línea con ESHAP x 2 ciclos 10/20 al 12/20, progresión. 4º línea con IGEV, Éxitus en febrero de 2021

Resto de datos recogidos en la Tabla 1

Conclusiones: Los linfomas cutáneos con afectación ganglionar pre-

sentan diferentes respuestas al tratamiento estándar con CHOEP mas trasplante, actualmente disponemos de un anticuerpo monoclonal anti CD-30 + para la segunda linea de tratamiento con resultados prometedores.

Tabla 1.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad	51	75	22
Sexo	H	M	H
Diagnóstico anatomopatológico	Linfoma T anaplásico de células T grandes	Linfoma T de células grandes con epidermotropismo y angiotropismo	Micosis Fungoide en fase tumoral con transformación a Linfoma T de células grandes..
Forma de presentación	Lesión ulcerativa infiltrada en pierna	Lesión glútea cutánea con focos de necrosis.	Placas eritematosas infiltradas en cuello con lesiones discoides.
Lineas de tratamiento	4	1	3
Forma de diseminación extracutanea	Lesión ósea manubrio esternal	Infiltración en partes blandas y adenopatías	Adenopatías en TC de control.
CD30	Pos	Pos	Pos
Tratamiento 1	RTP (4C)	CVP	CHOEP mas Tx autologo
Tratamiento 2	CHOEP + Tx autologo	-	Brentuximab monoterapia
Tratamiento 3	RTP	-	ESHAP
Tratamiento 4	Brentuximab Vedotin en monoterapia	-	IGEV
Situación actual	En respuesta completa	Éxito	Éxito

PO-253

RITUXIMAB INTRALESIONAL COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN LINFOMAS CUTÁNEOS

Aspa Cilleruelo* Jose María¹, Castilla García* Lucía¹, Callejas Charavía Marta¹, González Cañete Marta², Polo Rodriguez Isabel², García Ramirez Patricia¹, Argüello Marina María¹, Martínez Vazquez Celia¹, López de Hontanar Torres Guzmán¹, Rodriguez Barquero Pedro Antonio¹, Medina Montolvo Susana²

¹Servicio de hematología y hemoterapia, Hospital Universitario Príncipe de Asturias; ²Servicio de dermatología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias

Introducción: Los linfomas cutáneos primarios (LCP) se limitan a una infiltración cutanea y generalmente son indolentes. Los dos subtipos mas prevalentes son el de la zona marginal (PCMZL) y el centrofoliular (PCFCL). El tratamiento de primera linea recomendado por la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) es la cirugía (biopsia excisional) asociada o no a radioterapia (RT) local. Si bien estas recomendaciones se basan en estudios retrospectivos de pocos pacientes y no existe ningun ensayo clinico randomizado comparando las diferentes terapias disponibles. Dentro de las terapias alternativas se contempla el uso de rituximab intralesional (RI). Las ventajas son su tolerabilidad con ausencia de efectos secundarios a nivel estetico, su accesibilidad y el tiempo de administración rápida. Esta aproximacion terapeutica esta avalada por las guias (EORTC e ISCL). La RT en cambio presenta una menor accesibilidad en funcion de los

centros y una mayor incidencia de efectos secundarios cutaneos tanto agudos como cronicos (alopecia, eritema, descamacion, hiperpigmentacion y en incluso ulceracion). Por otra parte, la necesidad de ampliación de los bordes quirúrgicos implica na aproximación más agresiva con peores resultados estéticos que pueden llegar a la ulceración además de requerir mayor cantidad de recursos tanto materiales como humanos.

Métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo de 30 pacientes diagnosticados de LCP entre abril de 2009 y junio de 2018 en el Hospital Príncipe de Asturias. Evaluamos la eficacia, seguridad y tolerabilidad del rituximab intralesional. La eficacia del tratamiento se evaluó según el protocolo de nuestro hospital mediante los siguientes criterios de respuesta al tratamiento: completa (100% de blanqueamiento), parcial (50-99% reducen tamaño), enfermedad estable (<25% de aumento a <50% de reducción del tamaño de las lesiones tratadas) y progresion (>25% de aumento de las lesiones tratadas). Los autores declaran que no presentan conflicto de intereses.

Resultados: De un total de 30 pacientes (52% mujeres), 14 fueron tratados con RI y los 15 restantes con cirugía combinada o no con radioterapia. Los dos grupos de pacientes fueron comparables demográficamente. La mediana del numero de lesiones fue de 1. Las localizaciones mas frecuentes fueron la cara (41%: region frontal, ciliar, mandibula y sien) y la espalda (14%). La pauta de administración fue de 10mg/lesión (PCMZL) o 10-40 mg (PCFCL) 3 veces/semana (Tabla 1). Las tasas de respuesta y seguimiento se exponen en la tabla 2. Dentro del grupo de tratamiento con RI Un 14% (n=2) presento recaída de las lesiones cutaneas siendo retratadas con rituximab intralesional alcanzando remision completa. Uno de los pacientes presento persistencia de las lesiones tras 4 dosis, alcanzando RC tras la quinta dosis.

Conclusiones: La radioterapia, junto con la cirugía, supone el abordaje clasico de los linfomas cutaneos. Ambas presentan como principal problema las secuelas esteticas que, como ya se ha comentado, son muy frecuentes a las dosis utilizadas. En nuestra experiencia, el rituximab intralesional supone una medida terapeutica, segura, accesible y eficaz y por ello consideramos que deberia ser incluido como una opcion de primera linea al mismo nivel que los tratamientos clasicos, suponiendo una alternativa perfecta para los casos donde las consecuencias del tratamiento tienen una especial relevancia estetica.

Tabla 1. Características demográficas.

	Cirugía +/- Radioterapia (n=15)	Rituximab intralesional (n=14)
Edad ¹	46 [43-63] (p= 0,85)	59 [52-80] (p= 0,13)
Número de lesiones ¹	1; [1-1] (p= 0,5)	1 [1-2] (p= 0,58)
Número de dosis ¹		6 [3-7] (p= 0,026)
Dosis acumulativa (mg) ¹		65 [30-70] (p= 0,38)

¹ Spearman correlation.

Tabla 2. Resultados. Respuesta y seguimiento.

	Rituximab intralesional (n=14)	Radioterapia (n=15)
Mediana de seguimiento	82 meses	118 meses
Supervivencia libre de progresión	75 meses	118 meses
Recaída/Progresión	N=2 (14%)*	N=0
Efectos adversos	N=3 (20%) ¹	N=10 (67%)

* Recaída de las lesiones cutáneas siendo retratadas con rituximab intralesional alcanzando remisión completa. Uno de los pacientes presento persistencia de las lesiones tras 4 dosis, alcanzando RC tras la quinta dosis.
¹ Reacción pseudogripal en el día posterior a la infusión, que no precisó atención hospitalaria.



Figura 1. Linfoma cutáneo de la zona marginal nasal antes y después de tratamiento con Rituximab Intralesional.

PO-254

LINFOMA DE HODGKIN DE PREDOMINIO LINFOCÍTICO NODULAR TRANSFORMADO. UN RETO DIAGNÓSTICO

Guillén-García Helga¹, Merchán Muñoz Beatriz¹, Mora Argumánez Marta¹, Nuevo López María Irene¹, Gil Pérez Ángela¹, Vázquez Ramo Alejandro¹, Golbano López Nuria¹, Santos Montero Ana Belén¹, Morales Sanz María Dolores¹, Arbeteta Juanís Jaime¹, Subirá Pérez María Dolores¹, De Miguel Llorente Dunia¹

¹Hospital Universitario de Guadalajara

Introducción: El linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular (LHPLN) es un raro subtipo de linfoma de Hodgkin (LH) con una incidencia de entre 0,1 y 0,2 casos/100.000 habitantes/año y unas características fisiopatológicas y clínicas diferentes del subtipo clásico. Se diagnostica en estadios iniciales y tiene un pronóstico (px) excelente. En el diagnóstico (dx) en estadios avanzados o enfermedad transformada a un linfoma no Hodgkin B difuso de célula grande (LBDCG) surge la necesidad de realizar el diagnóstico diferencial (DD) con otras entidades con características histológicas superponibles: linfomas de la zona gris (LZG) con características intermedias entre un LBDCG y un LH clásico (LHC) y los LBDCG ricos en células T e histiocitos (LBDCG-RTH), entre otros.

Objetivo: Realizar un DD entre estas entidades, mediante la presentación de 2 casos.

Casos Clínicos: Las características demográficas y clínicas de los dos pacientes se encuentran resumidas en la Tabla 1. *Caso 1:* con el informe provisional histológico ganglionar (LHC) y dado el mal estado general del paciente, se inició tratamiento según esquema ABVD. Tras el diagnóstico definitivo se cambió a esquema para LNH de alto grado con Rituximab, y profilaxis intratecal. El paciente se encuentra en remisión completa (RC). *Caso 2:* Con el diagnóstico de LHPLN con transformación a LBDCG-RTH se inició inmunopoliquimioterapia según esquema R-CHOP, habiendo recibido hasta la fecha 5 ciclos. Se constató respuesta completa metabólica tras 4 ciclos.

Tabla 1.

TABLA 1 Caracterización demográfica y clínica de los pacientes		
	Caso 1	Caso 2
Sexo/Edad	Varón/37 años	Varón/58 años
Clínica	Septiembre 2019: cuadro poliadenopático, visceralomegalias y síntomas B.	Enero 2021: síndrome constitucional y pancitopenia moderada.
Analítica	Discreta anemia, linfopenia, alteración del perfil hepático, LDH y beta-2-microglobulina elevadas.	Cuadro leucoeritróblástico en sangre periférica. Patrones de colestasis y citolisis, LDH y beta-2-microglobulina elevadas.
PET-TC	Afectación adenopática supra e infradiaphragmática, hepatoesplénica, pulmonar y ósea. Valor más elevado de SUVmáx: 19.6.	Cuadro poliadenopático supra e infradiaphragmático y afectación pulmonar, pleural, hepatoesplénica y ósea. Valor más elevado de SUVmáx: 11.5.
Otros	Inmunofenotipo ganglionar: 0,13% de células de estirpe B, grandes, con restricción kappa y características de alto grado, sobre fondo linfoide T policlonal.	Aspirado MO seco.
Histología preliminar	Ganglionar → LHC	
Histología definitiva	• Ganglionar → LHPLN transformado a un LBDCG: Patrón nodular sobre microambiente rico en histiocitos y linfocitos de talla pequeña; células tumorales grandes, sueltas o formando agregados, citoplasma amplio, claro y núcleo de contorno irregular, con ocasional corona linfocitaria PD1+, positivas para CD20, CD79a, PAX5, OCT2 y Bcl2 intenso, CD30 tenue, negativas para Bcl6, CD10, CD15, ALK, P53 y EBER; Ki67 moderado-alto.	• Medular → infiltración masiva por LHPLN con transformación a LBDCG-RTH: escasas células de talla grande positivas para CD20, PAX5, Bcl6, OCT2 y negativas para Bcl2, CD10, CD30, CD15 y EBER, junto a numerosos linfocitos de pequeño tamaño CD3 y CD4+, PD1-, que forman rosetas alrededor de las células grandes; gran cantidad de histiocitos; Ki67 alto). • BAG ganglionar → mismo diagnóstico.

Discusión: La interpretación histológica precisa para una población linfoide compuesta principalmente por linfocitos T junto con un pequeño número de células B grandes, con o sin arquitectura nodular, es un problema común al que se enfrentan los anatomopatólogos, ya que el DD de este patrón es amplio (Tabla 2). Dadas las distintas actitudes terapéuticas y las implicaciones px de cada entidad, es de vital importancia diferenciarlas. En la Tabla 3 se describe el perfil inmunohistoquí-

mico de los dx que se barajaron en los casos previamente referidos, antes de recibir el informe histológico definitivo:

Tabla 2.

TABLA 2 Diagnóstico diferencial de causas de infiltrado linfoide rico en células T con células B grandes.	
Categoría principal	Entidad
REACTIVO	• Mononucleosis infecciosa • Otras proliferaciones linfoides con inmunoblastos prominentes (enfermedades autoinmunes, infecciones víricas, reacción a fármacos).
BORDERLINE	NORMALMENTE INDOLENTE • Úlcera mucocutánea virus Epstein-Barr positiva POTENCIALMENTE AGRESIVO • Procesos linfoproliferativos polimorfos asociados a inmunodeficiencia (síndrome linfoproliferativo post-trasplante • Granulomatosis linfomatosa
CÉLULAS T NEOPLÁSICAS	• Linfoma T angioinmunoblástico • Linfoma folicular de células T • Linfoma T periférico nodal con fenotipo <i>he/per</i> • Linfoma T periférico NOS
CÉLULAS B NEOPLÁSICAS	• Linfoma de Hodgkin clásico • Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular • Linfoma de célula grande B, rico en células T e histiocitos • Linfoma B difuso de células grandes asociado a virus Epstein-Barr • Linfoma B, inclasificable, con características intermedias entre linfoma B difuso de células grandes y linfoma de Hodgkin

Tabla 3.

TABLA 3 Diagnóstico diferencial inmunohistoquímico de linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular (LHPLN), linfoma de células grandes B rico en células T e histiocitos (LBDCG-RTH) y Linfoma B, inclasificable, con características intermedias entre linfoma B difuso de células grandes y linfoma de Hodgkin (linfomas de la zona gris: LZG)			
	LHPLN	LBDCG-RTH	LZG
CD30	Negativo (raros casos positivos)	Negativo	Positivo
CD15	Negativo (raros casos positivos)	Negativo	Positivo
PAX5	Positivo fuerte	Positivo	Positivo
CD20	Positivo fuerte	Positivo	A menudo positivo
CD79a	Positivo	Positivo	A menudo positivo
OCT2	Positivo fuerte	Positivo	Normalmente positivo
Bcl6	Positivo	Frecuentemente positivo	Normalmente negativo
MUM1	Normalmente negativo		Positivo
CD45	Positivo	Positivo	Variable
EBER	Negativo (raros casos positivos)	Negativo	Normalmente negativo
Marcadores T	Negativo	Negativo	Negativo

LHPLN: proliferación linfoide con múltiples y grandes nódulos de linfocitos B pequeños asociados a una malla de células dendríticas foliulares dentro de las que se encuentran dispersas las grandes y típicas células en “palomita de maíz” que muestran un núcleo polilobulado con nucléolo (parecidas a células de Reed-Sternberg) e histiocitos. Esta entidad tiene un curso generalmente indolente y buen px.

LHPLN transformado: un pequeño porcentaje de LHPLN pueden progresar a un LBDCG, con presentación clínica es similar a la de un LBDCG de novo.

LBDCG-RTH: variante del LBDCG caracterizada por una minoría (<10%) de células grandes B neoplásicas dispersas, sin agregarse, dentro de un fondo celular rico en células T e histiocitos. El perfil inmunohistoquímico lo diferencia del LHC pero no del LHPLN. La enfermedad generalmente se diagnostica en estadios avanzados y tiene un px malo.

LZG: linfomas B inclasificables con características intermedias entre LBDCG y LHC, muestran rasgos de ambos tipos. Los pacientes debutan con una gran masa mediastínica y la enfermedad puede infiltrar

ganglios supraclaviculares, pulmones, hígado, bazo y médula ósea. Tiene un px peor que LHC o LBCG-primario mediastínico.

Conclusiones: Para concluir, reseñar la importancia de contar con un equipo de anatomopatólogos y hematólogos expertos para una correcta identificación de una entidad, poco frecuente y con características que se solapan con otras, en la que un dx preciso es clave para iniciar un tratamiento apropiado.

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

PO-255

NEUMONIA POR PNEUMOCYSTIS EN LINFOMA HODGKIN

López Prieto C¹, Herrera F¹, Alonso del Rio R¹, Escolano Escobar C¹, Delgado Trillo I¹, Benito Parra L¹

¹Hospital Universitario de Getafe

Introducción: El *Pneumocystis jirovecii* (PJ) es un germen oportunista que produce infecciones asociadas a inmunosupresión predominantemente celular de linfocitos T. La neumonía es una de sus manifestaciones clínicas presentando una alta tasa de morbimortalidad. Las neoplasias hematológicas, así como los fármacos inmunosupresores, quimioterapia o corticoides, son importantes factores de riesgo asociados, sin embargo, la tasa de infección en esta población es variable lo que condiciona que el uso de profilaxis anti-pneumocystis no esté establecido por igual. El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia linfocítica B con bajo riesgo de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) por lo que a día de hoy las guías actuales no contemplan el uso de profilaxis de forma sistemática en estos pacientes.

Tabla 1.

Tabla 1. Características basales

Paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Estadio	Esquema QT	Ciclos hasta NPJ	Dosis acumulada Bleomicina	Otros IS	Profilaxis anti-PJ
1.	30	Mujer	LH clásico, esclerosis nodular	III-B	ABVD	x 3	84 x 10 ³ UI	NO	NO
2.	63	Mujer	LH clásico, celularidad mixta	IA	ABVD	x 3	94 x 10 ³ UI	NO	NO
3.	31	Mujer	LH clásico, celularidad mixta	II-A	ABVD	x 3	111 x 10 ³ UI	NO	NO

QT: quimioterapia; NPJ: Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; IS: Inmunosupresores; LH: Linfoma de Hodgkin; ABVD: Adriamicina-Bleomicina-Vinblastina-Dacarbacina

Tabla 2.

Tablas 2. Características del cuadro clínico

Paciente	Cuadro típico	Sat O2	LDH (U/L)	PCR (mg/L)	PCT (ng/mL)	Radiografía tórax	Método diagnóstico	Tratamiento NPJ
1.	Fiebre + tos seca + disnea	90% basal	346	105	0,08	Infiltrado intersticial bilateral	PCR tiempo real (LBA)	TMP-SMZ x 21 días + oxigenoterapia
2.	Fiebre + tos seca + disnea	87% basal	393	274	-	Infiltrado intersticial bilateral	PCR tiempo real (LBA): valorar colonización	TMP-SMZ x 21 días + MPN + oxigenoterapia
3.	Fiebre + tos seca + disnea	90% basal	400	286	0,1	Infiltrado intersticial bilateral	PCR tiempo real (LBA)	1 ^o TMP-SMZ → 2 ^o Atovacuna 750 mg/12h + MPN + oxigenoterapia a alto flujo

LDH: Lactato-deshidrogenasa; PCR¹: Proteína C Reactiva; PCT: procalcitonina; PCR²: Reacción en cadena de la polimerasa; LBA: lavado broncoalveolar; MPN: Metilprednisolona

Métodos: Se evaluaron de manera retrospectiva y en base a la historia clínica electrónica de 3 casos de linfoma de Hodgkin que desarrollaron neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se recogieron variables clínicas y de laboratorio.

Resultados: Presentamos 3 pacientes con nuevo diagnóstico de LH que en el seno de tratamiento de 1ª línea con esquema ABVD (Adriamicina-Bleomicina-Vinblastina-Dacarbacina) desarrollaron cuadro de fiebre, tos e insuficiencia respiratoria con hallazgos radiológicos de infiltrados intersticiales bilaterales. Aunque inicialmente se planteó en dos de ellas el diagnóstico diferencial con toxicidad pulmonar por Bleo-

micina, el cuadro clínico junto a los hallazgos de laboratorio con elevación de PCR y LDH, la ausencia de profilaxis anti-PJ y la confirmación microbiológica por PCR en muestra de lavado broncoalveolar decantaron el diagnóstico hacia el de NPC, instaurándose tratamiento antiinfeccioso con resolución del mismo.

Discusión: Algunos autores apuestan por instaurar profilaxis cuando la incidencia de NPJ sea > 6%. No está bien definida la incidencia de NPJ en pacientes que reciben tratamiento para LH, presentando el esquema ABVD un perfil de bajo riesgo al presentar escasa linfotoxicidad. En un estudio reciente se estimó en un 6.3%, superior a lo estimado hasta el momento. Sin embargo, la instauración de profilaxis no disminuía de forma significativa su incidencia. Proponen las siguientes hipótesis: 1. Contribución de otro mecanismo de inmunosupresión en el LH con interferencia por parte de las células de Hodgkin y Reed-Sternberg en la respuesta inmune por parte de linfocitos T CD4. 2. Valorar la posibilidad de toxicidad por Bleomicina en pacientes con esquema ABVD por la similitud del cuadro clínico, aunque en nuestros pacientes no se superó la dosis acumulada de riesgo que se relaciona con toxicidad pulmonar (>400 x 10³ UI). 3. La alta sensibilidad de la PCR para la detección de PJ puede llevar a un aumento de falsos positivos en pacientes que presenten colonización explicando la mayor incidencia, como podía ocurrir en la paciente n^o2.

Conclusiones: Debe evaluarse la indicación de profilaxis anti-pneumocystis en pacientes con linfoma de Hodgkin. La PCR como técnica semicuantitativa puede apoyar el diagnóstico de NPJ en casos dudosos, aunque se debe tener en cuenta la posibilidad de colonización. Se debe realizar diagnóstico diferencial con la toxicidad por Bleomicina, entidad que presenta importante tasa de mortalidad en torno al 10-20% y que ocurre hasta en el 10% de pacientes que reciben el fármaco.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

PO-256

ACTUALIZACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA COHORTE DEL ENSAYO ASPEN DE PACIENTES CON MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM SIN MUTACIÓN EN MYD88 (MYD88WT)

Dimopoulos M¹, Garcia Sanz R², Lee H³, Trneny M⁴, Varettoni M⁵, Opat S⁶, D'Sa S⁷, Owen R C⁸, Cull C⁹, Mulligan S¹⁰, Czyz J¹¹, Castillo J, Motta M¹², Gironella Mesa M¹³, Granel G, Gorchategui M¹⁴, Zinzani PL¹⁵, Askari E¹⁶, Grosicki S¹⁷, Oriol A¹⁸, Kloczko J¹⁹, Tedeschi A²⁰, Buske C²¹, Leblond V²², Cohen A²³, Tam CS²⁴

¹National and Kapodistrian University of Athens; ²Hospital Universitario de Salamanca; ³Flinders Medical Centre; ⁴Všeobecná fakultní nemocnice v Praze; ⁵Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo; ⁶Monash Health & Monash University; ⁷University College London Hospital Foundation Trust; ⁸St James University Hospital; ⁹Sir Charles Gairdner Hospital & University of Western Australia; ¹⁰Royal North Shore Hospital; ¹¹Szpital Uniwersytecki nr 2 im dr. Jana Bizuela, Kujawsko-pomorskie & Department of Hematology, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Torun; ¹²Dana-Farber Cancer Institute & Harvard Medical School; ¹³AO Spedali Civili di Brescia; ¹⁴Hospital Universitario Vall d'Hebrón; ¹⁵Hospital de La Santa Creu i Sant Pau; ¹⁶Institute of Hematology Seràgnoli University of Bologna; ¹⁷Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; ¹⁸Department of Hematology and Cancer Prevention, Health Sciences Faculty, Medical University of Silesia; ¹⁹Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; ²⁰Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku; ²¹ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda; ²²CCC Ulm - Universitätsklinikum Ulm; ²³Sorbonne University, Pitié Salpêtrière Hospital; ²⁴BeiGene USA, Inc.

Introducción: Los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK) han demostrado una actividad significativa en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström (MW) que presentan mutación en el gen *MYD88*. No obstante, se han notificado tasas de respuesta inferiores y una supervivencia libre de progresión menor en los pacientes con MW que no presentan dicha mutación. El ensayo ASPEN (NCT03053440) evaluó la administración de zanubrutinib, un potente y selectivo inhibidor de la BTK, en pacientes con MW.

Métodos: En el momento de la inclusión en el estudio ASPEN se evaluó la presencia de mutación en el gen *MYD88* por un laboratorio central (NeoGenomics). En función de los resultados, se asignó a los pacientes a la cohorte 1 (*MYD88*^{mut+}) o la cohorte 2 (*MYD88*^{WT} o estado mutacional desconocido). Los pacientes recibieron 160 mg de zanubru-

tinib dos veces al día hasta progresión de la enfermedad. Se presentan a continuación datos de seguridad y eficacia de zanubrutinib en pacientes con MW y MYD88^{WT}.

Resultados: Se incluyó en la cohorte 2 a un total de 28 pacientes con MW; 26 de ellos tenían MYD88^{WT}. La mediana de edad de los pacientes de la cohorte 2 fue de 72 años; cinco pacientes no habían recibido tratamiento previo y 23 presentaban MW en recaída o refractariedad (≥1 tratamiento previo). La mayor parte de los pacientes presentaba una enfermedad de riesgo intermedio (39,3 %) o alto (42,9 %) (de acuerdo con el International Prognostic Scoring System para MW). Tras una mediana de tiempo de seguimiento de 17,9 meses, dos pacientes abandonaron el tratamiento con zanubrutinib debido a acontecimientos adversos y seis experimentaron progresión de la enfermedad; no hubo casos de transformación de la enfermedad. En los pacientes con MYD88^{WT} confirmado, la tasa de respuesta global evaluada por un comité evaluador independiente fue del 80,8 %, con una tasa de respuesta mayor del 50,0 %, incluida una tasa de respuesta parcial muy buena del 26,9 % (Tabla 1). La tasa de supervivencia libre de progresión a los 12 meses fue del 72,4 %. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron diarrea, anemia, hematomas, fiebre e infección respiratoria de vías altas. Se notificaron hemorragias mayores en dos pacientes y fibrilación auricular en un paciente. No hubo acontecimientos adversos mortales.

Conclusiones: Zanubrutinib demostró actividad antineoplásica de relevancia clínica, incluyendo la obtención de respuestas mayores y la persistencia de las respuestas. Además, presentó una buena tolerabilidad, con una baja tasa de abandono del tratamiento por acontecimientos adversos en pacientes con MW y MYD88^{WT}.

Tabla 1. Mejor respuesta global de acuerdo con el comité evaluador independiente en pacientes con MW y MYD88^{WT}.

	MW sin tratamiento previo (n = 5)	MW recaída/refractario (n = 21)	Global (N = 26)
Mediana de seguimiento, meses	19,3	17,1	17,9
Mejor respuesta global de acuerdo con el CEI, n (%)			
Respuesta completa	0	0	0
Respuesta parcial muy buena	1 (20,0)	6 (28,6)	7 (26,9)
Respuesta parcial	1 (20,0)	5 (23,8)	6 (23,1)
Respuesta menor	2 (40,0)	6 (28,6)	8 (30,8)
Enfermedad estable	1 (20,0)	3 (14,3)	4 (15,4)
Progresión de la enfermedad	0	1 (4,8)	1 (3,8)

CEI: comité de evaluador independiente; MW: macroglobulinemia de Waldenström.

Ulm;²³Sorbonne University, Pitié Salpêtrière Hospital; ²⁴BeiGene USA, Inc.

Introducción: La inhibición de la tirosina cinasa de Bruton (BTK) es una opción de tratamiento emergente en la macroglobulinemia de Waldenström (MW). El ensayo ASPEN (NCT03053440) es un estudio aleatorizado fase III en el que se comparó zanubrutinib, un potente y selectivo inhibidor de la BTK, frente a ibrutinib, inhibidor de la BTK de primera generación, en pacientes con MW.

Métodos: En el momento de la inclusión se evaluó la presencia de mutación en el gen MYD88 por un laboratorio central (NeoGenomics). Pacientes con WM y mutación en MYD88 (MYD88^{mut+}) fueron aleatorizados (1:1) a recibir zanubrutinib (160 mg dos veces al día) o ibrutinib (420 mg una vez al día). Los pacientes sin mutación en MYD88 fueron asignados a una cohorte independiente para recibir zanubrutinib; estos resultados se notifican por separado. La aleatorización se estratificó en función del estado mutacional de CXCR4 y de líneas de tratamiento anteriores (0 frente a 1-3 frente a >3). El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta parcial muy buena (RPMB) o superior. El tamaño de la muestra se calculó de modo que la potencia fuera del 81 % para detectar diferencia del 35 % frente al 15 % en las tasas de RPMB o superior en el subgrupo de pacientes con MW en recaída o refractariedad. El análisis principal se planificó aproximadamente a los 12 meses después de la inclusión del último paciente.

Resultados: Se aleatorizaron 201 pacientes con MW y MYD88^{mut+} a recibir zanubrutinib (n=102) o ibrutinib (n=99). Si bien los grupos de tratamiento estaban bien equilibrados con relación a la mayor parte de las características iniciales, mayor número de pacientes ancianos (>75 años, 33,3 % vs 22,2 %) y de pacientes con anemia (hemoglobina ≤110 g/l: 65,7 % vs 53,5 %) fueron aleatorizados al grupo de zanubrutinib. Tras una mediana de tiempo de seguimiento de 19,4 meses, la tasa de RPMB fue del 28,4 % con zanubrutinib y del 19,2 % con ibrutinib (P bilateral = 0,09; Tabla 1). No se observaron respuestas completas. Las tasas de fibrilación auricular, hematomas, diarrea, edema periférico, hemorragia, espasmos musculares, neumonía y acontecimientos adversos que dieron lugar a la suspensión del tratamiento o a la muerte fueron inferiores con zanubrutinib. Aunque la tasa de neutropenia fue superior con zanubrutinib, las tasas de infección de grado ≥3 fueron similares con ambos fármacos (17,8 % frente a 19,4 %).

Conclusiones: ASPEN es el mayor estudio fase III con inhibidores de BTK realizado en pacientes con MW, así como el primer estudio comparativo directo sobre inhibidores de la BTK para cualquier enfermedad. Aunque no se alcanzó significación estadística, zanubrutinib se asoció con una tasa de RPMB superior y demostró ventajas de relevancia clínica en cuanto a seguridad y tolerabilidad en pacientes con MW y MYD88^{mut+} frente a ibrutinib.

Tabla 1.

	Zanubrutinib (N = 102)	Ibrutinib (N = 99)
Eficacia (población general)		
Tasa de RPMB	28,4	19,2
SLP a los 12 meses	89,7	87,2
SG a los 12 meses	97,0	93,9
Eficacia (población R/R)^a		
SLP a los 12 meses, n (IC del 95 %)	92,4 (83,8-96,5)	85,9 (75,9-91,9)
SG a los 12 meses, n (IC del 95 %)	98,8 (91,6-99,8)	92,5 (84,1-96,6)
Seguridad/tolerabilidad^b		
AA que dieron lugar a la suspensión	4,0	9,2
AA de grado ≥3	58,4	63,3
AA de grado 5	1,0	4,1
Neutropenia	29,7	13,3
Hipertensión	10,9	17,3
Hemorragia grave ^c	5,9	9,2
Fibrilación auricular/flutter	2,0	15,3

Datos expresados en %, a menos que se indique lo contrario.

^aPoblación R/R (n = 83, zanubrutinib; n = 81, ibrutinib).

^bEn el estudio sobre seguridad, se incluyó a 101 pacientes tratados con zanubrutinib y a 98 tratados con ibrutinib.

^cAbarca las hemorragias de grado ≥3 y las hemorragias intracraneales de cualquier grado.

AA: acontecimiento adverso; IC: intervalo de confianza; RPMB: respuesta parcial muy buena; R/R: recidivante o resistente; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

PO-257

ASPEN: RESULTADOS DE UN ENSAYO ALEATORIZADO FASE III SOBRE ZANUBRUTINIB FRENTE A IBRUTINIB EN PACIENTES CON MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

Dimopoulos M¹, Opat S², D'Sa S³, Jurczak W⁴, Lee H⁵, Cull G⁶, Owen RG⁷, Marlton P⁸, Wahlin BE⁹, Garcia Sanz R¹⁰, McCarthy H¹¹, Mulligan S¹², Tedeschi A¹³, Castillo J¹⁴, Czyz J¹⁵, Fernández De Larrea C, Belada D¹⁶, Motta M¹⁷, Tani M¹⁸, Trnny M¹⁹, Minnema M²⁰, Buske C²¹, Leblond V²², Cohen A²³, Tam CS²⁴

¹National and Kapodistrian University of Athens; ²Monash Health & Monash University; ³University College London Hospital Foundation Trust; ⁴Maria Sklodowska-Curie National Institute of Oncology; ⁵Flinders Medical Centre; ⁶Sir Charles Gairdner Hospital & University of Western Australia; ⁷St James University Hospital; ⁸Princess Alexandra Hospital and University of Queensland; ⁹Karolinska Universitetssjukhuset and Karolinska Institutet; ¹⁰Hospital Universitario de Salamanca; ¹¹Royal Bournemouth and Christchurch Hospital; ¹²Royal North Shore Hospital; ¹³ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda; ¹⁴Dana-Farber Cancer Institute & Harvard Medical School; ¹⁵Szpital Uniwersytecki nr 2 im dr. Jana Biziela & Department of Hematology, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Torun; ¹⁶Hospital Clinic de Barcelona; ¹⁷FN Hradec Kralove; ¹⁸AO Spedali Civili di Brescia; ¹⁹Ospedale Civile S.Maria delle Croci, AUSL Ravenna; ²⁰Vseobecna fakultni nemocnice v Praze; ²¹University Medical Center Utrecht; ²²CCC Ulm - Universitätsklinikum

PO-258

DETERIORO NEUROLÓGICO BRUSCO TRAS TRES DOSIS DE BRENTUXIMAB-VEDOTIN (BV) EN PACIENTE AFECTO DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

De La Nuez Melian Haridian¹, Luzardo Henríquez Hugo¹, Suárez Cabrera Alexia¹, Fernández-Caldas González Paula¹, Cruz Cruz Naylen¹, Borrero Borrego Asuncion¹, López Rodríguez Juan Francisco¹, Morales Curbelo Alejandro¹, Cabezas De La Cruz Marcos², Gómez Casares Maria Teresa²

¹Hospital Universitario De Gran Canaria Doctor Negrín; ²Hospital Universitario De Gran Canaria Doctor Negrín

Introducción: La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) es una neuropatía hereditaria sensitivo-motora que se transmite en forma autosómica dominante en la mayoría de los casos. Se caracteriza por debilidad progresiva y atrofia muscular distal, pérdida de reflejos tendinosos, deterioro sensorial leve y deformidad del pie. No obstante, presenta penetrancia incompleta, heterogeneidad genética y expresividad variable. Se pueden diferenciar hasta seis tipos principales de CMT, siendo CMT tipo 1 la más frecuente (desmielinizante, se divide en 6 subtipos: CMT1A es el más común representando el 40-50% de todos los casos, causada por mutaciones en el gen PMP22, locus 17p11.2).

Métodos: Presentamos un caso raro de deterioro agudo de la enfermedad CMT 1A tras recibir tres dosis de BV.

Resultados: Paciente de 27 años diagnosticado de linfoma de Hodgkin en Junio de 2020. Al debut presentaba adenopatías cervicales asintomáticas, obteniéndose el diagnóstico histológico definitivo tras biopsia de ganglio. El estudio de extensión mediante PET-TC mostró infiltración esplénica y ósea, clasificándose como estadio IVA (Clasificación de Ann-Arbor). BV+AVD (Adriamicina, Vinblastina, Dacarbazina) fue el tratamiento quimioterápico elegido; 120 mg fue la dosis de BV administrada en cada ciclo (1,2 mg/kg). Previo a iniciar el tratamiento la exploración física y neurológica del paciente era estrictamente normal. No refería antecedentes personales ni familiares de interés. Recibió dos dosis de BV sin incidencias. La tercera dosis fue administrada el 11 de Septiembre de 2020. Tres días más tarde el paciente comenzó con síntomas neurológicos: debilidad muscular tanto en miembros superiores como inferiores, parestesias distales y alteraciones sensoriales bilaterales en miembros inferiores. Los síntomas empeoraron de manera significativa llevando al paciente a necesitar una silla de ruedas para su movilización. Tras ser valorado por Neurología se solicitaron pruebas complementarias. El paciente continuó con su tratamiento sin BV y con el diagnóstico provisional de neuropatía severa secundaria a BV. En este momento su padre nos informa que presenta la enfermedad de CMT, algo que desconocíamos. Los estudios electrofisiológicos demostraron una polineuropatía sensitivo-motora con predominio desmielinizante. Tras recuperar su historial médico del hospital infantil se objetivó que el paciente presentaba la mutación típica para CMT IA (17p11.2). Se continuó el tratamiento sin el uso de BV y el paciente se recuperó de manera lenta y progresiva con rehabilitación durante cuatro meses.

Conclusiones: La polineuropatía periférica inducida por BV es un efecto adverso característico de la exposición a este fármaco y es reversible en la mayoría de los casos. Como hemos podido observar en nuestro paciente, el uso de BV en una enfermedad de CMT subyacente puede conducir a un deterioro neurológico severo. Sin embargo, no hemos encontrado en la bibliografía casos como el nuestro. Sólo se han publicado casos de este tipo relacionados con el uso de Vincristina. Por tanto, se debe obtener una historia familiar detallada y una exploración física cuidadosa antes de exponer a los pacientes a cualquier tipo de agente neurotóxico. Si además el paciente presenta síntomas inusuales o no se recuperan antes de la siguiente dosis de BV, deberemos realizar un diagnóstico exhaustivo para descartar neuropatía hereditaria. Se considerará la retirada del BV o una reducción adecuada de la dosis. De lo contrario, las consecuencias pueden ser francamente perjudiciales para la calidad de vida del paciente.

PO-259

ROTURA ESPONTANEA DE BAZO.A PROPOSITO DE UN CASO

Del Rey Luján Ana Dolores¹, Pico Rico Lorena², Rodríguez Delgado Jose³, Gutierrez Muñoz Manuela¹, San Gerardo Pardo Antonia Inmaculada¹, Andujar Cabrera Nieves¹, Marín-Blazquez Guirao Maria Dolores¹
¹Hellin; ²Alcazar de San Juan; ³Tomelloso

Introducción: La ruptura del bazo puede ser clasificada como traumática, espontánea o patológica. El trauma se considera la causa más común. La ruptura espontánea es una entidad rara, la frecuencia es menor del 1%. Es diagnosticada más tardíamente y supone un reto mayor para los radiólogos. Las causas más comunes son los trastornos hematológicos malignos, las infecciones virales (mononucleosis, CMV) y las enfermedades inflamatorias no neoplásicas (pancreatitis aguda y crónica). La mitad de todos los pacientes con linfoma de Hodgkin y un tercio de aquellos con linfoma no Hodgkin tienen compromiso del bazo; sin embargo, la ruptura esplénica patológica como primer síntoma de la enfermedad es rara, así como es la presencia de linfoma esplénico primario.

Descripción del caso: Paciente de 71 años sin antecedentes personales de interés: HTA en tratamiento. Acude a urgencias con dolor abdominal e hipotensión. En la analítica destaca: Hb 7,5g/dL, VCM 93fL, leucocitos 70x10⁹/L, neutrofilos 15x10⁹/L, linfocitos 41x10⁹/L. TP 61%, TTPA 23,9. Creatinina 2,85mg/dL, urea 72mg/L. Función hepática normal. LDH 579U/L, lactado 2mmol/L y PCR 18mg/dL. Troponina y procalcitonina normal. El paciente refiere dolor abdominal, sobretodo en hipocondrio izquierdo desde hace 2-3 días hasta el día que acude a urgencias con aumento del dolor, mareo, náuseas y vómitos. No refiere traumatismo. A la exploración destaca la presencia de abdomen en tabla, por lo que se realiza TAC abdominal: Bazo con desestructuración morfológica heterogénea por posible sangrado con presencia de hemorragia intraesplénica y pericapsular por posible traumatismo. El cirujano decide intervenir, y se encuentra con un bazo roto y un hemoperitoneo, el bazo es enviado a anatomía patológica y debido a la alteración del hemograma se realiza extensión de SP: Destacan linfocitos de mediano-gran tamaño con relación núcleo-citoplasma grande, citoplasma hialino, nucleolo y vellosidades citoplasmáticas. Ante la sospecha de un síndrome linfoproliferativo realizamos: citometría de flujo de sangre periférica (SP) que nos confirma linfoma marginal esplénico, Expresión parcial de CD11c, CD5, CD23 y CD43. Expresan con intensidad CD20 y FMC7. Expresión de cadenas ligeras kappa, con restricción de cadenas ligeras lambda. Aspirado y biopsia de médula ósea: infiltración por linfoma marginal esplénico, el 8,6% de la población total corresponde a población clonal B con el fenotipo similar al estudiado en SP. Anatomía patológica del bazo: microscópicamente se observó una proliferación difusa de células grandes, con elevado índice mitótico, con núcleos vesiculosos, nucleolos prominentes y citoplasma bien definido. Inmuno-histoquímicamente resultaron positivas para CD45, CD20, bcl-6 y CD30, con alto índice proliferativo con MIB-1. El resto del parénquima esplénico mostraba una proliferación de células linfoides pequeñas de núcleos arriñonados y escaso citoplasma, predominantemente afectando a la pulpa blanca que expresaban fenotípicamente CD45, CD20, CD43, IgD kappa y bcl-2, con un índice proliferativo bajo.

Conclusión: La ruptura no traumática del bazo es una patología poco frecuente; es por esto que no existen directrices para su manejo. Se requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico para que se lleve a cabo una rápida intervención. El radiólogo juega un papel importante en el diagnóstico temprano de esta patología, teniéndola en cuenta a la hora de evaluar los hallazgos en imágenes en pacientes con dolor abdominal agudo de características atípicas. El tratamiento de elección, será generalmente la esplenectomía.

Miscelánea

PO-260

PROCEDIMIENTO DE ASPIRADO Y BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA: EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL

Gil Manso Rodrigo¹, Pérez Segura Gloria María¹, Carreño Gómez-Tarragon Gonzalo¹, Gómez Rojas Sandra¹, Buendía Ureña Buenaventura¹, Álamo Tomillero Encarnación María¹, Fernández Carmona Ana¹, Batalla Castillo Esther¹, Fernández Martín Milagros¹, Gil Alós Daniel¹, Colmenares Gil Rafael¹, Íñiguez García Rodrigo¹, Zamanillos Herrero Irene¹, Poza Santaella María¹, Hidalgo Soto Marta¹, Vera Guerrero Elena¹, Muñoz López María de las Nieves¹, Martínez López Joaquín¹

¹Hospital 12 de Octubre

Introducción: El aspirado de médula ósea (AMO) y la biopsia de médula ósea (BMO) son dos de las técnicas de diagnóstico y seguimiento más relevantes de la Hematología. Existen varios métodos tanto para la sedoanalgesia previa como para la propia técnica de realización, variables entre centros.

Materiales y métodos: Se recogieron datos de todos los AMO/BMO realizados en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid entre enero de 2019 y abril de 2021. Todos se realizaron previa anestesia local con mepivacaína 2%. En pacientes pediátricos se realizó una sedación previa por parte de la Cuidados Intensivos. Los AMO, realizados de forma indistinta tanto en esternón como en cesta iliaca posterosuperior se realizaron mediante aguja de 20G, mientras que para las BMO se emplearon trócares de 11G. Se recogieron variables demográficas (edad, sexo) y relativas al procedimiento (AMO/BMO, primera o sucesiva, dentro de ensayo clínico, dolor según Escala Visual Numérica [EVN] 0-10). Las variables cualitativas se expresan mediante porcentajes, las variables cuantitativas mediante media y desviación estándar (DE). Para la comparación de medias se empleó t-Student, para comparación de variables continuas se empleó correlación de Pearson. Los datos recogidos se analizaron mediante SPSS v.25.0.

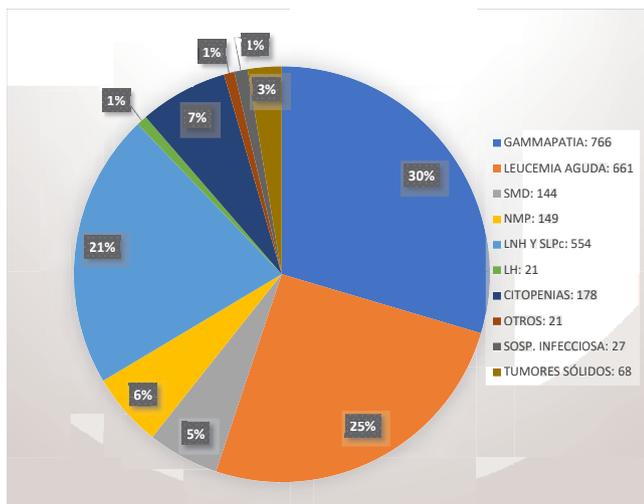


Figura 1. Distribución de los procedimientos según sospecha diagnóstica (total y porcentaje). SMD: síndrome mielodisplásico; NMP: neoplasia mieloproliferativa crónica, LNH y SLPc: Linfoma no Hodgkin y síndrome linfoproliferativo crónico; LH: linfoma Hodgkin.

Resultados: Se realizaron 2589 procedimientos entre enero de 2019 y abril de 2021 (4,45 procedimientos/día laborable), 1327 (51,27%) a hombres y 1262 (48,73%) a mujeres. Se realizaron 1388 AMO y 1201 AMO junto con BMO (46,39%). El 14,50% de los procedimientos se realizó con extracción de muestras para ensayos clínicos. En 934 (36,10%) de los procedimientos este se realizaba por primera vez, mientras que en los otros 1655 (63,9%) se trataba de un procedimiento sucesivo. La media de edad en la muestra fue de 56 años (DE 20,9 años), sin diferencias entre hombres (56,59 años; DE 20,75) y mujeres (56,39

años; DE 21,03). La distribución de los grupos de edad figura en la Figura 2, así como la media de dolor percibido para cada uno de esos grupos etarios. No se demostró correlación entre ambas variables (coeficiente de correlación: 0,06). Del total de procedimientos, 201 (7,8%) se realizaron bajo sedación; en 31 (1,2%) el dolor no fue valorable por la situación general del paciente. En los 2349 restantes la distribución aparece en la Figura 3. La media de dolor del total de la muestra fue de 3,37 (DE 2,39). La media de dolor en los hombres fue de 3,13 (DE 2,21) mientras que en las mujeres fue de 3,63 (DE 2,36), ($p < 0,000001$). La media de dolor en el grupo en que se realizó AMO fue de 3,37 (DE 2,27), sin diferencias significativamente estadísticas frente al grupo al que se realizó AMO y BMO, con una media de 3,38 (DE 2,33) ($p=0,15$). No se produjeron complicaciones graves inmediatas ni diferidas, tampoco en ningún caso se asoció a fallecimientos. Las complicaciones menores diferidas (hematomas, dolor) no fueron recogidas.

Conclusión: La AMO/BMO es una técnica fundamental en la hematología, en la revisión de nuestra experiencia mostramos cómo se trata de una técnica segura y poco dolorosa si se realiza con una anestesia adecuada, sin diferencias significativas entre la realización de AMO frente a BMO ni tampoco por edad, sexo (estadísticamente significativo pero no impresionante de clínicamente significativo) o si es primer procedimiento o sucesivo.

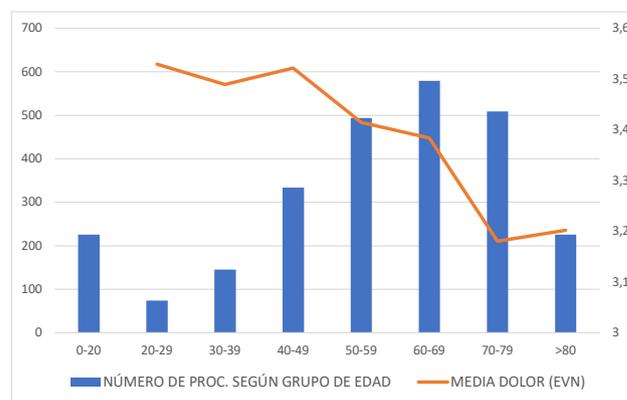


Figura 2. Distribución de los procedimientos según grupo de edad y media de dolor percibido

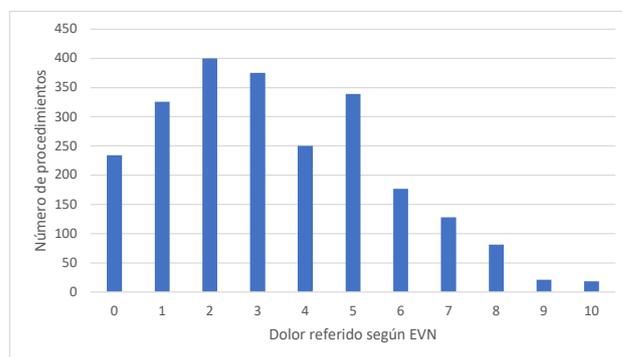


Figura 3. Distribución de la percepción del dolor según EVN en el total de procedimientos.

PO-261

INFORME ESTRUCTURADO DEL ESTUDIO DE LA MEDULA OSEA POR RESONANCIA MAGNETICA

Valero Tena Esther¹, Roca Espiau Mercedes², Ereño Galo M^a Jose³, Giraldo Castellano Pilar²

¹Hospital MAZ. Zaragoza; ²FEETEG; ³Hospital Galdakao

Introducción: Los avances tecnológicos de las últimas décadas han permitido digitalizar los archivos de imagen y poner a disposición diferentes aplicaciones que ayudan a elaborar informes estructurados de mayor calidad y facilitan la comparación longitudinal de estudios y análisis de datos unificando los criterios recogidos en los informes. La evaluación de la afectación de médula ósea (MO) por resonancia magnética (RM) es la técnica de imagen preferencial, pero la interpretación es compleja y existen múltiples entidades hematológicas y extrahematológicas que pueden afectar a este tejido. La RM permite valorar la maduración de la distribución medular y los diferentes mecanismos fisiopatológicos de la afectación de MO (infiltración, isquemia, aplasia, edema, reconversión medular) y existe una gran variabilidad en los patrones de normalidad que requiere una valoración detallada. Recientemente se han desarrollado informes estructurados para la interpretación especializada de diferentes órganos utilizando terminología especializada y aportando sistemas de estratificación sobre todo en neoplasias de tiroides, próstata o mama y en los últimos meses en las lesiones pulmonares inducidas por coronavirus (CO-RADS).

Objetivo: Partiendo de la experiencia acumulada de más de 27 años en la evaluación de la afectación medular, hemos elaborado un modelo de informe estructurado que permite disponer de un patrón aplicable al momento del diagnóstico y seguimiento de la respuesta al tratamiento.

Material y Métodos: Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura (PRISMA-P 2020), utilizando las plataformas PubMed, Embase, Science Open, Mendeley y Web de la Ciencia y las claves "radiology structured reporting" "radiology structured form" "radiology templates report" "radiology information systems" ("magnetic resonance imaging") ("bone marrow") y numerosas permutaciones utilizando "bone marrow patterns", "MRI", "structured reporting", "template report", "structured form". Para la elaboración del modelo de informe estructurado de la MO se ha considerado: 1. Datos demográficos. 2. Sospecha diagnóstica. 3. Datos técnicos. 4. Examen inicial o de control. 5. Distribución y patrones de afectación según el desarrollo y la maduración, relacionados con la edad y el sexo del paciente. 6. Complicaciones definidas como fenómenos de isquemia, edema, fractura y degeneración articular. 7. Localización. 8. Valoración total: impresión diagnóstica, evolución comparativa. Con los parámetros seleccionados, se ha desarrollado un software que permite rellenar los apartados del informe estructurado con facilidad e inmediatez y enviar el resultado directamente al clínico.

Resultados: Las búsquedas no devolvieron ningún artículo que reflejara la existencia de un modelo de informe estructurado. Se ha identificado un artículo descriptivo sobre las directrices de adquisición, interpretación y presentación de informes por RM de cuerpo entero en mieloma (MY-RADS), pero este no es generalizable a otras entidades, ni incluye descripción semiológica. El modelo desarrollado es específico y aplicable a cualquier patología de la MO, permite caracterizar los diferentes patrones de infiltración, describir y localizar las complicaciones y diferenciar entre lesiones únicas y múltiples. Ha sido validado por la Sociedad Española de Radiología Musculo Esquelética www.serme.es/wp-content/uploads/2020/11/INFORME-ESTRUCTURADO-MO-Gaucher-1.pdf. Nosotros hemos aplicado el informe en una cohorte de 430 estudios de MO por RM de pacientes con enfermedad de Gaucher evaluados por nuestro grupo.

Conclusiones: Primera descripción de un modelo de informe estructurado de la afectación de la MO por resonancia magnética. Es un modelo estructurado aplicable a cualquier proceso hematológico, metastásico o de enfermedad de acumulo. Se ha desarrollado un software que permite rellenar automáticamente los apartados del informe estructurado y realizar un seguimiento longitudinal de los pacientes.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

PO-262

HALLAZGOS INCIDENTALES DE METÁSTASIS EN MÉDULA ÓSEA POR BIOPSIA MEDULAR EN LOS ÚLTIMOS 7 AÑOS EN NUESTRO HOSPITAL. UN ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Ponce Navarro Alejandro¹, Jurado Herrera Sergio¹, Gomez Nuñez Maria Remedios¹, Pinochet Almonacid Sebastian Esteban¹, Mellado Gázquez África¹, Gracia Escudero Antonio¹

¹Hospital Universitario Torrecárdenas

Introducción: La biopsia de médula ósea continúa siendo una herramienta diagnóstica fundamental en Hematología, en la mayoría de las ocasiones se realiza por sospecha de hemopatías, sin embargo, existe un pequeño porcentaje de casos en los que se diagnostica de forma incidental metástasis de un tumor primario no hematológico. Se presenta un estudio estadístico de las metástasis de médula ósea diagnosticadas por biopsia de médula ósea del año 2015 al 2020 incidiendo en la frecuencia del tipo de tumor primario y sospecha de hemopatía.

Métodos: Se han consultado los pacientes diagnosticados de metástasis en médula ósea por biopsia de médula del año 2015 al 2020 realizando un análisis estadístico de la frecuencia por tipo de tumor, sospecha de patología hematológica y datos de hemograma. Se representa nuestro resultado mediante diagramas de barra y gráfico circular.

Resultados: En el registro de biopsia de médula ósea de nuestro hospital se encuentra que se han realizado en los últimos 5 años un total de 988 biopsias de médula ósea, de las cuales, 19 han sido diagnósticas de metástasis de tumor primario no hematológico; De ellas, 13 fueron de hallazgo incidental mientras que 6 fueron de estadiaje. En el grupo incidental, el tumor primario más frecuente diagnosticado fue el adenocarcinoma de pulmón con un total de 4 pacientes. La edad media de aparición fue de 64 años para el grupo de hallazgo incidental y de 54 años para el grupo de estadiaje. La supervivencia media fue de 54 días en los pacientes sin tumor primario conocido y de 44 días en el de estadiaje. No se ha observado una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al sexo de los pacientes. La sospecha de Mieloma Múltiple fue la justificación más frecuente para realizar biopsia de médula ósea con un total de 7 casos. Le sigue en frecuencia la bicitopenia con leucocitosis con un total de 2 pacientes. Las otras alteraciones del hemograma fueron fundamentalmente citopenias, siendo sólo un caso la presencia de leucocitosis aislada.

Conclusiones: - En nuestro hospital la incidencia de metástasis de tumor primario no conocido diagnosticado por biopsia de médula fue del 1,31%. - En nuestro estudio, el adenocarcinoma de pulmón se postuló como el tumor más frecuente diagnosticado incidentalmente por biopsia de médula ósea. - La sospecha clínica más frecuentemente asociada al hallazgo casual de metástasis en la biopsia de médula fue la de gammapatía tipo mieloma múltiple.

Conflictos de interés: Se declara que no existen conflictos de interés.

PO-263

REACCIÓN LEUCEMOIDE CON HIPERLEUCOCITOSIS EN EL NEONATO; A PROPÓSITO DE UN CASO

Tugues Albert¹, Ruiz Anais¹, Delgado Izarbe¹, Santoja Raquel¹, Chávez Carlos¹, Luaña Armando¹, Ferrero Ainará¹, García Antonio¹, Rivero Eugenia¹, Teixidó Montserrat¹, Marzo Cristina¹, Vicente Eva¹, García Tomás¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

Introducción: La reacción leucemoide en recién nacidos se define como un recuento leucocitario $> 50 \times 10^9 / L$. Se relaciona frecuentemente con la administración prenatal de esteroides, infecciones y el síndrome mieloproliferativos transitorios en pacientes con trisomía 21, que puede evolucionar a leucemia aguda congénita. Una revisión retrospectiva de una serie de bebés prematuros ha demostrado que las reacciones leucemoides ocurren en hasta el 15% de los recién nacidos prematuros en ausencia de una causa identificable. Sin embargo, hay muy poca literatura de una reacción leucemoide lo suficientemente grave como para causar hiperleucocitosis (recuento de leucocitos $> 100 \times 10^9 / L$).

Métodos: Describimos el caso de un recién nacido pretérmino con hiperleucocitosis que presentó un recuento leucocitario $> 200 \times 10^9 / L$ al nacer. Monitorizamos la evolución analítica (1) y clínica de este paciente y describimos todas las pruebas complementarias que se realizaron para excluir los diferentes diagnósticos.

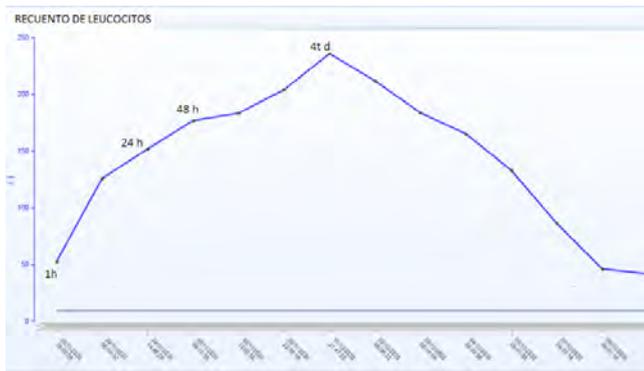


Figura 1.

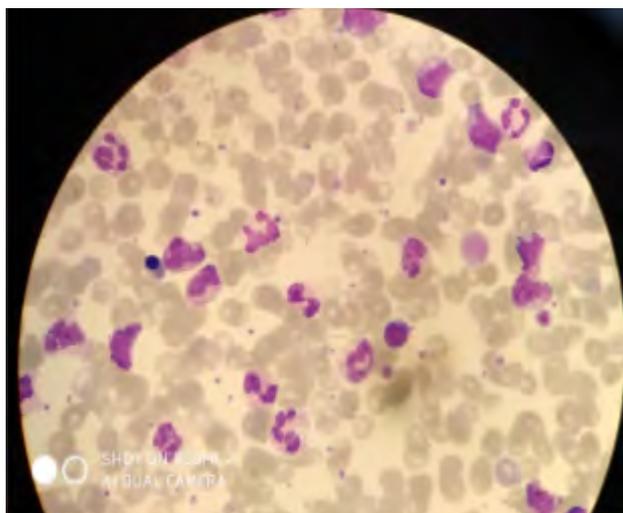


Figura 2.

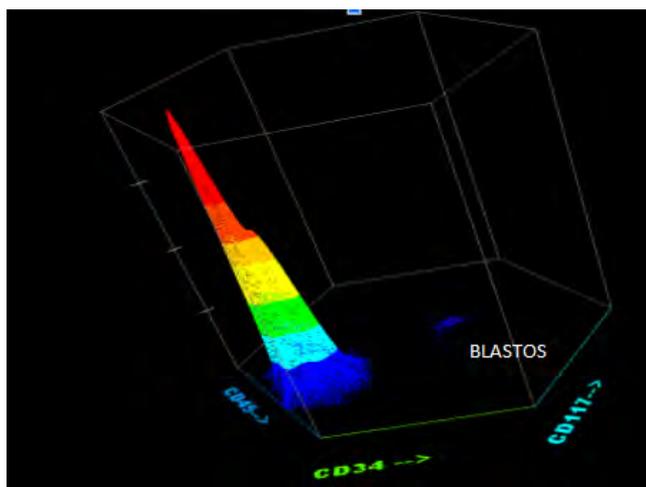


Figura 3.

Resultados: Paciente bebé varón de 27+6 semanas de gestación nacido de una madre primigrávida por parto vaginal. La madre presentó incompetencia cervical que requirió tocólisis, antibióticos prenatales y una dosis de esteroides. A la exploración, el bebé presentó esfuerzo respiratorio ineficaz que requirió intubación orotraqueal y traslado a la

Unidad de Cuidados Intensivos. En el análisis inicial presentaba una leucocitosis de $52,23 \times 10^9 / L$ (N 9.000-30.000) con hemoglobina de 13,5 gr / dl (N 12,7-18,7) y plaquetas de $273 \times 10^9 / L$. (N 140-450). Las analíticas seriadas mostraron un aumento progresivo de leucocitos hasta $176.000 \times 10^9 / L$ a las 44 horas de vida y $235 \times 10^9 / L$ en el 4º día. El frotis de sangre periférica mostró predominantemente neutrófilos maduros sin blastosis que luego se confirmó con citometría de flujo (2). Los estudios virológicos así como el hemocultivo fueron negativos. Se realizó cariotipo, que mostró un patrón 46 XY normal. El paciente inició tratamiento con antibioterapia empírica y fue monitorizado por las posibles complicaciones de la hiperleucocitosis sin presentarlas. El recuento de leucocitos se normalizó en menos de dos semanas sin incidencias clínicas. Descartando otras causas, se asoció la reacción leucemoide con el uso de esteroides prenatales y la prematuridad.

Conclusiones: La importancia de este caso reside en poder reportar una reacción leucemoide con hiperleucocitosis, lo cual es extremadamente raro y poco descrita en la literatura. Los diagnósticos diferenciales pueden sospecharse por la exploración clínica y las pruebas complementarias como análisis de sangre y frotis, cariotipo y citometría de flujo.

PO-264

NEOPLASIAS MIELOIDES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Merchán Muñoz Beatriz¹, Nuevo López Irene¹, Mora Argumáñez Marta¹, Gil Perez Angela¹, Guillén García Helga¹, Vazquez Ramo Alejandro¹, Golbano López Nuria¹, Santos Montero Ana Belén¹, Herrero Martín Sonia¹, Arbeteta Juanís Jaime¹, Subirá Dolores¹, Morales Sanz Dolores¹, De Miguel Llorente Dunia¹

¹Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Guadalajara

Introducción: A lo largo de los últimos años, la incidencia de neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento (NMR-t) ha aumentado como consecuencia del desarrollo favorable de distintas terapias y la mejoría pronóstica de las enfermedades neoplásicas. Las NMR-t incluyen a pacientes con diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico (SMD) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y un antecedente de exposición previa a terapia citotóxica. Las NMR-t representan el 10-20% de todas las neoplasias mieloides y presentan mal pronóstico.

Objetivos: El objetivo de este estudio es analizar las características y la evolución de los pacientes con NMR-t.

Métodos: Estudio unicéntrico, retrospectivo y descriptivo que comprende una serie de 31 pacientes con NMR-t diagnosticados en el Hospital Universitario Guadalajara entre enero de 2009 y mayo de 2021. Se revisaron las historias clínicas electrónicas para identificar todos los casos. Los datos recogidos incluyeron: edad, sexo, citogenética, neoplasia primaria o enfermedad autoinmune y tratamiento recibido.

Resultados: La media de edad de los pacientes fue de 70 años (21-86 años) y el 58% de ellos eran varones. 15 pacientes (48%) presentaban neoplasias sólidas previamente (la más frecuente fue el cáncer de pulmón), 10 pacientes (33%) neoplasias hematológicas y 6 pacientes (19%) enfermedades autoinmunes. La mediana de tiempo entre la neoplasia primaria y el diagnóstico de NMR-t fue de 4,4 años (rango, 0,2-22,5 años). Se administraron fármacos inmunosupresores a 6 pacientes (19%), 13 pacientes (42%) fueron tratados con quimioterapia y 12 pacientes (39%) recibieron radioterapia asociada con quimioterapia. El tipo de quimioterapia recibida fue agentes alquilantes en monoterapia o diferentes combinaciones de agentes alquilantes, inhibidores de topoisomerasa II, alcaloides y antimetabolitos. Los pacientes tratados con fármacos inmunosupresores tardaron más tiempo en desarrollar NMR-t (media de 10 años) y presentaron mayor supervivencia global (SG a los 3 años del 83%). Los pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia presentaron una supervivencia global similar (mediana de supervivencia de 13 meses, rango 1-120 meses). La diferencia entre el tiempo de latencia desde la exposición a quimioterapia hasta el diagnóstico NMR-t no resultó significativa. Se describieron anomalías cromosómicas no balanceadas en los cromosomas 5 y 7 y/o un cariotipo complejo en 12 pacientes (39%); todos estos pacientes habían recibido tratamiento con agentes alquilantes y/o radioterapia. El TP53 resultó mutado en 10 pacientes (32%), de los cuales 9 (90%) desarrollaron t-LMA y todos estos 9 pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad, a pesar del tratamiento recibido (quimioterapia intensiva con

antraciclina y citarabina, daunorrubicina y citarabina liposomal o agentes hipometilantes). Ninguno de estos pacientes pudo recibir trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico debido a la edad avanzada o a la rápida progresión de la enfermedad. La mediana de supervivencia global después del diagnóstico de t-LMA fue de 8 meses (rango, 1 a 26 meses).

Conclusión: El desarrollo de NMR-t es una complicación grave con un pronóstico infausto, observándose un pronóstico más desfavorable cuando se presenta mutación en TP53. Deben identificarse marcadores predictivos en pacientes con cáncer para evitar el uso de ciertos fármacos citotóxicos y prevenir el riesgo de desarrollar NMR-t.

Conflictos de interés: Los autores declaran ausencia de conflicto de intereses

PO-265

ESTUDIO DE NEUTROPENIAS AISLADAS EN CONSULTA DE HEMATOLOGÍA. DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS

Jimenez Jambina Margarita¹, Prats Martin Concepcion¹, Morales Camacho Rosario¹, Caballero Velazquez Teresa¹

¹Hospital Virgen del Rocío Sevilla

Introducción: La neutropenia aislada es un hallazgo común en Atención Primaria (AP) y Especializada (AE) y motivo de derivación a Hematología. Definida por un número absoluto de neutrófilos (RAN) en sangre periférica menor a $1.8 \times 10^9/L$ en adultos de raza blanca y de $1.2 \times 10^9/L$ en la negra. Se dividen en leves 1.0 -1.8, moderadas 0.5 -1.0 y graves < 0.5. Su prevalencia en adultos es 0.8 -1% en raza blanca y sobre el 4% en la negra, siendo más frecuente en mujeres (5:1). En los adultos las causas se engloban en congénitas (constitucional, étnica, benigna familiar y neutropenia cíclica) y adquiridas que serán centrales (disminución de la producción): fármacos, defectos nutricionales, enfermedades de la médula ósea y la neutropenia crónica idiopática (diagnostico por exclusión con prevalencia 0,12%); o periféricas (aumento de la destrucción): autoinmunes (aisladas o asociadas a enfermedades autoinmunes sistémicas), infecciosas (virus, bacterias o protozoos), hipotiroidismo, proliferación de linfocitos grandes granulares, hiperesplenismo. Las neutropenias periféricas son habitualmente asintomáticas y cuando RAN <0.5 son más probables infecciones orales, cutáneas o respiratorias. Pueden ser transitorias sobre todo las secundarias a fármacos o infecciones víricas (duración de hasta 3 meses o más prolongadas en algunos casos, pudiendo ser más graves).

Métodos: Análisis retrospectivo de neutropenias aisladas en adultos derivados para estudio durante los años 2019 -2020 procedentes de AP Y AE

Resultados: De las 224 derivaciones recibidas en ese periodo, 68 eran neutropenias a estudio (30,4%). La edad media fue de 55.8 años (21 – 88 años) similar en hombres (55,3 años) y mujeres (55,2 años). Con predominio de mujeres 1:4. Provenían 30 de AE y 38 de AP. Según el grado de neutropenia: 5.9% fueron graves (4), 19.1% moderadas (13) y leves 75% (51). Los diagnósticos fueron:

Precisaron biopsia de médula ósea 11 casos, indicadas por neutropenias severas – moderadas, asintomáticas o edad. Diagnósticas de enfermedad hematológica en 3 casos (2 LMA y 1 SMD) y en las otras 8 de neutropenia benigna. La mayoría fueron asintomáticas, no precisando tratamiento específico de la neutropenia. El 75% (49/68) fueron altas o derivadas a atención especializada / primaria para seguimiento, (36 se resolvieron en 3 visitas o menos). Diecinueve pacientes mantienen revisiones periódicas en nuestro servicio por neutropenias crónicas en pacientes jóvenes y cifras moderadas – severas de neutrófilos.

Conclusiones:

1. La neutropenia aislada es una causa importante de derivación al servicio de hematología desde Atención Primaria y Especializada.
2. Una minuciosa historia clínica y un algoritmo diagnóstico estandarizado pueden evitar pruebas complementarias innecesarias. La biopsia de medula ósea debe quedar reservada para pacientes con sospecha de enfermedad hematológica
3. Las neutropenias crónicas idiopáticas y relacionadas con enfermedades hematológicas han sido las más frecuentes en nuestros pacientes.

Table 1.

Diagnostico	Frecuencia	Factores asociados
Normal	4	
Transitorias	3	
Étnica	1	
Déficits nutricionales	1	Vitamina B12
Infecciosas	2	VHB crónica / VIH + S. haematobium
Fármacos	2	antipsicóticos
Enfermedades hematológicas	9	2 LMA, 4 proliferación de LGG, 2 linfocitosis B monoclonal, 1 SMD
Hipotiroidismo	8	
Hiperesplenismo	1	Cirrosis
Esclerosis múltiple	3	1 sin tratamiento, 1 ocrelizumab, 1 interferon
Autoinmunes	8	Aisladas 5 LES 2 Raynaud 1
NCI	26	20 leves 6 moderadas

PO-266

INCIDENCIA DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA Y SU RELACIÓN CON BACTERIEMIA DURANTE LA NEUTROPENIA FEBRIL EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO DE ALTO RIESGO. ESTUDIO PROSPECTIVO

Tolosa Ridao C¹, Villalobos Prego MT¹, Canet Maldonado M¹, Mesa Tudel A¹, Julià Arenas M¹, Bustamante Ramírez G¹, López de la Fuente M¹, Santiago Alonso R¹, Muntañola Prat A¹, Vall-llovera Calmet F¹, Martí Tutusaus JM¹, Boix Palop L¹, Sangil Betriu A¹, Calbo Sebastian E¹, Xercavins Valls M¹, Gómez García L¹

¹Hospital Universitari Mútua de Terrassa

Introducción: La bacteriuria asintomática (BA) se define como la colonización del tracto urinario por >10⁵ unidades formadoras de colonias (UFC) sin signos ni síntomas de infección, con o sin piuria. La necesidad de tratamiento de la BA en los pacientes hematológicos de alto riesgo no está bien definida. Las guías clínicas recomiendan no tratar las BA pero sugieren la necesidad de realizar más estudios para evaluar la necesidad del tratamiento en esta población.

En este contexto los objetivos del estudio fueron:

1. Establecer la incidencia y etiología de la BA en los pacientes con neoplasia hematológica de alto riesgo.
2. Analizar la relación entre BA y bacteriemia por el mismo microorganismo durante la neutropenia febril (NF).

Material y Métodos: Estudio descriptivo prospectivo, de 121 pacientes con neoplasia hematológica tributaria a tratamiento intensivo ingresados consecutivamente en el Servicio de Hematología del Hospital Universitari Mútua Terrassa entre octubre de 2012 y diciembre de 2017 para recibir tratamiento quimioterápico o trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. En todos los pacientes se obtuvo un sedimento de orina y un urinocultivo antes del inicio de la quimioterapia y un nuevo urinocultivo 24 horas después. En el momento de la NF se practicaron hemocultivos y urinocultivo. Los resultados de los urinocultivos iniciales no se informaron a los clínicos salvo en algunas excepciones como la resistencia del microorganismo aislado al tratamiento antibiótico empírico habitual y en casos de mala evolución clínica del paciente con compromiso hemodinámico o vital atribuible al proceso infeccioso. Se registraron variables demográficas, enfermedad hematológica de base y variables clínicas y analíticas del episodio de NF.

Resultados: Se incluyeron 121 pacientes (167 episodios). Las características de los pacientes se describen en la Tabla 1. En 19/167 (11,3%)

episodios se detectó BA al ingreso. Un total de 19 pacientes presentaron bacteriuria asintomática de los cuáles 6 el urocultivo fue positivo para más de un microorganismo. Cuatro de los 19 episodios (21%) con BA al diagnóstico presentaron bacteriemia en el momento de la NF. Únicamente 1/19 episodios de BA (5,2%), presentó un hemocultivo en la NF con el mismo microorganismo que el urocultivo inicial (Urocultivo inicial positivo para *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecalis*, y hemocultivo positivo para *Escherichia coli*). La evolución a los 30 días fue desfavorable en 10/121 pacientes (mortalidad 8,26%), ninguno de ellos en el grupo de focalidad urinaria. Las causas de mortalidad fueron progresión de enfermedad en 3 casos y complicación de la infección en 7 casos.

Conclusiones: En nuestro centro, un 11% de los pacientes con neoplasia hematológica de alto riesgo presenta BA al ingreso. No se ha objetivado correlación entre el microorganismo aislado en la BA y los hemocultivos obtenidos en el episodio de NF. Sólo en un caso el mismo patógeno ha sido responsable de la infección urinaria bacteriémica. En nuestra serie, la ausencia de tratamiento dirigido de la BA no implica un incremento de las bacteriemias por el mismo microorganismo.

Conflictos de interés: Todos los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

N = 121		
Edad (RIC 25%-75%)	57 (47-64)	
Sexo, mujeres (N (%))	68 (40,7)	
Episodios = 167		
	No BA (n=148)	BA (n=19)
	n(%)	n(%)
Antibiótico mes previo	39 (26,53)	9 (47,37)
Enfermedad de base (n):		
LAM (75)	65 (43,92)	10 (52,63)
LAL (14)	9 (6,08)	5 (26,32)
MM (36)	36 (24,32)	0
LNH (33)	31 (20,95)	2 (10,53)
LH (4)	4 (2,7)	0
AM (2)	0	2 (10,53)
Otros* (3)	3 (2,03)	0
TASP (n=65)	63 (42,57)	2 (10,53)
Diagnóstico:		
Infección clínica	71 (47,97)	7 (36,84)
Infección documentada	54 (36,49)	5 (26,32)
Fiebre sin foco	23 (15,54)	7 (36,84)
Focalidad de la fiebre:		
Neutropenia febril	61 (41,21)	11 (57,89)
Digestivo	45 (30,4)	4 (21,05)
Respiratorio	12 (8,1)	1 (5,26)
Urinario	8 (5,4)	0
Mucositis	5 (3,37)	1 (5,26)
Bacteriemia sin foco	12 (8,1)	2 (10,52)
Otros**	5 (3,37)	0

Tabla 1: Características de los pacientes.

*SMD, **ORL, cutáneo

RIC: rango intercuartilico, BA: bacteriuria asintomática, LAM: leucemia aguda mielocida, LAL: leucemia aguda linfoblástica, MM: mieloma múltiple, LNH: Linfoma No Hodgkin, LH: linfoma Hodgkin, AM: aplasia medular, TASP: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

PO-267

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO EN PACIENTES HEMATO-ONCOLÓGICOS DE RIESGO: NECESIDAD DE IMPLANTACIÓN DE PROGRAMAS DE USO RACIONAL

Argüello Marina María¹, Castilla García Lucía¹, San Andrés Corral Cristina¹, Callejas Charavía Marta¹, Aspa Cilleruelo Jose María¹, Martínez Vázquez Celia¹, López de Hontanar Torres Guzmán¹, Rodríguez Barquero Pedro Antonio¹, García Ramírez Patricia¹, Baldominos Gema¹, García Suárez Julio¹

¹Hospital U. Príncipe de Asturias

Introducción: Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son una de las principales causas infecciosas de morbi-mortalidad y costo sanitario en pacientes oncohematológicos. Las pautas antifúngicas utilizadas se han

evaluado con poca frecuencia, por lo que aún debe realizarse un gran esfuerzo para optimizar su uso.

Objetivo: El objetivo principal es evaluar la calidad del uso de antimicóticos en el servicio de hematología. Como objetivos secundarios están el ajuste de consumo de antimicóticos en dosis diarias definidas (DDD) por mil estancias y el ahorro de costes.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico. Incluyó a los pacientes hospitalizados en hematología ≥ 18 años que recibieron antifúngicos sistémicos como profilaxis o tratamiento de IFI desde enero de 2018 a abril de 2020. Los protocolos para el uso de antimicóticos se basaron en las pautas ECIL-6 y los patrones locales de susceptibilidad. Se aprobaron por la Comisión de enfermedades infecciosas. Así, según el riesgo individual del paciente para desarrollar una IFI durante su tratamiento, (Tabla 1), se determinaron las pautas a seguir en profilaxis y tratamiento empírico (Tabla 2).

Tabla 1. Estatificación del riesgo de IFI.

	N. hematológicas	Tumores sólidos
Sexo: varones	53%	65%
Edad (mediana)	73	72
PPS	40	40
Dolor en la 1ª valoración	60%	63%
Síntoma principal		
dolor	38.8%	43.6%
astenia	20.3%	15.5%
delirium	3.7%	3.7%
controlados	15.7%	10.2%
Analgesia 3er escalón (%)	43%*	53%*
Motivo derivación: control de síntomas	77.7%**	67.7%**
Días de seguimiento (días, mediana)	6	6
Exitus durante el ingreso	46%	46%
Recurso paliativo al alta		
ESAD	15.5%	33%
ESPH	46,5%	29,4%
UCP	6,9%	18,9%

*p=0.035; **p=0.017; PPS: Performance Status Scale (medida de funcionalidad); ESAD: equipo de soporte atención domiciliaria; UCP: unidad de cuidados paliativos

Tabla 2. Protocolo definido de utilización de antifúngicos en el servicio de hematología del Hospital Príncipe de Asturias.

	Primera línea	Segunda línea
Profilaxis antifúngica en pacientes de alto riesgo de IFI	Amfotericina B liposomal nebulizada (ABL.N) 20 mg 3 veces por semana + Fluconazol 400 mg/día	Posaconazol 300 mg/día
Profilaxis antifúngica en pacientes de riesgo moderado de IFI	Fluconazol en monoterapia 400 mg mg/día	
Tratamiento antifúngico empírico	Voriconazol 2x6 mg/kg al día 1 y 2x4 mg/kg/día los días posteriores	Amfotericina B liposomal 3 mg/kg/día

Resultados: De 671 pacientes ingresados 89 pacientes recibieron tratamiento antifúngico (12%) (mediana de edad 60 años, hombres - 61%). En este período se prescribieron 182 antifúngicos (2,04 por paciente): 76.9% como profilaxis, 20,9% como tratamiento empírico y 2,2% como terapia dirigida. Su análisis aparece detallado en la Tabla 3. Se consideraron prescripciones inapropiadas un 50,7% de las profilaxis (n=71) (Fluconazol y Amfotericina B liposomal (ABL.N) 27%, Fluconazol en monoterapia 65% y Posaconazol 44%) y de tratamiento empírico y dirigido un 21.4% (n=9) (Fluconazol 24%, ABL.N 40%, Equinocandinas 50% y Voriconazol 11%). Entre la profilaxis, los motivos de la prescripción inapropiada fueron: falta de indicación 53 (74,6%), dosis incorrecta 26 (36,6%) e interacción farmacológica grave 14 (19,7%). En cuanto a la terapia empírica o dirigida, la elección del fármaco (55,6%) y la dosis

incorrecta (44,4%) fueron las principales razones de prescripción inapropiada. El número de DDD/1.000 estancias fue de 446,6. Los gastos en antifúngicos supusieron 155.360€ (90.336 € de profilaxis y 65.024 € de terapia). El ahorro potencial anual sería de 39.983 €.

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran que existe un gran margen de mejora en el tratamiento antimicótico en nuestro centro. Se deben realizar grandes esfuerzos para evitar prescripciones innecesarias y errores de prescripción. Por ello se ha iniciado un programa colaborativo entre farmacia y departamento clínico de hematología para optimizar el tratamiento antimicótico.

Tabla 3. Demografía y calidad del uso antimicótico sistémico según las enfermedades subyacentes y la situación clínica.

Características (n = 85)	Total de episodios	Ratio de prescripciones inapropiadas
Neoplasia hematológica de base - no. (%)		
Leucemia Mielóide Aguda	18 (21.2%)	33%
Linfoma	32 (37.6%)	56%
Leucemia Linfática Aguda	5 (5.8%)	40%
Mieloma Múltiple	12 (14.1%)	33%
Transplante autólogo	16 (18.8%)	17.5%
Otros	18 (21.2%)	61%
Tratamiento antifúngico pautado - no. (%)		
Profilaxis		
Fluconazol y Anfotericina B liposomal nebulizada	22 (16%)	27%
Fluconazol en monoterapia	71 (51%)	65%
Posaconazol	18 (13%)	44%
Tratamiento empírico o dirigido		
% sobre total de terapia		
Voriconazol	9 (21%)	11%
Anfotericina B liposomal	5 (12%)	40%
Equinocandinas	4 (10%)	50%
Fluconazol	17 (40%)	24%
Criterios de IFI de acuerdo con los criterios de EORTC/MSG- no. (%)		
Probada/ Probable	5 (5.8%)	
Posible	7 (8.2%)	
Ninguno	73 (85.9%)	

SNC al diagnóstico, 30% (3/10) recibieron profilaxis previa a la infiltración (MTX-HD i.v o MTX intratecal) y el 50% restante no recibieron profilaxis de SNC. 40% presentaron ausencia de células malignas en LCR tras tratamiento, a pesar de ello 70% (7/10) fueron éxitos a causa de la enfermedad. De los 3 pacientes con LAL; un 33% (1/3) debutó con infiltración de SNC al diagnóstico, el 66% (2/3) restante había recibido profilaxis. 100% (3/3) LCR acelular tras tratamiento, 66% (2/3) fueron éxitos intra- o posterior al tratamiento. El paciente con MM no recibió profilaxis de SNC, presentó recaída de MM a nivel de SNC y está actualmente en respuesta completa posterior a autotrasplante.

Conclusión. La incidencia de infiltración de SNC en nuestro medio fue de 9.5% casos en SLP de alto riesgo, 11% en LAL y <1% en LAM y MM en el período comprendido entre 2016-2021. La incidencia en los SLP en nuestro centro parece mayor que la descrita en la literatura (5%). La infiltración de SNC en LAL es aún la mayor causa de mortalidad en estos pacientes, únicamente 1/3 pacientes sobrevivió pese a tratamiento. Dado que nuestra muestra es pequeña resulta difícil extrapolar los resultados. Se necesitan más estudios para poder llegar a un consenso en las indicaciones de profilaxis de SNC en pacientes con SLP de alto riesgo. La afectación de SNC por LAM o MM es rara, su incidencia está aún en aumento en grupos de alto riesgo sometidos a terapias intensivas. La sospecha debe incluir pruebas de imagen y análisis de LCR mediante citología y CMF.

Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes.	Características de los pacientes	Situación previa a infiltración SNC	ESLP	Exitos
A) Síndrome según Clasificación OMS				
Síndromes Indefinidos				
NI: 10	(Diagnóstico Burkitt/LB)	NI: No tras 1ª línea (MM)	51	7
NI: LAM: 10	Excluso (LAL) / NI	Profilaxis previa 1ª línea (Burkitt + MM)	42	9
NI: LAM: 8 NO	Excluso (LAL) / NI	Ex-NI tras 1ª línea (Burkitt + MM)	45	16
NI: LAM: 8 NO	Excluso (LAL) / NI	Profilaxis previa 1ª línea (Burkitt)	71	16
NI: LAM: 8 NO	Excluso (LAL) / NI	Profilaxis previa 1ª línea (Burkitt + MM)	57	16
NI: LAM: 8 NO	Excluso (LAL) / NI	Ex-NI tras 1ª línea (Burkitt + MM)	42	16
NI: LAM: 8 NO	Excluso (LAL) / NI	Infiltración de SNC al diagnóstico	76	16
NI: LAM: 8 NO	Excluso (LAL) / NI		45	16
NI: LAM: 8 NO	Excluso (LAL) / NI	Profilaxis previa 1ª línea (Burkitt + MM)	51	16
NI: LAM: 8 NO	Excluso (LAL) / NI	Ex-NI tras 1ª línea (Burkitt + MM)	42	16
Síndromes específicas (Clasificación OMS/WHO)				
NI: LAL: 8 con Neoplasia (LAL-B) como B1)	Profilaxis previa	Ex de infiltración de SNC con MTX + SLP (Profilaxis B1/B2)	23	7
NI: LAL: 8 tipo B1/B2		Infiltración de SNC al diagnóstico	7	16
NI: LAL: 8 tipo B1/B2		Ex de infiltración de SNC con MTX + SLP (Profilaxis B1/B2)	41	16
NI: LAM: 8 NO (no infiltración de SNC)	Profilaxis previa	Profilaxis previa 1ª línea (Burkitt + MM)	52	7
Síndromes Múltiples				
NI: B1/B2 Neoplasia de células germinales - Adenoma germinal	Profilaxis previa	Ex-NI tras Burkitt + MM (Burkitt + MM)	42	16

Tabla 2.

Tabla 2. Tratamiento y evolución de los pacientes con infiltración de SNC.	Clasificación OMS	Profilaxis	Tratamiento de infiltración SNC	Situación actual de la enfermedad	ESLNC	Exitos
Síndromes Indefinidos						
NI:	Linfoma de células del manto	No	Intervención + IT	Respuesta Completa	6	NO
NI:	Linfoma de células del manto	No	Intervención + IT	Respuesta Completa	NO	NO
NI:	Mieloma múltiple	No	PRIMA + IT	Indefinido	NO	NO
NI:	Mieloma múltiple	No	PRIMA + IT	Indefinido	NO	NO
NI:	Mieloma múltiple	NI: 10	NI: 10	Respuesta Completa	6	NO
NI:	Mieloma múltiple	NI: 10	NI: 10	Indefinido	6	NO
NI:	Mieloma múltiple	NI: 10	NI: 10	Respuesta Completa	6	NO
Síndromes específicas						
NI:	Linfoma de células del manto	NI: 10	Profilaxis previa (Burkitt + MM)	Respuesta Completa	6	NO
NI:	Linfoma de células del manto	NI: 10	Profilaxis previa (Burkitt + MM)	Respuesta Completa	6	NO
NI:	Linfoma de células del manto	NI: 10	Profilaxis previa (Burkitt + MM)	Indefinido	6	NO
NI:	Linfoma de células del manto	NI: 10	Profilaxis previa (Burkitt + MM)	Indefinido	6	NO
Síndromes Múltiples						
NI:	Neoplasia de células germinales	No	IT + SLP + IT	Ex-NI tras Burkitt + MM	6	NO

PO-268

INCIDENCIA DE INFILTRACIÓN DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS EN UN ÚNICO CENTRO

Velarde López de Ayala Pilar¹, Zapata Bautista Rocío¹, Gómez Correcha Karol¹

¹H. Juan Ramón Jiménez

Introducción. La infiltración de sistema nervioso central (SNC) en leucemia linfoblástica aguda (LLA) y linfoma de Burkitt (LB) ha disminuido considerablemente con la introducción de regímenes de intensificación que incluyen profilaxis de SNC. La afectación inicial del SNC en síndromes linfoproliferativos (SLP) es poco común. Es más frecuente la recaída aislada en SNC tras tratamiento (incidencia 5%). Se informa más frecuentemente en el linfoma difuso de células grandes-B (LBDCG-B) y el linfoma de células del manto (LM). Es importante detectar aquellos pacientes con mayor probabilidad de recidiva en SNC para así realizar RMN cerebral y punción lumbar con estudio citológico y citometría de flujo (CMF) del líquido cefalorraquídeo (LCR) e iniciar profilaxis del SNC, ésta puede estar justificada por riesgo sin embargo no existe aún un claro consenso acerca de su indicación.

Métodos: Análisis retrospectivo de la incidencia de afectación de SNC al diagnóstico o recaída en las diferentes patologías hematológicas desde 2016 hasta 2021 en nuestro centro. La afectación de SNC fue confirmada mediante citología y CMF de LCR en el 100% de los pacientes +/- prueba de imagen.

Resultados. Se analizó el LCR de 142 pacientes con diagnóstico de SLP (105/142), LA (34/142) y mieloma múltiple (MM) (3/142). Se detectaron 15 pacientes con afectación de SNC en este período cuyas características al diagnóstico se describen en la Tabla 1. 73% (11/15) de ellos varones con mediana de edad 52 (42-60). Los diagnósticos de base fueron 66% (10/15) SLP, 20% (3/15) LAL, 6.7% (1/15) LAM y 6.7% (1/15) MM. La tabla 2 muestra el tratamiento y la evolución de los 15 pacientes. De los pacientes con SLP; 20% (2/10) debutaron con afectación de

PO-269

TOXICIDAD POR METOTREXATO INTRATECAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEMATOLOGICA MALIGNA Y PRESENCIA DE POLIMORFISMOS GÉNICOS DE LA 5,10-METILEN-TETRAHIDROFOLATO REDUCTASA

Serrano Jara Claudia¹, Sánchez Salinas Andrés¹, Hernández Clares Rocío¹, Caballero Illanes Albert¹, Ruiz Maciá José Antonio¹, Houssier Frederic², Fernández Poveda Elena³, Navarro Almenza Begoña⁴, Leal Rubio Juan Diego¹, Sánchez Villalobos María¹, Heredia Cano Ángela¹, Gómez Espuch Joaquín Antonio¹, Español Morales Ignacio¹, Cabañas Perianes Valentín¹, Moraleda Jiménez José María¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; ²Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menos; ³Hospital Virgen del Castillo; ⁴Hospital Rafael Méndez

Introducción: El metotrexato (MTX) intratecal (IT) es frecuentemente utilizado en la profilaxis y tratamiento de pacientes con enfermedades hematológicas malignas. La mielopatía secundaria a la administración MTX

IT es una complicación poco habitual, siendo aún más infrecuentes los casos de hepatitis tóxica. Actualmente la etiología de ambos procesos continúa siendo desconocida, si bien estudios recientes sugieren que ciertos polimorfismos del gen de la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) podrían jugar un rol potencial como factores de riesgo para el desarrollo de estas toxicidades.

Métodos: Reportamos dos casos de pacientes con enfermedad oncohematológica que presentaron toxicidad grave relacionada con la administración de triple terapia intratecal (TiT: MTX 20mg + citarabina 30mg + hidrocortisona 20mg) y en los que posteriormente se demostró, mediante análisis genético en muestras de sangre periférica, ser ambos portadores de las variantes génicas con significación clínica más frecuentes de la MTHFR: C677T y A1298C. Varón de 33 años diagnosticado de recidiva neuromeningea de LDCG-B que inicia tratamiento con corticoides sistémicos y TiT. A las 48 horas de la primera TiT desarrolla transaminitis (GPT 1982 U/L) acompañada de hepatomegalia no dolorosa. Tras descartar etiologías víricas y vasculares se decide administrar una segunda dosis de TiT, objetivándose de nuevo aumento marcado de las enzimas hepáticas.

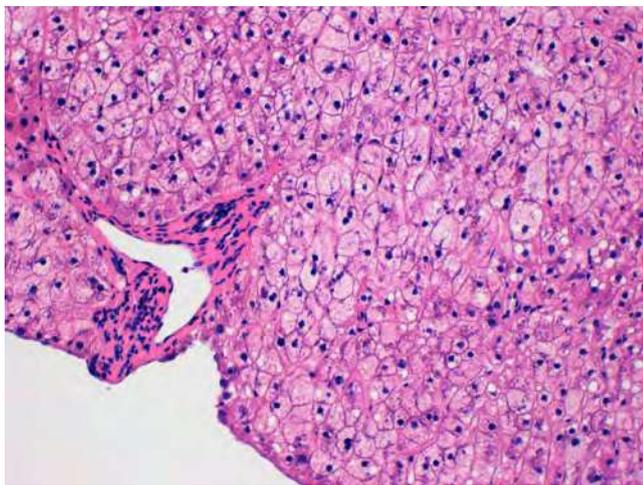


Figura 1. Balonización hepatocitaria.

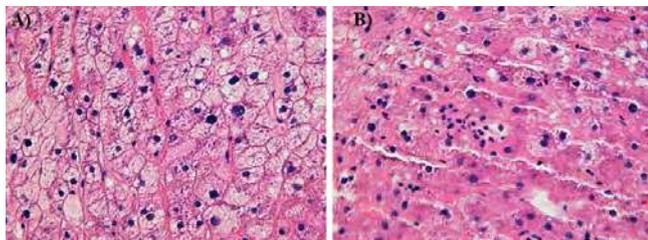


Figura 2. Presencia de alguna célula de Ito multivacuolada (A) y focos de neutrófilos (B).

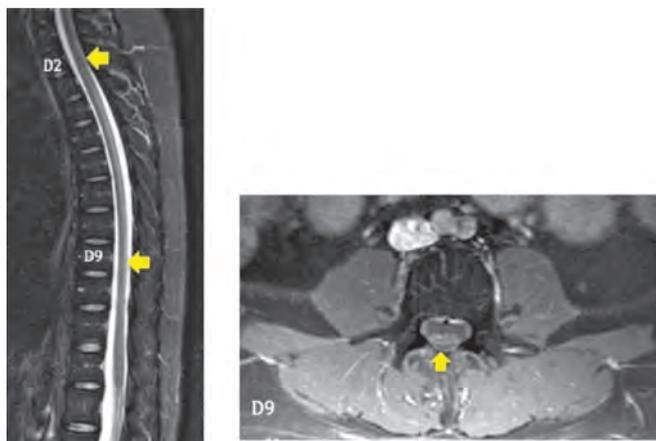


Figura 3. Hiperseñal T2 cordal posterior en médula espinal dorsal.

Resultados: Se realiza biopsia hepática con diagnóstico compatible con hepatitis aguda tóxica en probable relación con MTX (Figura 1 y 2), sin objetivarse infiltración por linfoma. Se realiza estudio genético de la MTHFR, descubriendo que el paciente es portador de las dos variantes C677T y A1298C en heterocigosis. Las siguientes dosis de quimioterapia IT son administradas sin MTX. En la citometría de flujo (CMF) del líquido cefalorraquídeo (LCR) las células neoplásicas son negativas tras un total de 4 TiT sin que el paciente vuelva a presentar nuevos episodios de transaminitis tras retirada del MTX. Mujer de 33 años diagnosticada de leucemia linfoblástica aguda (LLA) pro-B con infiltración del LCR que inicia tratamiento según protocolo PETHEMA LLA-2019, recibiendo un total de once dosis de TiT con negativización por CMF en LCR tras la quinta. Tres meses después de la novena TiT, desarrolla neuropatía periférica sensitiva grado 1 en miembros inferiores con clínica de parestias e hipoestesia táctil. La clínica progresa en un mes hasta nivel supraumbilical y tras recibir las dos últimas dosis de TiT, asociando signo de Lhermitte, incontinencia miccional e hipoestesia propioceptiva severa con inestabilidad de la marcha. No desarrolla afectación motora ni de pares craneales.

Resultados: Los análisis del LCR muestran hiperproteorraquia leve (51.7 mg/dL) con niveles de homocisteína dentro de la normalidad, así como negatividad de los anticuerpos onco-neuronales. En la CMF del LCR tampoco se detectan células neoplásicas. La RMN revela hiperseñal T2 cordal posterior que se extiende desde D1 hasta D9 (figura 3). Tras descartar etiología infecciosa o déficit nutricional, se valora toxicidad asociada a TiT solicitándose estudio genético de la MTHFR que revela mutación C677T en heterocigosis.

Conclusiones: Las variantes génicas de la MTHFR descritas se asocian a una disminución de la actividad de la enzima y una distribución alterada del folato. En los casos presentados parece existir una relación llamativa entre la administración de MTX IT y el desarrollo de toxicidades generalmente asociadas a dosis sistémicas muy superiores. Planteamos la necesidad de un mayor número de estudios que valoren si la presencia de dichos polimorfismos podría suponer un factor de riesgo no considerado hasta la fecha.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

PO-270

“SMART ROOM”: VALORACION DE LA VUNERABILIDAD Y DE LA CALIDAD DE VIDA AUTOMATIZADA DE PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON CANCER HEMATOLOGICO

Blazevic Damir¹, Ciuraneta Meritxell², Murcia Silvia³, Ros Raquel⁴, Antonio Maitte⁵, Rivas Juan Pedro⁶, Surenda Anna⁷, Boque Concepción⁷

¹IDIBELL- Fundación Investigación Bellvitge; ²La Salle-Universidad Ramon Llull; ³IDIBELL-Fundación de Investigación Bellvitge; ⁴La Salle-Universidad Ramon Llull. Departamento de Robótica; ⁵Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran y Reynals. Unidad de Oncohematogeriatría; ⁶Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran y Reynals. Servicio de Sistemas Informáticos; ⁷Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran y Reynals. Servicio de Hematología

Introducción: Los datos sobre la vulnerabilidad y la calidad de vida (CdV) de los pacientes de edad avanzada es una tarea clave para determinar el grado de fragilidad y evaluar los tratamientos. Su obtención consume tiempo y los datos pueden ser incompletos, imprecisos o con errores de transcripción al realizarse de forma manual.

Presentamos la prueba de concepto (verificación, utilidad y usabilidad) de un sistema de recogida de datos automatizado “Smart Room” (SM), realizada con profesionales sanitarios y con pacientes de edad avanzada y cáncer hematológico.

Métodos: La SM es un sistema basado en sensores, pantalla táctil, audio y voz dispuestos en un circuito cerrado interactivo que registra de forma automática datos del paciente (peso, altura, velocidad de la marcha y las respuestas de cuestionarios. El sistema va indicando los puntos de medición o interacción de forma visual (iconos y flechas) y audio (voz). Los datos recogidos se han guardado en un servidor creado para la SM e han incluido: peso (balanza digital con conexión Bluetooth), altura (sonar instalado en techo), velocidad de la marcha (dos sensores de infrarrojo, microcontrolador *Arduino*) y una “Tablet” de pantalla táctil para recoger las respuestas al test de vulnerabilidad (VES-13) y al cuestionario de CdV (EORTC: QoL-Q30). Se han recogido los hábitos con tecnologías TIC, los cuestionarios de usabilidad y satisfacción de uso de pacientes y profesionales.

Resultados: Previa aprobación por el CEIC, se ha realizado la prueba de concepto con 21 profesionales sanitarios seleccionados al azar y posteriormente con 20 pacientes de edad ≥ 70 años y cáncer hematológico visitados en consulta, previa firma del CI. Los resultados de los profesionales sanitarios permitieron la verificación de los sensores y dispositivos, una mejora de la información a facilitar para su uso. Entre estos hubo un alto índice de usabilidad y satisfacción de la SM (resultados a presentar en el congreso). Las características de los 20 pacientes que participaron fueron: el 30% tenían 70-74 años y 70% eran ≥ 75 años, 65% varones y 35% mujeres. Un 50% de los pacientes disponía de teléfono móvil inteligente, el 20% de "tablet" y solo un 35% de PC. En cuanto a los cuestionarios de usabilidad/satisfacción de la SM, los pacientes mostraron que un 85% estaba "de acuerdo o totalmente de acuerdo" en considerar la SM sencilla de usar, un 80% lo encontró fácil de aprender. En contraposición, sólo el 40% estuvo "totalmente de acuerdo o de acuerdo" en que podría usarlo sin ningún tipo de instrucción.

Conclusiones: SM ha demostrado que es un sistema factible para la recogida de datos de los pacientes de edad avanzada de forma automática. SM permitiría a los médicos disponer en tiempo real de datos clave para su uso en la toma de decisiones ahorrándoles las tediosas tareas de transcribir y procesar datos. SM permitiría optimizar y mejorar la calidad de las visitas centrándolas en los problemas reportados directamente por los pacientes.

PO-271

COMPARACIÓN DE LAS NECESIDADES PALIATIVAS DE LOS PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS Y CON TUMORES SÓLIDOS

García García B¹, Boya Cristiá MJ¹, Dominguez Cruz A¹, Honrado López Y¹
¹ESH Paliativos. Hospital Universitario Getafe (Madrid)

Introducción: Los enfermos con neoplasias hematológicas presentan sintomatología importante en relación con el fallo de la médula ósea y/o con los tratamientos que reciben, y podrían beneficiarse de una atención paliativa integrada en el control sintomático y el abordaje de necesidades psicosociales, como demuestra la experiencia con los enfermos con tumores sólidos. Sin embargo, la mayoría de los estudios aún siguen mostrando que la atención paliativa en el paciente hematológico es subóptima, integrándose habitualmente en los tramos finales, aunque las necesidades pueden aparecer en cualquier momento de la enfermedad.

Objetivo: Valorar las necesidades de atención paliativa de las personas con enfermedades hematológicas atendidas por un equipo de soporte paliativo hospitalario en un hospital terciario, analizando las diferencias en las características clínicas, asistenciales y la supervivencia entre pacientes con neoplasia hematológica y tumores sólidos.

Metodología: Estudio observacional longitudinal retrospectivo con cohorte de pacientes con neoplasia hematológica y tumor sólido, valorados por ESPH en ingreso hospitalario, desde el 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2018.

Resultados: De los 1025 pacientes valorados por ESH con enfermedad oncológica, 89,5% tenían tumor sólido y 10,5% neoplasia hematológica. Diagnósticos más frecuentes: neoplasia de pulmón 24.6% y colorrectal 14.1%; síndromes linfoproliferativos 37.3% y mieloma múltiple 28%. El 83% de los pacientes hematológicos fallecen en el hospital y el 66% de aquellos con tumor sólido (p=0.024)

Conclusiones: Los pacientes hematológicos y oncológicos atendidos por nuestro equipo presentan una carga sintomática similar en el momento de la derivación. Aunque ambos grupos presentan dolor en más de la mitad de los pacientes, los pacientes hematológicos reciben menos tratamiento opioide. Los pacientes hematológicos son atendidos con más frecuencia por equipos de paliativos hospitalarios que domiciliarios y fallecen con más frecuencia en el hospital. Estos resultados nos llevan a seguir definiendo las necesidades de los pacientes hematológicos y sus familias, y a buscar como dar respuesta a las mismas de la forma más integral posible, teniendo en cuenta las características de la trayectoria de las enfermedades hematológicas y haciendo posible la integración de la atención paliativa en los procesos asistenciales.

Tabla 1. Características de los pacientes de ambos grupos. *p=0.035; **p=0.017; PPS: Performance Status Scale (medida de funcionalidad); ESAD: equipo de soporte atención domiciliaria; UCP: unidad de cuidados paliativos.

	N. hematológicas	Tumores sólidos
Sexo: varones	53%	65%
Edad (mediana)	73	72
PPS	40	40
Dolor en la 1ª valoración	60%	63%
Síntoma principal		
dolor	38.8%	43.6%
astenia	20.3%	15.5%
delirium	3.7%	3.7%
controlados	15.7%	10.2%
Analgesia 3er escalón (%)	43%*	53%*
Motivo derivación: control de síntomas	77.7%**	67.7%**
Días de seguimiento (días, mediana)	6	6
Éxito durante el ingreso	46%	46%
Recurso paliativo al alta		
ESAD	15.5%	33%
ESPH	46.5%	29.4%
UCP	6.9%	18.9%

*p=0.035; **p=0.017; PPS: Performance Status Scale (medida de funcionalidad); ESAD: equipo de soporte atención domiciliaria; UCP: unidad de cuidados paliativos

PO-272

INDICACIONES MÁS FRECUENTES Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS DE FOTOAFÉRESIS EXTRACORPÓREA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Carpizo Jiménez N¹, Gómez-Cornejo Díaz F¹, Andrés Hernández N¹, Fernández Fernández E¹, Campano García A¹, Gómez Lacuey A¹, Cantalapiedra Díez A¹, Bonis Izquierdo E¹, Cidoncha Morcillo B¹, Silvestre Cristóbal LA¹, Gutiérrez Pérez O¹, Fernández Pontechea E¹, Pozas Mañas MA¹, González Mena B¹, Urrutia Rodríguez SY¹, García-Frade Uria LJ¹
¹Servicio de Hematología Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

Introducción: Las técnicas de fotoaféresis están adquiriendo un papel cada vez más relevante en el tratamiento de enfermedades hematológicas y no hematológicas, siendo la principal indicación la EICR cutánea crónica. La fotoaféresis extracorpórea es un tipo de aféresis terapéutica en la que, tras una leucocitoaféresis, las células mononucleadas son expuestas a UVA en presencia de una molécula fotoactiva y posteriormente infundidas.

Métodos: Se diseñó un estudio retrospectivo observacional en el que se incluyeron los procedimientos de fotoaféresis realizados entre enero 2019 y la actualidad en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, siendo el método elegido la fotoaféresis offline con linfocitoaféresis, realizada con *Spectra Optia* y fotoiluminación posterior con equipo *MacoGenicG2*. Se realizó un análisis descriptivo de las características de la muestra, principales indicaciones de fotoaféresis y complicaciones derivadas del procedimiento.

Resultados: Se analizaron 147 procedimientos de fotoaféresis realizados en el HURH entre enero 2019 y la actualidad, correspondientes a 9 pacientes, 5 hombres (55.56%) y 4 mujeres (44.44%), siendo la mediana de edad de 62 años (32-71) y todos un ECOG menor o igual a 2. La principal indicación fue EICR cutánea crónica en paciente postTPH (77,78%); en uno de ellos se realizó por EICR aguda hepatointestinal y en otro por síndrome de Sézary. La mediana de sesiones por paciente fue de 14 (6-34), encontrándose 5 en tratamiento activo (4 con la indicación de EICR cutánea crónica y 1 con EICR aguda). La frecuencia de sesiones de fotoaféresis fue individualizada y varió a lo largo del tratamiento: en EICR crónica las sesiones se administraban al inicio semanalmente y después mantenimiento de forma mensual. En EICR aguda, frecuencia semanal. El volumen obtenido de aféresis (150 mL) se somete a fotoiluminación tras la administración de 8-MOP, siendo la mediana de duración del procedimiento de 159 minutos. Se notificaron varios

eventos adversos durante la técnica de aféresis (4,08%), entre ellos cuadro ansioso e HTA, ambos resueltos con tratamiento sintomático. Otros eventos fueron abdominalgia y vómitos en EICR hepatointestinal, y prurito en síndrome de Sézary, ambos atribuibles a su patología. No detención de las sesiones en ningún caso. No se objetivaron eventos adversos relacionados con la fotoaféresis en toda la muestra revisada. En relación a los accesos vasculares, 79 técnicas (53,74%) se realizaron con un CVC subclavio, 60 (40,82%) con un acceso periférico, 2 (1,36%) con CVC femoral y 6 (4,08%) con yugular. Del total de procedimientos revisados, se anulaban 2 por ausencia de acceso disponible (obstrucción CVC) y 1 por clínica previa de hipotensión e hipoglucemia. Por otro lado, tuvieron que interrumpirse momentáneamente un total de 3 (2,04%) por accesos venosos disfuncionales, pudiendo finalizar posteriormente sin incidencias. En uno de los casos se objetivó el producto celular coagulado durante el procedimiento de aféresis, obligando a modificar tasa y proporción de ACD en siguientes sesiones.

Conclusiones: Las técnicas de fotoaféresis son seguras, siendo la frecuencia de efectos adversos baja y en su mayor parte no relacionadas con el procedimiento (accesos venosos disfuncionales o síntomas compatibles con la patología de base), a destacar la importancia de una adecuada anticoagulación en la aféresis.

Conflictos de interés: No existen conflictos de interés en la presente comunicación.

PO-273

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 2020

Alcaraz-Quiles J¹, Molina-Borrás A, Pérez A, Segurana A, Merino A, Tassies D, Rozman M, Beneitez D, Reverter JC, Bedini JL¹

¹Laboratorio de Evaluación Externa de la Calidad en Hematología. Hospital Clínic de Barcelona. Comité estandarización SEHH

Introducción: Los programas de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) tienen como finalidad evaluar las prestaciones analíticas de los laboratorios para asegurar la fiabilidad analítica de los resultados. La evaluación anual del rendimiento analítico de los métodos disponibles en la actualidad permite, además de evaluar la calidad de las prestaciones de cada laboratorio individual, realizar una labor de seguimiento de los mismos y dar a conocer el estado del arte de la tecnología disponible.

Métodos: Se calculó de forma retrospectiva la imprecisión anual (Coeficiente de variación, %) conseguida mediante los diferentes métodos (analizadores) para los módulos de hematimetría Hemograma, RDL, Recuento automático de reticulocitos, VSG y Hemoglobinas A₂ y fetal, a partir de los resultados aportados durante el año 2020 por los laboratorios inscritos a los PEEC.

Resultados:

Hemograma: Los 884 analizadores dados de alta se dividieron en 12 grupos de intercomparación de resultados. Los coeficientes de variación (CV) promedio para las diferentes magnitudes estudiadas fueron las siguientes:

Leucocitos: 5,40%	Hematocrito: 2,60%
Hemáticas: 1,84%	VCM: 2,19%
Hemoglobina: 1,54%	HCM: 2,07%
CHCM: 2,65%	Plaquetas: 7,88%

Recuento diferencial leucocitario: Los resultados se comparan entre analizadores de la misma marca debido a que se utilizan muestras específicas para cada uno. Los distintos modelos de analizador que utilizan la misma matriz de muestra se evalúan conjuntamente, excepto los Sysmex XE, XN y XT; y los Coulter LH y DXH, para los que se hace la estadística por modelos. Los coeficientes de variación medios (%) más bajos para cada mesurando fueron:

Neutrófilos: 1,4% (Abbott Celldyn Sapphire-Alinity-H)	Eosinófilos: 7,3% (Coulter DxH)
Linfocitos: 4,4% (Advia 2120)	Basófilos: 6,2% (Sysmex XT-XE)
Monocitos: 6,4% (Advia 2120)	

Recuento automático de reticulocitos: Los 3 niveles de controles tuvieron valores de 1,4%, 4,0% y 8,0% de reticulocitos. Se constitu-

ieron 4 grupos de comparación: Advia, Sysmex XE-XN, Coulter y Abbott-ABX. El CV% medio más bajo para los niveles 1 y 2 se obtuvo en el grupo Abbott-ABX con un 9,6% y 7,%, respectivamente. Para el nivel 3 fue de 7,53% alcanzado por el grupo Coulter.

VSG: Los analizadores Alifax se controlan con kits propios de la casa comercial, que consisten en suspensiones de partículas de látex. Los CV% medios para los 4 niveles de control fueron: 12,9%, 10,2%, 8,2% y 6,8%. Para el resto de analizadores de VSG se envían suspensiones celulares estabilizadas. Se constituyeron 4 grupos de comparación de resultados en los cuales los CV% oscilaron entre el 12,7% y el 48,7% para los niveles normal y patológico.

Hemoglobinas A₂ y fetal: Los resultados se valoran diferenciando 2 grupos de comparación. Los CV% medios para Hb fetal fueron de 8,6% (nivel normal) y 7,1% (nivel patológico) y los de Hb A₂ de 9,0% (nivel normal) y 7,4% (nivel patológico).

Conclusión: El conocimiento del estado del arte de los analizadores existentes para las pruebas hematológicas es una herramienta útil para que los laboratorios puedan conocer la imprecisión de sus determinaciones, ayudando así a mejorar su rendimiento.

COVID-19

PO-274

GRUPO SANGUÍNEO ABO Y RIESGO DE INFECCIÓN POR COVID-19 Y COMPLICACIONES: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS

Gutiérrez-Valencia Marta¹, Leache Alegría Leire¹, Enguita Germán Mónica², Libroero López Julián³, Gorriacho Mendivil Javier², Jericó Alba Carlos³, García-Erce José Antonio⁴

¹Sección de Innovación y Organización. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea; ²Navarrabiomed-Complejo Hospitalario de Navarra-UPNA, Pamplona, Spain; ³Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Spain.; ⁴Servicio de Evaluación y Difusión de Resultados en Salud. Servicio Navarro de Salud.

Introducción: Diversos estudios han identificado una posible asociación entre el grupo sanguíneo ABO y la susceptibilidad de infección por COVID-19, así como con la gravedad y el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, los estudios presentan calidad variable y los resultados son poco consistentes. El objetivo consistió en analizar y sintetizar la evidencia sobre la asociación entre ABO y el riesgo de infección y complicaciones por COVID-19.

Métodos: Se realizó una búsqueda en Medline y en MedRxive para identificar estudios transversales, de caso-control y de cohortes publicados hasta mayo de 2021. El cribado de estudios a incluir, la extracción de datos y el análisis del riesgo de sesgo se realizó por pares. Se analizó el riesgo de infección por COVID-19 (diagnosticado por Reacción en Cadena de Polimerasa, detección de antígenos o anticuerpos) y, entre los pacientes COVID-19, se analizó además la hospitalización, ingreso en UCI, ventilación mecánica y mortalidad. La asociación entre ABO y dichas variables se expresó utilizando Odds Ratio (OR) e intervalo de confianza del 95% (IC95%). Se utilizaron modelos de efectos aleatorios. Se analizó el riesgo de sesgo de los estudios con la escala Newcastle-Ottawa.

Tabla 1. Comparación O vs A/B/AB.

"Outcome" variables	Estudios (nº)	Participantes (nº)	OR (95%CI)	I ²
COVID-19 infección	28	13,115,290	0,87 (0,82-0,93)	83%
Hospitalización	6	9.827	1,01 (0,92-1,10)	0%
Ingreso en UCI	14	10.599	0,91 (0,81-1,02)	0%
Ventilación Mecánica	8	5,615	1,10 (0,92-1,31)	0%
Mortalidad	16	14.900	0,94 (0,85-1,03)	0%

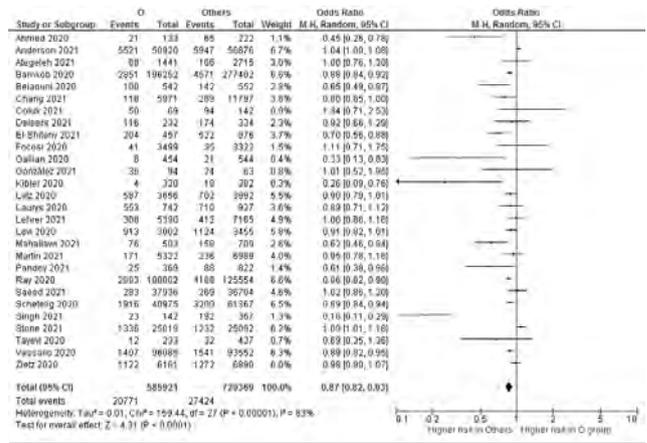


Figura 2. Metanálisis riesgo infección grupo O vs resto.

Resultados: Tras analizar 1433 referencias se incluyeron un total de 63 estudios, con un total de 6.470.438 participantes (Figura 1). El 62% de los estudios eran multicéntricos y el resto unicéntricos. Un 46% eran estudios europeos, un 29% de América, y 25% de Asia y África. Los resultados se muestran en la Tabla 1. El grupo O se asoció a un riesgo significativamente inferior de infección por COVID-19 (OR O vs no O: 0,88; IC95%: 0,82-0,94; I²: 91%). (Figura 2). El riesgo de infección fue significativamente superior con el grupo A (OR A vs no A: 1,08; IC95%: 1,02-1,15; I²: 87%). No se encontró asociación entre el grupo B y el riesgo de infección. No se observó un efecto de ABO en el riesgo de hospitalización, ingreso en UCI ni ventilación. El grupo A se asoció a una mayor mortalidad (OR A vs no A: 1,13; IC95%: 1,03-1,13; I²: 17%), el grupo B a una menor mortalidad (OR B vs no B: 0,88; IC95% 0,80-0,96; I²: 0%), y no se observó un efecto con el grupo O. La calidad del 54% de los estudios era moderada, y en el resto de casos alta.

Conclusiones: Se estima que el grupo O reduce un 12% el riesgo de sufrir infección por COVID-19, pero no influiría en el pronóstico de la enfermedad. El grupo A constituye un factor de riesgo de infección por COVID-19 (aumentaría el riesgo un 8%) y de mortalidad (aumentaría el riesgo un 11%). El grupo B no modificaría el riesgo de infección por COVID-19, pero reduciría un 12% el riesgo de mortalidad.

Financiación: Ninguna para este trabajo

Conflicto de interés: Ninguno para este trabajo. Realizado por iniciativa propia sin presupuesto comercial.

PO-275

LA VACUNA MRNA-1273 CONTRA SARS-COV-2 ES EFICAZ Y SEGURA EN PACIENTES SOMETIDOS A UN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Roldán Elisa¹, Jimenez Moraima¹, Villacampa Guillermo², Ruiz-Camps Isabel³, Fernández-Naval Candela, Fox Maria Laura¹, Pérez Ana¹, Orti Guillermo¹, Salamero Olga¹, Cabierto Alba¹, Catalá Eva¹, Crespo Marta⁴, Esperalba Juliana⁵, Campins Magda⁶, Hernández Manuel⁷, Bosch Francesc¹, Abrisqueta Pau¹, Valcárcel David¹

¹Servicio de hematología. Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO); ²Vall d'Hebron Institut de Oncologia (VHIO), Barcelona; ³Servicio de Enfermedad Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona; ⁴Experimental Hematology, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, C/ Natzaret, 115-117, 08035 Barcelona, Spain; ⁵Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; ⁶Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; ⁷Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Introducción: Los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) por una enfermedad hematológica presentan un mayor riesgo de desarrollar una COVID-19 grave, con una mortalidad en torno al 30%. Se han desarrollado vacunas mRNA contra el SARS-CoV-2 con elevada eficacia en individuos sanos. Todavía no disponemos de datos de respuesta en pacientes inmunosuprimidos, incluyendo los pacientes con TPH. El objetivo de este estudio es evaluar la respuesta humoral a la vacunación con mRNA-1273 (Moderna) en pacientes sometidos a TPH.

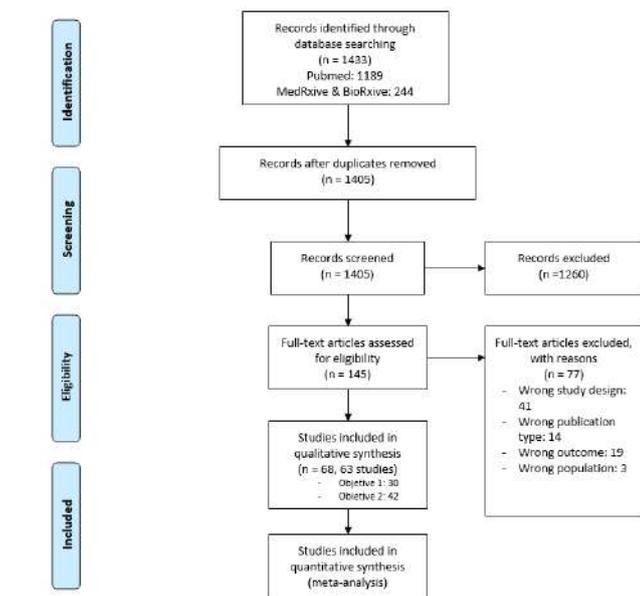


Figura 1. Cribado de estudios.

Métodos: Estudio prospectivo unicéntrico en el que se incluyeron de forma consecutiva a los pacientes sometidos a un TPH desde 2018 en autoTPH y 2015 en aloTPH con un seguimiento mínimo de 3 meses post-TPH. Todos fueron inmunizados con vacuna mRNA-1273 de Moderna. Se tomaron muestras séricas para estudiar la respuesta humoral al SARS-CoV-2 pre-vacuna y 21 días después de la segunda dosis. Los pacientes fueron interrogados de forma sistemática para conocer los efectos adversos (AEs). Se realizó un análisis univariado para la determinación de factores predictores de respuesta serológica a la vacunación.

Tabla 1. a. Características de los pacientes sometidos a un trasplante alogénico. b. Características de los pacientes sometidos a un trasplante autólogo.

ALO-TPH		n=74			
Sexo	n	%	Acondicionamiento	n	%
Hombre	36	48	Mieloablatoivo	23	31
Mujer	38	52	Intensidad reducida	51	69
Edad	mediana	rango	Donante	n	%
	57	19-77	DE	23	31
Enfermedad de base.	n	%	DnE HLA 10/10	22	30
LMA	31	42	DNE HLA 9/10	17	23
SLP	13	18	Haploidéntico	9	12
SMD	9	12	SCU	3	4
MM	7	9	Fuente	n	%
AA/No maligno	6	8	SP	62	84
LLA	6	8	MO	7	9
SMP	2	3	SCU	4	5
Líneas previas	n	%	Selección CD34+	n	%
1	31	42	Si	23	31
2	22	30	No	50	68
3	7	9	Profilaxis de EICR	n	%
4	5	7	Tacrolimus/mTOR	24	32
0	6	8	ATG	23	31
5	2	3	Ciclo-post	18	24
DRI	n	%	Inh calcineurina+Otro	9	12
1	8	11	EICR	n	%
2	41	55	Antecedente EICR	40	54
3	15	20	AP EICR agudo	24	32
N/A	9	12	AP EICR crónico	31	42
HTI-CI	n	%	EICR activo	21	28
<3	51	69	Tratamiento IS	n	%
≥3	23	31	Ruxolitinib	8	11
TPH previo	n	%	Sirolimus	7	9
Alo-TPH	12	16	Tacrolimus	5	7
Auto-TPH	12	16	Otros	12	16

AUTO-TPH		n=54			
Sexo	n	%	DRI	n	%
Hombre	28	52	1	9	17
Mujer	27	50	2	43	80
Edad	mediana	rango	3	2	4
	62	33-75	HTI-CI	n	%
Enfermedad de base	n	%	<3	36	67
MM	32	59	≥3	14	26
SLP	21	39	Acondicionamiento	n	%
LMA	1	2	Melf200	33	61
Líneas previas	n	%	BEAM	16	30
1	36	67	Melf140	3	6
2	5	9	BuMel	1	2
3	1	2	TioBCNU	1	2
TPH previo	n	%	Fuente	n	%
Auto-TPH	6	11	SP	54	100

Resultados: Se incluyeron 128 pacientes, 74 trasplantes aloTPH y 54 autoTPH. Las características clínicas de la cohorte están especificadas en la tabla 1. Once pacientes ya presentaban anticuerpos por infección COVID-19 previo a la vacunación. Noventa y seis pacientes (83%) del total de los previamente seronegativos, presentó seroconversión a la vacunación. No hubo diferencias significativas entre la en autoTPH (85%) y aloTPH (81%). Mediante un análisis univariado se identificaron como factores predictores de ausencia de respuesta a la vacuna: Nivel basal IgG <700 mg/dL (72.3% vs 93.8%, p=0.002), IgA <40 mg/dL (77.6% vs 91%, p=0.04) o tratamiento con Rituximab en los 6 meses previos (0% vs 100%, p<0.001). Dentro del alo-TPH, haberse sometido a un TPH con selección positiva de CD34+ (69.6% vs 88.2% p=0.05). Además, se realizó un estudio cuantitativo de la respuesta serológica títulos más altos de anticuerpos en los pacientes bajo tratamiento con lenalidomida, mayor incluso que en aquellos sin tratamiento específico (Figura 1). El AE más frecuente fue dolor local (88%), tratado con analgesia en el 51% y con una duración ≤ 3 días (86%). Ningún paciente ingresó por AEs.

Conclusión: En nuestra cohorte de pacientes TPH, la vacunación con mRNA-1273 SARS-CoV-2 (Moderna) fue eficaz y segura. Esta observación respalda las recomendaciones de priorizar la vacunación en este grupo de pacientes particularmente vulnerable a la COVID-19. En los pacientes bajo tratamiento con rituximab sería recomendable constatar la respuesta y valorar estrategias adicionales como la revacunación.

PO-276

REACCIONES ADVERSAS A LA VACUNA MRNA-1273 SARS-COV-2 EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Albiol Nil¹, Aso Olga¹, Gómez-Pérez Lucía¹, Triquell Mercè¹, Roch Nerea¹, Lázaro Elisabeth¹, Esquirol Albert¹, Sierra Jorge¹, Martín Rodrigo¹, García-Cadenas Irene¹

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Introducción: Los receptores de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) constituyen un grupo especialmente vulnerable a la infección por SARS-CoV-2 con un riesgo incrementado de complicaciones graves y muerte, priorizándose dentro de las estrategias de vacunación. Si bien se reporta una incidencia de reacciones adversas (RA) precoces post-vacunación en un 84-89% de las personas sanas, no existen datos sobre su frecuencia en pacientes receptores de un aloTPH recientemente.

Métodos: Se presentan los datos preliminares de un estudio unicéntrico, prospectivo y observacional en curso de mayores dimensiones, donde se incluyeron de forma consecutiva todos los receptores de un aloTPH entre enero del 2019 y diciembre del 2020 a un mínimo de 100 días post-TPH. En esta primera parte, se recogieron las RA inmediatas a la vacuna mRNA-1273 SARS-CoV-2 (Moderna®) mediante un cuestionario telefónico, realizado de 48 horas a 7 días después de cada una de sus dosis. La información se catalogó según el sistema de gradación del estudio piloto de la vacuna.

Resultados: De una cohorte inicial de 63 pacientes, se dispone de datos completos de 53 (Figura 1). Sus características se recogen en la Tabla 1. Un 96% (n=51) de los pacientes estaba en remisión. De ellos, un 36% (n=19) había presentado en algún momento EICR aguda (3 pacientes con un grado ≥ 2), dos (4%) con actividad de la misma (grado 1) en el momento de vacunación. Un 19% (n=10) había presentado EICR crónica, que en un único caso fue severa. El 11% (n=6) mostró manifestaciones leves de EICR crónica en ambas dosis. 39 y 38 pacientes (74% y 72%) aún recibían inmunosupresión de algún tipo en el momento de cada una de las dosis, respectivamente. Un 18% (n=7) estaba en tratamiento con corticoides y un 15% (n=6) con una segunda línea de tratamiento para la EICR. Globalmente, 50 (94%) presentaron algún tipo de RA en la primera dosis y un 85% (n=45) en la segunda. Las RA más frecuentes fueron dolor local (92% y 85% post dosis 1 y 2, respectivamente), cefalea (32% y 30%) y fatiga (26% y 42%). Cerca de un 25% de los pacientes presentaron fiebre, escalofríos y artromialgias tras la segunda dosis y con menor frecuencia tras la primera (Figura 2). En general, las RA sistémicas fueron más frecuentes y de mayor severidad tras la segunda dosis, ocurriendo lo contrario con las RA locales. No se observaron RA grado 4 y solo 3 pacientes (6%) presentaron RA grado 3, siendo todas sistémicas y tras la segunda dosis (dos escalofríos y fatiga, otro solo escalofríos). Ningún paciente precisó ingreso tras la administración de la vacuna ni pudieron establecerse rebotes de EICR en relación a la misma.

Título de IgG contra espícula SARS-CoV-2

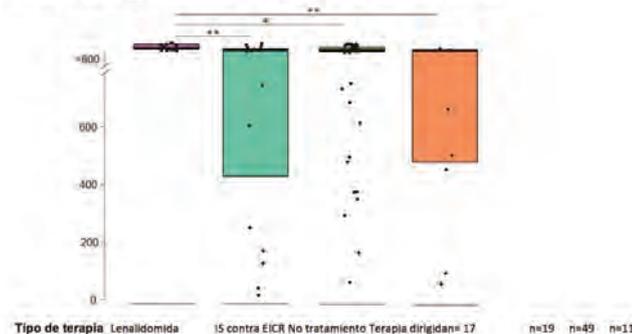


Figura 1. Cuantificación de título anticuerpo contra SARS-CoV-2.

Tabla 1. Características de la cohorte. LMA, leucemia mieloide aguda; LNH, linfoma no Hodgkin; SMD, síndrome mielodisplásico; LLA, leucemia linfoblástica aguda; DE, donante emparentado; DNE HLAi, donante no emparentado HLA idéntico; DNE mm, donante no emparentado mismatch; SP, sangre periférica; MO, médula ósea; MAC, acondicionamiento mieloablativo; TIR, acondicionamiento de intensidad reducida; PTCy-Tacro, ciclofosfamida post y tacrolimus; Siro-Tacro, sirolimus y tacrolimus.

Edad, m (rango)	54 (28-73)
Sexo, n (%)	
Varón	27 (51)
Mujer	26 (49)
Enfermedad de base, n (%)	
LMA	21 (40)
LNH	8 (15)
SMD	7 (13)
LLA	5 (9)
Otros	12 (23)
Donante, n (%)	
DE	10 (19)
DNE HLAi	21 (39,5)
DNE mm	12 (22,5)
HaploTPH	10 (19)
Fuente de progenitores, n (%)	
SP	51 (96)
MO	2 (4)
Acondicionamiento, n (%)	
MAC	18 (34)
TIR	35 (66)
Profilaxis EICR, n (%)	
PTCy-Tacro	35 (66)
Siro-Tacro	12 (23)
Otros	6 (11)

Conclusiones: Nuestros resultados muestran un elevado cumplimiento y un buen perfil de seguridad de la vacuna mRNA-1273 SARS-CoV-2 (Moderna®) en pacientes receptores un aloTPH, independientemente del antecedente de EICR. Las tasas de efectos adversos relacionados con las vacunas son similares a los reportados en personas sanas y sugieren una respuesta inmune adecuada, la cual se analizará con detalle durante su seguimiento.

Conflictos de interés: Los autores no presentan conflictos de interés.

PO-277

RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS VARIANTES SARS-COV-2 EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS EN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DURANTE LA PANDEMIA COVID-19

Íñiguez García Rodrigo¹, Carrillo García Jaime¹, Barrio Santiago¹, Gil Manso Rodrigo¹, Zamanillo Herrero Irene¹, Poza Santaella María¹, Hidalgo Soto Marta¹, López Muñoz Nieves¹, Vera Guerrero Elena¹, Gil Alos Daniel¹, Colmenares Gil Rafael¹, Sánchez Pina José¹, Calbacho Robles María¹, Zafra Torres Denis¹, García Sánchez Cristina¹, Villegas da Ros Carolina¹, Ayala Díaz Rosa¹, Martínez López Joaquín¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Objetivos: La expansión del SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) por todo el mundo ha desencadenado el surgimiento de nuevas cepas virales con parámetros de infectividad y letalidad diferentes, en función de los cambios aminoacídicos mutacionales en su secuencia génica. Nuestro objetivo es describir la incidencia de las diferentes variantes de SARS-CoV-2 en pacientes hematológicos en nuestro centro y su gravedad clínica.

Material y métodos: Se secuenció un total de 50 muestras de exudados nasofaríngeos de pacientes con diversas enfermedades oncohematológicas diagnosticadas en nuestro hospital. Se han seleccionado pacientes hematológicos de nuestro centro con RT-PCR (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction) positiva para SARS-CoV-2 en muestras de exudado nasofaríngeo, correspondientes a dos periodos epidémicos (de marzo a mayo de 2020 y de agosto de 2020 hasta enero de 2021). Para conocer la cepa se ha realizado secuenciación génica de las muestras con CT (cycle threshold) inferior a 30. El RNA viral fue retrotranscrito con superScript IV VILO master mix, las librerías fueron producidas con el panel Ion Ampliseq SARS-CoV-2, secuenciadas en un secuenciador S5 y analizadas según el pipeline recomendado por la casa comercial (ThermoFisher). Los casos de infección no complicada o neumonía leve (sin requerimiento de oxigenoterapia) se clasificaron como leves y los casos de neumonía grave y distrés respiratorio como graves. Utilizamos SPSS® versión 25 para realizar el test de chi-cuadrado en la correlación entre variables cualitativas.

Resultados: Entre marzo y mayo de 2020 se secuenciaron 29 muestras, encontrando en 6 (21%) la cepa A.5 (D614, cepa muy similar a la original de Wuhan) y en 23 (79%) la cepa B.1.5 (G614), que acabó dominando sobre la previa. Esta cepa nació de un cambio de adenina por guanina en la cadena original y, por consiguiente, de un cambio de aspartato por glicina en la posición 614 de la proteína S (spike). La cepa A.5 provocó 3 infecciones leves y 3 graves en nuestros pacientes, con una mortalidad del 33%. En cambio, la cepa B.1.5 provocó 5 infecciones leves y 18 graves, con una mortalidad del 65% (p=.05). En el segundo periodo de tiempo se secuenciaron 21 muestras, objetivando en 2 (10%) la cepa B.1.5 y en 19 (90%) la cepa B.1.1.177 (cepa británica), ésta se diferencia filogenéticamente de la variante previa principalmente por un cambio de alanina por valina en la posición 222 de la proteína S (además de por otras mutaciones) manteniendo la G614. La cepa B.1.5 provocó 2 infecciones leves sin mortalidad y la cepa B.1.1.177 produjo 12 infecciones leves y 7 graves, con una mortalidad del 16%, significativamente inferior respecto a la cepa B.1.5 de la primera ola tanto en gravedad (p=.005) como en mortalidad (p=.001).

Conclusiones: según nuestros datos, en pacientes hematológicos de nuestro medio la variante SARS-CoV-2 con proteína S G614 reemplazó a la variante con proteína S D614 durante la primera ola de la pandemia, debido a una mayor ventaja evolutiva por su mayor índice de replicación y letalidad. Sin embargo, durante el segundo rebrote de la pandemia se tornó dominante la cepa B.1.1.177, debido a una mayor infectividad y menor gravedad clínica. Estos fenómenos evolutivos han sido similares en la población general española y europea.

Conflictos de interés: Los autores no declaran conflictos de intereses.

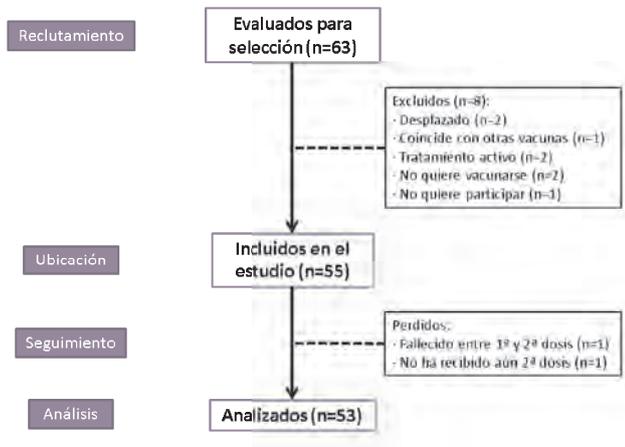


Figura 1. Flowchart del diseño del estudio.

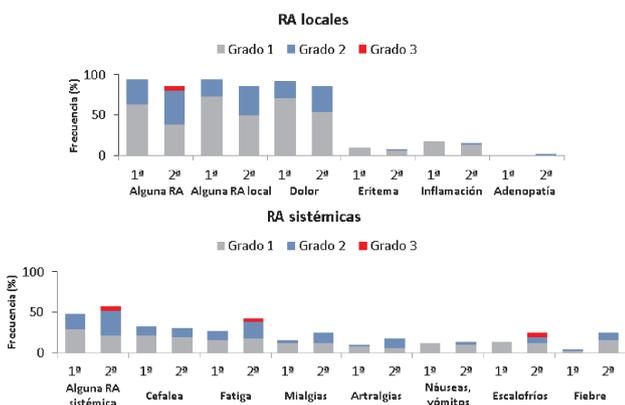


Figura 2. Representación gráfica de los efectos adversos reportados.

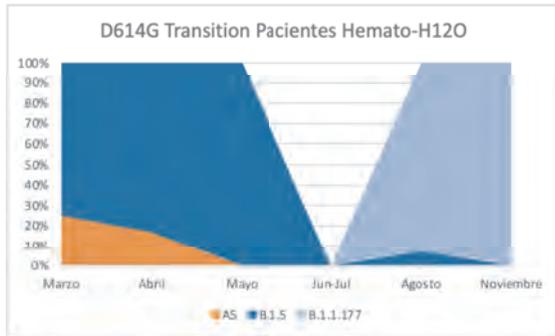


Figura 1. Evolución cronológica de las diferentes cepas SARS-CoV2 a lo largo del año 2020 en las muestras de PCR secuenciadas en nuestro centro.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes infectados durante la 1ª ola.

Fecha PCR	Edad (años)	Sexo	Patología	Cepa	Gravedad	Status
09/03/2020	75	H	MM	A.5	Leve	Vivo
17/03/2020	79	M	LMMC	B.1.5	Grave	Éxito
17/03/2020	61	H	LLA	B.1.5	Grave	Éxito
18/03/2020	79	M	Histiocitosis	B.1.5	Grave	Éxito
19/03/2020	81	H	LBDCG	B.1.5	Grave	Éxito
19/03/2020	84	M	LLC	B.1.5	Grave	Éxito
20/03/2020	72	H	LLC	A.5	Grave	Éxito
24/03/2020	63	H	MM	A.5	Leve	Vivo
24/03/2020	84	H	SMD	B.1.5	Grave	Éxito
24/03/2020	39	M	LMA	B.1.5	Leve	Vivo
24/03/2020	49	H	LMC	B.1.5	Leve	Vivo
26/03/2020	64	H	MM	B.1.5	Grave	Éxito
26/03/2020	53	M	LF	B.1.5	Grave	Éxito
27/03/2020	38	H	LPA	B.1.5	Grave	Éxito
28/03/2020	50	M	Histiocitosis	B.1.5	Grave	Éxito
30/03/2020	50	H	MM	A.5	Leve	Vivo
30/03/2020	69	M	PV	B.1.5	Grave	Éxito
02/04/2020	77	M	LLC	A.5	Grave	Vivo
02/04/2020	88	M	LLC	B.1.5	Grave	Éxito
03/04/2020	79	M	LLC	A.5	Grave	Vivo
06/04/2020	60	H	MM	B.1.5	Grave	Éxito
07/04/2020	84	H	MM	B.1.5	Grave	Éxito
11/04/2020	55	H	LF	B.1.5	Leve	Vivo
13/04/2020	53	H	MM	B.1.5	Grave	Vivo
13/04/2020	77	H	MF	B.1.5	Grave	Vivo
15/04/2020	70	H	MW	B.1.5	Grave	Vivo
20/04/2020	56	H	LBDCG	B.1.5	Grave	Éxito
20/04/2020	81	M	LBDCG	B.1.5	Leve	Vivo
30/01/2021	62	M	MM	B.1.5	Leve	Vivo

H: hombre. LBDCG: linfoma B difuso de células grandes. LF: linfoma folicular. LLA: leucemia linfoblástica aguda. LLC: leucemia linfática crónica. LMA: leucemia mielode aguda. LMC: leucemia mielode crónica. LMMC: leucemia mielomonocítica crónica. LPA: leucemia promielocítica aguda. M: mujer. MF: mielofibrosis. MM: mieloma múltiple. MW: macroglobulinemia de Waldenström. PCR: polymerase chain reaction. PV: policitemia vera. SMD: síndrome mielodisplásico.

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de los pacientes infectados durante la 2ª ola.

Fecha PCR	Edad (años)	Sexo	Patología	Cepa	Gravedad	Status
14/08/2020	68	H	LLC	B.1.1.177	Grave	Vivo
16/08/2020	84	H	LLC	B.1.1.177	Grave	Vivo
22/08/2020	44	M	SMD	B.1.1.177	Leve	Vivo
02/09/2020	68	H	LBDCG	B.1.1.177	Leve	Vivo
03/09/2020	65	H	LMA	B.1.1.177	Grave	Vivo
07/09/2020	39	H	Aplasia medular	B.1.1.177	Leve	Vivo
08/09/2020	40	M	LLA	B.1.1.177	Leve	Vivo
10/09/2020	63	H	MM	B.1.1.177	Leve	Vivo
17/09/2020	75	M	LLC	B.1.5	Leve	Vivo
21/09/2020	86	H	MM	B.1.1.177	Grave	Vivo
24/09/2020	71	M	LF	B.1.1.177	Leve	Vivo
28/09/2020	85	M	LBDCG	B.1.1.177	Grave	Éxito
28/09/2020	76	M	LF	B.1.1.177	Grave	Éxito
30/09/2020	42	H	LMA	B.1.1.177	Leve	Vivo
30/09/2020	69	M	LBDCG	B.1.1.177	Grave	Éxito
02/10/2020	63	H	MW	B.1.1.177	Leve	Vivo
06/10/2020	43	M	MM	B.1.1.177	Leve	Vivo
22/12/2020	69	H	MM	B.1.1.177	Leve	Vivo
16/01/2021	61	H	PTI	B.1.5	Leve	Vivo
26/01/2021	58	H	MM	B.1.1.177	Leve	Vivo
30/01/2021	40	M	LLA	B.1.1.177	Leve	Vivo

H: hombre. LBDCG: linfoma B difuso de células grandes. LF: linfoma folicular. LMA: leucemia mielode aguda. LLA: leucemia linfoblástica aguda. LLC: leucemia linfática crónica. M: mujer. MM: mieloma múltiple. MW: macroglobulinemia de Waldenström. PCR: polymerase chain reaction. PTI: púrpura trombocitopénica inmune. SMD: síndrome mielodisplásico.

PO-278

ANÁLISIS OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO DE PACIENTES HEMATOLÓGICOS INFECTADOS POR COVID-19 EN NUESTRO MEDIO

Martínez Chinchilla Carlos¹, Domínguez Velasco Nazaret¹, Bonete Román Mónica Clara¹, Rodríguez Fernández Alicia¹

¹Hospital Universitario Virgen Macarena

Introducción: Los pacientes hematológicos tienen un alto riesgo de morbimortalidad en caso de contraer infección por COVID-19, y a la vez son más susceptibles a contraerla por diferentes motivos, entre ellos la inmunodepresión que ocasionan los tratamientos inmunosupresores.

Métodos: Evaluar las características del paciente hematológico afectado por COVID-19 en nuestro medio, realizamos un análisis observacional retrospectivo recogiendo diversas características al diagnóstico de la infección con un total de 37 casos.

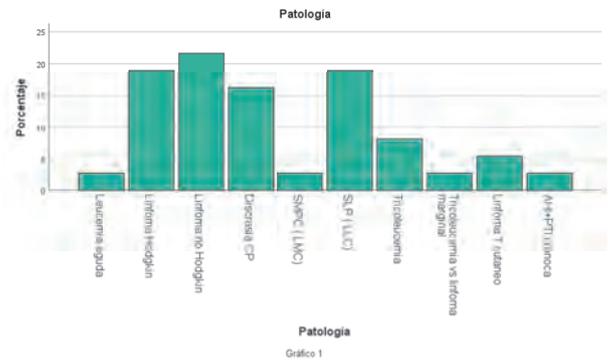


Figura 1.

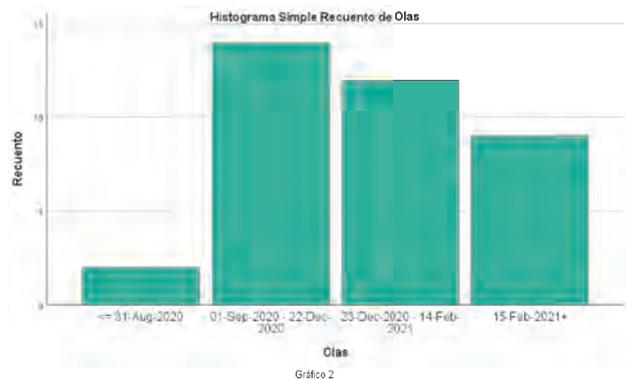


Figura 2.

Resultados: De los 37 pacientes reportados, 35,1% presentó neumonía bilateral. El 43,2% precisó de ingreso hospitalario, mientras que un 5,5% requiere ingreso en UCI. El 33,4% recibe soporte ventilatorio (13,5% de estos soporte ventilatorio invasivo). Un 5,4% del total presentó episodios trombóticos. En nuestro medio el grupo de edad más afectado fue el de menores de 45 años (32,4%), mientras que el segundo fue el de mayores de 65 años (29,7%) siendo ambos los que presentan un mayor número de fallecidos (cada uno ha constituido el 33,3% de los fallecidos). La patología hematológica más frecuentemente afectada en nuestro centro queda recogido en la Figura 1. Si dividimos los pacientes por olas, durante la primera (de marzo a agosto de 2020) en nuestro medio, únicamente se notificaron 2 casos de infección por COVID-19, con una mortalidad del 50%. La ola con más incidencia fue la segunda (periodo de septiembre a diciembre de 2020) con un total de 38,2% de casos. Sin embargo, la tercera ola, que establecemos desde finales de diciembre a febrero 2021 (constituye un 32,4% del total) ha sido la ola con más mortalidad con un 25% de los pacientes fallecidos. En la cuarta ola tenemos una incidencia del 24% desde febrero hasta mayo de 2021, sin notificarse ningún fallecimiento por COVID-19. El

35,1% de los infectados se encontraba en tratamiento activo con quimioterapia (ninguno de ellos falleció y solo en uno se detectó neumonía bilateral), un 8,1% con inmunoterapia y un 15,2% con inmunoterapia, siendo este último grupo aquel con más mortalidad al constituir el 66,7% de los éxitos. Del total, un 29,7% precisó tratamiento activo frente a la infección por COVID-19 (21,6% recibió tratamiento con CTC). La mortalidad total fue del 16,2%, de los cuales todos eran hombres, un 83,3% de ellos no candidatos a UCI.

Conclusiones: Podemos concluir que los pacientes hematológicos analizados, han presentado con mayor frecuencia neumonía bilateral por SARS-CoV 2 que la población general, afectando en mayor medida a aquellos con diagnóstico de síndrome linfoproliferativo, y con mortalidad importante en el grupo tratado con inmunoterapia. En nuestro medio la tercera ola ha sido la más letal, probablemente debido a que el 75% de pacientes infectados por COVID-19 en este periodo se encontraba con tratamiento activo, mientras que en la cuarta ola la mortalidad ha sido nula, en gran medida a que se han incluido a estos paciente en el grupo 7 de vacunación.

PO-279

EVALUACIÓN DE PROTEÍNAS ASOCIADAS A TRAMPAS EXTRACELULARES DE NEUTRÓFILOS (NET) EN PACIENTES AFECTOS DE COVID-19

López de Frutos Laura¹, Serrano Gonzalo Irene¹, Lahoz Carlos¹, Franco-García Esther², Menéndez-Jandula Barbara³, Köhler Ralf⁴, Giraldo Pilar⁵

¹Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la enfermedad de Gaucher y otras Lisosomales - IIS Aragón; ²Servicio de Hematología, Hospital Ntra Sra de Gracia. Zaragoza; ³Servicio de Hematología, Hospital Universitario Miguel Servet; ⁴Fundación Agencia Aragonesa para la Investigación y el Desarrollo (ARAID) - IIS Aragón; ⁵Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la enfermedad de Gaucher y otras Lisosomales - Servicio de Hematología, Hospital QuironSalud Zaragoza

Introducción: Los neutrófilos son unas de las principales células implicadas en los procesos infecciosos como respuesta rápida, pudiendo actuar mediante fagocitosis, degranulación y liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Las NET, son una malla de fibras de DNA que encierra histonas y proteínas antimicrobianas liberadas por los neutrófilos al espacio extracelular, contienen factores antimicrobianos liberados durante la degranulación e histonas, constituyendo una barrera de contención que evita la diseminación del patógeno. Cantidades fisiológicas de NETs resultan importantes en la respuesta inmune innata, pero altos niveles circulantes pueden resultar en una condición patofisiológica opuesta a la buscada, generando, microtrombos, deterioro de la microcirculación y daño tisular. Una de las complicaciones más graves que desencadena la COVID-19, es la respuesta inflamatoria desmedida. Ésta induce la formación de trombos, síndrome de distrés respiratorio agudo y fallo multiorgánico.

Tabla 1.

	CONTROLES	PACIENTES
MPO (ng/mL)	36,29 (22,33-79,69)	117,00 (106,25-323,50)
NE (ng/mL)	14,77 (8,56-29,39)	20,34 (16,50-29,49)
MRP (ng/mL)	36,68 (8,11-85,18)	474,50 (215,62-1023,61)
cfDNA (ng/μL)	0,38 (0,26-0,50)	0,35 (0,29-0,46)
DNAsa (U/L)	2961,23 (2035,83-3247,68)	1442,64 (1321,58-1599,64)

Objetivo: Partiendo de la hipótesis de identificar marcadores biológicos precoces que ayuden a predecir la progresión a las formas mas graves de la enfermedad, presentamos en este trabajo las diferencias en los componentes de las NET en sujetos sanos frente a los estadíos iniciales de la COVID-19.

Material y Métodos: Mediante el Biobanco del Sistema de Salud de Aragón, se seleccionaron 30 pacientes diagnosticados de COVID-19 y confirmados por PCR, en los 5 primeros días tras el inicio de los síntomas, y 60 sujetos control cuyas muestras fueron extraídas antes de diciembre'19. A todos ellos se les cuantificó Mieloperoxidasa (MPO), Elastasa neutrófila (NE), y Heterodímero S100A8/S100A9 (MPR) mediante inmunocuantificación así como, DNA libre circulante (cfDNA) y la presencia de DNAsas mediante fluorimetría, siguiendo en todos los

casos las especificaciones del fabricante. Los valores entre afectos y sujetos sanos se compararon mediante test estadísticos no paramétricos (U de Mann-Whitney), considerando un p-valor inferior a 0,05 como estadísticamente significativo.

Resultados: Se observa un incremento estadísticamente significativo de MPO, NE y MRP en los afectos (p=0,0001; p=0,0290; p=0,0001 respectivamente), y una disminución estadísticamente significativa de DNAsa (p=0,0001). No se observan diferencias estadísticamente significativas en la cuantificación de cfDNA. En la tabla se muestran la mediana (cuartil1-cuartil3) para cada marcador en el grupo control y en el grupo de pacientes.

Conclusiones: En los afectos de COVID-19 estudiados, se observa una mayor actividad neutrofílica, pero dado que las proteínas que se observan elevadas se liberan tanto en la formación de NETs como en la degranulación, no podemos asegurar que tengamos un incremento de las primeras. Es necesario realizar más estudios que confirmen el incremento de NETosis y su asociación con la gravedad de la enfermedad y el desarrollo de eventos trombóticos en pacientes COVID-19.

PO-280

RELACION ENTRE MORTALIDAD Y RECUENTO PLAQUETARIO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON INFECCION POR SARS COV-2

Delgado-Pinos VE¹, Martín-Rojas RM¹, Pascual-Izquierdo C¹, Díez-Martín JL¹, Pérez-Rus G¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Introducción: El COVID-19, causado por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), produce una enfermedad respiratoria y sistémica que puede progresar a una forma grave, con dificultad respiratoria aguda e insuficiencia multiorgánica como sus principales complicaciones, seguidas finalmente por coagulopatía intravascular. A día de hoy, sin embargo, carecemos de marcadores de laboratorio establecidos disponibles para estratificar el riesgo de los pacientes y monitorizar activamente la gravedad de la enfermedad. El recuento de plaquetas es un biomarcador simple y fácilmente disponible, describiéndose su asociación de forma independiente con la gravedad de la enfermedad y el riesgo de mortalidad.

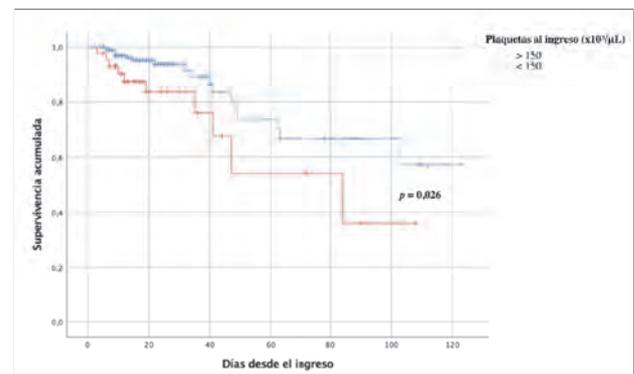


Figura 1. Supervivencia acumulada en pacientes hospitalizados con infección por SARS CoV 2.

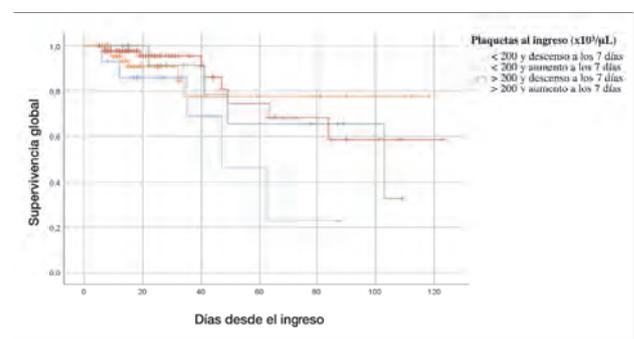


Figura 2. Supervivencia acumulada en pacientes hospitalizados con infección por SARS CoV 2 según dinámica plaquetaria durante el ingreso.

Tabla 1. Recuento plaquetario y mortalidad en pacientes hospitalizados con infección por SARS CoV 2.

Recuento nadir de plaquetas (x10 ³ /μL)	Total (n=221)	Exitus (n=28)	Valor de p	Odds Ratio
< 50	16	10 (62,5%)	0,000*	28,57 (IC 95% = 8,05-101,43)
50-100	21	7 (33,3%)	0,000*	8,57 (IC 95% = 2,62-28,03)
100-150	57	4 (7%)	0,003*	1,29 (IC 95% = 0,36-4,61)
> 150	127	7 (5,5%)	0,136	-
Plaquetas al ingreso (x10 ³ /μL)	Total (n=221)	Exitus (n=28)	Valor de p	Tasa de supervivencia global
< 200 y descenso a los 7 días	15	5	-	66,7 %
< 200 y aumento a los 7 días	95	9	0,023*	90,5 %
> 200 y descenso a los 7 días	20	4	0,127	80,0%
> 200 y aumento a los 7 días	74	7	0,112	90,5%

Métodos: Se trata de un estudio observacional y retrospectivo que incluye 221 pacientes con infección confirmada por SARS CoV-2, ingresados en un hospital terciario español entre marzo y abril de 2020. De ellos 42 ingresaron en una unidad de críticos, y 28 fallecieron. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de trombocitopenia conocida. Las estadísticas se realizaron con el software SPSS v25.

Resultados: El 64,7% (n=143) de los pacientes fueron varones, la edad media de los pacientes fue de 63,8 ± 13,6 años y la estancia hospitalaria media fue de 26,25 ± 25,32 días. La incidencia acumulada de muerte fue del 12,7% (n=28). Un análisis de subgrupos que comparó a los pacientes por supervivencia mostró que un recuento de plaquetas al ingreso < 150 x 10³/L se asoció con un aumento significativo de la mortalidad (p=0,026), presentado 2,35 veces más riesgo de morir (IC 95%: 1,080-5,098), independientemente de la edad (p<0,001) y el sexo (p=0,048). Al analizar los pacientes con cifra de plaquetas al ingreso < 200 x 10³/L y comparar el grupo de enfermos que a los 7 días presentaron un descenso del recuento con respecto a aquellos cuya cifra aumentó al 7º día, se observó una diferencia significativa en la supervivencia, siendo del 66,7% en el primer grupo vs 90,5% en el segundo grupo (p=0,023) (Figura 1 y 2). Al analizar la cifra nadir del recuento de plaquetas durante el ingreso, se encontró que la trombopenia leve (100-150 x 10³/L) aumentó el riesgo de mortalidad 1,29 veces (IC 95%: 0,36-4,61), la trombopenia moderada (100-50 x 10³/L) 8,57 veces (IC 95%: 2,62-28,03) y la trombopenia severa (< 50 x 10³/L) 28,57 veces (IC 95%: 8,05-101-43). (Tabla 1).

Conclusiones: El bajo recuento de plaquetas se asocia con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19, pudiendo servir como marcador de riesgo en el momento de la admisión y como indicador clínico del empeoramiento de la enfermedad durante la hospitalización.

PO-281

HPN, INHIBIDORES DEL COMPLEMENTO Y COVID

Estival Monteliú Pablo¹, Fernandez González Fernando Ataulfo¹, Peña Cortijo Ascensión¹, Gómez Álvarez Miguel¹, Calo Pérez Aida¹, Colas Lahuerta Blanca¹, Escribano Serrat Silvia¹, Gulino Horacio Martín¹, Del Campo Balgueiras Gonzalo¹, Cucharero Martín Javier¹, Melo Arias Andrés Felipe¹, Menéndez Cuevas Marina¹, Cubillas García De la Torre Damián¹, Alfayate Lobo Ana¹, Benavente Cuesta Celina¹

¹H. Clínico San Carlos

Introducción: La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una infrecuente patología clonal de la célula madre hematopoyética, no maligna, debida a la mutación adquirida en el gen PIG-A, que conlleva una activación constante del complemento. Se caracteriza por hemólisis intravascular, aumento del riesgo trombótico e insuficiencia medular. En los últimos 10-15 años, con la aparición de fármacos inhibidores del complemento (como el eculizumab o el razulizumab), las complicaciones, sintomatología y supervivencia de los pacientes con dicha enfermedad han mejorado considerablemente. No obstante, esta inhibición del complemento, lleva asociado cierto grado de inmunosupresión, especialmente frente a microorganismos encapsulados e infecciones virales. En el último año, la pandemia por SARS-CoV2 ha afectado especialmente a los enfermos hematológicos, donde la mortalidad alcanza hasta el 30% de los pacientes. Sin embargo, la inhibición del complemento parece jugar un papel protector. Estudios *in vivo* han

demostrado que la activación del complemento es un elemento precoz en la inmunidad frente al SARS-CoV2, con depósitos pulmonares de productos de la activación de C3 en las primeras 24 horas tras la infección. No obstante, esta activación mantenida y potenciada en estadios posteriores de la enfermedad parece jugar un papel contraproducente en el desarrollo de patología pulmonar grave y sistémica

Métodos: Se ha llevado a cabo una revisión retrospectiva de los pacientes diagnosticados de HPN, en tratamiento con inhibidores del complemento (Ravuzilumab) e infectados por SARS-CoV2; recogiendo datos analíticos de hemólisis y la sintomatología y evolución del cuadro clínico presentado.

Resultados: De 16 pacientes diagnosticados de HPN y en seguimiento por nuestro centro, 11 se encuentran en tratamiento con inhibidores del complemento, y 6 padecieron infección por SARS-CoV2. De ellos, solo 2 presentaron neumonía radiológica, siendo en ambos paucisintomáticos. Uno de pacientes requirió ingreso hospitalario para control de la hemólisis. En cuanto a los parámetros analíticos, 3 de los pacientes presentaron un aumento franco de LDH, así como disminución del valor de la hemoglobina y haptoglobina. No obstante, todos evolucionaron favorablemente y sin complicaciones

Conclusiones: Presentamos la mayor serie de pacientes con HPN y SARS-CoV2 descrita hasta la fecha. En nuestro análisis, los hallazgos son consistentes con la literatura, la cual afirma que la inhibición del complemento parece jugar un papel protector en el desarrollo de distrés respiratorio agudo (SDRA) e inflamación sistémica. En este sentido, son numerosos los estudios que han demostrado el depósito y aumento de expresión de C5, C4, C3 y lecitinas de unión a manosa (MBL) tanto en tejido alveolar como en muestras biológicas de pacientes fallecidos por COVID19. No se ha visto una mayor susceptibilidad ni morbimortalidad asociada a la infección en estos pacientes. En la actualidad, hay varios ensayos clínicos en marcha en los que se busca evaluar la efectividad del ravulizumab en pacientes COVID en situación de gravedad.

Tabla 1.

	1	2	3	4	5	6
Edad y Sexo	55; M	43; M	24; M	50; F	39; F	44; M
Tratamiento HPN	ALXN1210	ALXN1210	NO	ALXN1210	ALXN1210	ALXN1210
Dosis previa a infección	15/12/2020	8/02/2020	-	22/12/2020	11/08/2020	12/02/2021
PCR o/y TestAg SARS-CoV2 POS	29/12/2020	12/04/2020	15/11/2020	28/12/2020	18/09/2020	23/03/2020 (Ac IgG)
Hb pre (g/dL)	13.5	14.3	10	10.3	11	12.2
Hb COVID (g/dL)	13.2	7.6	8.5	7.3	10.4	12.7
LDH pre (U/L)*	420	618	1098	320	446	652
LDH COVID	460	811	2101	854	468	521
Síntomas	Pseudogripal	Neumonía Leve Hemólisis	Hemólisis Pseudogripal	Neumonía Leve Hemólisis	Pseudogripal	Asintomático
Tratamiento	No	Cefixima + Ciprofloxacino + HBPM	NO	Ceftriaxona + Levofloxacino + HBPM	No	No
Evolución	Buena	No ingreso Buena	Buena	Ingreso Buena evolución. Alta en 10 días	Buena	Buena

*Valores normales de LDH: 240-480 UI/L

PO-282

EVALUACIÓN DEL TEST DE COOMBS DIRECTO EN PACIENTES INGRESADOS POR LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Garcia Roulston Kevin Martín¹, Gómez Pérez Lucía¹, Serra Ferrer Marta², Ferrer Garrido Gonzalo³, Léoz Allegretti M Pilar², Casanovas López Enric Luis³, Martínez Martínez Brisa³, Medina Marrero Laura³, Remacha Sevilla Ángel F²

¹Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ²CSUR Eritropatología Hereditaria (Hospital Sant Joan de Déu – Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Barcelona; ³Banc de Sang i Teixits (BST), Sant Pau, Barcelona

Introducción: La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es un trastorno causado por autoanticuerpos dirigidos contra hematíes propios.

Se caracteriza por presentar un test de Coombs directo (CD) positivo, reflejo de los autoanticuerpos fijados a la membrana del hematíe. Esta enfermedad se asocia frecuentemente con otras enfermedades autoinmunes, síndromes linfoproliferativos, fármacos y ciertas enfermedades infecciosas, destacando las infecciones virales. A lo largo de este último año se han reportado varios casos de AHAI asociado al SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2). Sin embargo, la asociación potencial entre estas dos entidades no está clara, así como tampoco el papel del CD en los pacientes con SARS-CoV-2.

Objetivo: Estudiar el CD en los pacientes con SARS-CoV-2 y su posible relación con variables clínico-biológicas

Material y Métodos: Se trata de un estudio observacional prospectivo de pacientes diagnosticados de SARS-CoV-2 hospitalizados en el Hospital de Sant Pau durante el invierno 2020-2021. Se realizó CD usando un test comercial (ID-CARD Liss Coombs; BIORAD, Cressier Suiza). Además, en los CD positivos (CD+) se les estudió el autoanticuerpo implicado mediante un estudio inmunohematológico. Se recogieron variables analíticas de hemólisis (hemoglobina, LDH, bilirrubinas, reticulocitos y haptoglobina) y clínicas de todos los pacientes (exitus, eventos tromboticos, días de ingreso hospitalario y días de ingreso en UCI) y se compararon en función del CD+ o negativo (CD-). El estudio estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS.

Resultados De los 137 pacientes estudiados con SARS-CoV-2, 33 (24%) presentaron CD+, incluyendo 11 positivos y 22 positivos débiles. De los 33 positivos, en 28 se realizó un estudio inmunohematológico. En todos se confirmó el CD+, entre 1+ y 4+. En 9 (32%) de ellos se identificaron los autoanticuerpos implicados, siendo todos ellos C3D y ninguno IgG. Sólo un caso de 33 (3%) presentó un evento de AHAI claro con parámetros analíticos y clínicos concluyentes. Tres de 33 (9%), presentaban algún dato clínico que sugiriera AHAI, aunque no concluyente. En el análisis univariante, los pacientes con CD+ (ver tabla 1) presentaron significativamente una hemoglobina menor ($p < 0,0001$), una cifra de reticulocitos mayor ($p = 0,011$) y de bilirrubina total mayor ($p = 0,044$), así como un incremento de los días de hospitalización ($p = 0,008$) y de estancia en UCI ($p = 0,001$). En el análisis multivariante solamente la hemoglobina mostró una relación estadísticamente significativa. Además, aquellos pacientes CD+ presentaron una mayor mortalidad con respecto a los negativos (Chi cuadrado $p = 0,006$, RR 3,39 (1,4-8,3). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en relación a los eventos tromboticos.

Conclusión Un 24% de los pacientes con SARS-CoV-2 presentan un CD+, en un tercio se objetivó la presencia de autoanticuerpos C3D. Los pacientes CD+ muestran menores niveles de hemoglobina y una mayor mortalidad, sin que esto se relacione con un cuadro hemolítico, pues sólo en un caso se pudo diagnosticar una AHAI.

Tabla 1. Diferencias clínico-biológicas entre pacientes con COVID-19 según test de Coombs directo negativo (CD-)/positivo (CD+). n: número de casos. Hb= hemoglobina. Ret= reticulocitos. Bili T= bilirrubina total. Hp= haptoglobina. Hosp= días de hospitalización total. UCI= días de hospitalización en UCI. ETE= eventos tromboembólicos. *Diferencias significativas en estudio univariante. ** Diferencias significativas en estudio uni y multivariante. # Diferencia significativa Chi cuadrado. RR de exitus: 3,39 (1,4-8,3)

	Hb** g/l	Ret * x 10 ⁹ /l	Bili T * µmol/l	Hp g/l	LDH U/l	Hosp* días	UCI* días	ETE %	Exitus# %
CD- (n=104)	109±18	55±46	10±9	3,3±1,6	355±157	19±21	9±17	8,7	14,4
CD+ (n=33)	94±13	83±51	23±34	2,9±1,6	377±224	33±24	19±18	15,2	36,4

PO-283

NIVELES ANORMALES DE CÉLULAS NK EN INFECCIÓN POR COVID-19: UNA PIEZA MÁS DEL ROMPECABEZAS

Farfán Quiroga Giovanna¹, Ruiz de Lobera Martínez Noemí¹, Feliu Sanchez Jesús¹, Antón Remírez Judith², Hernández Perez Prisma Montserrat¹, Larreina Perez Javier¹, Alberdi Ballina Jone¹, Najera Irazu Maria José¹, García Muñoz Ricardo¹

¹Hospital San Pedro; ²Complejo Hospitalario de Navarra

Introducción: SARS-Cov2 es un betacoronavirus que usa el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para entrar en las células. Este receptor está expresado en el tejido cardiopulmonar, monocitos y macrófagos. SARS-Cov2 también codifica proteínas que antagonizan la respuesta de interferón (IFN) a la infección viral. Curiosamente el receptor de ACE2 está expresado también en las células natural-killer (NK).

Material y Métodos: Para clarificar el rol de las células NK en la infección por COVID-19, estudiamos a 50 pacientes consecutivamente ingresados en el hospital por infección COVID-19, definida como tal, al diagnóstico radiológico de neumonía y confirmación de la infección por PCR-RT de SARS-Cov2. El recuento de células NK se realizó mediante citometría de flujo al ingreso en el área COVID19. Los pacientes fueron categorizados según la severidad de la neumonía en infección grave y no grave. Se definió como neumonía grave a aquellos que presentaban los siguientes criterios: Frecuencia respiratoria >30/min, saturación de oxígeno <90% y/o escala de CURB65 ≥1. Si no cumplían los criterios anteriores se incluyeron en el grupo de pacientes con neumonía no grave.

Resultados: Al ingreso, 34 de los 50 pacientes (68%) presentaron neumonía grave y los 16 restantes (32%) neumonía no grave. La media de células NK fue de 150cel/l (rango 49-618) en el grupo con neumonía no grave y de 75cel/l (rango 10-424) en el grupo con neumonía grave siendo estadísticamente significativo ($p=0,0374$). Asimismo, 12 de los 16 paciente con neumonía no severa (75%) tenían un recuento de células NK >100, mientras que 22 de los 34 pacientes con neumonía severa tenían un recuento de células NK <100/l, siendo estadísticamente significativo ($p=0,0145$). En nuestro estudio las células NK estaban disminuidas de forma significativa en pacientes con neumonía severa en comparación con el grupo de pacientes con neumonía no severa.

Discusión: Las células NK podrían ser importante en la lucha contra la infección por SARS-Cov2 ya que inducen una respuesta inmune protectora Th1 (INF-). La depleción de estos al inicio de la infección podría inclinar la balanza hacia una respuesta antiinflamatoria (IL-6) y pro-fibrótica (TH2, TGF-β) con un retraso subsecuente del aclaramiento viral y peor pronóstico. Cuando los NK son derrotados por la infección las células endoteliales infectadas atraen macrófagos activados y fibroblastos, resultando en un estado protrombótico y pre-fibrótico.

Conclusión: Nuestros datos sugieren que la infección por SARS-Cov2 podría inducir una disminución de las células NK en sangre periférica, y que esto es más pronunciado en pacientes con infección grave.

Tabla 1. Niveles de NK en pacientes hospitalizados con infección COVID-19 grave y no grave.

	NK<100/µl	NK>100/µl	Total
Infección grave	12	22	34
Infección no grave	4	12	16

PO-284

QUÉ HEMOS APRENDIDO DEL DÍMERO D EN LA COVID-19?

García León N¹, Calderon Lopez MT¹, Gómez-Arevalillo Hidalgo¹, Martín-Serrano Martín P¹, Alonso Gómez N¹, Jareño Esteban J¹, Matilla García A¹

¹Hospital Central De La Defensa

Introducción: Desde la aparición de la COVID-19 ha aumentado notablemente la utilización del D-dímero (DD) en la práctica clínica, llegando incluso a otorgarle en algunos artículos, un valor predictivo

positivo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en estos pacientes, debido a los niveles elevados que se han visto. Nuestro estudio pretende valorar el DD en pacientes ingresados en nuestro hospital con COVID-19 y sin COVID-19 y su implicación pronóstica en el desarrollo de ETE.

Métodos: Se analizó el DD de los pacientes que estuvieron ingresados en nuestro hospital desde el 1 de marzo al 31 de mayo de 2020, siendo un total de 2741 y se registró la incidencia de ETE en ellos. Para ello utilizamos el reactivo D-DIMER HS 500 para ACL TOP 500 de Werfen.

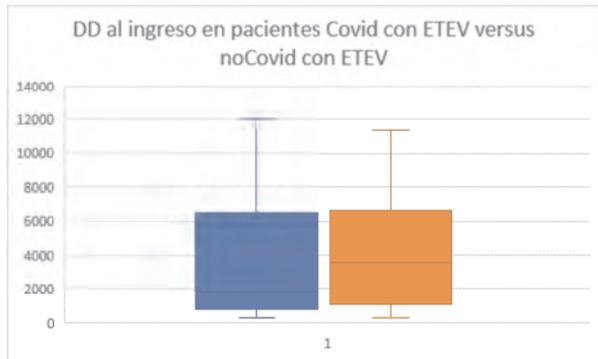


Figura 1.

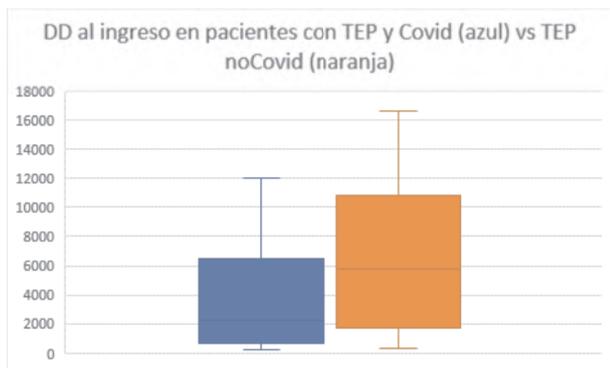


Figura 2.

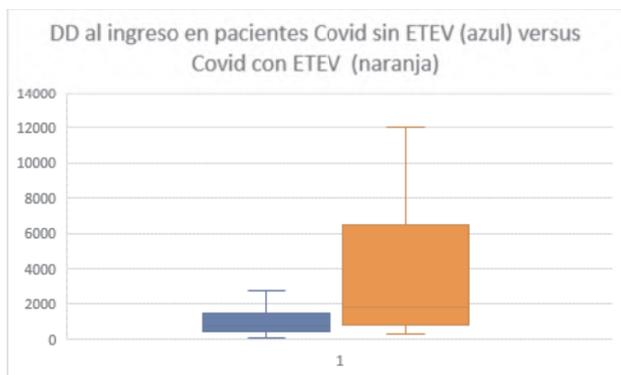


Figura 3.

Resultados: Del total de ingresados, el 47.4% (1299 pacientes) tenían diagnóstico de COVID-19 (confirmado mediante PCR o sospecha por clínica compatible) y el 52.6% (1442) no tenían COVID. En los ingresados por COVID se diagnosticaron 33 (2.54%) tromboembolismo pulmonar (TEP) y 8 (0.6%) trombosis venosa profunda (TVP). Entre los no COVID (1442 pacientes), 18 (1.25%) TEP y 18 (1.25%) TVP. La in-

cidencia de ETEV en pacientes con COVID fue de 2.85% y en los no COVID 2.49%, sin diferencia estadísticamente significativa (p 0,5679 χ^2 de Pearson), mientras que la incidencia de TEP en COVID vs TEP en no COVID sí lo fue (p 0,01, χ^2 de Pearson). Los COVID que presentaron TEP (33) tenían una mediana de edad de 70 años con un DD al ingreso de 2276 ng/mL (rango 275-49.747 ng/mL) y los no COVID (18) una mediana de 80 años con un DD al ingreso 5823 ng/mL (rango 379-58.736 ng/mL). Los pacientes COVID que presentaron TEP, éste fue diagnosticado en el día +11 del ingreso (mediana), rango 1-75, con un DD al diagnóstico de 5360 ng/mL (113-99817 ng/mL), mientras que en los que tuvieron TVP fue en el día +9 (mediana), rango 1-35 y con un DD de 1899 ng/mL (mediana), rango 517-11.0529ng/mL. En nuestra población el DD objetivado al ingreso en los pacientes con COVID que tuvieron ETEV fue similar al de los pacientes sin COVID (Figura 1). Mientras que en los pacientes que tuvieron TEP, la mediana del DD al ingreso fue menor en los COVID en comparación con los no COVID (Figura 2).

Conclusión: A pesar de que inicialmente se pensó que la utilización del DD en pacientes COVID podía tener un valor predictivo positivo de ETEV, debido a los valores tan elevados que se veían. En nuestro estudio hemos objetivado que los valores del DD en pacientes COVID comparado con los de los no COVID no presentan grandes diferencias y que la existencia de valores altos de DD no se puede utilizar como factor de riesgo independiente de ETEV.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

PO-285

INFECCION POR SARS-COV-2 Y ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (ETE) EN UN HOSPITAL COMARCAL

Portal López I¹, De la Red Bellvís G¹, Becerra Amor R¹, Maroto Hernando M¹, Pineda Morón A¹, San José Alonso P¹, Morgades de la Fe M², Xicoy Cirici B², Sobrino Martínez J¹, Ruíz Minguez MA¹, Ribera Santasusana JM²

¹Fundació Hospital de L'Esperit. Sant. Santa Coloma de Gramenet (Barcelona).; ²ICO-Hospital Germans Trias i Pujol-Josep Carreras Leukemia Research Institute. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona.

Introducción: Los pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2, tienen mayor riesgo de ETEV, por lo que precisan anticoagulación. Se ha propuesto el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis intermedias (1mg/Kg/24 h) si hay un mayor riesgo trombótico (Dímero-D > 3.000 ng/mL). Los objetivos fueron: 1) Determinar la incidencia de ETEV en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en nuestro hospital. 2) Comparar la frecuencia de ETEV entre los que se derivaron por gravedad a otro hospital y el resto. 3) Analizar el grado de cumplimiento del protocolo de trombopprofilaxis. 4) Utilidad de la HBPM a dosis intermedias en la disminución de ETEV en pacientes con Dímero-D >3.000 ng/mL.

Métodos: Se analizaron los pacientes con infección por SARS-CoV2 (PCR positiva), entre marzo 2020 y marzo 2021, en la serie global (cualquier tipo de trombosis) y en los que presentaron TEP/TVP, durante su ingreso o en el hospital donde fueron derivados por gravedad (según el índice de la SEIMC). Como trombopprofilaxis, se recomendó enoxaparina a todos los pacientes, ajustando la dosis según función renal, peso y Dímero-D; y HBPM a dosis intermedias en pacientes con Dímero-D >3000 ng/mL.

Resultados: De 1349 pacientes con infección por SARS-CoV2, 43 (3,19%) presentaron trombosis, 25 (58%) en la primera ola (hasta el 30/06/2020) y 18 (42%) en olas posteriores. Se diagnosticó TVP/TEP en 35 (81,3%) de los casos. La mayoría (26, 61%) sucedieron en los pacientes trasladados a otro centro, y 17 (39%) en el resto. La dosis de HBPM no se ajustó al protocolo en 21/37 casos (17 previos a la entrada en vigencia del protocolo, 2 del día siguiente y 2 muy posteriores). El Dímero-D al diagnóstico fue >3.000ng/mL en 14 (33%) pacientes, pero se utilizaron dosis intermedias de HBPM en solo 4 (28%) casos. La mediana entre la infección y la trombosis fue de 12 días [0-56]. Las características de los pacientes de la serie global y del grupo de pacientes con TEP/TVP se resumen en la Tabla 1, las dosis de HBPM en la Tabla 2 y las manifestaciones de ETEV y datos clínicos en la Tabla 3.

Conclusiones: 1) La incidencia de ETEV en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en nuestro hospital fue del 3,19%, siendo más fre-

cuenta en la primera ola que en las posteriores. 2) La ETEV fue más frecuente en los pacientes que requirieron traslado a otro centro por gravedad. 3) La dosis de HBPM se ajustó al protocolo en menos de la mitad de los casos (la mayoría de pautas incorrectas fueron previas a la instauración del protocolo de tromboprofilaxis). 4) A pesar de que el Dímero-D al diagnóstico de la infección fue >3.000/ng/mL en un tercio de los pacientes, se utilizaron dosis intermedias de HBPM en muy pocos casos.

Tabla 1. Características de los pacientes de la serie global con enfermedad tromboembólica y del subgrupo de pacientes con TEP/TVP. *El límite de la determinación del Dímero-D era 10.000 ng/mL.

		Serie global (n=43)	Pacientes TEP/TVP (n=35)
Edad	Mediana [extremos]	64 [34 ; 88]	67 [40 ; 88]
Género	Hombre	35 (81%)	28 (80%)
	Mujer	8 (19%)	7 (20%)
Peso	Mediana [extremos]	78 [58 ; 120]	78 [58 ; 120]
Peso	<80kg	22/41 (54%)	18/33 (55%)
	80-100 Kg	17/41 (41%)	13/33 (39%)
	>100Kg	2/41 (5%)	2/33 (6%)
Raza	Caucásica	35 (81%)	30 (86%)
	Asiática	6 (14%)	3 (8%)
	Africana	2 (5%)	2 (6%)
Antecedente familiar. ETV	No	42/42 (100%)	34/34 (100%)
	Sí	0	0
Antecedentes personales Enf.trombótica arterial	No	41 (95%)	35 (100%)
	Sí	2 (5%)	0
Gestación	No	43 (100%)	35 (100%)
	Sí	0	0
SEIMC score	Moderado	2 (5%)	1 (3%)
	Alto	15 (35%)	10 (28%)
	Muy alto	26 (60%)	24 (69%)
Cáncer activo	No	41 (95%)	33 (94%)
	Sí	2 (5%)	2 (6%)
Antecedentes TVP	No	42 (98%)	34 (97%)
	Sí	1 (2%)	1 (3%)
Disminución movilidad	No	23 (54%)	18 (51%)
	Sí	20 (47%)	17 (49%)
Condición trombofilica conocida	No	43 (100%)	35 (100%)
	Sí	0	0
Trauma o intervención quirúrgica reciente	No	42 (98%)	34 (97%)
	Sí	1 (2%)	1 (3%)
Edad ≥ 70 años	No	25 (58%)	19 (54%)
	Sí	18 (42%)	16 (46%)
Insuf. cardiaca o respiratoria	No	19 (44%)	18 (51%)
	Sí	24 (56%)	17 (49%)
IAM o AVC	No	40 (93%)	35 (100%)
	Sí	3 (7%)	0
Infección aguda o enfermedad reumática	No	10 (23%)	10 (29%)
	Sí	33 (77%)	25 (71%)
Obesidad	No	32 (74%)	26 (74%)
	Sí	11 (26%)	9 (26%)
Tratamiento hormonal actual	No	42 (98%)	34 (97%)
	Sí	1 (2%)	1 (3%)
Score Padua	Mediana [extremos]	3 [1 ; 6]	3 [1 ; 6]
Riego Score Padua	Bajo (<4)	22 (51%)	19 (54%)
	Alto (≥4)	21 (49%)	16 (46%)
Dímero-D ng/mL*	Mediana [extremos]	1343,5 [180 ; 10000]	1917,5 [455 ; 10000]
	No	28/42 (67%)	20/34 (59%)
Dímero-D >3000 ng/mL	Sí	14/42 (33%)	14/34 (41%)
	No	41 (95%)	33 (94%)
Filtrado glomerular FG <30 ml/min	Sí	2 (5%)	2 (6%)
	No	18/39 (46%)	14/33 (42%)

PCR>150 mg/L	Sí	21/39 (54%)	19/33 (58%)
	No	18 (42%)	14 (40%)
Linfocitos<0,8x10 ³ /mcl	Sí	25 (58%)	21 (60%)
	No	14 (33%)	11 (31%)
Plaquetas >400 x10 ³ /mcl	Sí	29 (67%)	24 (69%)
	No	37 (86%)	30 (86%)
Plaquetas <100x10 ³ /mcl	Sí	6 (14%)	5 (14%)
	No	42 (98%)	34 (97%)
Pancitopenia	Sí	1 (2%)	1 (3%)
	No	43 (100%)	35 (100%)
Prednisona/Dexametasona/Metilprednisonolona	Sí	5 (12%)	5 (14%)
	No	38 (88%)	30 (86%)
Hidroxicloroquina	Sí	19 (44%)	12 (34%)
	No	24 (56%)	23 (66%)
Lopinavir	Sí	25 (58%)	18 (51%)
	No	18 (42%)	17 (49%)
Tocilizumab	Sí	29 (67%)	24 (69%)
	No	14 (33%)	11 (31%)
Remdesivir	Sí	41 (95%)	34 (97%)
	No	2 (5%)	1 (3%)

*El límite de la determinación del Dímero-D era 10.000 ng/mL

Tabla 2. Adecuación de la dosis de HBPM profilácticas en función del Dímero-D y el filtrado glomerular según el protocolo. Dosis de HBPM desconocidas por traslado a otro centro: 3 casos. Dosis terapéuticas al inicio: 3 casos.

Dímero-D <3000 ng/mL	
Si FG ≥30 mL/min:	Si FG <30 mL/min:
<ul style="list-style-type: none"> < 80 kg: Enoxaparina 40 mg/24 h Casos: 11 - Correctos: 10 casos - No correctos: 1 caso 40 mg/12 h 80-100 kg: Enoxaparina 60 mg/24 h Casos: 12 - Correctos: 2 casos - No correctos: 10 casos (9 casos 40 mg/24 h, 1 caso 1 mg/kg/día) >100 kg: Enoxaparina 40 mg/12 h Casos: 2 - No correctos: 2 casos (1 caso 60 mg/24 h, 1 caso 40 mg/24 h) 	<ul style="list-style-type: none"> < 80 kg: Enoxaparina 20 mg/24 h Casos: 1 - No correctos: 1 caso 40 mg/24 h > 80 kg: Enoxaparina 40 mg/24 h Casos: 0
Dímero-D > 3000 ng/mL	
Si FG ≥30 mL/min	Si FG <30 mL/min:
Enoxaparina 1 mg/kg/24 h Casos 10 - Correctos: 3 casos - No correctos: 7 casos (4 casos de 40 mg/24 h; 3 casos de 60 mg/24 h)	Enoxaparina 0,5 mg/kg/24 h - Casos: 1 - Correctos: 1 caso

Tabla 3. Manifestaciones tromboembólicas y datos clínicos

Tipo de manifestación tromboembólica	TEP	TVP	TEP+TVP	Accidente cerebrovascular isquémico agudo	Alta sospecha TEP no confirmada	Otros
Neumonía	Sí	43 (100%)	0	0	0	0
Síndrome de distrés respiratorio	No	14 (33%)	29 (67%)	0	0	0
VMNI en hospital	No	27 (63%)	16 (37%)	0	0	0
Traslado a otro centro por gravedad	No	17 (39%)	26 (61%)	0	0	0
Traslado a UCI con VMNI	No	31 (72%)	12 (28%)	0	0	0
Traslado a UCI con intubación	No	30 (70%)	13 (30%)	0	0	0
Dímero-D ng/mL	Mediana [extremos]	7560 [292 ; 11739]				
Dímero-D >3000 ng/mL	No	11/41 (27%)	30/41 (73%)			
Filtrado glomerular FG <30 ml/min	No	42 (98%)	1 (2%)			
Ferritina >1000 µg/L	No	22/37 (59%)	15/37 (41%)			
PCR>150 mg/L	No	28 (65%)	15 (35%)			
Linfocitos<0,8x10 ³ /mcl	No	19 (44%)	24 (56%)			
Plaquetas >400 x10 ³ /mcl	No	36 (84%)	7 (16%)			
Plaquetas <100x10 ³ /mcl	No	40 (93%)	3 (7%)			
Pancitopenia	No	43 (100%)	0			
Exitus	Sí	8 (18,6%) ³	35 (81,4%)			

- 5 casos de TEP fueron diagnosticados con SPECT-TC, con TC negativo para trombosis.
- n=1 trombosis venosa yugular derecha secundaria a catéter; n=1 trombo cardiaco; n=1 trombosis vena basílica en relación con PICC; n=1 trombosis vena yugular izquierda, n=1 trombosis vena yugular/axilar izquierda y n=1 trombosis venosa superficial en extremidad superior izquierda.
- Dos casos de exitus debidos a TEP.

PO-286

COVID-19 Y MIELOMA MÚLTIPLE: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D HEBRON

Cabirra Alba¹, Villalba Marta¹, Catalá Eva¹, Jiménez Moraima¹, Roldán Elisa¹, Bosch Francesc¹, Gironella Mercedes¹

¹Hospital Universitari Vall d'Hebron

Introducción: La infección por SARS-CoV2 presenta una alta tasa de mortalidad en los pacientes con neoplasias hematológicas. Sin embargo, su letalidad es diferente en función del tipo de neoplasia, siendo

los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) uno de los grupos con mayor mortalidad.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional en el que se recogen los pacientes con MM diagnosticados de COVID-19 entre el 11/03/2020 y el 11/04/2021 en el Hospital Universitario Vall d'Hebron. Se analizaron los datos clínicos del paciente, la sintomatología al diagnóstico, el tratamiento recibido y la evolución clínica.

Tabla 1. Tipo de mieloma, tratamiento recibido y estado de la enfermedad en el momento del diagnóstico de COVID-19. *Q: quiescente, CL: Cadenas Ligeras, RC: respuesta compl

Mieloma Múltiple		
Tipo	Q* Ig G kappa	(n=3) 16%
	Ig G kappa	(n=6) 32%
	Ig G lambda	(n=2) 10%
	Ig A kappa	(n=3) 16%
	Ig M kappa	(n=1) 5%
	CL* lambda	(n=1) 5%
	CL* kappa	(n=3) 16%
ISS-R (al diagnóstico de MM)	I	(n=3) 16%
	II	(n=12) 63%
	III	(n=2) 10%
	Desconocido	(n=2) 10%
Trasplante	No	(n=11) 58%
	Auto	(n=5) 26%
	Auto + AloTPH	(n=2) 10%
Tratamiento	Activo	(n=11) 58%
	Sin tratamiento	(n=8) 42%
	Mediana de líneas totales	1 (0-4)
Estado de la enfermedad	Activa	(n=15) 79%
	En RC*	(n=4) 21%

Tabla 2. Evolución de la COVID-19 en el paciente con Mieloma Múltiple en el HUVH.

Evolución de la COVID-19		
Fallecidos	Nº de éxitus	4
	Tasa de letalidad	21%
Características de los fallecidos	Sexo	3 varones : 1 mujer
	Mediana de edad	70 (rango 55-82)
Características del MM de los fallecidos	Enfermedad activa	(n=4) 100%
	Tratamiento activo	(n=1) 25%
	Trasplantados	(n=1) 25%
	Mediana de líneas previas	(Auto+aloTPH) 1.5
PCR control	Positiva	(n=8) 42%
	Negativa	(n=7) 37%
	No realizada	(n=4) 21%
Serologías	Positivas	(n=7) 37%
	Negativas	(n=2) 10%
	No realizadas	(n=10) 53%

Resultados: Tras el linfoma, el MM fue la segunda neoplasia hematológica con mayor incidencia de COVID-19 en nuestro centro. Un total de 19 pacientes con MM se diagnosticaron de COVID-19. La mediana de edad fue 71 años (49-88) y el 53% eran varones. Entre las comorbilidades más frecuentes se encontraban hipertensión arterial (58%), dislipemia (26%) y enfermedad pulmonar crónica (26%). El 5% eran fumadores y el 21% exfumadores. Los tipos de MM más frecuente fueron: IgG kappa (32%), IgA kappa (16%), cadenas ligeras kappa (16%) e IgG kappa quiescente (16%). El 63% presentaba un ISS-R II. En el 79% el MM estaba activo y el 58% se encontraba bajo tratamiento. La mediana de líneas previas fue 1 y el 36% había recibido un trasplante de progenitores (Tabla 1). Al diagnóstico de COVID-19, la sintomatología más frecuente fue tos (58%), fiebre (42%) y disnea (32%). El 47%

no tenía infiltrado radiológico compatible. El 42% presentaba linfopenia grado ≥ 2 . Los tratamientos empleados fueron: antibioterapia (58%), anticoagulación (58%), hidroxiclороquina (42%), corticoterapia (37%), antirretrovirales (37%) y tocilizumab 21%. El 63% requirió oxigenoterapia, 26% a altos flujos y el 5% fue sometido a ventilación mecánica invasiva. La adquisición del COVID-19 fue comunitaria en el 63%, el 79% requirió ingreso (mediana de 16 días), y el 16% ingresó en UCI (mediana de 7 días). Se realizaron serologías de control a 9 pacientes, siendo positivas en 7. La tasa de letalidad fue del 21%, el 75% varones con una mediana de edad de 70 años. En todos los fallecidos el MM estaba activo, pero sólo el 25% se encontraba bajo tratamiento y la mediana de líneas previas era de 1.5 (Tabla 2).

Conclusiones: La incidencia de COVID-19 en los pacientes con MM es alta y se presenta de una forma similar a la de la población general. Sin embargo, la tasa de letalidad es superior. Se confirman como factores asociados a la mortalidad, el sexo masculino, la edad superior a los 70 años y la presencia de enfermedad activa. No se ha observado que el tratamiento activo para el mieloma ni el número de líneas previas estén asociados a una mayor mortalidad por la COVID-19.

PO-287
TASA DE INCIDENCIA Y MORTALIDAD DE LINFOMAS B DE ALTO GRADO EN LA COMUNIDAD DE MADRID DURANTE LA PANDEMIA COVID-19

Barzallo Burbano Paola Alejandra¹, Garrido Cantarero Gregorio², Muñoz Martínez Cristina¹, Kwon MI¹, Díez Martín José Luis¹, Bastos Oreiro Mariana¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón; ²Registro de Tumores de Madrid

Introducción: A finales de diciembre de 2020 España registró 1.889.345 casos de COVID-19, con el 20% de los casos acumulados en la Comunidad de Madrid. El Registro de Tumores de Madrid (RTMAD) recoge los tumores de hospitales públicos y concertados de la Comunidad de Madrid y tiene carácter obligatorio. El objetivo del estudio fue evaluar el impacto de la pandemia sobre la incidencia de diagnóstico y la mortalidad de linfomas B agresivos en la Comunidad de Madrid.

Métodos: RTMAD recoge las variables clasificadas como esenciales por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer de la Organización Mundial de la Salud, incluyendo los datos del seguimiento: fecha de último contacto, estado vital en el último contacto (vivo/muerto) y en este último caso, la fecha de muerte. A partir de los casos registrados en RTMAD, se calculó la tasa de incidencia respecto a la población oficial publicada por la Comunidad de Madrid para 2019 y 2020 y según los datos del padrón continuo. En cuanto al cálculo de la mortalidad, los pacientes fallecidos (numerador) se extrajeron de los casos registrados con el diagnóstico de linfoma B agresivo (linfoma difuso de células grandes [LBDCG] y linfoma Burkitt [LB]) en RTMAD desde el año 2014 y cuya fecha de fallecimiento fue 2019 y 2020. El denominador ha sido el total de pacientes vivos al inicio del periodo estudiado con el mismo diagnóstico. Para compararlo con la mortalidad global de RTMAD se incluyeron todos los pacientes fallecidos en el periodo estudiado, con neoplasias de todas las estirpes y en el denominador todos los casos vivos al inicio del periodo de estudio.

Resultados: En el 2019 se diagnosticaron 32.977 neoplasias y en 2020, 29.574 que supone una disminución del 10.3%. En 2019 se diagnosticaron 395 linfomas B de alto grado (25 LB) y en 2020, 384 (23 LB) que representa una reducción del 2.78% (Figura 1 A y B). Respecto a la mortalidad, en 2019 hubo 11.812 fallecimientos por neoplasias en general que se incrementaron en 2020 a 16.376, esto representa un incremento del 38%. En 2019 fallecieron 194 pacientes con linfoma B de alto grado (8 LB) reduciéndose en 2020 a 161 (7 LB), la mortalidad fue un 18% menor que en 2019 (Figura 1 C y D). Intentando interpretar este descenso se ha identificado que hasta finales de diciembre 2020, en la Comunidad de Madrid, se administraron 41 terapias CAR-T con una mortalidad alrededor del 30% (calculada en base a los pacientes tratados en HGUGM).

Conclusiones: La tasa de incidencia de los linfomas B de alto grado se vio débilmente afectada durante la pandemia en comparación a las neoplasias generales que aumentaron notablemente, probablemente se explica al tratarse de una enfermedad agresiva que debuta sintomática con poco margen de retraso en su diagnóstico. La mortalidad en estos pacientes, a diferencia de lo esperado, disminuyó durante la pandemia.

Es necesario un estudio más detallado para identificar factores asociados a dicho descenso; sin embargo, uno de los posibles factores puede ser la introducción de la terapia CAR-T en el tratamiento del LBDGC recaído/refractario y otras terapias dirigidas.

Conflictos de interés: No tenemos conflicto de interés.

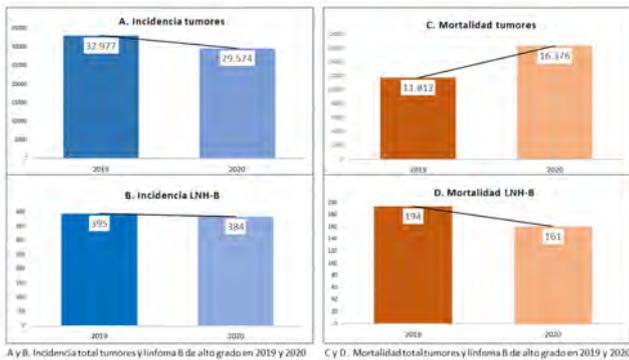


Figura 1.

PO-288

PROYECTO PLACOV: UTILIZACIÓN DEL PLASMA DE CONVALECIENTES EN PACIENTES CON NEUMONÍA COVID-19

Domínguez-García Juan José¹, Romón José Íñigo¹, Arroyo José Luis², Abando María¹, Vázquez de Castro Alberto¹, Suberviola Borja¹, Cabezón Itxasne¹, Abascal Beatriz¹, Baldeón Cristina¹, Cuesta Amalia³, Portilla Raquel³, Casuso Elena⁴, Ocio Enrique María¹, Briz Montserrat¹

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; ²Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria; ³Hospital de Sierrallana; ⁴Hospital de Laredo

Introducción: El plasma de convalécientes (PC) es una fuente potencial de anticuerpos (Ac) neutralizantes frente al SARS-CoV-2 utilizada en pacientes con infección grave. Los estudios muestran resultados discrepantes respecto a su utilidad sugiriendo eficacia limitada a casos de infusión precoz y utilización de donantes con altos títulos de Ac. En este trabajo recogemos los resultados del tratamiento con PC en nuestra Comunidad en un estudio prospectivo observacional.

Pacientes y métodos: En marzo de 2020, tras aprobación por el Comité de Ética, se inició el proyecto PLACOV, destinado a ofrecer PC a pacientes ingresados con neumonía por SARS-CoV-2. Requería consentimiento informado y era compatible con otros tratamientos. Cada paciente recibió 1 unidad de PC de 300 ml, con los títulos de Ac más altos disponibles, determinados mediante la técnica VITROS de Ortho, considerando títulos altos una ratio $\geq 9,5$. Se recogieron datos demográficos y relacionados con la enfermedad realizando un seguimiento durante el ingreso y hasta un mes tras la infusión.

Resultados: Entre abril de 2020 y febrero de 2021 recibieron PC 495 pacientes en los 4 hospitales de la Comunidad. Los demográficos se recogen en la Tabla 1. El 91,1% de los PC se administraron en planta y la mayoría de los pacientes presentaban una escala OMS 3 (27,9%) y 4 (60,6%). El resto de los PC se administraron en UCI y un 20,4% pacientes ingresaron en esa unidad tras la administración de PC en planta. El 46,5% de los pacientes recibieron PC con títulos altos. La duración media de hospitalización fue de 14,5 días (SD: 12,1). La tasa de mortalidad hospitalaria por cualquier causa fue 9,8%, variando en función de la edad, OMS inicial, lugar de infusión, grupo sanguíneo y serología inicial, pero sin mejores resultados en los que recibieron el PC más precozmente ni en los que recibieron PC con títulos altos de Ac (Figura 1). En el análisis multivariante el riesgo de morir se multiplicó por 4,2 veces en los mayores de 70 años (IC95% 2,4-7,3); por 2,9 veces en los de OMS basal de 5 y por 10,6 veces en los de OMS basal de 7 frente a los OMS 3 (IC95% 1,1-8,0 e IC95% 3,9-28,7 respectivamente) y por 3,6 veces en los del grupo AB frente a 0 (IC95% 1,6-8,3). Los pacientes con infusión de PC en UCI tenían 2,4 veces más de probabilidades de fallecer que los transfundidos en planta (IC95% 1,3-4,4) y los pacientes con serología basal doble negativa (IgM e IgG) tenían 3,2 veces más mortalidad que los doble positivos (IC95% 1,2-8,7).

Conclusiones: La mortalidad fue del 9,8% y se correlacionó con la edad, la escala OMS, la infusión en UCI, el grupo AB y la serología negativa pretransfusional. Los resultados no mejoraron en los pacientes que recibieron infusión precoz de PC ni en los que recibieron títulos altos de Ac. Se necesitan estudios adicionales aleatorizados frente a un grupo control para aclarar si el tratamiento con PC tiene algún efecto beneficioso en algún subgrupo de pacientes.

Tabla 1. Análisis descriptivo demográfico y características de la neumonía en los pacientes ingresados por SARS-CoV2 que recibieron infusión de plasma de convaléciente.

VARIABLE		MUESTRA (n= 495)	MORTALIDAD (%)	p-valor
Sexo	Sexo femenino, n (%)	212 (42,8)	11,8	0,194
	Sexo masculino, n (%)	283 (57,2)	8,3	
Edad	Edad menor 70 años, n (%)	307 (62,0)	5,0	<0,001
	Edad mayor 70 años, n (%)	188 (38,0)	17,7	
Lugar PC	Infusión en UCI, n (%)	44 (8,9)	20,9	0,010
	Infusión en Planta, n (%)	451 (91,1)	8,7	
UCI	Ingresos en UCI, n (%)	145 (29,3)	17,9	<0,001
	Sin ingreso en UCI, n (%)	350 (70,7)	6,6	
OMS inicial*	OMS 3, n (%)	138 (27,9)	4,4	<0,001
	OMS 4, n (%)	300 (60,6)	8,8	
	OMS 5, n (%)	35 (7,1)	28,6	
	OMS 6 y OMS 7, n (%)	22 (4,4)	28,6	
Titulo Ac	Altos (ratio $\geq 9,5$), n (%)	241 (48,7)	10,6	0,112
	Bajos (ratio < 9,5), n (%)	230 (46,5)	8,0	
	Negativos, n (%)	24 (4,9)	20,8	
Días de ingreso	En la muestra, media (SD)	14,5 (12,11)	---	0,009
	En los vivos, media (SD)	14,1 (12,13)	---	
	En los éxitos, media (SD)	18,9 (11,13)	---	
Días entre síntomas e ingreso	En la muestra, media (SD)	6,8 (3,24)	---	0,751
	En los vivos, media (SD)	6,8 (3,24)	---	
	En los éxitos, media (SD)	6,7 (3,31)	---	
Días entre ingreso y PC	En la muestra, media (SD)	1,2 (1,92)	---	0,242
	En los vivos, media (SD)	1,2 (1,88)	---	
	En los éxitos, media (SD)	1,5 (2,30)	---	
MORTALIDAD GLOBAL, n (%)		48 (9,8)		

SD: Desviación Estándar; PC: Plasma convaléciente, Ac: Anticuerpos. *OMS inicial: OMS 3: Paciente sin necesidad de oxigenoterapia; OMS 4: Paciente con de oxigenoterapia sin alto flujo; OMS 5: Paciente con oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva; OMS 6: Paciente intubado conectado a ventilación mecánica; OMS 7: OMS 6 con necesidad de soporte vasopresor.

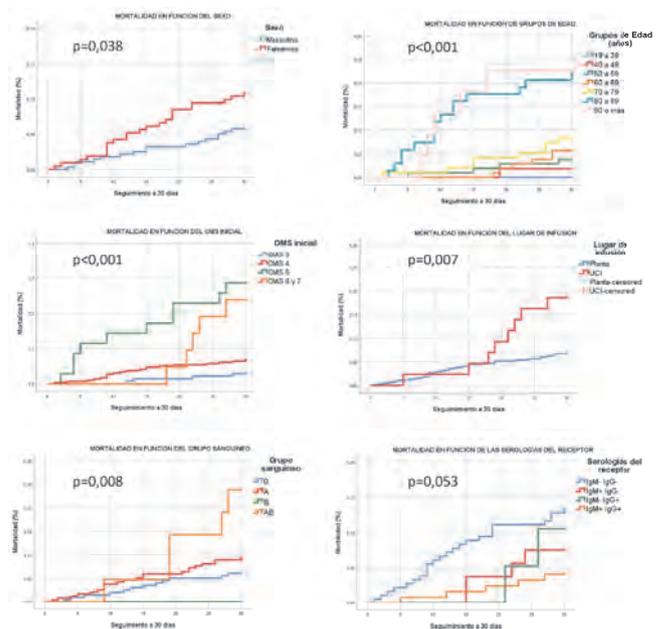


Figura 1. Curvas de mortalidad y análisis univariante de las diferentes variables con mayor repercusión en la muestra.

PO-289

RESULTADOS DEL USO DE PLASMA CONVALECIENTE DE COVID-19 EN EXTREMADURA

Delgado Casado Elena¹, Barrantes Flores Marta², Guillen Sarmiento Carla Andrea³, Anaya Aznar Maria Del Pilar³, Cobos Gonzalez Elena³, Varea Calero Daniela³, Cabanillas Nuñez Yolanda³, Gervasini Rodriguez Guillermo², Groiss Buiza Jorge³, Hernandez Garcia Maria Carmen⁴, Ibañez Espacio Fatima⁵, Fernandez Galan Maria Angeles⁶, Vagace Valero Jose Manuel³

¹Banco De Sangre De Extremadura; ²Universidad De Extremadura; ³Complejo Hospitalario Universitario De Badajoz; ⁴Hospital Don Benito - Villanueva De La Serena; ⁵Hospital San Pedro De Alcantara (Caceres); ⁶Hospital Virgen Del Puerto (Plasencia)

Introducción: El plasma convaliente es una forma de inmunoterapia pasiva que se ha aplicado en diversas pandemias cuando no se dispone de un tratamiento eficaz para la enfermedad. Los primeros resultados publicados en la infección por SARS-CoV-2 resultaron prometedores, por eso, siguiendo las recomendaciones de las autoridades sanitarias, elaboramos en Extremadura un protocolo multicéntrico centralizado en el Banco de Sangre Regional en mayo 2020. Se trataba de comparar la eficacia clínica entre pacientes tratados con plasma más tratamiento estándar y controles que solo recibieron el tratamiento estándar. Ambos debían cumplir los criterios de inclusión (básicamente la presencia de hipoxemia y/o neumonía con algún criterio de riesgo o con evolución desfavorable). El criterio de aleatorización fue la disponibilidad de plasma convaliente ABO compatible.

Objetivo: Comprobar la seguridad y eficacia del plasma convaliente en pacientes COVID-19 en nuestra comunidad y revisar la evidencia disponible sobre este tratamiento.

Métodos: Análisis retrospectivo de los datos clínicos de 388 pacientes tratados con plasma convaliente más tratamiento estándar y 90 controles que recibieron exclusivamente el tratamiento estándar hasta diciembre 2020. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el sistema IBM SPSS Statistics (SPSS, Chicago, IL). La revisión bibliográfica se realizó utilizando las palabras clave “convalescent plasma” and “COVID-19”.

Resultados: La edad media de nuestros pacientes fue 68,2 ± 14 años, y la distribución por sexo: 188 mujeres y 288 hombres. Del total de pacientes, 143 ingresaron en UCI (29,9%) y 153 fallecieron (32%). De los 325 pacientes dados de alta, 122 presentaron secuelas, la mayoría (85 pacientes) respiratorias. La estancia media fue 16 ± 35.2 días, y el tiempo medio desde el ingreso hasta la transfusión de 5.8 ± 22.6 días. Entre los factores relacionados con la mortalidad resultaron significativos el ingreso en UCI (47,8% en los ingresados en UCI vs 28% en los ingresados en planta) Chi2 22,788 -p < 0,0001-, la edad (64,3 ± 14,4 en los que sobrevivieron vs 75,6 ± 11,3 en los fallecidos) -p= 0,006-. La mayoría de los pacientes ingresaron en Badajoz, donde el porcentaje de ingresos en UCI fue significativamente menor, y por este motivo la mortalidad fue menor (Tabla 1). Por ello limitamos la comparación a pacientes y controles tratados en este hospital. La mortalidad de los pacientes tratados con plasma fue 27,3%, y 31,8% en el grupo control (p=0,636); tampoco encontramos diferencias significativas en la duración del ingreso ni en la edad o porcentaje de pacientes que ingresaron en UCI (tabla 2). Sin embargo, el tratamiento precoz con plasma se relaciona con una mayor supervivencia comparado con el tratamiento tardío, de forma que los pacientes que sobrevivieron fueron transfundidos con plasma una media de 3.6 días tras el ingreso vs 5.5 días en los fallecidos (p=0.008) (figura 1). No se han comunicado reacciones transfusionales graves.

Conclusión: Nuestros resultados concuerdan con los trabajos publicados en el sentido de que el plasma no ha demostrado un efecto beneficioso significativo en la supervivencia de estos pacientes, aunque en general esta conclusión tiene un bajo nivel de evidencia. Los mejores resultados se han obtenido usando plasma con altos niveles de anticuerpos y de forma precoz.

Tabla 1. Factores relacionados con la supervivencia en nuestra serie.

		Mortalidad	Chi ²	p de Significac.
Sexo	Varón	36,8%	1,255	0,268
	Mujer	31,7%		
Ingreso en UCI	SI	47,8%	22,788	< 0,0001
	NO	28 %		
Hospital	BADAJOS	27,3 % (11,3%)	73,86	<0,0001
	CÁCERES	39,8% (60,6%)		
	MÉRIDA	39,4% (37,7%)		
	PLASENCIA	41,1% (30,4%)		

Tabla 2. Comparación entre pacientes tratados con plasma y controles.

Comparación entre tratados y controles de Badajoz				
		Transfundidos n=110	Controles n= 87	Significación (p valor)
Edad	Media (SD)	68,61 (15,3)	69,51 (13)	0,658
Ingreso UCI	Porcentaje	11,3%	12,4%	0,938
Días de ingreso	Media (SD)	14,8 (8,9)	11,6 (9,4)	0,230
Evolución	Alta	80	60	0,636
	Éxito (%)	30 (27,3 %)	27 (31 %)	

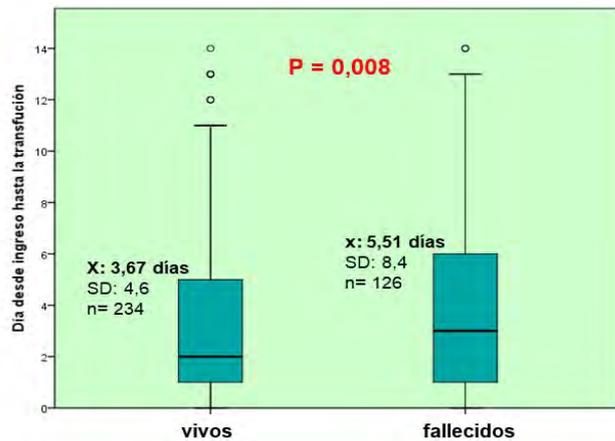


Figura 1. Relación entre el tiempo desde el ingreso hasta la transfusión y la supervivencia.

LXIII CONGRESO NACIONAL DE LA SEHH

XXXVII CONGRESO NACIONAL DE LA SETH

Pamplona, 14-16 de octubre, 2021

PUBLICACIÓN

Gammopatías Monoclonales

PB-001

BELANTAMAB MAFODOTIN EN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO

Roman Luz Gema¹, Puertas Borja¹, Hernández Alberto¹, Gómez Sandra¹, Peña Felipe¹, Palomino Danylo¹, Rey Bea¹, Fonseca Marta¹, Azibeiro Raúl¹, Alejo Elena¹, Alonso David¹, Navarro Jose Maria¹, González Verónica¹, Puig Noemí¹, Mateos María Victoria¹

¹CAUSA

Introducción: Aunque la mayoría de pacientes con Mieloma Múltiple (MM) tendrán una respuesta inicial al tratamiento con las combinaciones de fármacos actuales que incluyen inhibidores de proteasoma, inmunomoduladores y anticuerpos anti-CD38, la mayoría de ellos progresarán e incluso, algunos no responderán al tratamiento inicial.

Estos pacientes con MM en recaída expuestos a las tres clases principales de fármacos o incluso triple refractarios, tienen mal pronóstico, con pocas opciones terapéuticas y suponen un reto a la hora de elegir el tratamiento más adecuado, por lo que se hace necesario el uso de fármacos con mecanismos de acción diferentes. Se presenta el caso de un paciente con MM en progresión tras 3 líneas de tratamiento y triple refractario.

Caso Clínico: Paciente varón de 70 años diagnosticado en abril de 2019 de gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) IgG lambda. En octubre de 2019 se objetiva progresión a MM IgG lambda ISS 2 y R-ISS 2 con un componente monoclonal (CM) de 3.29 g/dL, aspirado de médula ósea (MO) con 5% de células plasmáticas y enfermedad extramedular con plasmocitomas en región costal. Como síntomas CRAB, anemia y lesiones líticas. No alteraciones citogenéticas. Se decide primera línea de tratamiento en ensayo clínico GEM2017 FIT, rama VMP (bortezomib, melfalán y prednisona). Tras 3 ciclos, se constata progresión con reagudización de insuficiencia renal crónica grado 3 (G3), hipercalcemia (G1) y aumento del tamaño de los plasmocitomas por PET-TC. Se inicia segunda línea con Dara-Rd (Daratumumab-Lenalidomida-Dexametasona), alcanzando Respuesta Parcial (RP) tras un ciclo, aunque tras el sexto ciclo se confirma nueva progresión, decidiéndose tercera línea con PoCyDex (Pomalidomida, Ciclofosfamida y Dexametasona), alcanzando enfermedad estable. Tras cuatro ciclos (enero de 2021), requiere hospitalización por hemorragia digestiva baja en relación con plasmocitoma gástrico de nueva aparición, que precisó tratamiento con radioterapia local. Se inicia cuarta línea con Belantamab mafodotin (2,5 mg/kg/3 semanas), en situación de refractariedad a inhibidor de proteasoma, inmunomodulador, anticuerpo antiCD38 y con enfermedad extramedular visible en la región costal. El paciente alcanzó Respuesta Menor tras el primer ciclo que ha llegado a RP tras el tercero con desaparición de los plasmocitomas a la exploración física. Tras el tercer ciclo se objetiva toxicidad ocular en relación con el tratamiento, consistente en microquistes corneales en ojo izquierdo (G1) y disminución de la agudeza visual (G2), que requiere suspensión del tratamiento durante 3 semanas, con recuperación parcial de la agudeza visual. Dada la buena respuesta al tratamiento y la mejoría clínica, se decide reiniciar Belantamab mafodotin (dosis ajustada a 1,9 mg/kg cada 3 semanas), con buena tolerancia y encontrándose actualmente en RP tras 5 ciclos.

Conclusiones: Belantamab mafodotin, un anticuerpo monoclonal frente a BCMA y conjugado con mafodotin ha demostrado ser eficaz en pacientes triple refractarios, como el presentado aquí, destacando la duración de la respuesta de 11 meses en el 31% de pacientes que respondieron. En este caso clínico que presentamos, su disponibilidad hizo posible ofrecer al paciente triple refractario y con un deterioro de la función renal, una opción terapéutica con un mecanismo de acción diferente frente a BCMA.

PB-002

DESCRIPCIÓN DE LA EXPERIENCIA CON BELANTAMAB MAFODOTINA EN NUESTRO CENTRO: UN NUEVO HORIZONTE TERAPÉUTICO PARA LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

Clavero Sánchez Esther¹, Morente Constantín Estefanía¹, Gómez Huertas Carmen², Jurado Chacón Manuel¹, Cano Domínguez Sergio³

¹Hematología y Hemoterapia Hospital Virgen de las Nieves de Granada; ²Oftalmología. Hospital Virgen de las Nieves.; ³Farmacia. Hospital Virgen de las Nieves

Introducción: Belantamab mafodotin es un anticuerpo monoclonal frente a BCMA (B-cell maturation antigen) conjugado con la molécula monometil auristatina F (MMAF), elemento intensamente citotóxico para la célula tumoral del mieloma múltiple (MM). Tras la unión de este inmunocóncugado con el antígeno de la célula plasmática, éste se internaliza y la MMAF se libera en su interior, desencadenando su muerte. Belantamab está indicado para el tratamiento de pacientes con MM refractario a 4 líneas previas, incluyendo un inhibidor del proteosoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38. Su principal efecto adverso es la queratopatía.

Material y Métodos: Estudio descriptivo de los pacientes con MM tratados con belantamab en nuestro centro hospitalario, en el período comprendido entre diciembre de 2020 y abril de 2021.

Resultados: Presentamos 3 pacientes tratados con belantamab (2 varones y 1 mujer), con una mediana de edad de 65 años. Todos los pacientes se sometieron a un examen ocular antes de iniciar el tratamiento y, posteriormente, cada 3 semanas. Paciente 1: varón, 58 años, MM IgA-lambda diagnosticado en 2016, ISS 3. Líneas de tratamiento: VCDx6 -> TASP -> consolidación LDx2 -> mantenimiento LDx3 -> PCDCx23 -> KRDX5 -> DVDx4 -> ABCDX1 -> belantamab (diciembre 2020, 175 mg). Tras 1 ciclo se suspende 2 semanas por epitelopatía corneal difusa grado 2. Se reanuda a mitad de dosis (87 mg) el siguiente ciclo. Después recibe otros 2 ciclos a dosis plenas y finalmente se suspende por progresión del MM -> pendiente de ingreso para inicio de VTD-PACE. Afectación corneal estable en la actualidad. Paciente 2: varón, 65 años, MM IgG-kappa diagnosticado en 2013, ISS-R 2. Líneas de tratamiento: VCDx4 -> VRDX3 -> TASP -> consolidación LDx2 -> mantenimiento LDCx8 -> daratumumab x9 -> PCDCx18 -> KDx31 -> belantamab (abril 2021, 190 mg). Tras 1 ciclo -> epitelopatía corneal difusa grado 2 -> se reduce dosis a la mitad (95 mg) -> pendiente de evaluar respuesta. Paciente 3: mujer, 66 años, MM IgG-lambda diagnosticado en 2015, ISS-R 3 (del17p). Líneas de tratamiento: VRD GEM2012 -> TASP -> LDx8 GEM2014 -> daratumumab x4 -> KRDX9 -> PCDCx1 (suspendido por anasarca y dolor precordial) -> belantamab (febrero 2021, 131 mg). Tras 2 ciclos se suspende por epitelopatía corneal difusa grado 3. Se reanuda a mitad de dosis (65 mg), actualmente recibiendo el 4º ciclo. Afectación corneal estable. La afectación ocular se ha tratado con colirio de dexametasona, pomada lubricante y lágrimas artificiales.

Conclusiones: Belantamab mafodotin se presenta como una nueva

opción terapéutica en los pacientes con MM refractario al arsenal terapéutico que teníamos disponible hasta el momento. El correcto manejo de los efectos adversos oculares es primordial para evitar toxicidades irreversibles, en lo cual juega un papel muy importante el abordaje temprano y multidisciplinar junto con el Servicio de Oftalmología.

PB-003

INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE NUEVOS CASOS DE MIELOMA MÚLTIPLE EN UN ÁREA SANITARIA DE 300.000 HABITANTES

Torres Varona Juan¹, Mendez Alba¹, Davalos Carlos Alberto¹, Serrano Laura Milena¹, Sanchez Matías Sara², Astobieta Elena¹, Fernández Cepeda Francisco Javier¹, Fernandez Rubén¹, Gonzales García Esther¹

¹Hospital Universitario Cabueñes; ²H. Universitario Donostia

Introducción: Más del 75% de los casos de Mieloma múltiple (MM) ocurren en la población mayor de 60 años y el retraso en su diagnóstico puede suponer un gran impacto en el desarrollo de la enfermedad. Se estima que transcurridos cinco años desde el diagnóstico la tasa de supervivencia se sitúa entre el 40-45%. Es importante crear registros específicos de pacientes con MM, con objeto de conocer su incidencia real y sus características al diagnóstico.

Objetivo Principal: Conocer la incidencia de MM en un área sanitaria de 300.000 habitantes

Objetivos secundarios: Tiempo de demora en el diagnóstico; describir sus características clínicas y analíticas

Material y métodos: Estudio epidemiológico descriptivo transversal, en el que se incluyeron los pacientes con MM de nuevo diagnóstico que acudieron a consulta de Hematología desde diciembre 2018 hasta abril 2021, en un área sanitaria de 300.000 habitantes.

Los datos se extrajeron de la HC electrónica y Sistema de información del laboratorio clínico.

Resultados: En un período comprendido entre diciembre 2018 y abril 2021 (29 meses), se diagnosticaron 61 pacientes de MM (24 mujeres/37 hombres), con una edad media de 68 años (42-89). Candidatos a TPH 30 pacientes (13M/17H), edad media 57 años (42-70) y no candidatos a TPH 31 pacientes (11M/20H), edad media 76 años (71-89). Destacar que 18 (de los 61) nuevos diagnósticos se realizaron entre enero y abril de 2021. Síntoma más frecuente al diagnóstico: dolor óseo (62% de los pacientes). La demora media desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 4 meses (1-12). R-ISS: I 27%, II 50% y III 23%. Las características analíticas más destacadas: anemia (Hb<10 gr/dl) 29.5%, Hipercalcemia 8.1%, LDH elevada 22.95%, creatinina >2mg/dl 19.67%, isotipo no IgG 42.62%, componente monoclonal > 30gr/dl 32.78%, ratio K/L alterado 95% e inmunoparesia 62.29%. Medula ósea con >20% plasmáticas en un 72.13% casos y FISH de mal pronóstico 18%. Disponen de PET el 80% de los pacientes, con más de 5 lesiones óseas focales en el 30% de los casos. Mortalidad 7 pacientes: edad media 75 años (49-88). Causas: 3 pacientes COVID-19, 1 paciente traumatismo (caída), 1 paciente IAM, 1 paciente deterioro neurológico (demencia) y 1 paciente LCP.

Conclusiones: La incidencia de casos nuevos durante 29 meses, es alta en relación a lo descrito en la literatura (2 casos/mes). Especialmente en el año 2021, con una incidencia incluso superior (4 casos/mes), lo que podría indicar un retraso diagnóstico durante los meses más complicados de la pandemia. En nuestra serie de casos, el número de casos nuevos de pacientes candidatos a TPH es prácticamente superponible al número de pacientes no candidatos a TPH, también supone una mayor incidencia de la esperada en el grupo de pacientes candidatos a TPH. Una de las principales causas de mortalidad en MM son las infecciones. Destacar que en nuestra serie más del 40% de las muertes fueron causadas por infección COVID. Es necesario promover registros de pacientes con mieloma para mejorar el diagnóstico precoz y el abordaje inicial.

PB-004

DARATUMUMAB-POMALIDOMIDA-DEXAMETASONA EN MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA/REFRACTARIEDAD. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Domínguez Muñiz Óscar¹, García Cereijo Paula María¹, Winsnes Espen Arnesen¹, González Rodríguez Lucía¹, Rodríguez Nuñez Rosa María¹, Martínez Castro Margarita¹, Albo López María del Carmen¹

¹Hospital Álvaro Cunqueiro

Introducción: El mieloma múltiple (MM) representa aproximadamente el 10% del total de neoplasias hematológicas. En la última década se han aprobado numerosos esquemas terapéuticos para el tratamiento del MM en recaída o refractario, lo que ha mejorado el pronóstico. El objetivo del presente trabajo es analizar la experiencia en nuestro centro con el esquema terapéutico daratumumab-pomalidomida-dexametasona (DPD) aprobado por la FDA en 2017.

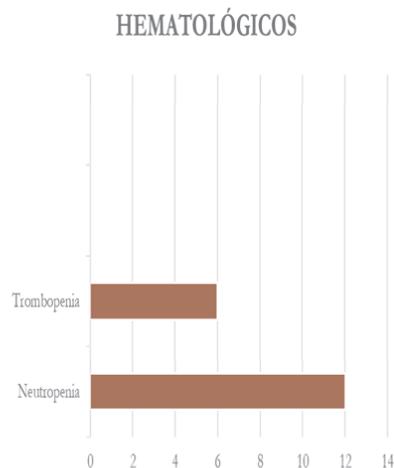


Figura 1. Efectos adversos hematológicos.

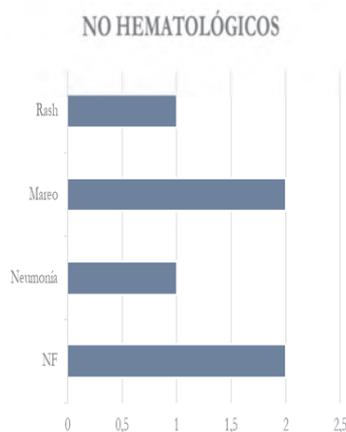


Figura 2. Efectos adversos no hematológicos.

Material y métodos: El presente estudio se ha realizado empleando una base de datos con pacientes adultos diagnosticados de MM y que hayan recibido en algún momento tratamiento según el esquema DPD en nuestro centro hospitalario entre el 01/01/2018 y el 31/12/2020.

Resultados: La muestra total fue de 17 pacientes, con edad media al inicio del tratamiento con DPD de 70 años. El 52.9% eran varones y el tipo predominante de MM era IgG (70.6%). En el 35% no se encontró ninguna alteración citogenética, si bien la muestra fue insuficiente para estudio por cariotipo y FISH en el 29.4% de los pacientes. La mediana de líneas previas recibidas fue de 3, habiendo recibido 2 líneas previas el 23.5% (4/17), 3 líneas el 47.1% (8/17), 4 líneas el 5.9% (1/17) y 5 líneas el 23.5% (4/17). En relación con las toxicidades del tratamiento,

se registró neutropenia grado 3 en el 52.9% de los pacientes y grado 4 en el 17.6%; trombopenia grado 3 en el 29.4% y grado 4 en el 5.9% (Figura 1). Otros efectos adversos (Figura 2) fueron neumonía (5.9%), neutropenia febril (11.8%), mareo (11.8%), y rash (5.9%). El 58.8% de los pacientes no presentaron ningún efecto adverso exceptuando las citopenias. No hubo ningún abandono del tratamiento debido a los efectos secundarios. Fue necesario realizar algún ajuste de dosis en el 41.2% de los pacientes, siendo la pomalidomida el fármaco a ajustar en todos los casos. Los motivos del ajuste de dosis fueron mareo (2/17), neutropenia (2/17), rash (1/17) e insuficiencia renal (1/17). La supervivencia global (SG) fue del 52.9%. La tasa de exitus fue del 47.1%, siendo la mayoría de ellos (62.5%) por progresión de la enfermedad. No hubo ningún exitus como consecuencia del tratamiento administrado. Se realizó un análisis de supervivencia en función del número de líneas de tratamiento administradas previamente a DPD (Figura 3), siendo la supervivencia del 50% en los grupos que habían recibido 2 y 3 líneas previas y del 75% en los pacientes que habían recibido 5 líneas previas, sin alcanzar significación estadística dado el reducido tamaño muestral. La mediana de supervivencia fue de 8 meses (rango de 2 a 24 meses).

Discusión y comentarios: De forma similar a lo observado en la literatura, el tratamiento con DPD fue bien tolerado, siendo las citopenias el principal efecto adversos, sin requerir ajuste de dosis en la mayoría de los casos. La combinación DPD parece ser una alternativa terapéutica eficaz en los pacientes con MM en recaída/refractoriedad, incluso en aquellos pacientes que han recibido gran cantidad de líneas de tratamiento previas, si bien el tamaño muestral es pequeño. Sin embargo, este estudio nos permite conocer las características de los pacientes que han recibido DPD en nuestro centro a través de una cohorte muy reciente y que se ha seguido de forma estrecha, lo que permitirá evaluar la seguridad y efectividad a largo plazo.

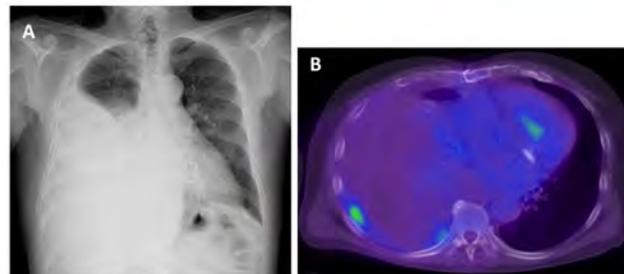


Figura 1. A. Radiografía tórax: derrame pleural derecho al diagnóstico. B. PET-TC: engrosamiento pleural hipermetabólico a nivel de 6º espacio intercostal derecho.

Figura 1.

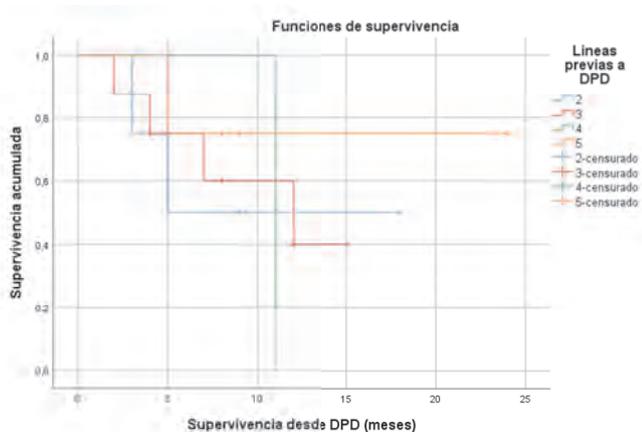


Figura 3. Análisis de supervivencia en función del nº de líneas de tratamiento previas.

PB-005

DERRAME PLEURAL COMO DEBUT DE MIELOMA MÚLTIPLE EN PACIENTE CON CITOGENÉTICA DE ALTO RIESGO

López Prieto C¹, Martín Moro F², García Alonso L¹, Renedo Gancedo M³, Marco Navazo I³, Amaiz Martín I¹, Herrera F¹, Alonso del Río R¹, Somolinos De Marcos N¹, Escolano Escobar C¹, Delgado Trillo I¹, Benito Parra L¹, García Vela JA¹

¹Hospital Universitario de Getafe; ²Hospital Universitario Ramón y Cajal; ³Laboratorio Biogen Center

Introducción: La enfermedad extramedular (EEM) en el mieloma múltiple (MM) está definida por la presencia de células plasmáticas (CP) clonales en una localización distante a la médula ósea. Su incidencia al diagnóstico se encuentra en torno a un 6-8%. Una de sus formas de expresión es el derrame pleural (DP) mielomatoso, una entidad rara que afecta a <1% de todos los casos de MM.

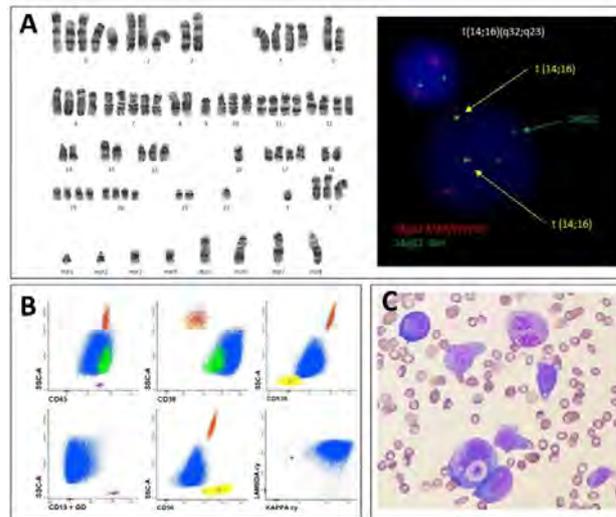


Figura 2. Evaluación de derrame pleural mielomatoso. A. Cariotipo complejo con 76 cromosomas y FISH con reordenamiento IgH-CMAF t(14;16). B. Inmunofenotipo de CP clonales (azul) mostraban gran tamaño y complejidad, CD45+, CD38+, CD138+, CD19-, CD56-, restricción de CL kappa intracitoplasmática, CD27- y CD28+. C. Citología muestra CP atípicas con alta relación núcleo citoplasma, cromatina laxa, nucleolos prominentes y elevada basofilia, con presencia de algunas células binucleadas.

Figura 2.

Caso clínico: Presentamos el caso de un varón de 75 años con una gammopatía monoclonal de significado incierto IgG kappa de bajo riesgo. Tras dos años de seguimiento, sospechamos tanto por incremento del componente monoclonal (hasta 2,3 gr/ dl) y de la ratio κ/λ (hasta 97), como por la aparición de anemia (Hb 11.2 gr/dl) posible progresión a MM. De forma paralela, acude a Urgencias por disnea progresiva, evidenciándose derrame pleural derecho en la radiografía de tórax (Figura 1). Tras realizar toracocentesis, se obtuvo un líquido pleural (LP) de aspecto hemático con características de exudado, en el que se evidenció la presencia de CP de aspecto inmaduro, cuya clonalidad se demostró mediante citometría de flujo. La citogenética del LP reveló un cariotipo muy complejo así como reordenamiento IgH-CMAF correspondiente a la t(14;16) y pentasomía del gen CKS1B en la región 1q21 mediante FISH. Figura 2. El estudio medular demostró la presencia de un 40% de CP clonales (Figura 3) y el PET-TC reveló engrosamientos pleurales hipermetabólicos en 6º y 8º espacio intercostal y lesiones líticas en L1 y L4. Dada la confirmación del diagnóstico de MM IgG Kappa, estadio R-ISS II de alto riesgo citogenético con EEM asociada, se inició esquema Dara-VMP (Daratumumab-Bortezomib-Melfalán-Prednisona). Respecto al DP, tras varias toracocentesis evacuadoras ineficaces se decidió la colocación de un drenaje pleural permanente. Tras 20 días del inicio del tratamiento, el paciente sufrió un síndrome coronario agudo con recidiva concomitante masiva del DP, que condicionó su fallecimiento.

Conclusiones: Este caso refleja la progresión y mortalidad precoz

asociada a la EEM y la citogenética de alto riesgo. Dada la frecuencia no desdeñable del DP en el MM y que su etiología es variada, es importante, por su implicación pronóstica, su correcta caracterización, siendo la citometría de flujo una técnica de alta sensibilidad para demostrar la clonalidad de las CP. A pesar de que no existe consenso en la literatura sobre la mejor estrategia terapéutica en el MM con EEM, el esquema VMP ha demostrado su eficacia en el tratamiento de pacientes no candidatos a trasplante. Además, la adición de Daratumumab, podría aumentar la supervivencia libre de progresión. Respecto al manejo del DP, se barajan diferentes opciones siendo la quimioterapia sistémica asociada a drenaje torácico o la pleurodesis las que parecen más efectivas. La administración de Bortezomib intrapleural podría llegar a tener resultados esperanzadores aún por confirmar.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

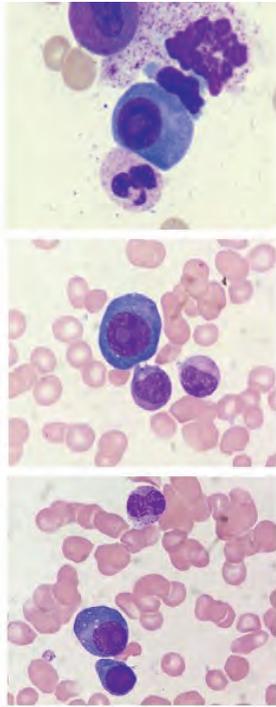


Figura 3. Citología aspirado médula ósea. Células plasmáticas atípicas de morfología agresiva con algunos elementos plasmablásticos según la clasificación de Greipp.

Figura 3.

PB-006

ANÁLISIS DEL EMPLEO DEL ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI-CD38 EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUESTRO CENTRO

Pimentel Villar MA¹, Anguita Arance MM¹, Almagro Torres F¹, López López JA¹

¹Hospital Universitario de Jaén

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es una proliferación neoplásica caracterizada por la acumulación clonal de células plasmáticas atípicas en la médula ósea, la existencia de un CM detectable en el suero y/u orina, y la presencia de daño tisular. Es la segunda neoplasia hematológica más frecuente. Su incidencia es de 4/100.000 hab/año, siendo similar en ambos sexos. La mediana de edad de presentación es 65 años. Su etiología es desconocida. Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) humano IgG1 que se une a la proteína CD38, la cual se expresa en la superficie de células tumorales del MM y en otros tipos celulares. Daratumumab ha demostrado que inhibe potentemente el crecimiento de las células tumorales que expresan la proteína CD38 mediante diversos mecanismos citotóxicos.

Objetivo: Analizar el perfil del paciente tratado en alguna de sus líneas con Daratumumab, evaluando la respuesta y los efectos adversos.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, incluyendo pacientes tratados con AcM antiCD38 (Daratumumab), tanto en primera línea como en segunda o posteriores, desde enero de 2017 hasta mayo 2021 (n=24). Variables analizadas: edad, tipo de discrasia plasmocelular, esquemas de tratamiento previos y complicaciones, citogenética y respuesta alcanzada.

Resultados: El 46% de los pacientes eran MM IgG, el 34% MM IgA, el 8% MM de CL, el 4% plasmocitoma, el 4% MM no secretor y el 4% LCP (Figura 1). La edad media de los pacientes tratados en 2ª línea o posterior fue de 62 años y en los tratados en primera línea fue de 75 años. En cuatro pacientes se empleó el esquema D-VMP como primera línea de tratamiento para pacientes no candidatos a TPH, presentando buena tolerancia, con un solo caso de neutropenia G4 como efecto secundario. De estos pacientes, tres se encuentran en VGRP y uno en RC. De los veinte pacientes tratados con Daratumumab en segunda línea o posteriores, en siete fue como tratamiento de 2ª línea, en otros siete como tratamiento de 3ª línea, en cinco como tratamiento de 5ª línea o posterior y un caso como consolidación postTASPE (Figura 2). De estos pacientes, solo tres tuvieron reacción infusional leve a la primera dosis como efecto secundario, siempre en administración IV, no habiendo ninguna reacción con la administración SC. Actualmente, cuatro pacientes se encuentran recibiendo el esquema DRD, otros cuatro están con el esquema DVD y dos están recibiendo tratamiento de rescate con líneas posteriores (antiBCMA, Pomalidomida), todos con enfermedad estable. La tasa de éxito fue del 50%. Solo se encontraron alteraciones citogenéticas en cuatro pacientes: 1 amplificación 1p, 2 del17p y un cariotipo complejo. No se dispone de FISH en todas las muestras.

Conclusiones:

- D-VMP se plantea como alternativa segura para el tratamiento de pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a TPH.
- La reacción infusional leve a la primera dosis de Daratumumab administrada IV ha sido el principal efecto adverso hallado, no detectándose con la administración SC.
- El empleo de Daratumumab, tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos, podría ser una alternativa en pacientes que han progresado tras múltiples líneas de tratamiento.
- El uso de Daratumumab en recaídas más precoces predice mejor respuesta y SLP.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este trabajo.

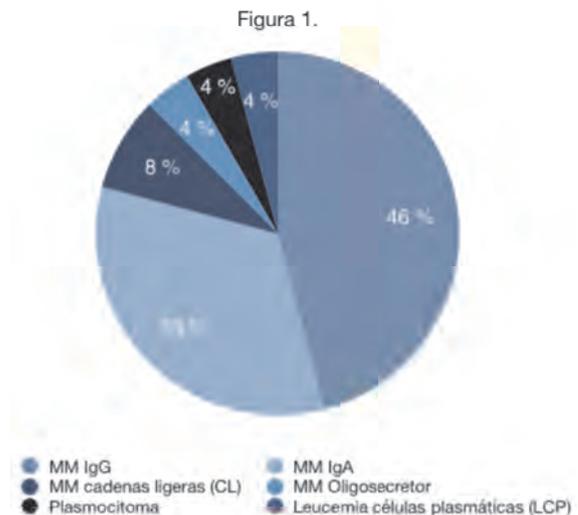


Figura 1.

PB-007

ESQUEMAS BASADOS EN POMALIDOMIDA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA: EXPERIENCIA DE 7 AÑOS EN UN SOLO CENTRO

De Miguel Llorente Dunia¹, Nuevo Lopez Irene¹, Merchan Muñoz Beatriz¹, Mora Argumánz Marta¹, Gil Pérez Angela¹, Vazquez Ramo Alejandro¹, Golbano López Nuria¹, Santos Montero Ana Belén¹, Guillén García Helga¹, Arbeteta Juanís Jaime¹

¹H.U. De Guadalajara

Introducción: Los pacientes con Mieloma múltiple en recaída o refractarios (MMRR) constituyen un reto. Muchos pacientes han recibido un inhibidor del proteosoma (IP), un inmunomodulador (IMiD) y corticoides, por lo que las opciones terapéuticas aprobadas en la recaída son limitadas. Desde el grupo español de MM (GEM) se propone el empleo de un triplete con pomalidomida, ciclofosfamida y dexametasona alcanzando tras una mediana de tres líneas terapéuticas una supervivencia libre de progresión (SLP) de 8 meses, con respuestas globales (RG) del 40%.

Tabla 1.

Características de los pacientes

Sexo	H10 M13
Edad	39-88 años (72)
Líneas QT previas	2-5 (3)
--Expuestos a Bortezomib, Lena	100%
--Refractarios a Daratumumab	10%
--Cuádruple Bor, Lena, Dara, Carf	1 paciente
Tiempo desde diagnóstico	12-192 meses (60)
TASP previo	10
Alto riesgo citogenético	3
---LCP	1
---EM	7



Tabla 2.

Resultados

	Global	Alto riesgo	Tripletes
Nº ciclos	8 (2-18)	7 (3-12)	11 (5-17)
SLP (meses)	9 (2-24)	8 (5-24)	21
SG (meses)	83 (42-178)	70 (56-93)	82
RG	87% (> RP)	100 %	

Objetivos: Analizar la eficacia del empleo de pomalidomida, evaluar el impacto de optimizar los resultados al añadir un IP o ciclofosfamida vs el doblete. Evaluar SLP, toxicidad y profundidad de respuesta.

Métodos: presentamos la experiencia clínica de nuestro hospital desde mayo de 2014 hasta mayo de 2021. Se registraron 23 pacientes diagnosticados de MM.

Resultados: El tiempo desde el diagnóstico hasta el empleo de pomalidomida de 60 meses (12-192). La mediana de edad de los paciente fue de 72 años (39-88). 10 pacientes recibieron como terapia de primera línea TASP. El 100% de los pacientes habían recibido bortezomid, y lenalidomida, el 10% daratumumab, y un paciente fue cuádruple refractario (daratumumab, bortezomib, carfilzomib, lenalidomida). Todos los pacientes recibieron pomalidomida hasta progresión, o decisión del paciente de abandono. El 35% de los pacientes abandonó el tratamiento por progresión (ver Tabla1).

Conclusiones: Los resultados con regímenes que contiene pomalidomida son mejores si se emplean tripletes (ciclofosfamida o IP). En los pacientes de peor pronóstico (alto riesgo citogenético, enfermedad extramedular, leucemia de células plasmáticas) el empleo de tripletes mejora la SLP. La combinación de un triplete oral como es Pomalidomida-ciclofosfamida-dexametasona (PoCiDex) es coste-efectiva y segura. Los mejores resultado se obtuvieron en recaídas precoces (2ª o 3ª líneas), frente a tardías.

PB-008

DARATUMUMAB, BORTEZOMIB, DEXAMETASONA EN PACIENTES REFRACTARIOS A LENALIDOMIDA. EXPERIENCIA EN VIDA REAL EN NUESTRO CENTRO

Cubillas García de la Torre Damián¹, Íñigo Rodríguez María Belén¹, Menéndez Cuevas Marina¹, Alfayate Lobo Ana¹, Bolaños Calderón Estefanía¹, Medina Salazar Sissy Fiorella¹, Benavente Cuesta Celina¹

¹Hospital Clínico San Carlos

Introducción: El mieloma múltiple (MM), que a pesar de los avances terapéuticos surgidos en los últimos 20 años, a día de hoy carece de tratamiento curativo. Prácticamente la totalidad de los pacientes recaen en algún momento, a medida que progresa la enfermedad es cada vez más complicado alcanzar una respuesta completa, profunda y duradera. Tras los resultados del ensayo CASTOR, donde se evaluaba la eficacia del esquema de tratamiento Daratumumab, Bortezomib, Dexametasona (versus Bortezomib, Dexametasona) para pacientes con MM en recaída o refractario (MMRR), la EMA y la FDA aprobaron su uso para pacientes con MMRR que hubieran recibido al menos una línea de tratamiento previa.

Objetivo: Evaluar la efectividad del esquema DVd en pacientes con MMRR en vida real en nuestro centro.

Material y Métodos: Se recogen de forma retrospectiva los datos de todos los pacientes con diagnóstico de MMRR tratados según el esquema DVd en nuestro centro. En total 14 pacientes fueron tratados según este esquema desde su aprobación. Las características basales de los pacientes fueron recogidas en la tabla adjunta (Tabla1). Posteriormente se analiza la SLP de estos pacientes en el conjunto de pacientes y en distintos subgrupos, con los pacientes refractarios a lenalidomida (7/14) y en pacientes en tratamiento de 2ª línea (4/14).

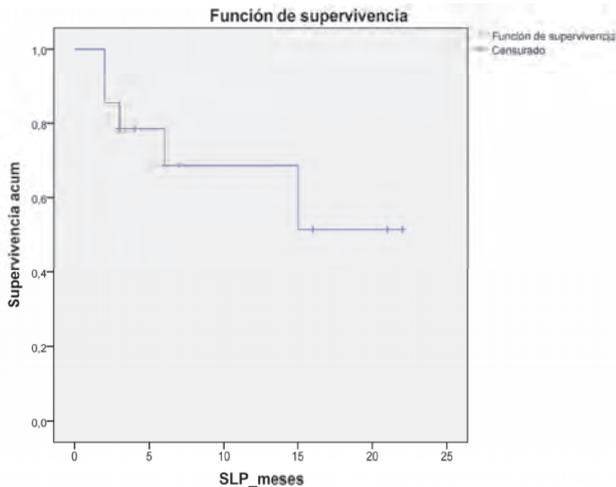
Tabla 1. Características de los pacientes

Características	n (%)
Líneas previas	
	4/14
1	(28.57%)
	5/14
2	(35.71%)
	3/14
3	(21.42%)
	2/14
>3	(14.28%)
Tratamiento previo	
IP (bortezomib)	14/14 (100%)
IP (karfilzomib)	1/14 (7.14%)
IMiD (lenalidomida)	14/14 (100%)
	3/14
IMiD (pomalidomida)	(21.42%)
Refractariedad a lenalidomida	7/14 (50%)
	5/14
Progresión DVd	(35.71%)
Éxito	3 (21.42%)

Resultados: Con una mediana de seguimiento de 6.5 meses (2-22 meses) el 64,28% (9/14) de los pacientes no han presentado progresión

de la enfermedad. En el análisis por subgrupos, en aquellos pacientes que eran refractarios a lenalidomida (7/14) (progresando en el seno del tratamiento con lenalidomida o en los 60 días posteriores a su retirada) con una mediana de seguimiento de 7 meses (3-21 meses), el 71.42% (5/7) no han progresado. En los pacientes que han recibido tratamiento con DVd como segunda línea de tratamiento (4/14), con una mediana de seguimiento de 6.5 meses (4-7 meses), ninguno de los pacientes ha progresado. En cuanto a la respuesta alcanzada, realizamos análisis según los criterios de respuesta del IMWG de 2016. El 71.42% (10/14) de los pacientes alcanzaron algún tipo de respuesta tras el tratamiento. El 57.14% (8/14) alcanzaron al menos una muy buena respuesta parcial.

Discusión: Según los estudios publicados, los pacientes con MMRR tratados según el esquema DVd presentan una SLP de 16.7 meses. En nuestra serie, a pesar de que la mediana de seguimiento es todavía corta, la mayoría de los pacientes no han progresado y se encuentran actualmente en tratamiento con algún tipo de respuesta. La SLP media en nuestros pacientes es de 15 meses, según análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. En pacientes refractarios a lenalidomida, según los ensayos publicados, la SLP con DVd es de 7,8 meses. En nuestra serie, la mayoría de los pacientes no han progresado a la hora de realizar el estudio, con una mediana de seguimiento de 7 meses. A pesar de que el período de seguimiento en algunos pacientes es aún escaso, DVd es una buena opción para el tratamiento de pacientes con MMRR, si bien necesita ser más explorado en determinados subgrupos de pacientes, especialmente los pacientes en segunda línea refractarios a Lenalidomida.



Análisis de SLP Kaplan-Meier.

Figura 1. Análisis de SLP Kaplan-Meier.

PB-009

ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE DARATUMUMAB EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA O REFRACTARIOS

Kumar Seri A¹, Fe Bitaube R¹, Hinojosa Orantos C¹, Gavira Moreno R¹, Garzon Lopez S¹

¹Hospital De Jerez

Introducción y Objetivo: Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano contra el antígeno CD38 de reciente incorporación en el arsenal terapéutico del Mieloma Múltiple, bien sea en monoterapia o en combinación con distintos fármacos como Bortezomib, Lenalidomida, Carfilzomib, etc. Los datos publicados hasta el momento, muestran una alta tasa de respuestas tanto en primera línea como en recaída y una buena tolerabilidad, siendo su principal efecto adverso descrito las reacciones infusionales, habitualmente en la primera administración. Describimos nuestra experiencia con Daratumumab, desde el año 2017 hasta la actualidad, siendo nuestro principal objetivo estudiar su seguridad y efectividad en la práctica clínica habitual, analizando la frecuencia de reacciones infusionales, infecciones y otros efectos adversos resenables, así como el porcentaje de respuestas y la duración de las

mismas en las diferentes situaciones empleadas.

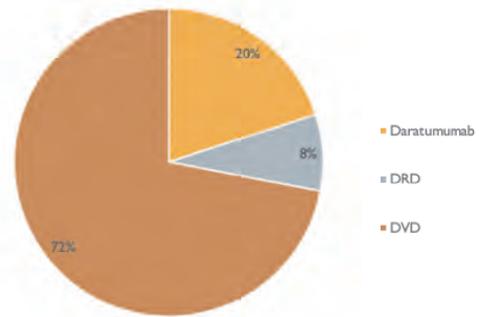


Figura 1.

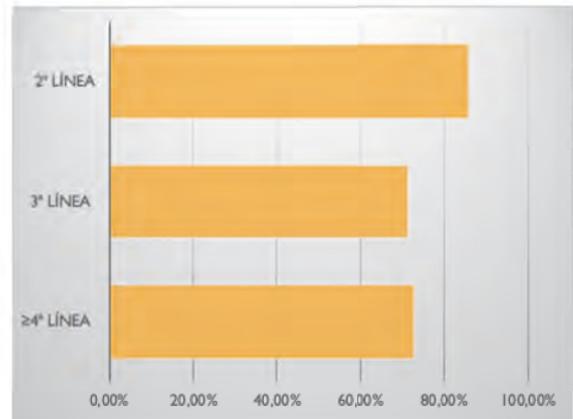


Figura 2.

Material y Métodos: Estudio observacional retrospectivo en el que revisamos la seguridad y efectividad de la administración de Daratumumab en pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple en nuestro centro desde el año 2017 hasta la actualidad. Un total de 29 pacientes han sido tratados con Daratumumab. Analizamos los datos de 25 pacientes, al haber sido 4 pacientes tratados dentro de EECC. 5 pacientes fueron tratados en monoterapia y 20 en combinación (18 DVD y 2 DRD). 7 fueron tratados en 2ª línea, 7 en 3ª línea y 11 en líneas superiores. Un paciente fue tratado en 2 ocasiones (3ª línea en monoterapia y 6ª línea con DVD). La mediana de líneas previas fue 2 (1-6). En total han sido administrados 291 ciclos, con una mediana de 8 ciclos (1-43). En 2017 y 2018 fueron tratados 4 pacientes cada año, 6 en 2019 y 10 en 2020. 8 pacientes (32%) sufrieron reacciones infusionales durante la primera dosis, siendo todas ellas de grado leve-moderado, con resolución de las mismas tras la suspensión temporal y reanudación a un ritmo infusional inferior. Algunos de los pacientes también precisaron la administración de antitérmicos y de una dosis puntual de esteroides. En nuestro caso todas las dosis pudieron ser concluidas. Igualmente 8 pacientes (32%) presentaron algún tipo de infección durante el tratamiento, requiriendo tan solo uno de ellos ingreso hospitalario por infección respiratoria secundaria a Gripe A. Otras reacciones adversas importantes encontradas coincidentes en el tiempo, aunque sin poder establecer una relación causa-efecto, fueron 1 crisis comicial, 2 hipertransaminemia, 1 trombosis de la vena central de la retina, 1 edema agudo de pulmón con fracaso renal agudo y una trombocitopenia grado IV. 19 de los 25 pacientes (76%) obtuvieron respuesta, de los cuales 8 (42%) fueron RP y 11 (58%) ≥MBRP, con una mediana de duración de la respuesta desde el inicio del tratamiento de 10 meses (4-41). De los pacientes tratados en 2ª línea respondieron 6/7 (85,7%), en 3ª línea 5/7 (71,4%) y en líneas superiores 8/11 (72,7%). Según el tipo de esquema utilizado se obtuvieron las siguientes respuestas: monoterapia 4 de 5 (80%), DVD 12 de 18 (66%) y DRD 2/2 (100%).

Conclusiones: En nuestra experiencia, Daratumumab ha sido un fármaco seguro y bien tolerado, cuyo principal efecto adverso han sido las reacciones infusionales leves. En nuestro caso la aparición de dicha

reacción no contraindicó la continuación del tratamiento ni provocó efectos secundarios graves en ninguno de los pacientes. En cuanto al análisis de efectividad, hemos observado una alta tasa de respuestas a Daratumumab tanto en combinación como en monoterapia así como en distintas líneas de tratamiento.

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

PB-010

LEISHMANIASIS VISCERAL EN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA: UN RETO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO

Sánchez Raga José María¹, Pérez Montaña Albert¹, Beltran Neus², Ros Teresa², Valiña Amado Laura¹, Morell García Daniel¹, Espinàs Laura¹, Ginés Jordi¹, Sampol Mayol Antonia¹

¹Hospital Universitari Son Espases; ²Instituto de Investigación Sanitaria de Balears

Introducción: La leishmaniasis es una enfermedad transmitida por especies de *Phlebotomus*, ampliamente distribuidos por España. En su transmisión influyen aspectos relacionados con el huésped (inmunosupresión), el reservorio y el vector, y los factores que influyen en ambos y en su interacción con el humano (demográficos, ambientales, etc.). La inmunosupresión es una característica común de los pacientes con mieloma múltiple (MM) debido a la propia patología y también como consecuencia de sus tratamientos. Sin embargo, son escasos en la literatura los casos publicados de Leishmaniasis visceral en pacientes con MM. Presentamos un paciente con un MM en estadio avanzado con alteraciones clínicas y analíticas que se interpretaron como secundarias a su enfermedad y toxicidad farmacológica y que posteriormente fue diagnosticado de Leishmaniasis visceral.

Caso Clínico: Varón de 49 años de edad diagnosticado de mieloma múltiple MM IgA kappa estadio IIIA, ISS II R-ISS II primario refractario que previamente había recibido tratamiento con Bortezomib-Lenalidomida-Dexametasona, Daratumumab-Bortezomib-Dexametasona, VTD-PACE, trasplante autólogo en tándem de progenitores hematopoyéticos acondicionado con Melfalán, un anticuerpo biespecífico GPRC5D y CD3, Carfilzomib-Pomalidomida-Dexametasona, además de radioterapia antiálgica paliativa. En junio de 2020 por progresión del componente monoclonal con citopenias moderadas inicia una sexta línea de tratamiento con Belantamab-Mafodotin por uso compasivo, acordando ciertas limitaciones diagnóstico-terapéuticas por voluntad del paciente. Recibe 4 ciclos del fármaco con frecuentes retrasos de administración debido a citopenias grado IV y a alteraciones del perfil hepático que coinciden con su administración. A pesar de estos retrasos el paciente presenta una remisión prolongada (respuesta parcial). En uno de los controles se detecta esplenomegalia moderada, confirmada por ecografía abdominal. Se realiza estudios analíticos con resultados negativos, incluyendo serología para Leishmania. Tras prolongado periodo sin medicación y mejoría de las supuestas toxicidades se reinicia el fármaco a dosis reducidas. El paciente presenta empeoramiento analítico con aumento del componente, el cual presenta una morfología diferente a la inicial del paciente. Se repiten las serologías e inmunofijación y se confirma infección por Leishmania.

Discusión: Excepto la esplenomegalia, el resto de signos y síntomas que presentaba el paciente podían explicarse por su enfermedad y/o el tratamiento. En pacientes con limitación de pruebas invasivas es más complicado realizar el diagnóstico diferencial, pero no por ello imposible. Es fundamental la lectura precisa del proteinograma, comparando siempre con los previos del paciente, y recordar que el valor predictivo negativo de las pruebas serológicas de un paciente con hipogammaglobulinemia es muy bajo. Estas premisas no se cumplieron y ayudaron al retraso diagnóstico. No hay evidencia científica que recomiende cómo tratar a estos pacientes, por lo que se tomaron decisiones de forma conjunta con especialistas en enfermedades infecciosas, farmacia, y por supuesto, respetando el principio de autonomía del paciente, parecería una opción justa. En este caso se decidió interrumpir la quimioterapia y tratar con 10 dosis de Anfotericina B (5 días seguidos y posteriormente 1 dosis semanal) seguido de tratamiento profiláctico cada 3 semanas y reiniciar el Belantamab Mafodotin a dosis reducida con controles de PCR de leishmania.

Conclusiones: Los pacientes con MM pueden infectarse por leishmania. Su diagnóstico puede ser más complicado que en otros pacien-

tes. El tratamiento antimieloma en esta situación es más complejo y la monitorización por PCR de la infección será importante si se reinicia. Belantamab Mafodotin es un tratamiento efectivo en pacientes con MM multirefractarios, incluso en pacientes que no pueden recibirlo con la intensidad recomendada.

PB-011

MIELOMATOSIS LEPTOMENÍNGEA Y CARCINOMATOSIS EN SNC COMO ÚNICO DATO DE SEGUNDA RECAÍDA EN MIELOMA MÚLTIPLE

Sánchez Muñoz R¹, Ponce Navarro A¹, Jurado Herrera S¹, Gómez Núñez MR¹, Mellado Gazquez A¹, Clavero Farré C¹, Gracia Escudero A¹

¹Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería

Introducción: La infiltración en el sistema nervioso central es una complicación rara que afecta sólo al 1% de los pacientes con mieloma múltiple. Existen pocos casos descritos en la literatura, pero por desgracia el pronóstico es infausto, por tanto, se necesitan protocolos de tratamiento estandarizados que incluyan tratamiento intratecal. Se presenta un caso de Mieloma Múltiple con diferentes complicaciones: leucemización y recaída en el SNC única.

Métodos: Se ha revisado la historia clínica del paciente y pruebas complementarias realizadas. Se presenta el caso de acuerdo con la evidencia científica vigente.

Resultados: A propósito del caso, se trata de un paciente de 51 años afecto de mieloma múltiple IgA Lambda ISS estadio II, de riesgo citogenético intermedio. Se inició tratamiento con esquema VCD con EMR negativa tras 4 ciclos y mantenimiento con lenalidomida e inclusión en programa de auto-TPH. El paciente sufre recaída precoz previo al auto-TPH en forma de plasmocitomas paravertebrales con signos de compresión medular y desplazamiento de arteria aorta, además presentaba leucemización de su mieloma con 14% de células plasmáticas en sangre periférica. Se realizó estudio medular con infiltración de un 26% de células plasmáticas. En la recaída el riesgo genético era alto con presencia de t(4,14) e inició tratamiento de 2ª línea con mCAD + carfilzomib consiguiendo RC (EMR negativa) tras 3 ciclos completos. Tras dos semanas del estudio medular que confirma la remisión completa, el paciente comienza con clínica neurológica consistente en disartria y alteración psicomotriz. Se realiza prueba de imagen que diagnostica carcinomatosis leptomeníngea difusa intracraneal con masa cerebelosa. Se realiza punción lumbar con presencia de células plasmáticas en LCR tanto por morfología como por CMF e IgA 31.2 mg/dl en LCR. El paciente inicia RT paliativa holocraneal y tratamiento intratecal con mejoría parcial de la clínica neurológica. Tras 4 infiltraciones de quimioterapia intratecal el conteo de células plasmáticas patológicas en LCR se redujo sustancialmente.

Conclusiones: - La clínica neurológica en un paciente con mieloma múltiple puede tener diferentes etiologías como un síndrome paraneoplásico pero nos obligaría a descartar una infiltración en el SNC. - El tratamiento intratecal es el más comúnmente utilizado y parece reducir el número de células plasmáticas en controles de LCR remitiendo parcialmente la clínica neurológica. - Se necesitan estudios estandarizados y nuevos protocolos para un manejo basado en la evidencia de la infiltración del SNC por mieloma múltiple.

Conflictos de interés: Se declara que no existen conflictos de interés.

PB-012

BORTEZOMIB, LENALIDOMIDA, Y DEXAMETASONA (VRD) COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MIELOMA MÚLTIPLE. EXPERIENCIA EN PACIENTES NO CANDIDATOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

De Miguel Llorente Dunia¹, Nuevo Lopez Irene¹, Merchan Muñoz Beatriz¹, Mora Argumánez Marta¹, Gil Pérez Angela¹, Vázquez Ramo Alejandro¹, Guillén García Helga¹, Golbano López Nuria¹, Santos Montero Ana Belen¹, Subirá Pérez Dolores¹, Arbeteta Juanís Jaime²

¹H.U. DE GUADALAJARA; ²Hospital Universitario de Guadalajara

Introducción: Alcanzar respuestas de calidad (EMR negativa) es el objetivo en el tratamiento de primera línea de los pacientes diagnosticados de Mieloma múltiple, ya que es lo que realmente impacta en la SLP y en la SG. Siguiendo las recomendaciones de las últimas guías publicadas (NCCN, ESMO) la primera línea debe incluir un IP, un IMiD y

un corticoide, con la posibilidad a corto plazo de añadir un Ac monoclonal antiCD38. A expensas de poder utilizar el esquema VRD en la práctica clínica real, se puede emplear en el contexto de ensayo clínico o financiado en no candidatos a TPH. Extrapolando los resultados del estudio del GEM, en ≤ 65 años candidatos a TPH, se alcanzaron unos resultados de eficacia (\geq MBRP) 70.4%, con RC del 33.4%, y EMR negativa (3×10^{-6} sensibilidad) del 28.8%.

Material: Desde septiembre de 2015 a marzo de 2021, hemos empleado el régimen VRD en 34 pacientes de nuevo diagnóstico de MM. 15 de ellos no fueron candidatos a TPH. Todos ellos recibieron el esquema del GEM, consistente en bortezomib 1.3 mg/m² (subcutáneo) los días 1, 4, 8, y 11 de cada ciclo; lenalidomida 25 mg/día los días 1 al 21; y dexametasona 20 mg los días 1 al 4, y del 9 al 12 cada 4 semanas por un máximo de 6 ciclos, o hasta que alcancen la mejor respuesta posible. Todos recibieron profilaxis anti-trombótica con HBPM, y antiviral con aciclovir. La EMR (mediana del límite de detección, 3×10^{-6}) fue analizada tras los ciclos de inducción. Los pacientes no candidatos a TPH, recibieron tratamiento de mantenimiento posteriormente con lenalidomida (10mg/d x 21 días cada 28 días) o VRD (1 ciclo cada 3 meses) si se trataba de un alto riesgo citogenético. Este fue definido por la presencia de las siguientes alteraciones: t(4;14), t(14;16), ganancia 1p, y/o del(17p) (p53 deleción). Las características demográficas de exponen en la Tabla 1.

Resultados: Los resultados de eficacia y seguridad se muestran en la Tabla 2.

Conclusiones: 1) El régimen VRD es muy eficaz, bien tolerado en pacientes no candidatos, ajustando los corticoides y la lenalidomida según función renal. 2) VRD puede adaptarse en pacientes frágiles, siguiendo un esquema bisemanal de bortezomib en el primer ciclo, y seminal en los siguientes. 3) Una vez alcanzada la máxima respuesta, profundizar la misma con tratamiento de mantenimiento reproduce los resultados alcanzados en pacientes candidatos, en cuanto a mejora de la respuesta e impacto en prolongación de la SLP.

Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes.

	N = 15 pacientes
Edad (mediana)	75 (55-86 años) > 75 años : 67%
Alto riesgo citogenético	33%
Mediana de ciclos	4 (2-6) total 49 ciclos administrados

Tabla 2.

Tabla 2. Resultados.

	N = 15 pacientes
Mantenimiento	40% Lenalidomida 40% VRD 20% nada
Tipo respuesta	RC 54% -- EMR neg 50% (2/4) MBRP 46%
Progresión	2 (13%)
SLP	NA (seguimiento 29 m)
Toxicidad	20% IRVB 6% Neuropatía 6% Diarrea 4% Rash 2%

PB-013

LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS: 2 EJEMPLOS PARA ENTENDER MEJOR ESTA GRAVE ENTIDAD

Perez Pinilla Belen¹, Bienert Garcia Alvaro¹, Pardina Echevarria Marta¹, Lacalzada Higuera Carolina¹, Martín Martín Alejandro¹, Lakhwani Lakhwani Sunil¹, Ávila Idrovo Laura Francisca¹, Gonzalez Gonzalez Bernardo¹, Hernandez García Miguel T¹

¹Hospital Universitario de Canarias

Introducción: La leucemia de células plasmáticas (LCP) es una dis-crasia de células plasmáticas poco frecuente, pero muy agresiva, que re-presenta una entidad clínico-patológica distinta en comparación con el mieloma múltiple (MM), con características clínicas y biológicas pecu-liares. Puede debutar de novo (LCP primaria) o como una forma de transformación a Leucemia desde Mieloma Múltiple (LCP secundaria). El diagnóstico se confirma cuando las células plasmáticas de sangre pe-riférica (SP) superan el 20% de los glóbulos blancos o 2000/ L. Actual-mente es un área de controversia, ya que estudios recientes sugieren que la presencia de $\geq 5\%$ de células plasmáticas (CP) anormales circulan-tes, pero que no alcanzan el límite del 20%, tiene un impacto pro-nóstico adverso similar y una supervivencia tan pobre como la de los pacientes con $>20\%$ de CP anormales. La LCPp se caracteriza por anemia significativa, trombocitopenia, insuficiencia renal, hipercalcemia y aumento de la carga tumoral, así como una infiltración marcada de cé-lulas plasmáticas en la médula ósea (MO). La afectación extramedular es más común en la LCPp. Por el contrario, las lesiones óseas líticas son menos frecuentes en la LCPp que en el MM. La citogenética se encuen-tra alterada más frecuentemente (la deleción 17p, un marcador notoria-mente de alto riesgo se observa en hasta el 50% de las LCPp). Los pacientes con LCPp tienen una mediana de supervivencia general (SG) que varía de 4 a 11 meses. En pacientes sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH), la supervivencia puede ser de 2 a 3 años.

Método: Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retros-pectivo donde se revisaron las historias clínicas de dos pacientes adultos diagnosticados de leucemia de células plasmáticas ingresados en el CHUC (Tenerife) en el año 2020. Se recopilaron datos epidemiológicos, clínicos y desenlace.

Resultados: A continuación, expondremos una comparativa entre los datos epidemiológicos, analíticos y diagnósticos de los dos casos: los dos pacientes tratados con D-VMP y D-VCD presentaron muy buena respuesta parcial (MBRP), si bien, el primero de ellos debido al mal estado general al diagnóstico, la neutropenia prolongada y la afec-tación de sistema nervioso central (SNC), presentó múltiples complica-ciones infecciosas que, finalmente, fueron la causa de exitus, con una supervivencia global de 2 meses; mientras que el otro paciente mantiene una MBRP y sigue vivo tras 6 ciclos con una supervivencia libre de pro-gresión de >6 meses. Las terapias combinadas que incorporan un inhi-bidor del proteosoma (IP) e un inmunomodulador (IMiD) y ahora un anticuerpo monoclonal (mAc) se consideran de primera línea en el tra-tamiento de LCPp, basándose en el éxito de la plataforma de lenalido-mida, bortezomib y dexametasona (VRD).

La notable eficacia del cuatriplete VRD + daratumumab como terapia de inducción que logra respuestas profundas en MM en el ensayo GRIF-FIN aboga firmemente por este enfoque en la LCPp, al igual que los datos preliminares con KRd + daratumumab.

Conclusiones: Es imprescindible un diagnóstico e inicio de trata-miento precoz, debido a la alta mortalidad y alta tasa de recaídas en esta enfermedad, lo que requiere ser agresivo a la hora de elegir un tra-tamiento eficaz. - El estado basal del paciente, al igual, que la carga tu-moral son factores de riesgo pronósticos para la evolución de la enfermedad. - Es necesaria una mejor definición de la enfermedad para intentar identificar todos aquellos pacientes con plasmacitosis en sangre periférica debido al ominoso impacto pronóstico que ello supone. - El uso de combinaciones de múltiples fármacos (incluido un IP, un IMiD y ahora un mAc) para la inducción parece ser un enfoque racional para considerar en LCPp. Si bien las tasas de recaída post-trasplante, siguen siendo altas. Aunque se recomienda encarecidamente la inscripción en ensayos clínicos, esto no siempre es factible en parte debido a la relativa escasez de estudios específicos sobre LCPp, lo que destaca la necesidad crítica de ensayos prospectivos para este subgrupo de alto riesgo espe-cialmente desafiante. El papel de las inmunoterapias (células T CAR, mAc) es muy necesario y esperado.

Tabla 1.

	LCR	CITOGENÉTICA	SCORE	PRUEBA IMAGEN
CASO 1	Afectado 38% CP	Cariotipo completo Delec 1p32 en el 45% y amplificación de 1q21 en el 70%. Delec IgH (1F1R) en el 80%	D&S IIIA, ISS 3 ISS-R 3	TC: Pequeñas lesiones líticas en calota craneal, en cóndilo femoral interno derecho, platillo tibial derecho y ambos peronés sin masa de partes blandas asociadas.
CASO 2	No afectado	FISH t(11;14) IGH/CCND1 50% de los núcleos analizados	D&S IIIA ISS 3 ISS-R 2	PET/TC: Aumento generalizado del consumo de glucosa en médula. Sin evidencia de áreas focales hipermetabólicas y áreas líticas óseas

Tabla 2.

	CASO 1	CASO 2
EDAD (años)	79	71
ECOG	4	0
HEMOGRAMA	Hb 11,2 g/dL Leuc. 59.870/μl Plaquetas 233.000/μl	Hb 5,9 g/dL Leuc. 9.500/μl Plaquetas 50.000/μl
CELULAS PLASMATICAS EN SP	38%	7%
CREATININA (mg/dL)	1,75	2,01
CA ⁺⁺ (mg/dL)	12,66	8,2
ALBUMINA (g/dL)	2,3	2
LDH (U/L)	291	215
COMPONENTE MONOCLONAL (g/dL)	No se detecta (perfil inflamatorio)	7,96
B2 MICROGLOBULIN (mg/L)	8,78	13,34

Tabla 3.

	TRAMIENTO	RESPUESTA	EVOLUCIÓN
CASO 1	D-VCD (ciclo 1 16/07/2020)	Disminución de cel plasmáticas en SP hasta un 3% el 17/08/20 CM nunca detectable.	Sepsis por Pseudomona MultiR Exitus 29/08/20
CASO 2	D-VMP (ciclo 1 16/08/20)	VGPR CM 0.6 el 15/02/21	En tratamiento. Actualmente ciclo 6

PB-014

CARFILZOMIB: MANEJO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA SECUNDARIA A REACTIVACIÓN DEL VHB. A PROPÓSITO DE UN CASO

Escribano Serrat S¹, Íñigo Rodríguez B¹, Gulino HM¹, Estival Monteliú P¹, Colás Lahuerta B¹, Gómez Álvarez M¹, Calo Pérez A¹, Melo Arias AF¹, Del Campo Balguerías G¹, Cucharero Martín J¹, Medina Salazar SF¹, Bolaños Calderón E¹, Pérez López C¹, Peña Cortijo A¹, Polo Zarzuela M¹, Mateo Morales M¹, Mora Casado A¹, Benavente Cuesta C¹

¹Hospital Clínico San Carlos

Introducción: Carfilzomib es un inhibidor selectivo del proteosoma, aprobado en 2012 por la FDA para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM) refractario o en recaída. Sus principales efectos adversos son la toxicidad hematológica y gastrointestinal, sin embargo no han sido los únicos observados. Aunque infrecuentes, se han notificado casos de toxicidad hepática en forma de hipertransaminasemia, así

como de reactivación de infecciones por virus de la hepatitis B (VHB). Por este motivo es necesario monitorizar los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina, así como realizar serologías para VHB. Actualmente no existen datos acerca de la farmacocinética de carfilzomib en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática. Sin embargo, se ha observado una incidencia mayor de efectos adversos graves en este tipo de pacientes. Estas complicaciones pueden acarrear cambios en la dosificación o incluso la suspensión del tratamiento antimieloma, con la pérdida de eficacia que ello supone. A continuación se expone el manejo y evolución de un paciente en tratamiento con carfilzomib con diagnóstico de insuficiencia hepática secundaria a reactivación por VHB.

Caso clínico: Varón de 62 años diagnosticado de MM IgA-kappa estadio IIIA con afectación ósea en 2009. Previamente al inicio del tratamiento presentaba función hepática normal y perfil viral para hepatitis B consistente en infección pasada (AgHBs -, Anti-HBc +, Anti-HBs 471 UI/L). Desde 2009 hasta 2019 recibe múltiples líneas de tratamiento incluyendo dos trasplantes autólogos de progenitores hematopoyéticos sin alcanzar enfermedad mínima residual negativa. En abril de 2019 se objetiva progresión con aumento significativo del componente monoclonal, por lo que se decide iniciar 6ª línea de tratamiento con carfilzomib y dexametasona (Kd). Antes de comenzar el tratamiento se observa: ALT 283 U/L, AST 375 U/L, FA 95 mg/dL, GGT 101 U/L y bilirrubina 0.9 mg/dL, con determinaciones serológicas compatibles con hepatitis crónica activa replicativa por VHB (AgHBs +, AgHBe +, Anti-HBe -, Anti-HBc +, Anti-HBcIgM -, Carga viral 11.570.000 UI/mL). Ante este hallazgo se inicia tratamiento con tenofovir y se posterga el tratamiento antimieloma hasta la reducción de la carga viral, dado el alto riesgo de aumento de replicación del virus. En agosto de 2019 con carga viral de 10.800 UI/mL se inicia Kd sin incidencias. Desde agosto hasta diciembre de 2019 recibe un total de 4 ciclos, el último de ellos con ajuste de dosis de carfilzomib por pancitopenia. Durante el tratamiento, no solo no presenta complicaciones hepáticas sino que la carga viral continúa en descenso (45 UI/mL) y llega a alcanzar valores normales de transaminasas. En 2020 se objetiva progresión del MM con aumento del componente monoclonal. Antes de poder iniciar nueva línea de tratamiento el paciente presenta sucesivas complicaciones infecciosas que producen finalmente su fallecimiento.

Conclusiones: La insuficiencia hepática secundaria a reactivación del VHB ha supuesto a lo largo de los años dificultades en el tratamiento inmunosupresor de los pacientes diagnosticados de MM. La falta de evidencia en la literatura sobre el manejo de estos pacientes ha llevado a diferentes abordajes en forma de series de casos, sin poder por el momento establecer una aproximación común. En nuestro caso, carfilzomib presentó un buen perfil de seguridad en el tratamiento de un paciente con insuficiencia hepática por reactivación de VHB, sin producir una incidencia mayor de efectos adversos. Sin embargo, son necesarios más estudios para determinar la seguridad y manejo de carfilzomib en este tipo de pacientes.

Conflictos de interés: Ninguno.

PB-015

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA COMO DEBUT DE PLASMOCITOMA GÁSTRICO. A PROPÓSITO DE UN CASO

García Bacelar A¹, Gomez García L¹, Bourgeois García M¹, Golvano Guerrero E¹, De La Fuente Graciani I¹, Garcia De Coca A¹, Cuello García R¹, Caballero Berrocal JC¹, Perez Martínez M¹, Bombin Canal C¹, Cebeira Moro MJ¹, Perez González S¹, Acevedo García R¹, Tamayo Velasco A¹, Herrera Robles K¹, Peñarubia Ponce MJ¹

¹Hospital Clínico Universitario

Introducción: El plasmocitoma extramedular (PEM) es un tumor infrecuente formado por células plasmáticas, que crece fuera de la médula ósea, y puede estar asociado o no a un mieloma múltiple (MM). La afectación gastrointestinal representa un 5% de los casos y las localizaciones más frecuentes son el intestino delgado y el estómago, presentando un debut en forma de hemorragia digestiva alta si se encuentra ulcerado. En la mayoría de los casos el PEM es de afectación local, si bien puede progresar excepcionalmente a MM.

Métodos: Presentamos el caso clínico de una paciente que presentaba hemorragia digestiva alta que precisó cuidados intensivos con posterior diagnóstico de plasmocitoma gástrico.

Resultados: Se trata de una paciente mujer de 43 años, que precisa

ingreso en Medicina interna por astenia intensa y reagudización de anemia ferropénica ya conocida, así como para soporte transfusional. En la analítica de ingreso, se objetiva hemoglobina de 3.4 g/dl, Hematocrito 12.5, VCM 79, Leucocitos 16,750 (N 89%), Plaquetas 453,000/mm³, con elevación de LDH 345 U/L. Dados los hallazgos analíticos se procede a realizar colonoscopia y gastroscopia, con hallazgo de tumor ulcerado gástrico que impresiona de malignidad, tomando muestras para anatomía patológica para ampliación de estudio.

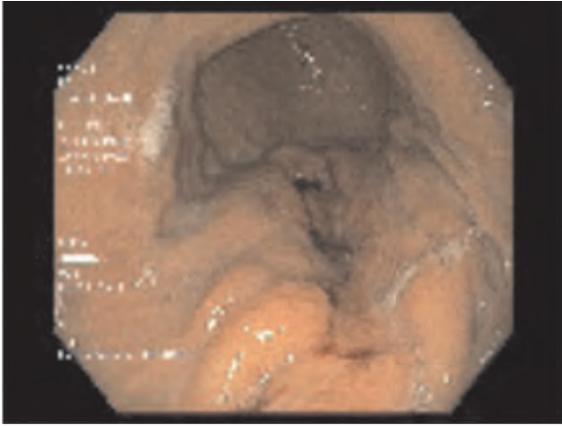
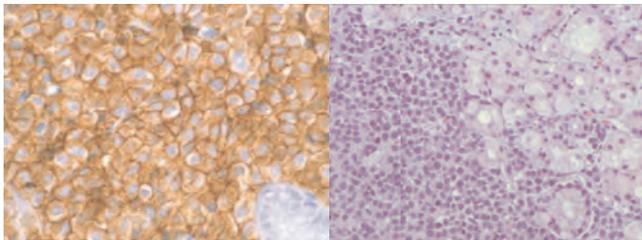


Figura 1. Gastroscopia con hallazgo de tumoración gástrica sugestiva de malignidad.



Figuras 2 y 3. Anatomía patológica: CD38, CD138 y Kappa, no expresando CD20 ni Lambda.

Tras la realización de la toma de biopsia, la paciente presenta shock hipovolémico que precisa ingreso a cargo de Medicina Intensiva (MIV). Durante el ingreso en MIV, se realiza interconsulta a Hematología debido a resultados en biopsia gástrica compatible con infiltración de células plasmáticas con expresión de CD38, CD138 y Kappa, no expresando CD20 ni Lambda. Así como positividad para *Helicobacter Pylori*. Tras la estabilización de la paciente, se procede a completar estudio de extensión con realización de aspirado de médula ósea compatible con fenotipo 100% células plasmáticas normales. En el medulograma se objetiva hiperplasia eritroide. Hierro medular disminuido. Resto sin alteraciones. En el TAC de baja dosis no se objetivaron lesiones líticas y en el PET-TAC no se mostraban focos de captación patológica. Se discute el caso en sesión clínica y se comenta con Cirugía General para la realización de resección quirúrgica y confirmación del bloque gástrico por anatomía patológica: Plasmocitoma extramedular de localización gástrica ulcerado que contacta con margenes quirúrgicos de resección. Finalmente, se realiza radioterapia adyuvante se administrando una dosis total de 45 Gy en 25 fracciones de 1,8 Gy, 5 veces por semana sobre sobre lecho quirúrgico gástrico y áreas ganglionares regionales, así como terapia de erradicación de *Helicobacter Pylori*. En el PET-TAC tras fin RT: Cambios postcirugía en curvatura mayor gástrica, sin focos de captación patológica en la zona de sutura quirúrgica que sugieran enfermedad residual tumoral de alto grado, actualmente la paciente se encuentra en RC.

Conclusiones: El PEM es una entidad poco frecuente de tumores de células plasmáticas. Dentro de los PEM, un 5% es de localización gástrica

exclusiva, sin embargo, un 15% de pueden evolucionar a una forma generalizada, como el MM. Actualmente se recomienda un tratamiento basado en la radioterapia para el PEM localizado, que puede conseguir un control local o incluso la curación de este tipo de tumores, juzgado un papel importante la erradicación de *H. Pylori*. En casos avanzados se recomienda un tratamiento quimioterápico similar al del MM.

Conflictos de interés: Declaro no conflictos de interés.

PB-016

IBRUTINIB EN UNA PACIENTE CON MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM Y ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDA

Íñiguez García Rodrigo¹, Poza Santaella María¹, Zamanillo Herrero Irene¹, Vera Guerrero Elena¹, Hidalgo Soto Marta¹, López Muñoz Nieves¹, Gil Alos Daniel¹, Gil Manso Rodrigo¹, Colmenares Gil Rafael¹, Jiménez Ubieto Ana¹, Martínez López Joaquín¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre

Introducción: La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un trastorno linfoproliferativo caracterizado por la proliferación clonal de células linfoplasmocíticas hipersecretoras de inmunoglobulina M (IgM) que infiltran médula ósea y otros órganos, aumentando la viscosidad sanguínea y el riesgo de desarrollar enfermedad de von Willebrand adquirida (evWadq), definida como la disminución de la función del factor de von Willebrand (FVW) en ausencia de antecedentes hemorrágicos personales o familiares. La mutación L265P de MYD88, que causa la hiperfunción de esta proteína, está presente en más del 90% de los casos y activa de forma constitucional la tirosin quinasa de Bruton (BTK) y la quinasa de las células hematopoyéticas (HCK). Ibrutinib es un inhibidor de la BTK que ha demostrado mayor eficacia en pacientes MW en presencia de la mutación MYD88, aunque se han descrito complicaciones hemorrágicas en más de un 5% de los pacientes.

Objetivo: Se describe el caso de una paciente con MW y evWadq que recibió tratamiento con ibrutinib.

Presentación del caso: Mujer de 63 años diagnosticada en 2015 de MW, MYD88 mutado, con pico monoclonal (M) de 4 g/dl, IgM de 5,6 g/dl y síntomas hemorrágicos leves en forma de epistaxis y equimosis grado 1 por evWadq (TTPA 40", FVW:Ag 47%, FVW:RCo 46% y factor VIII 47%) sin trombopenia. Tras primer ciclo de primera línea de tratamiento con bortezomib, rituximab y dexametasona (BRD) se produjo fenómeno "flare" (IgM aumentó hasta 7,6 g/dl) empeorando la clínica hemorrágica, por lo que se suspendió rituximab y requirió varias sesiones de plasmaféresis. Posteriormente recibió 2 ciclos más de BD hasta que debutó una polineuropatía sensitiva grado 4 que hizo suspender esquema BD, en situación de respuesta parcial serológica (pico M 1,1 g/dl, IgM 2,6 g/dl) y persistencia clínica y analítica de diátesis hemorrágica. Un año después, debido a incremento progresivo de la IgM hasta 5,5 g/dl y empeoramiento de la evWadq (TTPA 40", FVW:Ag 47%, FVW:RCo 38%, y factor VIII 29%), inició segunda línea de tratamiento con ibrutinib en monoterapia (420 mg/día vía oral) consiguiendo una notable reducción de la clínica hemorrágica a las dos semanas de tratamiento. Tras dos meses alcanzó nuevamente respuesta parcial (pico M 2,1 g/dl, IgM 2,7 g/dl) y normalización de los parámetros hemostáticos. La mutación CXCR-4 fue negativa. Únicamente se interrumpió ibrutinib durante 20 días por cuadro catarral y sospecha de infección COVID-19, tras lo cual se objetivó rápida reactivación de la enfermedad (pico M 3,3 g/dl, IgM 3,7 g/dl, TTPA 42") que remitió tras la reintroducción del fármaco. Actualmente la paciente continúa ibrutinib diario, mantiene respuesta parcial y buena calidad de vida, en ausencia de clínica hemorrágica o alteración analítica hemostática.

Conclusiones: Ibrutinib en monoterapia es un fármaco eficaz para el tratamiento de la MW que se ha relacionado con riesgo hemorrágico. Sin embargo, según nuestra experiencia, la diátesis hemorrágica por evWadq asociada a la MW no debería conferir una contraindicación para recibir ibrutinib, ya que éste produce una rápida reducción de los niveles de IgM que conllevan la desaparición de la clínica hemorrágica y la normalización de los niveles de FVW. Se deberían realizar estudios con más pacientes con MW y evWadq en tratamiento con ibrutinib para confirmar estos datos.

Conflictos de interés: Los autores no declaran conflicto de intereses.

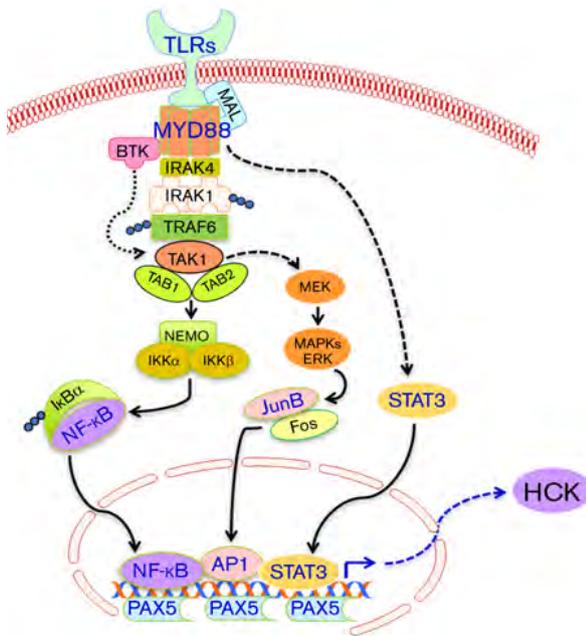


Figura 1. MYD88 es una molécula necesaria en la señalización de los receptores tipo Toll y algunos receptores de interleucinas, cuya función final es inhibir la apoptosis y potenciar la proliferación celular. La tirosín quinasa de Bruton (BTK) y la quinasa de las células hematopoyéticas (HCK) juegan un papel intermedio fundamental para la activación de NF-κB y otras señales antiapoptóticas como AKT y ERK.

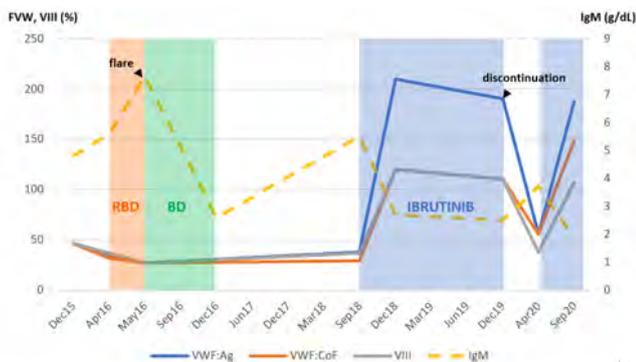


Figura 2. Evolución cronológica del FVW:Ag (línea azul), FVW:CoF (línea naranja), factor VIII (línea gris) y niveles de IgM (línea amarilla) durante el tratamiento con BRD, BD e ibrutinib (zonas naranja, verde y azul respectivamente), indicando también el periodo de 20 días de discontinuación de ibrutinib.

Tabla 1

Situación	Fecha	Pico M (mg/dl)	TTPA (seg) (26-39 seg)	FVIII (%) (60-150%)	FVW:Ag (%) (60-150%)	FVW:RCO (%) (60-150%)
Diagnóstico	Diciembre 2015	4	40	47	47	46
Al inicio de 1ª línea	Abril 2016	4,4	45	37	44	33
Al inicio de ibrutinib	Octubre 2018	4,34	40	47	38	29
3 meses post ibrutinib	Enero 2019	2,1	32	120	210	207
reevaluación (covid 19)	Abril 2020	3,3	42	38	46	56
2 años post ibrutinib	Septiembre 2020	1,6	34	107	187	148

PB-017

EXPERIENCIA DE UN CENTRO CON ESQUEMA DVD EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA/REFRACTARIOS

Pérez López Olga¹, Marcos Rodríguez José Antonio¹, Domínguez Velasco Nazaret¹, Duro Millán Rafael¹, Rodríguez Fernández Alicia¹

¹Hospital Universitario Virgen Macarena

Introducción: El tratamiento del mieloma múltiple en recaída y refractariedad ha cambiado bastante en los últimos años gracias a la aparición de nuevos fármacos y nuevas combinaciones de éstos. Así es el caso del daratumumab (anticuerpo antiCD38)+bortezomib+dexametasona (DVD), combinación aprobada a raíz del estudio CASTOR, que demostró superioridad frente a bortezomib+dexametasona en este perfil de pacientes.

Método: Valoración retrospectiva de todos los pacientes tratados en nuestro centro según el esquema DVD, analizando las líneas previas recibidas, su exposición previa a lenalidomida, el número de ciclos recibido y la calidad de la respuesta alcanzada.

Resultado: En nuestro centro hemos tratado hasta la fecha a 11 pacientes con DVD, 3 mujeres y 8 hombres, con una edad mediana de 67 años (44-75). La mediana de líneas de tratamientos previos fue de 2 (1-4), habiendo sido expuestos a lenalidomida 10 de estos pacientes (91%) y 6 (54,5%) sometidos a trasplante autólogo previo. De las respuestas valorables (una no valorable por haber iniciado dicho esquema recientemente y 2 por éxitos antes de reevaluación), obtuvimos 1 remisión completa (RC), 1 muy buena respuesta parcial (MBRP), 3 respuestas parciales y 3 faltas de respuesta. Un éxitus fue por infección en el paciente más mayor y la causa del otro se desconoce, aunque fue en un paciente con 3 líneas de tratamiento previas. El tiempo hasta recaída presentó una media de 10,1 meses. El paciente que alcanzó RC tan solo había recibido una línea previa y se mantiene en remisión tras 10 ciclos. El caso que alcanzó MBRP la mantuvo durante 25 ciclos. Ambos habían sido expuestos a lenalidomida previamente. En ningún caso hubo que suspender el tratamiento por toxicidad o intolerancia.

Conclusiones: Según nuestra experiencia, el esquema DVD no ha presentado problemas de intolerancia incluso en pacientes mayores de 70 años. No disponemos aún de un número de pacientes suficiente para extraer conclusiones, pero sí observamos rescates de pacientes tratados previamente con lenalidomida, por lo que podría ser un buen esquema de tratamiento en estos pacientes.

PB-018

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DEL MIELOMA MÚLTIPLE IGD

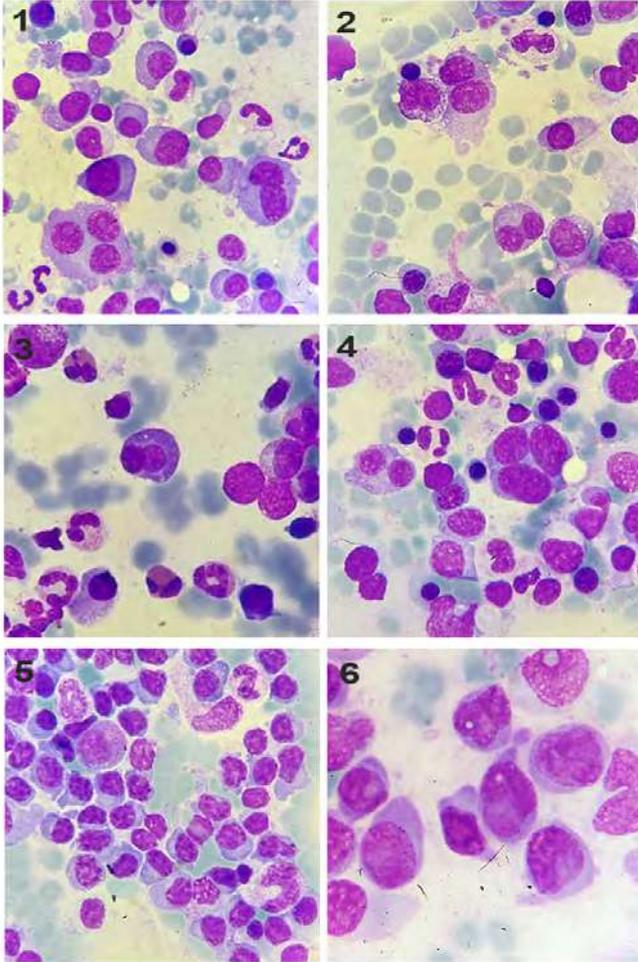
Arzuaga Mendez Javier¹, Roldán Galiacho Verónica¹, Amutio Díez Elena¹, García Ruiz Juan Carlos¹

¹Hospital Universitario Cruces

El mieloma múltiple (MM) productor de IgD es un subtipo infrecuente de MM que supone el menos del 10% de todos los MM. El componente monoclonal IgD no se estudia de rutina en muchos laboratorios y, por ese motivo, es posible confundir MM IgD con MM de cadenas ligeras. Comparamos la morfología de las células plasmáticas en extensiones de médula ósea teñidas con May-Grünwald Giemsa de 6 casos de MM IgD con 12 casos consecutivos de MM de cadenas ligeras para determinar si existen alteraciones morfológicas características del MM IgD. Cuatro de los seis mielomas múltiples IgD mostraban abundantes células plasmáticas (CP) con constricciones nucleares marcadas (Figura 1, panel 1 a 4), con una media de CP con constricciones del 33% (17% a 71%). Uno de ellos presentaba una morfología blastoide en las células plasmáticas y el último mostraba células plasmáticas de morfología normal (imagen 1, panel 5 a 6). Todos los mielomas múltiples de cadenas ligeras mostraron menos de un 10% de CP con constricciones nucleares (0% a 8%), 11 de ellos mostraron una morfología normal en la mayoría de las CP, y uno mostraba morfología blastoide. Tomando como punto de corte la presencia de un 10% de CP con constricciones nucleares, un 66% de los mielomas múltiples IgD y ninguno de los MM de cadenas ligeras mostraron esta característica (p = 0.00134). No hubo diferencias significativas en la proporción de células plasmáticas binucleadas entre los MM de cadenas ligeras y los IgD. Los mielomas múltiples IgD pueden tener una morfología característica consistente en la presencia de abundantes células plasmáticas con constricciones nucleares prominentes. La presencia de estas alteraciones morfológicas, especialmente si se

dan en más de un 10% de las células plasmáticas, pueden ser sugestivas de mieloma IgD y se sería adecuado continuar el estudio en este sentido, por ejemplo, mediante inmunofijación de componente monoclonal IgD en suero o cadenas pesadas delta en las CP por citometría de flujo.

Figura 1.



Gestión y Organización

PB-019

ELABORACIÓN E IMPLANTACIÓN DE UN PROTOCOLO PARA EL MANEJO DE LA ANEMIA PUERPERAL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Civeira Marin María¹, Benito Recio Victoria¹, López Peña Amaia¹, Rodríguez Lefler Carmen¹, Moreno Carbonell Marta¹, González Gómez Eduardo¹, Martín Consuegra Sofía¹, Hernández Mata Carlos¹, Gómez Martínez Ana¹, Ordás Miguélez Marta¹, Herrero Gutiérrez Mar¹, López Gómez Pablo¹, Andrés Orós María Pilar¹, Agustín Ferrándiz María José¹, González Ballano Isabel¹, Rodríguez Solanilla Belén¹, Montañés Gracia María Ángeles¹, Recansens Flores Valle¹

¹Hospital Universitario Miguel Servet

Objetivo: Definir los criterios diagnósticos comunes de la anemia puerperal y unificar las pautas terapéuticas a seguir en base a la severidad de ésta. Protocolizar el uso de feroterapia y hemoderivados, unificando criterios y optimizando su consumo.

Como segundo objetivo se valoró el impacto de la aprobación del protocolo en la práctica clínica habitual.

Métodos: Se diseñó un protocolo para el manejo óptimo y homogéneo de la anemia puerperal, tras una exhaustiva revisión bibliográfica y mediante la colaboración de los servicios de Obstetricia, Hematología y Farmacia del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza. Tras la aprobación por la Unidad de Calidad Asistencial se implementó en mayo 2020. Los niveles de Hemoglobina (Hb) y depósitos de hierro se determinan en todas las mujeres púerperas ingresadas en maternidad del HUMS tanto en el tercer trimestre del embarazo como a las 24-48 horas tras el parto.

Resultados: Se han definido los criterios diagnósticos de anemia puerperal y la actitud terapéutica según niveles de Hb (gr/dl) y tipo de parto (vaginal o cesárea). En el caso del parto vaginal, se comprueba la analítica del tercer trimestre y se realiza un hemograma de control si la paciente presenta una hemoglobina de tercer trimestre < 10,5 g/dl, una hemorragia en el postparto inmediato, o si se evidencia clínica sugestiva. A todas las pacientes que tienen un parto mediante cesárea se les realiza una analítica de control a las 24 horas. Siempre que se realice un hemograma durante el puerperio se deberá actuar según sus resultados independientemente del tipo de parto. Aquellas púerperas con Hb > 9gr/dl recibirán feroterapia oral durante un mínimo de 6 semanas. La feroterapia intravenosa, así como sus diferentes formulaciones y dosis, se recomienda en niveles inferiores a 9gr/dl y la transfusión de hemoderivados en cifras de Hb < 6gr/dl.

Conclusiones: El abordaje multidisciplinar de la anemia puerperal supone un beneficio en el manejo y atención de estas pacientes. El protocolo "manejo de la anemia puerperal" es reflejo del esfuerzo conjunto entre distintas especialidades por unificar criterios de abordaje y uso responsable y eficiente de distintas formulaciones de hierro y hemoderivados.

PB-020

CARACTERÍSTICAS DE LAS PRUEBAS ANALÍTICAS EXTERNALIZADAS SOLICITADAS POR NUESTRO SERVICIO. PODEMOS CAMBIAR ALGO PARA HACER UN GASTO ECONÓMICO MÁS EFICIENTE?

Cuadrado Orden Ignacio¹

¹Hospital Ernest Lluch

Introducción: Numerosos servicios de Hematología de nuestro país externalizan pruebas analíticas por carecer de la logística necesaria lo que supone un gasto económico añadido. En nuestro caso los análisis externalizados que suponen coste económico son los genéticos: cariotipo, FISH y biología molecular. El objetivo de este trabajo es analizar las características de estas muestras con el fin de saber si podemos implementar algún cambio a la hora de enviarlas para que el gasto derivado de las mismas sea más justificado.

Métodos: Estudio retrospectivo descriptivo de todas las muestras enviadas para análisis genético por nuestro Servicio durante un año, del 1 de mayo de 2020 al 30 de abril de 2021, consultando el registro de los informes recibidos y las historias clínicas de los pacientes. Se han reco-

gido las pruebas analíticas solicitadas, la patología con la que se relacionaban, la indicación para realizar su análisis según la presencia de criterios diagnósticos en sangre periférica según la OMS de la enfermedad a descartar o la recomendación presente en guías clínicas aceptadas, y la solicitud tras haber descartado otras mutaciones excluyentes de mayor frecuencia de aparición.

Resultados: Se enviaron un total de 62 muestras de las que la gran mayoría (77%) correspondían a análisis diagnósticos o evolutivos de SMPc. Otras patologías que contribuyeron a ese número fueron la GMSI/Mieloma Múltiple (10%), el SMD (6%) y la patología linfocítica B (5%) y T (2%). Los análisis más solicitados fueron la PCR cuantitativa de BCR/ABL1 y la PCR de la mutación V617F en el gen JAK2, que supusieron el 33% y 21% respectivamente de los estudios, los cuales estaban indicados en un elevado porcentaje, 88% y 94%. Los análisis que se solicitaron con un menor índice de indicación fueron la detección de la mutación CALR (40%), MPL (40%) y del reordenamiento BCR/ABL1 (62%). En cuanto al análisis de mutaciones para descartar la presencia de SMPc Filadelfia negativo sólo el 50% de los análisis de JAK2 exón 12 y el 60% de CALR se hicieron después de descartar otras mutaciones excluyentes más frecuentes, algo que no se hizo en ningún caso en el análisis de MPL. La positividad hallada en los estudios de detección de mutaciones fue del 19% en la mutación JAK2 V617F y del 0% en las mutaciones de BCR/ABL1, JAK2 exón 12, CALR y MPL.

Conclusiones: La mayoría de muestras externalizadas que suponen un gasto económico añadido para nuestro Servicio son las relacionadas con los SMPc. Algunos aspectos a considerar para adecuar mejor este gasto asociado a las mismas son: 1- Confirmar que se cumplen los criterios analíticos diagnósticos establecidos antes de enviar muestras en los casos a determinar la presencia del reordenamiento BCR/ABL1 y de las mutaciones CALR y MPL ya que hasta ahora en muchos casos analizados no presentaban indicación. 2- La frecuencia de positividad de mutaciones de SMPc Filadelfia negativos es baja por lo que debemos de seleccionar mejor los casos en los que indicar su análisis. 3- Solicitar estos últimos estudios tras haber analizado previamente las mutaciones más probables según su frecuencia de presentación, algo que hasta ahora hemos hecho con poca frecuencia.

Banco de Sangre y Prácticas Transfusionales

PB-021

IDENTIFICACIÓN DE ANTI-G EN EMBARAZADA - SOBRE UN CASO CLÍNICO

Marques Joana¹, Miranda Margarida¹, Campos Rui¹, Araújo Luís¹, Brás Joana¹, Miguel Maria João¹, Delgado Beatriz¹, Costa Paula¹, Oliveira Teresa¹, Ferreira José¹, Rebelo Luís¹, Duran António¹

¹Instituto Português do Sangue e da Transplantação do Porto

Introducción: El antígeno "Rhesus G" (Rh) fue descrito por primera vez por Allen y Tippett en 1958 y se ha informado que el anti-G es una posible causa de enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido (EHFRN), independientemente o en asociación con anti-D, anti-C o ambos. El antígeno G está presente en todos los glóbulos rojos C+ y también en la mayoría de los glóbulos rojos D+. Debido a esta co-distribución de G con el antígeno C o D, imita un patrón de reactividad de anti-C + anti-D en la Prueba de Antiglobulina Indirecta (PAI). La diferenciación de anti-D, anti-C y anti-G es fundamental, especialmente en mujeres embarazadas. Presentamos un caso raro de anti-G con anti-D en una mujer embarazada con énfasis en el enfoque para identificar anti-D + C + G y sus implicaciones.

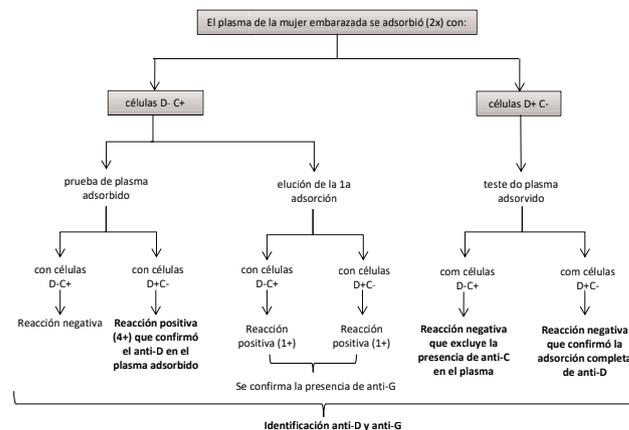


Figura 1.

Resultados: Mujer de 31 años, G2P1, con 11 semanas de gestación, enviada por obstetricia por prueba de anticuerpos irregular positiva. La gestante resultó ARh negativa, por lo que se sospechó isoimmunización Rh. Sin embargo, la paciente tenía antecedentes de recibir profilaxis anti-D durante el embarazo del primer embarazo y después del parto. El embarazo anterior dio lugar a un parto normal a término de un niño sano, sin antecedentes de anemia o ictericia neonatal. No hubo antecedentes personales relevantes ni antecedentes obstétricos de muerte fetal, aborto o interrupción médica del embarazo. No había antecedentes de transfusión sanguínea. La paciente no ha recibido anti-D en este embarazo hasta el momento. La investigación e identificación de anticuerpos irregulares se llevó a cabo en la muestra de la mujer embarazada en estudio (ID-Diacell I-II-III e ID-DiaPanel, BioRad, Diamed GmbH). Las reacciones fueron sugestivas de anticuerpos anti-C + anti-D. Por lo tanto, la identificación de anticuerpos irregulares puede corresponder a una de cinco combinaciones posibles: anti-D + C, anti-D + G, anti-D + C + G, anti-C + G y anti-G. Por lo tanto, el plasma del paciente se analizó adicionalmente mediante adsorción diferencial con polietilenglicol (PEG) y elución (Gamma ELU-KIT Immucor®), utilizando eritrocitos r'r (O negativo, C positivo) y R2R2 (O positivo, C negativo), según esquema 1.

Conclusiones: Las embarazadas aloimmunizadas con un patrón de reactividad de anti-C + anti-D deben ser investigadas para anti-G subyacente, ya que en combinación o independientemente de estos, puede causar EHFRN, aunque tiende a ser más ligero que la forma causada por anti-D. Dado que el antígeno G está presente en todos los eritrocitos que son C+ y también en la mayoría de D+, la diferenciación de las es-

pecificidades anti-D, C y G en embarazos aloimmunizados es fundamental para el pronóstico clínico, así como para decidir si la profilaxis con Inmunoglobulina Anti -D (Rh) debe administrarse o no. La identificación de la presencia de anti-D puede prevenir la administración innecesaria de inmunoprofilaxis Rh. Si el anticuerpo no es anti-D y es realmente anti-G, está indicada la profilaxis con Inmunoglobulina Anti-D (Rh) para proteger a la madre de la formación de anti-D.

PB-022

ISOINMUNIZACIÓN MATERNO-FETAL

Sánchez Romero Irene¹, Calama Ruíz-Mateos Virgilio Pablo¹, Navajas Laguna Clara¹, Domínguez Muñoz María Ángeles¹, Ruiz Calderón Antonio¹, Couto Caro Carmen¹

¹Hospital de Valme

Introducción: La isoinmunización materno-fetal es el mecanismo por el cual la madre genera anticuerpos (Ac), habitualmente IgG, contra antígenos (Ag) eritrocitarios que pueden atravesar la membrana placentaria y provocar en el recién nacido (RN) hemólisis, anemia, hydrops e incluso la muerte. Las causas más frecuentes son los embarazos ó transfusiones previas. En base a la literatura hasta un 90% de los casos se deben al Ag Rh(D) aunque otros del sistema Rh pueden ser causantes de este problema (generalmente Ag c) u otros de diferentes sistemas del grupo sanguíneo (Kell, E, Fya, Jka).

Objetivos: Describir Ac más frecuentemente implicados en la isoinmunización materno-fetal en nuestro centro e implicaciones clínicas de los mismos.

Material y métodos: Estudio unicéntrico retrospectivo de 69 gestantes con escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) positivo durante la gestación entre los años 2018 y 2021. Descripción de los Ac más frecuentes y su implicación en la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN).

Tabla 1.

Ac	Anti-M	Anti-D	Anti-K	Anti-E	Anti-Cw	Anti-IH	Anti-P1	Anti-c	Pan-agl.	Anti-Jka	Crio-agl.	Anti-Lea	Anti-C	Anti-Fya	Anti-C + Anti-G
Nº	25	6	6	6	4	4	4	3	2	1	1	1	1	1	1

Resultados: En todas las gestantes se realizó cribado de EAI según recomendaciones actuales. Del total, un 9% (n=6) se habían transfundido concentrados de hematíes previamente. El Ac más frecuentemente detectado fue el anti-M (n=25), con menor frecuencia se detectó (n=6) anti-D, anti-K y anti-E, 4 casos fueron anti-Cw, anti-IH y anti-P1, 3 casos de anti-c, en 2 gestantes se detectó una panaglutinina, 1 caso de anti-Fya, anti-Lea, anti-C, anti-Jka y crioaglutinina y en una gestante un anti-C + anti-G, en contraposición con la mayor parte de estudios donde los Ac habitualmente implicados son los del sistema Rh y Kell. Ver tabla 1. Sólo dos RN precisaron fototerapia (1 caso de madre anti-c y otro de madre anti-E) por hiperbilirrubinemia e ictericia. En la mayor parte de los casos y en aquellos Ac que pudieran tener repercusión clínica en el RN se realizó estudio de EAI en el padre. Además también se tituló el Ac en la madre, considerando “título crítico” 1/128 pues muy raramente habrá repercusión en el RN por debajo de este título, 4 gestantes presentaban un título 1/128 y 2 mayor a 1/128. La titulación de las madres de los RN que tuvieron repercusiones clínicas fueron anti-C 1/16 y anti-E 1/8.

Conclusiones: En base a nuestra experiencia se observa como en la mayor parte de los casos no existe repercusión en el RN aunque en ocasiones si existen éstas pueden ser fatales por eso es necesario realizar tipaje, EAI y titulación de Ac si procede en toda gestante. Así mismo la incidencia de la EHRN ha descendido en los últimos años gracias en gran medida a la administración de la gammaglobulina anti-D en aquellas gestantes Rh(D)- pues éste Ag es el que clásicamente se asocia a la gran mayoría de casos de EHRN. Así mismo el uso de concentrados de hematíes Kell- en mujeres en edad fértil también contribuye a disminuir la incidencia de este problema. Es por ello que es necesario realizar estudio completo a toda gestante y en caso de isoinmunización establecer una vigilancia estrecha.

PB-023

BÚSQUEDA E IDENTIFICACIÓN DEL ANTICUERPO CONTRA ANTÍGENO DE ALTA FRECUENCIA ANTI DIEGO-B

González García Irene¹, Miguel Llorente Dunia¹, Arbeteta Juanis Jaime¹, Blas López Beatriz Victoria², Morales Sanz María Dolores³

¹Hospital Universitario de Guadalajara; ²Clínica La Antigua; ³Hospital Universitario de Guadalajara

Introducción: Los anticuerpos contra antígenos de alta frecuencia son aquellos que van dirigidos contra antígenos presentes en los hematíes del 99.98% de la población o más. El escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) es la prueba realizada en el banco de sangre para su detección. En la identificación de estos AI se objetiva una panaglutinación con el autocontrol negativo. La presencia de estos anticuerpos contra antígenos de alta frecuencia origina varios problemas: por un lado, la difícil identificación del anticuerpo. Una vez identificado, hay que tener en cuenta si es clínicamente significativo o no, es decir, si produce reacciones postransfusionales o enfermedad hemolítica del recién nacido. Si es significativo, la difícil selección de los hematíes para transfundir supone otro problema. Antes de una intervención quirúrgica potencialmente sangrante, se realizan las pruebas pretransfusionales (grupo sanguíneo y EAI) para tener bolsas de concentrados de hematíes compatibles reservadas en caso de que fueran necesarias durante la intervención.

Métodos: Mujer de 50 años de origen ecuatoriano que presenta un escrutinio de anticuerpos irregulares positivo en las pruebas pretransfusionales que se le realizan antes de una colecistectomía programada. Antecedentes de interés: 3 embarazos y no refiere transfusiones previas. Se montan los paneles de 11 células con y sin enzimas de Ortho y se ve un posible anti-E y una posible crioaglutinina. Con el panel de 11 células de Griffols se observan positividad inespecífica, posible anti-E y otras positividad que no se pueden resolver. El autocontrol es negativo en ambos casos. En el banco de sangre se realizan la investigación y titulación de las crioaglutininas siendo estas negativas, por lo que se excluye la presencia de estas en la sangre de la paciente. El test de coombs directo poliespecífico y monoespecífico son negativos. Se obtienen muestras para ANS y ANCAS, ya que se han descrito interferencias con estos anticuerpos en los paneles de hematíes comerciales. Se manda la muestra a un centro de referencia para poder realizar técnicas avanzadas y poder esclarecer las positividad inespecíficas de los paneles celulares de Ortho y Griffols.

Resultados: En la identificación de los anticuerpos irregulares, se reporta una panaglutinina activa en fase enzimática y de antiglobulina con auto negativo sugiriendo la presencia de un anticuerpo contra un antígeno de alta frecuencia más un anti-E. Realizan el fenotipo eritrocitario extendido y una prueba cruzada eritrocitaria que resulta negativa frente a dos células de fenotipo Di(b-). Se concluye que el fenotipo de la paciente es Di(a+b-) y que presenta un anticuerpo anti-Diego (b) a título 1 más anti-E. El tratamiento de la muestra con 2-mercaptoetanol confirma que el anticuerpo anti-Dib presente en el suero es de naturaleza IgG. El resultado de los ANS y ANCAS fue negativo.

Conclusiones: El anticuerpo anti-Dib es un anticuerpo contra un antígeno de alta frecuencia clínicamente significativo presente en más del 99.9% de la población mundial. Anti Dib está relacionado con la enfermedad hemolítica del recién nacido y con reacciones postransfusionales inmediatas y retardadas. Solo se pueden transfundir hematíes Dib- y con prueba cruzada en medio de antiglobulina -.

Conflictos de interés: Los autores declaran que no existe conflictos de intereses.

PB-024

SOBRECARGA FÉRRICA POSTRANSFUSIONAL. UN DENOMINADOR COMÚN EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS, INFRADIAGNOSTICADO O INFRATRADO?. EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL DE NIVEL 2

Navajas Laguna Clara¹, Calama Ruiz-Mateos Virgilio¹, Sánchez Romero Irene¹, Domínguez Muñoz M Ángeles¹, Ruiz Antonio¹, Couto Caro Carmen¹

¹H. Universitario Virgen de Valme

Introducción: Los pacientes con requerimientos transfusionales altos (> 4 concentrados de hematíes CH/mes), principalmente pacientes hematológicos u oncológicos, tienen riesgo de desarrollar sobrecarga

férrica posttransfusional. El resultado es una acumulación férrica progresiva que lentamente conduce a la disfunción tisular en órganos dianas. Existen diversos métodos como la alerta CH20 proporcionada por programas informáticos de gestión específicos que pueden informar precozmente al facultativo responsable del paciente cuando se sobrepasan las 20 unidades de CH transfundidos para iniciar tratamiento y evitar consecuencias futuras mayores.

Objetivos: Describir casos de sobrecarga férrica en nuestro centro en pacientes politransfundidos así como el seguimiento e inclusión en terapia quelante.

Material y métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico y observacional de 54 pacientes entre los años 2019 y 2020 que presentaron ferritina > 1000 ng/ml en 2 determinaciones separadas al menos 3 meses y que fueron politransfundidos. Los datos se obtuvieron de la alerta programada CH20 en el software de gestión e-delphyn® así como de las historias clínicas.

Resultados: Del total de pacientes el 58% eran varones. La media de edad de los pacientes fue de 81 años. La media de concentrados de hematíes transfundidos fue de 49. La mayoría de los pacientes tenían un diagnóstico hematológico, siendo minoritario el diagnóstico de otras enfermedades. Aproximadamente un 30% presentaban síndrome mielodisplásico (SMD). Tan sólo en un 5% fue estudiado y confirmada la toxicidad de la sobrecarga férrica a nivel hepático o cardiológico. Se confirmó que recibían tratamiento quelante un 52%.

Conclusiones: Debido a que los pacientes oncohematológicos reciben transfusiones periódicas y tienen expectativas de vida prolongada si su valor de ferritina sérica medidas en 2 determinaciones separadas al menos 3 meses se encuentra elevado (>1000 ng/ml) y las condiciones clínicas lo permiten deben incluirse en programas de quelación del hierro. El empleo de medidas en la práctica clínica real como la alerta CH20 permite tanto detectar a la población de pacientes que precisan inicio de quelación como aquellos que aunque no tengan criterios de inicio de quelación están próximo a ello, siendo por tanto importante poner en conocimiento del facultativo responsable del paciente esta información para que tome medidas terapéuticas en un corto plazo de tiempo o visitas de seguimiento más continuadas. Consideramos importante definir adecuadamente qué pacientes deben recibir quelantes analizando los criterios de inclusión y de exclusión así como plantear el inicio de la misma teniendo en cuenta el perfil farmacológico y la vía de administración.

panel. La negatividad del TCD y la homogeneidad de la reacción con todas los hematíes nos hizo pensar en un aloanticuerpo frente a un antígeno de alta incidencia. Se realizó fenotipo eritrocitario extendido incluyendo antígenos de alta y baja frecuencia. El resultado fue: D+, C-, c+, E+, e-, K-, kt+, Fya+, Fyb+, Jka+, Jkb+, M-, N+, S+, s+, P1+, Lea-, Leb+, Lua+, Lub-, Kpa-, Kpb+, Jsa-, Jsbt+.

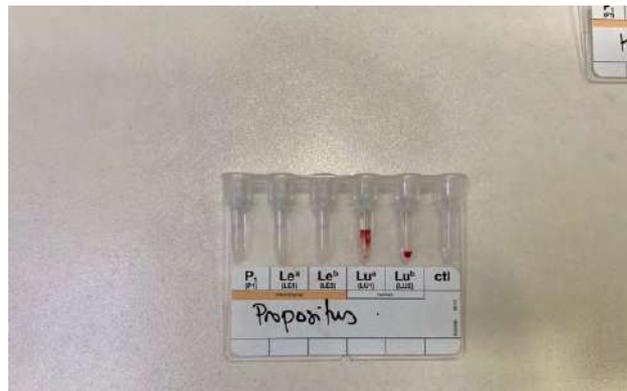


Figura 1.

PB-025

PRESENCIA DE ANTÍGENO DE BAJA FRECUENCIA DE MANERA HOMOCIGOTA EN MUJER CARENTE DEL ANTÍGENO ANTITÉTICO DE ALTA FRECUENCIA

Kumar Seri A¹, Olivencia Plaza V¹, Dominguez Acosta L¹, Correa Alonso Ma¹

¹Hospital De Jerez

Introducción: La realización de un escrutinio para detectar anticuerpos irregulares (EAI), es obligatoria en los estudios pretransfusionales y en todas las gestantes, al menos en el primer trimestre. Cuando el escrutinio es positivo es necesario identificar la especificidad del anticuerpo. A veces ocurre que la positividad se produce con todos los hematíes empleados en el EAI y también con todos los del panel. Hablamos entonces de una panaglutinación. En esta circunstancia es fundamental realizar la prueba del autocontrol y un test de Coombs directo (TCD). Si son positivos podrían ser la causa de la panaglutinación, pero si son negativos hay que pensar en otras posibilidades que justifiquen la panreactividad. En estos casos es importante fijarse en la fuerza de las reacciones con los diferentes hematíes del panel. Si es heterogénea podría tratarse de una suma de anticuerpos y si es homogénea hay que descartar un aloanticuerpo frente a un antígeno de alta incidencia, ausente en el receptor y frente al que haya formado un anticuerpo por transfusión o gestación previas.

Objetivo: Presentamos un caso en el que ante una panaglutinación en el estudio de una gestante, se detecta la presencia de un anticuerpo frente a un antígeno de alta incidencia.

Caso clínico: Mujer de 37 años de edad, embarazada de 20 semanas en el momento del estudio. Es la tercera gestación (G3 A1 H1). Los estudios realizados incluyen grupo ABO/Rh (0 positivo) y EAI que resulta positivo. El autocontrol y el TCD son negativos. Al realizar el panel de identificación aparece una panaglutinina (++) con los 11 hematíes del

Figura 2.

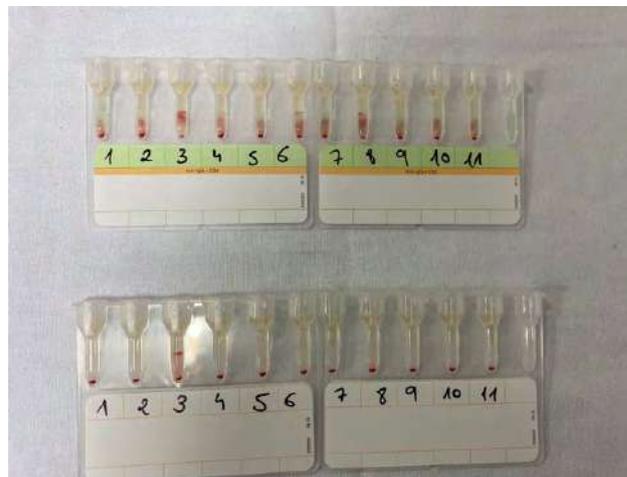


Figura 3.

La ausencia del antígeno de alta frecuencia Lub, nos hace sospechar la presencia de un anti lutheran b que explicaría la panaglutinación ob-

servada. Se procedió a estudio familiar para conocer fenotipo materno y paterno para este sistema de grupo eritrocitario y también estudio de los hermanos para ver si alguno más carecía del Ag Lub. Se realiza fenotipo Lutheran a, b a la madre, hermano y tios paternos (padre fallecido), resultando que la madre, el único hermano y un tío paterno son Lua+, Lub+. El origen de esta familia es un poblado de 1000 habitantes de nueva creación en los años 50 y cuya población en un 80% procede de un mismo municipio. La endogamia habría favorecido que la presencia del antígeno Lutheran a, en algún miembro de la comunidad se hubiera perpetuado.

Conclusiones: Revisando la literatura, este anticuerpo no suele producir Enfermedad hemolítica del feto y recién nacido (EHFRN) ni reacción transfusional. No obstante, haremos seguimiento conjunto con obstetricia del embarazo.

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

PB-026

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE CON AUTO-ANTICUERPO DE ESPECIFICIDAD ANTI-JKA

Prieto del Prado Miguel Ángel¹, Domínguez Acosta Lourdes¹, Correa Alonso María Ángeles¹

¹H. Universitario Jerez de la Frontera

Introducción: En las Anemias hemolítica autoinmunes (AHAI) por anticuerpos calientes, el auto-anticuerpo se suele comportar como una panaglutinina y la especificidad, si existe, suele ser frente a antígenos del sistema Rh, y más en concreto frente al antígeno e. Puede ser también antiglicoforina A, antibanda 3, y además se han descrito frente a los antígenos del sistema Kidd, aunque esta especificidad no es frecuente.

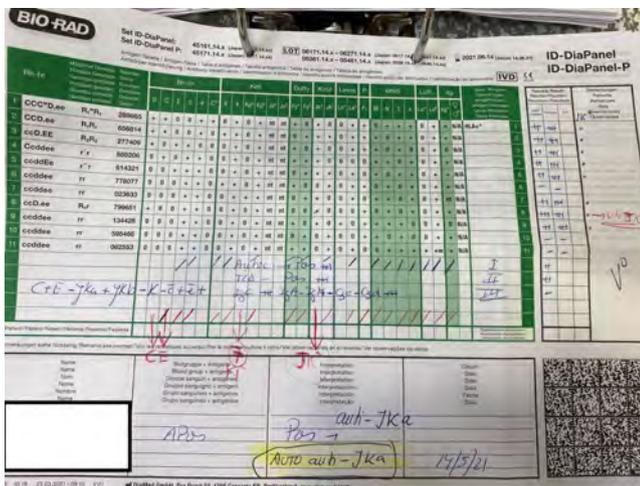


Figura 1.

Método: Presentamos el caso de una paciente con datos de hemólisis compensada en la que tanto el estudio del plasma como del eluido mostraban especificidad anti-Jka (auto-antiJka). Mujer de 44 años, con un anticoagulante lúpico positivo y antecedente de múltiples fecundaciones *in vitro* fallidas. No antecedentes transfusionales.

Resultados: Al realizar el estudio inmunohematológico, se objetivó un grupo A+, escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) positivo y autocontrol positivo. Se realizó Test de Coombs directo (TCD) que fue positivo a IgG (+++) y C3d (+++). Al realizar la identificación de anticuerpos irregulares, se detectó un anticuerpo de especificidad anti-Jka. Se realizó elución ácida (Elukit). El eluido mostró también especificidad anti-Jka. El fenotipo eritrocitario extendido fue C+, c+, E-, e+, Jka+, Jkb, y K-. Ante la positividad del antígeno, el anticuerpo y un TCD+, se concluyó que se trataba de un auto-anticuerpo.

Conclusiones: En las AHAI, lo más importante, sobre todo cuando el auto-anticuerpo se comporta como una panaglutinina, es ver si hay algún alo-anticuerpo subyacente. También es importante conocer la especificidad del auto-anticuerpo, si es que existe, pues en caso de que el

paciente presente el antígeno antitético, se podrían seleccionar unidades carentes del antígeno correspondiente al auto-anticuerpo para la transfusión, mientras que, si carece del mismo, prevalece el empleo de hematies compatibles para evitar la formación del alo-anticuerpo. En este caso, si precisara transfusión se haría con hematies carentes del antígeno Jkb para evitar la aloinmunización.

Biología Hematológica: Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular

PB-027

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS CON MUTACIONES EN LÍNEA GERMINAL. DESCRIPCIÓN DE 3 CASOS EN NUESTRO CENTRO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Morales Curbelo A¹, Cabezas de la Cruz MA¹, Lemes Castellano MA¹, Segura Diaz A¹, Fiallo Suarez DV¹, Bilbao Sieyro C¹, Florido Ortega Y¹, Robaina Sanchez EL¹, Deniz Marrero MI¹, De la Nuez Melian H¹, Fernandez-Caldas Gonzalez P¹, Lopez Rodriguez JF¹, Borrero Borrego A¹, Navarrete Bullon L¹, Arenas Rodriguez P¹, Veiga Vaz A¹, Gomez Casarez MT¹
¹HUGCDN

Introducción: Actualmente se ha identificado que aproximadamente un 10% de las patologías hematológicas pueden tener predisposición hereditaria. Esto conlleva una implicación para el diagnóstico y el tratamiento que deben ser tomadas en cuenta en todos los rangos de edad. El conocimiento de ser portador de tales anomalías es altamente estresante para los pacientes y familiares, debiendo ser el consejo genético el responsable de la comunicación de la anomalía así como a quien/es realizar los subsiguientes estudios.

Objetivo: Describir la experiencia y dificultad en el diagnóstico, tratamiento, consejo genético y seguimiento de la patología germinal en el paciente y familiares.

Material y métodos: Se recogieron los datos clínicos, familiares y resultados de estudios de biología molecular y citogenética realizados en nuestro centro, de 3 pacientes en los que se identificaron SMDs con mutaciones en línea germinal.

Descripción:

- Paciente 1: Varón de 55 años con SMD EB-II, riesgo intermedio de IPSS-R y mutaciones de *GATA2* (T358I, VAF 49.3%) en línea germinal y *ETV6* (W380G, VAF 23.8%). Estudio de posibles donantes relacionados. Interconsulta a Consejo genético (CG) para el paciente y familiares. Actualmente trasplante Haploidéntico.
- Paciente 2: Mujer de 66 años con SMD de muy alto riesgo por IPSS-R, pendiente de trasplante y mutación de *TERT* (R962H, VAF 50%) en línea germinal. Hermano con LMA fallecido. Mutación no identificada en su hijo, sano y posible donante para TPH Haploidéntico de su madre. Pendiente de estudio de la hija.
- Paciente 3: Mujer de 41 años y SMD-DU, trombocitopenia como única alteración, con mutación en *DNMT3A* (S129L, VAF 50.6%) y *TET2* (E452A, VAF 48%) ambas en línea germinal, y 2 hermanos afectados de LMA de los que no disponemos de más datos. Actualmente sin tratamiento.

Conclusiones: La identificación y el manejo de individuos con predisposición genética supone un gran reto actualmente para los hematólogos. Es importante tener en cuenta distintos aspectos como la historia personal, familiar, molecular y citogenética a la hora de sospechar predisposición genética. Es altamente recomendable la implementación de técnicas de diagnóstico certeras, disponer de comités de consejo genético para el manejo de resultados y elección de donantes, además del screening de familiares y programas de seguimiento en pacientes con predisposición a estas patologías. Además, es importante indagar en la presencia de mutaciones germinales no consideradas por la OMS, que estando presentes en familiares y pacientes con neoplasias hematológicas, pudieran estar implicadas en la predisposición a este tipo de patologías como algunos de los casos aquí registrados.

PB-028

CROMOSOMA FILODELFA VARIANTE T(X;9;22)(Q22?;Q34;Q11.2): RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Anguita Mandly Eduardo¹, Iglesias del Barrio Ana², Cotarelo Pérez Carmen², Oancea Ionescu Raluca²

¹Servicio Hematología y Hemoterapia, IML, IdISSC. Hospital Clínico San Carlos. Medicina, UCM; ²Servicio Análisis Clínicos, IML, IdISSC. Hospital Clínico San Carlos

Introducción: La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) se caracteriza por la presencia de la translocación t(9;22)(q34;q11.2), dando lugar al

cromosoma Filadelfia. En el 5-10% de los casos se produce una translocación variante que incluye además uno o más cromosomas. Son muchos los casos publicados con translocación variante, pero muy pocos los que incluyen el cromosoma X y los datos disponibles sobre sus características y respuesta al tratamiento son limitados. Presentamos un caso más de LMC con translocación variante que incluye el cromosoma X, su respuesta al tratamiento y una revisión de la literatura de los casos publicados previamente.

Caso clínico: Mujer de 51 años que consulta por hematomas.

Métodos: Se realizó hemograma y frotis de sangre periférica. Se realizaron estudios de cariotipo, hibridación *in situ* fluorescente y array-CGH 60k postnatal (NIMGenetics) a partir de muestra de médula ósea, así como RT-PCR de *BCR-ABL* cualitativa y cuantitativa (RT-qPCR). Se revisó la literatura en PubMed database: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> incluyendo todos los casos que encontramos de LMC con translocación variante del cromosoma Filadelfia que incluyeran el cromosoma X, en artículos de lengua inglesa, y que no se encontraran en fase acelerada (FA), crisis blástica (CB) o leucemia aguda.

Resultados: La paciente fue diagnosticada de LMC con una translocación variante del cromosoma Filadelfia, en fase crónica (FC) con 90.3 x 10⁹/L leucocitos. En el frotis de sangre periférica: 49% neutrófilos, 17% metamielocitos, 13% mielocitos, 1% promielocitos, 9% linfocitos, 5% eosinófilos, 6% basófilos. El aspirado de médula ósea mostró: serie mieloides muy aumentada sin *hiatus* madurativo, relación mielo-eritroide muy aumentada, aumento de basófilos, eosinófilos e histiocitos azul marino. Megacariocitos aumentados, algunos de ellos pequeños e hipolobulados. La ecografía abdominal mostró esplenomegalia de 13.3 cm. El cariotipo en médula ósea fue: 46,X,t(X;9;22)(q22?,q34;q11.2) (Figura 1A); la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) mostró un patrón de hibridación atípico del reordenamiento *BCR/ABL1* en más del 90% de las células (Figura 1B-C); el array-CGH 60k no detectó deleciones y la RT-PCR mostró la expresión de *BCR-ABL1* e13a2. El grupo de riesgo fue bajo según los índices pronósticos de Sokal y EUTOS, e intermedio según el de Hasford. Fue tratada con nilotinib 300 mg/12h. Obtuvo una respuesta hematológica completa después de 2 semanas de tratamiento y una respuesta citogenética completa después de 3 meses. Fue monitorizada por RT-qPCR y alcanzó una respuesta molecular óptima: *BCR-ABL1* ≤10% después de 3 meses de tratamiento (1.12%) y respuesta molecular mayor después de 12 meses (0.02%). Alcanzó respuesta molecular profunda después de 32 meses y se ha mantenido después de 9 años de seguimiento. En nuestra revisión de la literatura encontramos 16 casos con translocación variante del cromosoma Filadelfia que incluyen el cromosoma X.

Conclusiones: Hemos presentado un nuevo caso de translocación variante del cromosoma Filadelfia que incluye el cromosoma X. Tuvo una buena respuesta a ITK de segunda generación. Nuestra revisión de la literatura reveló que se trata de una translocación variante muy poco frecuente, solo encontramos 16 casos. Y los datos disponibles sobre estos casos no son suficientes para sacar conclusiones definitivas sobre su pronóstico y respuesta al tratamiento. Son necesarios más estudios para poder caracterizar mejor su comportamiento clínico, genético y sensibilidad a imatinib e ITK de segunda generación.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

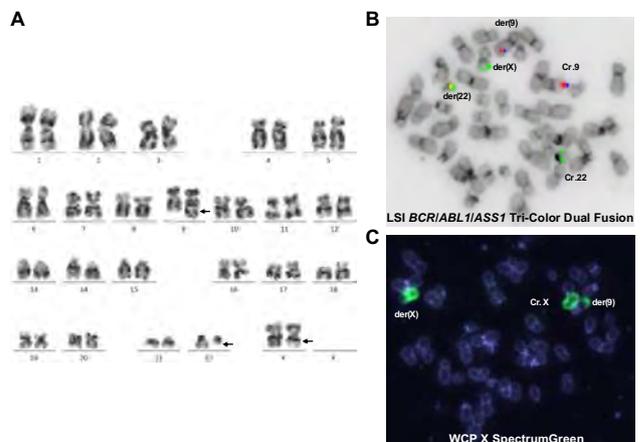


Figura 1.

PB-029

TRANSLOCACIÓN COMPLEJA EN LMA-M5 MULTIRREFRACTARIA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Fernández Guijarro Manuela¹, Perez Segura Gloria María², Cedena Romero M Teresa², Carreño Gómez Tarragona Gonzalo², De Pablo Romero Paloma¹, Fernández Navas Miguel¹, Padilla Barrio Isabel¹, Miras Calvo Fátima², Gil Manso Rodrigo², Gómez Rodríguez M José², Martínez López Joaquín², Martín Ramos M Luisa¹

¹S. Genética. H.U. 12 de Octubre; ²S. Hematología. H.U. 12 de Octubre

Introducción: Presentamos el caso de una paciente de 44 años con diagnóstico de LMA. Al debut presentó astenia, fiebre, pancitopenia de 300 N, 7.8 de Hb y 44000 plaquetas y coagulopatía severa. El aspirado medular, mostró 80% de blastos por citomorfología, 53% de blastos mieloides con diferenciación monocítica por CMF y citogenética normal. La paciente es clasificada como leucemia mieloide aguda de diferenciación monocítica de riesgo intermedio según ELN 2017. Se incluye en EC QUIWI tras constatar ausencia de FLT3-ITD mutado, tras progresión de la enfermedad recibe azacitidina y posteriormente FLAG-IDA como tratamiento de rescate. La paciente fallece a los 10 meses por fracaso multiorgánico en el contexto de progresión de enfermedad.

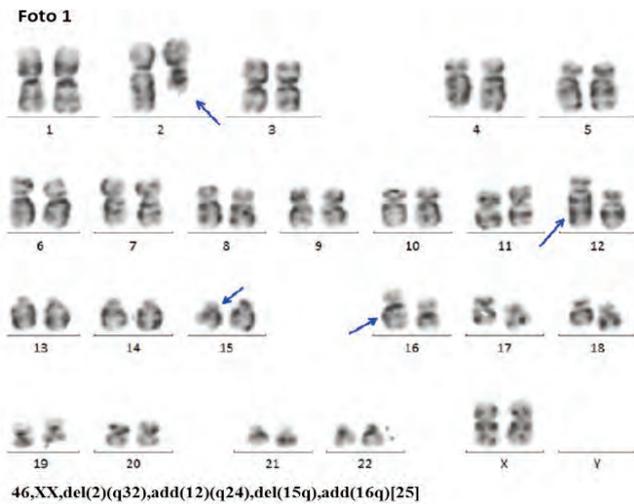


Figura 1.

Foto 2

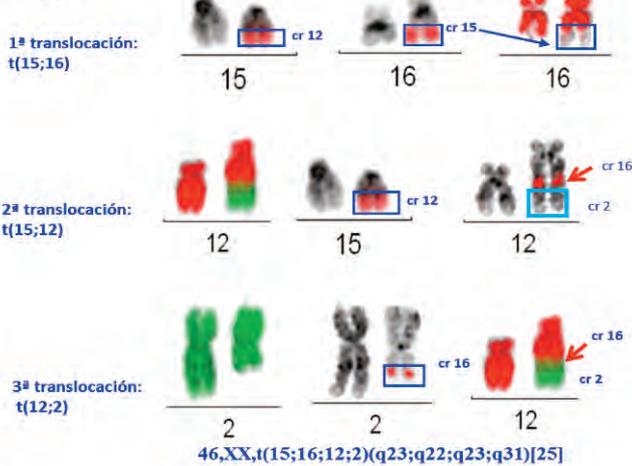


Figura 1.

Material y Métodos: Se realizan estudios citogenéticos al diagnóstico, en progresión y tras reinducción, con métodos estandarizados. Se analizan entre 20 y 25 metafases en cada una de las muestras. Para los

estudios de FISH se utilizaron las sondas de ADN Break apart, dual color (MetaSystems): 11q23(KMT2A), inv(16)(CBFB), PML-RARA, TP53/MPO y WCP de cromosomas 2, 12 y 16.

Resultados: Al diagnóstico la citogenética fue normal: 46,XX[22], sin alteraciones del gen KMT2A. Se inicia tratamiento según EC Quiwi correspondiéndole la rama (3+7+quizartinib), consiguiendo RC morfológica y EMR negativa durante 6 meses.

En la reevaluación tras 4º ciclo de consolidación se confirma progresión de LMA con 48% y 57% de blastos igual al diagnóstico. El estudio citogenético detecta en 25 metafases la presencia un cariotipo complejo (Figura 1), que tras técnica FISH es definido como una translocación compleja en la que están implicados 4 cromosomas (Figura 2): 46,XX,t(15;16;12;2)(q23;q23;q23;q31)[25], sin implicación de los genes PML(15q22), CBFB(16q22) y sin delección de TP53. Alteraciones genéticas que se mantienen tras la reinducción con FLAG-IDA.

Conclusiones: Evaluamos cual pudo ser el origen de esta translocación compleja a lo largo de la progresión de la enfermedad.

Pensamos en dos posibles hipótesis que justifiquen esta translocación:

1. Evolución clonal, originada por 3 eventos diferentes en la que en primer lugar se produce la t(15;16) con puntos de rotura (q23;q23), posteriormente se produce la t(15;12) puntos de rotura (q23;q23) y por último la t(2,12) puntos de rotura (q31;q23). En los puntos de rotura implicados en las tres translocaciones no hay descritos genes relacionados en la patogénesis de este tipo de leucemia.
2. Cromotripsis, el origen de la translocación se produce por la rotura y posterior reordenamiento de forma simultánea y aleatoria de los 4 cromosomas implicados, en un único evento.

En ambos casos es muy probable que estas roturas y reordenamientos genómicos conlleven asociados la pérdida o ganancia de segmentos cromosómicos que incluyen genes haploinsuficientes y/o intolerantes a la pérdida de función por delección. Hecho que justificaría la rápida evolución clonal observada en la paciente y la refractariedad a los diferentes tratamientos recibidos.

PB-030

AMPLIFICACIÓN DEL GEN KMT2A EN UN PACIENTE CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Felipe Agirre Maialen¹, Carbonell Soley Désirée¹, Solsona Moix Eulàlia¹, Cusidó Pérez Lúcia¹, Alaoui Naima¹, Verge Monclús Alba¹, Sola Torres María José¹, Espinagosa Porta Sandra¹, Redondo Vaquero Noelia¹, Borràs Martínez Clàudia¹, Blasco Riera Vicky¹, Preciado González Cristina¹, Martos Rangel Juana¹, Leal Pérez Silvia¹, Casablanas Hijano Olga¹, Rodríguez Salmerón Esther¹, Pujol Escobar Núria¹

¹CERBA INTERNACIONAL SAE

Introducción: La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es la leucemia aguda más común en adultos y su patogénesis involucra la proliferación y diferenciación anómala de una población clonal de células madre mieloides. Las anomalías genéticas implicadas en el desarrollo de la LMA incluyen mutaciones, translocaciones cromosómicas como t(8;21), inv(16) o t(16;16), t(15;17), inv(3) o t(3;3), y reorganizaciones de la región 11q23 involucrando el gen KMT2A. La amplificación del gen KMT2A se ha descrito en pacientes con LMA, con Síndromes Mielodisplásicos (SMD), y también como secundaria al tratamiento en Leucemias Linfoblásticas tipo B (LLA-B). Puede observarse intracromosómicamente en cromosomas derivados, en anillo, en regiones HSR (Homogeneously Staining Regions) o extracromosómicamente en los dobles minutos (dmin). En este estudio presentamos el caso clínico de una paciente de 54 años con pancitopenia y con sospecha de LMA.

Métodos:

Cariotipo y FISH (*Fluorescence in situ hybridization*)

Dos muestras para estudio cromosómico con tinción de bandas G, se obtuvieron de un cultivo no estimulado de aspirado de medula ósea (24 horas) según técnicas standard. Se analizan 14 metafases de la primera muestra y 39 de la segunda. El cariotipo se describe según ISCN 2020. Se utiliza FISH para caracterizar mejor la anomalía utilizando la sonda XL KMT2A Dual Color Break Apart Rearrangement Probe (MetaSystem) siguiendo las indicaciones del fabricante.

Resultados: En el estudio citogenético realizado al diagnóstico de pancitopenia y sospecha de LMA se observa la presencia de dos clones (evolución clonal): 46,XX,del(5)(q13q33)[6]/45,sl,add(11)(q23),-17[8]. El

clon principal o stemline (sl) que presenta una deleción intersticial en el brazo largo del cromosoma 5; y el segundo clon, que además de la deleción en 5q presenta un material adicional en el brazo largo del cromosoma 11 en la banda 11q23 y una monosomía del cromosoma 17. La imagen citogenética del cromosoma 11 sugería una posible amplificación del gen *KMT2A* por lo que se realizó FISH locus específica detectándose amplificación del locus *KMT2A* en un 67% confirmando la sospecha de amplificación del gen *KMT2A*. Dos meses después, se recibe segunda muestra de aspirado de medula ósea que también presenta dos clones (evolución clonal): 46,XX,del(5)(q13q33)[17]/53,sl,+3,+6,+8,+8,add(11)(q23)x2,+13,+14[22] donde se observa el mismo clon principal pero el segundo clon presenta un cariotipo complejo.

Conclusiones: El estudio complementario de FISH permite identificar la amplificación del locus *KMT2A*, alteración que se describe en un 1% de los pacientes con LMA y que se relaciona con una evolución clínica más agresiva de la enfermedad y una pobre respuesta al tratamiento. A pesar de los nuevos avances en la identificación de variantes estructurales o variantes en número de copia que proporcionan otras tecnologías, la citogenética hematológica convencional junto con el análisis mediante FISH son técnicas básicas que ayudan en la estratificación del riesgo.

Conflictos de interés: No se declara conflicto de interés.

PB-031

ESTUDIO DE LA FRACCIÓN CLÁSICA DE MONOCITOS EN SANGRE PERIFÉRICA DETERMINADA POR CITOMETRÍA DE FLUJO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIEOMONOCÍTICA CRÓNICA (LMMC) FRENTE A MONOCITOSIS DE CAUSA REACTIVA

Hernández Pérez Prisma Montserrat¹, Esteban Figueroa Ada¹, Campeny Najara Andrea¹, Herrera Pérez Maria Pilar¹, Boulevard Chollet Xavier Louis Etienne¹, Elvira Rollo Cristina¹, Gutierrez Orio Silvia¹, De Miguel Alonso Isabel¹

¹Hospital San Pedro. Logroño

Introducción: La LMMC es una enfermedad hematológica clonal con expresión morfológica y clínica heterogénea y que comparte aspectos característicos de los síndromes mielodisplásicos (SMD) y de las neoplasias mieloproliferativas (NMP). Unos de los datos que hacen sospechar el diagnóstico de LMMC es la monocitosis persistente. En la actualidad, el estudio de los monocitos en sangre periférica por citometría de flujo ha demostrado ser prometedor para diferenciar las monocitosis reactivas de las monocitosis secundarias a LMMC. El objetivo de este estudio ha sido comparar la fracción clásica de monocitos en sangre periférica (CD14+/CD16-), en muestras de pacientes con LMMC y en pacientes con monocitosis reactivas, con el objetivo de encontrar un incremento significativo de esta población en pacientes con LMMC. El siguiente estudio se realizó en pacientes con LMMC en seguimiento en nuestro centro y en monocitosis reactivas detectadas en el laboratorio de hematología. Se comparó la fracción clásica de monocitos en ambas poblaciones y se realizó un análisis descriptivo y de validez de prueba diagnóstica.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo y de validez de una prueba diagnóstica.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de LMMC en seguimiento en las consultas externas.
2. Pacientes con sospecha de LMMC que se confirme.
3. Pacientes con monocitosis reactiva con cifra de monocitos >1.000/μL.
4. Monocitosis reactivas acompañadas de parámetros inflamatorios elevados.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes en tratamiento con factor estimulante de colonias.
2. Monocitosis analíticas que por recuento manual no correspondan a monocitosis.

Resultados: Se analizaron un total de 18 pacientes, el 83,3% eran hombres (15 pacientes) y el 16,7% restante mujeres (3 pacientes), con una media de edad de 70 años (42-88). El 55,5% eran pacientes diagnosticados de LMMC y el 44,5% con monocitosis reactivas. Se realizó un análisis de validez de prueba diagnóstica, según curvas ROC, se definió como valor de corte el 54%, con una sensibilidad del 11% y una especificidad del 61%.

Conclusiones: A través de la citometría de flujo en sangre periférica, hemos podido identificar 3 poblaciones de monocitos, la fracción clásica

en nuestra población de estudio se encontró elevada en 100% de las muestras de pacientes enfermos de LMMC.

Se define en nuestra muestra el valor de corte para la monocitosis por LMMC como >54% de la fracción clásica (sensibilidad del 11% y una especificidad del 61%).

La baja sensibilidad de esta prueba detectada en nuestro centro no la hace candidata a ser un test de screening para las monocitosis sospechosas de clonalidad, no obstante, las poblaciones son identificables y alcanzamos una especificidad del 61%.

Conflictos de interés: Esta publicación no tiene conflictos de interés.

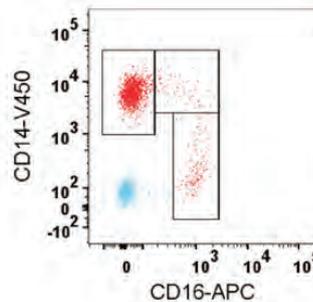


Figura 1.

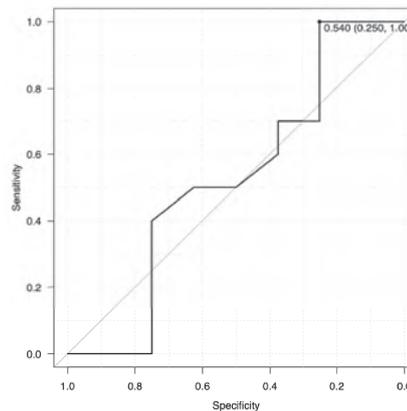


Figura 2.

Tabla 1.

Medias	Hb	Plaquetas	Leucocitos	Neutrófilos	Monocitos	Fracción clásica
LMMC	10.8 gr/dL (9.1-13.4)	91.100/μL (34.000-193.000/μL)	7.180/μL (2.700-13.400/μL)	2.840/μL (1.000-5.800/μL)	1.900/μL (400-3.800/μL)	71% (54-85)
Reactiva	12.1 gr/dL (8.8-16.7)	423.125/μL (92.000-1.166.000/μL)	14.037/μL (9.400-24.400/μL)	8.800/μL (2.600-16.500/μL)	1.537/μL (1.100-2.400/μL)	68% (22-97%)

PB-032

LINFOMA DEL MANTO VARIANTE BLASTOIDE: LA IMPORTANCIA DE UN DIAGNÓSTICO INTEGRADO

Escalada González Laura¹, Hernández de Castro Isabel², López de Ugarriza Paula², Castañón Fernández Christelle³, Nicolás García María Concepción², Moro García Marco Antonio², Alonso Álvarez Sara²

¹Hospital Universitario San Agustín; ²Hospital Universitario Central de Asturias; ³Hospital Francisco Grande Covián

Introducción: El linfoma de células del manto (LCM) representa alrededor del 10% de los linfomas no Hodgkin del adulto. Fenotípicamente, se caracteriza por la presencia de una población monoclonal de línea B con positividad para CD5 y sobreexpresión de ciclina D1 asociada a la presencia de la t(11;14). Una variante poco frecuente del LCM

es la blastoide, que suele presentar diversas alteraciones genéticas (inactivación de los genes supresores tumorales *p53* y *p16INK4a*) lo que le confiere un curso clínico más agresivo con una mediana de supervivencia de unos 18 meses.

Métodos: Revisión retrospectiva de un caso clínico de linfoma del manto variante blastoide de nuestro centro.

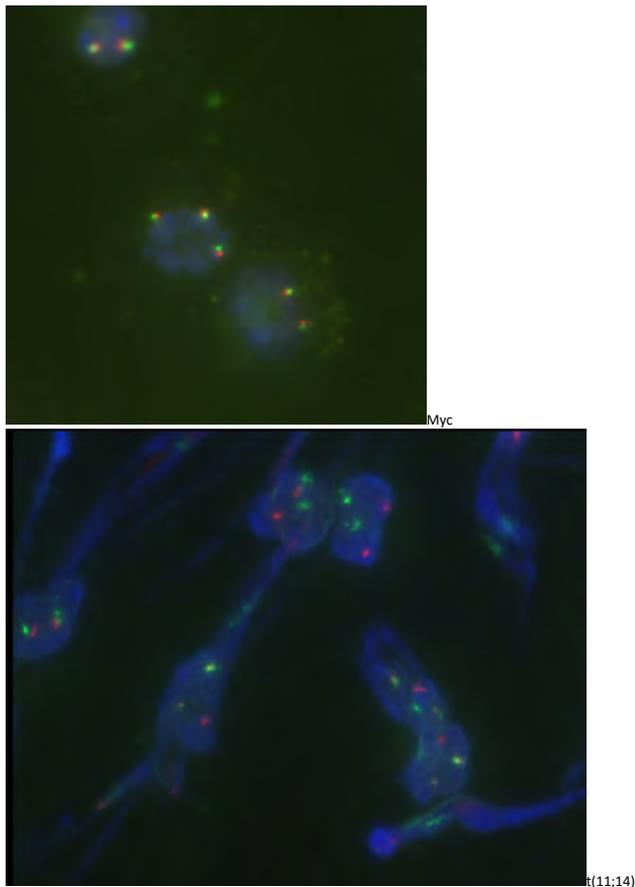


Figura 1.

Resultados: Mujer de 54 años que acude a urgencias por sospecha de síndrome linfoproliferativo (adenopatías retroperitoneales) tras una resonancia magnética realizada en un centro privado a raíz de una lumbociatalgia refractaria a analgesia. La paciente presenta fiebre, dolor lumbar irradiado a miembros inferiores y astenia, con esplenomegalia palpable y edemas bilaterales hasta rodilla. En las pruebas complementarias, destaca una leucocitosis de $49,19 \times 10^3/l$ a expensas de monocitos y linfocitos y una LDH de 2858 U/L. Se realiza frotis de sangre periférica que muestra un 43% de células de aspecto inmaduro, ingresando con sospecha diagnóstica de leucemia aguda o bien leucemización de síndrome linfoproliferativo. En citometría de flujo (CMF) de sangre periférica se detectan 2 poblaciones de células B maduras con fenotipo compatible con un linfoma de células del manto. El estudio FISH no muestra reordenamiento del gen *MYC*, si bien un 17% de los núcleos presentan una señal de fusión extra (células de mayor tamaño). En biología molecular se detecta reordenamiento clonal B. Se realiza posteriormente estudio de médula ósea: En morfología se identifica un 38,75% de blastos y un 29% de infiltración linfocitaria. En CMF, 2 poblaciones al igual que en sangre periférica, con signos de agresividad (CD38+). Citogenética (CTG): $92,XXXX,t(11;14)(q13;q32) [3]/46,XX[17]$. FISH: $t(11;14)$ en 10% de los núcleos estudiados. *BCL6*, *MYC*, *BCL2*: amplificación de señales, sin reordenamiento, indicando posible trisomía de los cromosomas 3, 8 y 18 o amplificación de estos genes. Gen *TP53* sin alteraciones. Anatomía Patológica (AP): Infiltración por linfocitos de mediano tamaño con inmunohistoquímica compatible con linfoma de células del manto. Tras realizarse un PET-TAC objetivándose múltiples adenopatías supra e infradiaphragmáticas, se lleva a cabo una biopsia eco-guiada de una adenopatía, con resultados que confirman la sospecha diagnóstica de LCM variante blastoide. En FISH se

detecta nuevamente la $t(11;14)$ y la amplificación de señales *BCL6*, *MYC*, *BCL2*. En el LCM variante blastoide suelen observarse anomalías secundarias como:

- Ganancias cromosómicas 3q26, 7p21, 8p24, tetraploidías y trisomía 12 (25%).
- Pérdidas de material genético: Del 17p13, del 11q22-23; 1p, 6q, 9p21, 13q.

Conclusiones: El diagnóstico de distintas entidades hematológicas, como la presentada en el caso, precisa de la integración de los diferentes laboratorios de hematología y de anatomía patológica. Alteraciones distintas de la habitual $t(11;14)$, como la tetraploidía o el cariotipo complejo, pueden ayudar en el diagnóstico de variantes de LCM.

PB-033

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE CARIOTIPO COMPLEJO: A PROPÓSITO DE UN CASO

Hernandez De Castro Isabel Asuncion¹, Escalada Gonzalez Laura², Lopez De Ugarriza Paula¹, Bernal Del Castillo Teresa¹, Fernandez Moreno Ainhoa¹, Alonso Alvarez Sara¹, Moro Garcia Marco Antonio¹

¹Hospital Universitario Central De Asturias; ²Hospital Universitario San Agustin

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) es la leucemia aguda más común en adultos, siendo la edad media al diagnóstico los 65 años. La LMA se asocia a anomalías cromosómicas adquiridas características y recurrentes: muchas reflejan translocaciones cromosómicas recíprocas que generan un gen de fusión, que a su vez codifica una proteína quimérica que contribuye a la fisiopatología de la LMA; otras implican la pérdida o ganancia parcial o completa de un cromosoma. Los hallazgos citogenéticos son importantes en el diagnóstico y la clasificación de la LMA y algunos se asocian con características clinicopatológicas distintivas, que tienen importancia a nivel pronóstico o bien influyen en la elección del tratamiento.

Métodos: Se realizó una revisión retrospectiva de un caso clínico de leucemia mieloblástica aguda con cariotipo complejo de nuestro centro. Se realizó una cariotipificación convencional utilizando cultivos no estimulados de 24 horas. Se realizó un análisis de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) utilizando sondas de MetaSystems. El array de CGH se realizó con Agilent Technology.

Resultados: Se trata de una mujer joven de 35 años a la que se le detectó leucopenia a partir de una analítica rutinaria en noviembre de 2020, que se confirmó en dos determinaciones posteriores. Al ingreso tenía: hemoglobina 11,7 g/dL, leucocitos $0,91 \times 10^3/l$ y $141 \times 10^3/l$ de plaquetas. El frotis de sangre periférica mostraba un 23% de blastos sin astillas ni bastones de Auer en el citoplasma. La citogenética de sangre periférica mostró un cariotipo $47-50,X,add(X)(qter),del(5q),+8,+10,+der(11)add(11p),-16,-17,-18,+21,+22,+2mar[24]/46,XX[5]$. La FISH confirmó varias de las alteraciones observadas en el cariotipo, destacando la $del(5q)$ y ganancias en las señales en los cromosomas 8, 11, 21 y 22, así como la pérdida de una señal en el cromosoma 16. En la biopsia de médula ósea se detectó una infiltración por blastos de aspecto mieloide del 27%. En la biología molecular no se detectaron mutaciones ni reordenamientos. Por lo tanto, la paciente presentaba un cariotipo complejo (3 o más anomalías citogenéticas) cuya confirmación, requería el uso de sondas FISH adicionales. En total, se realizaron en un primer panel MLL, MECOM, 8;21, $inv(16)$. Posteriormente, para confirmar las alteraciones del cariotipo, se añadieron $del(5q)$ y CEP 8, así como 9;22 (para comprobar las alteraciones numéricas en el cromosoma 22). Dado que la fórmula obtenida era incompleta (se observaron algunos marcadores no definidos), se realizó posteriormente un array para contrastar los resultados anteriores, obteniendo los siguientes resultados: Ganancia de 1p; deleción de 5q; trisomía 8; trisomía 10; ganancia de 11q12.2qter; ganancias de 13q14.3; deleción de 16q; deleción de 17pq; deleción de 18p; ganancia de 21q21.1q22.3; trisomía 22; ganancia de Xq11.2q 28.

Conclusiones: En los cariotipos en los que se encuentran varias alteraciones en el análisis citogenético convencional, el uso de CGH o SNP array parece ser más rentable, preciso e incluso más rápido que el uso de sondas FISH para confirmar los resultados.

Eritropatología

PB-034

HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA HFE EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS EN UN HOSPITAL TERCIARIO: SERIE DE CASOS

López Peña A¹, Abadía Molina C¹, Izquierdo Álvarez S¹, Rodríguez Lefler C¹, Civeira Marín M¹, Ordás Miguélez MS¹, López Gómez PS¹, Herrero Gutiérrez MM¹, Moreno Carbonell M¹, González Gómez E¹, Martín-Consuegra Ramos S¹, Hernández Mata CF¹, Gómez Martínez A¹, Goñi Ros N¹, Lahoz Alonso R¹, Sienes Bailo P¹, Recasens Flores V¹

¹Hospital Universitario Miguel Servet

Introducción: La hemocromatosis hereditaria (HH) tipo 1, gen *HFE*, es la causa del 85-90% de casos de HH. Las manifestaciones tempranas suelen aparecer entre los 30-50 años con sideremia >150 µg/dL, índice de saturación de transferrina (IST) ≥45% e hiperferritinemia persistente (>500ng/mL). La confirmación diagnóstica se realiza mediante estudio genético de las mutaciones C282Y y H63D en el gen *HFE*. La presencia de la mutación C282Y en homocigosis es compatible con el diagnóstico de HH tipo 1 ante la evidencia de sobrecarga férrica.

Presentamos 3 casos de pacientes menores de edad con alteración del metabolismo del hierro y estudio genético diagnóstico positivo.

Resultados: **Caso 1:** Mujer de 17 años diagnosticada de síndrome de Gilbert que presenta alteraciones del metabolismo del hierro de años de evolución con elevación de sideremia e IST y TAC con aumento de la densidad hepática en relación al bazo. En la analítica sanguínea (AS) presenta Hb 14 g/dL; HTO 43,5%; VCM 98 fL; ferritina 41,5 ng/mL; sideremia 169 microg/dL; IST 55,15%; bilirrubina 1,74 mg/dL. En el estudio genético es homocigota para C282Y. La madre es homocigota C282Y sin clínica de HH y el padre heterocigoto C282Y. **Caso 2:** Niño de 11 años diagnosticado de déficit de alfa 1 antitripsina que presenta elevación de sideremia e IST. En la AS presenta ferritina 123,7 ng/mL; sideremia 153 microg/dL; IST 55,52%; bilirrubina 0,45 mg/dL. En el estudio genético el paciente es homocigoto C282Y. El padre está diagnosticado de HH con mutación C282Y en homocigosis y en tratamiento con sangrías periódicas. El estudio de la madre es desconocido. **Caso 3:** Niña de 11 años que presenta aumento de la sideremia e IST en el estudio realizado por dolor abdominal tipo cólico persistente y ecografía con imagen sugerente imágenes foliculares en anejos. En la AS presenta Hb 14 g/dL; HTO 40,8%; VCM 86,1 fL; ferritina 93 ng/mL; sideremia 176 microg/dL; IST 62,3%. En el estudio genético es homocigota C282Y y se desconoce el estudio de los progenitores.

Discusión y Conclusiones: La expresión clínica de la HH tipo 1 es variable, el 75-85% de los individuos homocigotos para la mutación C282Y no desarrollan la enfermedad. Por este motivo, no está recomendado el screening poblacional ni el estudio genético predictivo a familiares de un caso diagnosticado, si éstos son menores de 18 años, porque habitualmente las manifestaciones de la HH tipo 1 no suelen aparecer antes de esa edad. Los tres casos expuestos (2 mujeres y un varón) son homocigotos para C282Y, menores de 18 años, con manifestaciones analíticas de sobrecarga de hierro. Al ser menores de edad, el estudio genético no estaría recomendado realizarlo según las indicaciones de las guías clínicas y protocolos establecidos. Esto pone de manifiesto la necesidad de definir mejor los modificadores genéticos y los factores ambientales que contribuyen a la sobrecarga de hierro y a la expresión clínica severa en estos individuos. El estudio genético confirmatorio permitió realizar un seguimiento y control temprano, así como un asesoramiento genético en el contexto familiar.

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

Leucemias

PB-035

MEJOR ENFOQUE TERAPÉUTICO TRAS LA EVALUACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL EN PACIENTES MAYORES CON LEUCEMIAS AGUDAS MIELOIDES Y SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Blazevic Damir¹, Helena Pomares², Boqué Concha², Galiano Mercedes², Villareal Jasson², Maluquer Clara², Sureda Anna², Arnau Montserrat², Antonio Maite²

¹Institut d'investigació biomèdica de bellvitge (IDIBELL) y ²Institu català d'oncologia (ICO)

Introducción: Debido al progresivo envejecimiento poblacional, el número de pacientes de edad avanzada diagnosticados de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y Síndrome Mielodisplásico (SMD) está aumentando. La Valoración Geriátrica Integral (VGI) se considera el Gold Standard para clasificar a los pacientes en función de su perfil de fragilidad y así ayudar en la toma de decisiones y en el establecimiento de planes de intervención personalizados.

Tabla 1. Clasificación de pacientes según su neoplasia hematológica.

Neoplasia Hematológica	Total	(%)
Leucemia mieloide aguda (LMA) y neoplasias relacionadas	7	7,78%
LMA con NPM1 mutado	11	12,22%
Leucemia mielomonocítica aguda	3	3,33%
LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia	15	16,67%
Leucemia linfocítica aguda (LAL)	2	2,22%
LMA con diferenciación mínima	4	4,44%
LMA con maduración	3	3,33%
LMA sin maduración	2	2,22%
SMD con exceso de blastos	11	12,22%
Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)	11	12,22%
SMD con sideroblastos en anillo (MDS-RS)	2	2,22%
SMD con 5q aislado	1	1,11%
SMD con displasia multilinea	8	8,89%
SMD, inclasificables	1	1,11%
SMD-RS y displasia multilinea	5	5,56%
Neoplasias mieloides relacionadas con la terapéutica	4	4,44%
Total	90	100,00%

Métodos: Todos los pacientes de más de 70 años diagnosticados de SMD/LMA fueron sistemáticamente evaluados mediante una VGI que incluía comorbilidad, polifarmacia, estado funcional, síndromes geriátricos, estado de ánimo, cognición y estado social siendo posteriormente clasificados en 3 grupos de fragilidad: fit, medium fit y unfit.

Resultados: Desde enero de 2018 hasta marzo de 2021 se incluyeron 90 pts, 54,44% hombres. La media de edad fue de 77 años (67-90). Presentaban LMA 52% de los pacientes, SMD 36% y LMMC 12% de los pacientes. Diagnósticos según la clasificación de la OMS en Tabla 1. Las LMA se clasificaban según la European Leukemia Net (ELN2017) en: 39% eran de riesgo favorable, 39% intermedio y 23% de riesgo adverso. Entre las categorías de SMD, a excepción de la LMMC, el índice R-IPSS fue: 7% muy bajo, 24% bajo, 31% intermedio, 24% alto y 14% muy alto riesgo. El CPSS, específico para la CMML: 50% de riesgo alto, 30% de riesgo bajo y 20% de riesgo intermedio-1. Según la VGI, en las LMA el 47% se clasificaron como fit, el 45% medium fit y el 8% unfit, mientras que en los SMD los resultados fueron 56%, 30% y 12%, respectivamente. El 55% de los pacientes con LMA y el 43% de los con SMD necesitaron una o más intervenciones geriátricas en la visita basal. Entre las LMA el 17% de los casos recibieron tratamiento intensivo con finalidad curativa y el 59% de los pacientes recibieron tratamiento activo de intensidad intermedia (Hipometilantes y quimioterapia ajustada). Entre los SMD un 44% de los pacientes dependían de transfusiones y el 77% de los pacientes evaluados, recibieron tratamiento, un 9% de los pacientes mediante tratamiento intensivo y un 56% mediante tratamiento atenuado.

Conclusiones: La incorporación de la VGI dentro de un enfoque multidisciplinario brinda la oportunidad de clasificar mejor a los pacientes según los perfiles de fragilidad para orientar las intervenciones y las decisiones de tratamiento.

PB-036

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MUTACIÓN DE NPM1 INFRECUENTE Y CARIOTIPO ANORMAL CON EVOLUCIÓN DESFAVORABLE

Aguilar Balta Andre¹, Vicent Castello Ana¹, Restrepo Correa Juan¹, Granada Isabel², Zamora Lurdes², Cano Alburquerque Paula¹, Arnaldos Lopez Angeles¹, Escoda Teigell Lourdes¹, Sarra Josep¹, Vallansot Rolando¹, Talam Carne¹, Cervera Calvo Marta¹, Martin Batista Silvia¹, Do Nascimento Janilson¹, Rovira Sole Jordina¹

¹ICO Hospital Joan XXIII; ²ICO Germans Trias i Pujol

La leucemia mieloide aguda (LMA) con mutación de nucleofosmina1 (NPM1) es un subtipo específico en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2016, y se considera de riesgo favorable en la estratificación de la European Leukemia Net (ELN) 2017. La mutación NPM1 tipo A representa el 69 a 80% de los casos, seguida de las mutaciones tipo B y D. Alrededor del 15% presentan alteraciones en el cariotipo que, actualmente, no cambian su buen pronóstico. Presentamos una paciente con LMA NPM1 tipo I* con cariotipo alterado que evoluciona desfavorablemente.

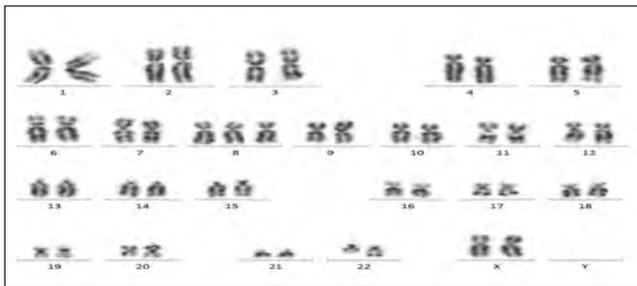


Figura 1. 47,XX,+8,?der(22)t(7;22)(p15;q13)[20].

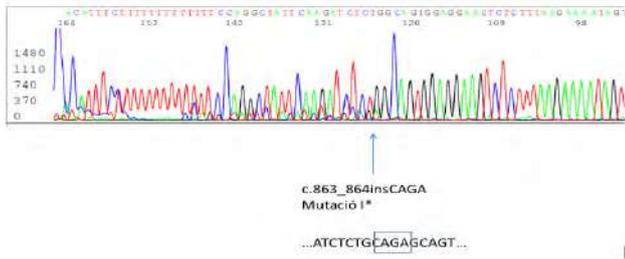


Figura 2. Presencia de la mutación I* de la NPM1.

Caso Clínico: Mujer de 56 años con LAM M5a (FAB), que presenta un cariotipo 47,XX,+8,?der(22)t(7;22)(p15;q13)[20] mediante estudio cromosómico con bandas G, y mutaciones en NPM1 tipo I*: c863_864insCAGA, DNMT3A y GATA2. (Figuras 1 y 2). Con el diagnóstico final de LMA con mutación de NPM1 (OMS 2016), se inicia tratamiento de inducción CETLAM<70 años, alcanzando remisión completa citológica con enfermedad mínima residual (EMR) positiva (0.018%) realizada por citometría de flujo, ya que la mutación de NPM1 tipo I* no puede realizarse por RT-PCR cuantitativa. La evolución es tórpida, objetivándose Leucemia Cutis y progresión citológica en el estudio medular, con NPM1 tipo I* negativa y cariotipo normal. Se realiza rescate FLAG-IDA alcanzando remisión completa citológica, con persistencia EMR + (0.06%) y progresión de las lesiones cutáneas con infiltración por monoblastos.

Discusion: Una minoría de las LAM NPM1 mutadas presentan cariotipo anormal, más frecuentemente trisomía de cromosomas 8, 4 y 21, pérdida del Y, y deleción del 9. No hay diferencias significativas

entre estas alteraciones cromosómicas y el tipo de mutación de NPM1. Se ha descrito la implicación de los genes HOXA 9 y 13 en la translocación desequilibrada entre 7p15 y 22q13, lo que podría empeorar el pronóstico, sin embargo, no están categorizadas como alteraciones de pronóstico desfavorable. Si bien la mayor parte de las LAM NPM1 mutadas son de tipo A, B o D, no existen suficientes datos para afirmar que las mutaciones infrecuentes, como la NPM1 tipo I* sin alteración del gen FLT3, empeoren el pronóstico. La evolución desfavorable en esta LAM NPM1 tipo I* podría deberse a mutaciones, como DNMT3A, que se han asociado a peor pronóstico en algunos casos de LMA NPM1 mutada, pero que no están categorizadas como factores pronósticos actualmente.

Bibliografía

1. Arber, D.A.; Orazi, A.; Hasserjian, R.; Thiele, J.; Borowitz, M.J.; Le Beau, M.M.; Bloomfield, C.D.; Cazzola, M.; Vardiman, J.W. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016, 127, 2391–2405.
2. Suzuki, T.; Kiyoi, H.; Ozeki, K.; Tomita, A.; Yamaji, S.; Suzuki, R.; Kodera, Y.; Miyawaki, S.; Asou, N.; Kuriyama, K.; et al. Clinical characteristics and prognostic implications of NPM1 mutations in acute myeloid leukemia. *Blood* 2005, 106, 2854–2861.
3. Hartmut D’ohner, Elihu Estey, David Grimwade, Sergio Amadori, Frederick R. Appelbaum, Thomas B’uchner, Herv e Dombret, Benjamin L. Ebert, Pierre Fenaux, Richard A. Larson, Ross L. Levine, Francesco Lo-Coco, Tomoki Naoe, Dietger Niederwieser, Gert J. Ossenkoppele, Miguel Sanz, Jorge Sierra, Martin S. Tallman, Hwei-Fang Tien, Andrew H. Wei, Bob L’owenberg, and Clara D. Bloomfield. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*, 26 January 2017. Volume 129, number 4.

PB-037

GILTERITINIB EN LEUCEMIA AGUDA FLT3 POSITIVA RECAIDA-REFRACTARIA: EFICACIA Y SEGURIDAD EN VIDA REAL

Raposo Puglia Jose Angel¹, Verdugo Cabeza De Vaca Victoria², Garrido Prados Clara², Marchante Cepillo Inmaculada¹, Rubio Sanchez Vicente²

¹Hospital Universitario Puerta Del Mar; ²Hospital De Jerez De La Frontera

Introduccion: Gilteritinib (Xospata[®]) es un inhibidor FLT3 de administración oral en monoterapia aprobado recientemente por la Agencia Europea del Medicamento en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en recaída-refractariedad (R/R) que presentan mutación FLT3 (FLT3-ITD y en otros dominios FLT3 quinasa). En el ensayo CHRYSALIS se objetivó su seguridad y actividad antileucemia en esta población. El estudio ADMIRAL demostró su superioridad como régimen de rescate frente a quimioterapia estándar en esta subpoblación de muy mal pronóstico, convirtiéndolo en un fármaco prometedor y con escasa toxicidad.

Objetivo: Material y Métodos: Analizar la eficacia, seguridad y beneficios del uso de Gilteritinib en monoterapia con datos de vida real en los pacientes de la provincia de Cádiz con LMA R/R y mutación de FLT3 en dicho escenario en el periodo 2020-2021. Estudio retrospectivo en el que se recogen las características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas, ciclos de tratamiento, respuesta obtenida y toxicidades. Los estudios biológicos y el seguimiento de enfermedad mínima medible se realizaron mediante análisis local (Hospital Universitario de Jerez de la Frontera y Hospital Universitario Puerta del Mar) así como centralizado dentro del proyecto PLATAFO-LMA de Pethema.

Resultados: Un total de 4 pacientes recibieron Gilteritinib (dosis entre 120-160 mg) hasta el momento del análisis, previo a Trasplante Alogénico. Por sexos: 3 mujeres y 1 varón. Edad comprendida entre 38 y 68 años. Las características de la enfermedad y ciclos previos están recogidas en la Tabla 1. Con una mediana de 2,5 ciclos recibidos (1-4), el 75% (3) alcanzan RCi tras los ciclos previstos y 1 paciente Respuesta Parcial (RP) tras 1er ciclo por lo que se decide escalada de dosis, con buena tolerancia, pdte de reevaluar (Tabla 2). En todos los paciente NMP1 + se objetivó marcado descenso de las copias, alcanzado la negatividad en 1 paciente. La mayoría de los efectos adversos fueron neutropenia grado III-IV (con procesos infecciosos leves), reacciones cutáneas (2) y una sospecha de pancreatitis que hubo que reducir dosis. La tolerancia fue excelente y permitió en la mayoría de los casos realizar el tratamiento de forma ambulatoria, con seguimiento en consultas.

Conclusiones: -Gilteritinib ha mostrado ser un fármaco eficaz en la obtención de respuesta completa, aportando poca toxicidad, previo a Trasplante Alogénico, en este subgrupo de paciente de mal pronóstico.

- Objetivamos mayor profundidad de respuesta NPM1 a mayor número de ciclos, sin embargo, no ha conseguido la negatividad en la enfermedad mínima medible con la mediana de ciclos empleada, lo cual tiene valor pretrasplante. - La tolerancia al tratamiento ha sido muy buena, permitiendo mayoritariamente el manejo ambulatorio. -El uso concomitante de triazoles ha sido seguro en nuestra serie. -Será interesante analizar el uso, seguridad y eficacia de Gilteritinib en combinación con otros fármacos en los estudios venideros.

Tabla 1. Características de los pacientes.

PACIENTES	EDA D	RIESGO	CITO GENETIC A	MOLECULAR	RESPUEST A 1ª LINEA	USO ANTI FLT3 PREVIO	RECAIDA/P ROGRESION	Nº LINEAS RECIBIDAS PREVIAS
1	42	INTERMEDIO	46,XX	NPM1+/FLT3-ITD + (BAJA RATIO)	RC, EMR-	NO	RECAIDA 12 M	1
2	38	INTERMEDIO	46,XX	NPM1+/FLT3-ITD + (RATIO ELEVADA), DMNT3A+	PROGRESION	NO	PROGRESION	1
3	68	INTERMEDIO	46,XX	FLT3-ITD + (BAJA RATIO)/NPM1-	RC, EMR-	NO	RECAIDA 6 M	4
4	57	INTERMEDIO	46, XY	NPM1+/FLT3-ITD + (RATIO ELEVADA), DMNT3A+	RC, EMR-	SI	RECAIDA 1M	1

Tabla 2. Resultados.

PACIENTES	RESPUESTA AL 1ER CICLO	Nº CICLOS	RESPUESTA OBTENIDA PRE-TPH
1	RC	1	RC/EMR + MOLECULAR
2	RC	3	RC/EMR - MOLECULAR
3	RP	4	RC/EMR + MOLECULAR
4	RP	2	PDTE DE EVALUAR

PB-038

LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA RELACIONADA CON TERAPIA O SECUNDARIA A NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA CRÓNICA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Lopez de Ugarriza Paula¹, Escalada Gonzalez Laura¹, Fernández Moreno Ainhoa¹, Vilorio Marqués Laura¹, Alonso Álvarez Sara¹, Colado Varela Enrique¹, Bernal del Castillo Teresa¹

¹Hospital Universitario Central de Asturias

Introducción: La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es una neoplasia poco frecuente en la edad adulta, con pico de incidencia a partir de la sexta década de vida. En el caso que se presenta la LAL tuvo lugar como una sucesión de tres tumores hematológicos en un mismo paciente.

Métodos: Se trata de un paciente de 66 años con antecedentes de hipertensión arterial, hiperuricemia y fibrilación auricular. Se diagnosticó en 2011 de una neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPc) tipo trombocitemia esencial (TE) y fue tratado con hidroxiurea desde 2012 hasta 2020. En marzo de 2020 acude a Urgencias por epistaxis siendo diagnosticado de una LAL B. Se trató según el protocolo Pethema LAL-OLD recibiendo sólo la primera fase de la inducción debido a complicaciones infecciosas graves (Aspergilosis pulmonar). En enero de 2021, realizando tratamiento de mantenimiento con metotrexate y mercaptopurina, acude a Urgencias por neutropenia febril siendo diagnosticado de una leucemia aguda mieloblástica (LAM) secundaria a terapia o a su NMPc previa. Teniendo en cuenta el importante deterioro clínico del paciente en este momento se consideró subsidiario exclusivamente de tratamiento de soporte y falleció a las pocas semanas.

Resultados: En el diagnóstico de la TE, presentaba mutación en JAKV617F. En el momento de la LAL B los estudios de citometría de flujo (CMF) realizados en médula ósea (MO) demostraron un 36% de

células inmaduras (CD34-/+ cyMPO- cyCD79a+ CD19+d CD7- CD3- cyCD3- CD45- CD81+ CD10+ CD38+d CD20+d CD58+ CD66c+d/+ cyIgM- CD33- (CD117+smIgM)- smIgL- nuTdT+ CD13- CD22+d CD24+CD9+d (CD15 +CD65)- NG2- CD123+d CD21- (CD66c+CD123)+ (CD73+CD304)+; el 3% de la celularidad viable son CD34+ CD13+d CD33- CD19- cyCD79- cyMPO- CD3- cyCD3- CD20- CD45- CD38- con fenotipo stem cell). Mediante FISH se demostró delección bialélica de p16 (CDKN2A) en un 90% de los núcleos y tres señales de MLL, CRLF2 y PDGFRB en un 20% de los núcleos descartando reordenamiento de los genes implicados. En el análisis molecular de sangre periférica no se detectó mutación del gen JAK2 V617F ni reordenamiento de BCR/ABL. Tras recibir la inducción para LAL el paciente alcanzó remisión completa con persistencia de enfermedad mínima residual mediante CMF, siendo el FISH normal. En el momento de la LAM, la CMF realizada en MO detectó la presencia de 0,13% de precursores B similares a los previos junto con 21% de precursores mieloides (CD34+ CD19- CD7-/+ (62%) cyMPO- cyCD79a- CD3- cyCD3- CD45+d CD13+d CD117+ HLADR+ CD64- CD35- CD300- CD14- CD33+ CD36-/+ (20%) CD105- CD71+d nuTdT- CD56- CD15-/+d NG2- CD22NV CD38+ CD123+ CD41- CD25- CD42b- CD9+d). El análisis de cromosomas mediante bandas G mostró cariotipo complejo. El FISH confirmó del5(q) en el 65% de los núcleos, del7(q) en el 75%, ganancia de señales en el brazo corto del cromosoma 9 en el 80% y en el análisis molecular se evidenciaron mutaciones en IDH1, TP53 y DNMT3A. En la actualidad, se están llevando a cabo los estudios de secuenciación masiva en las muestras correspondientes a los tres diagnósticos del paciente.

Conclusiones: En este caso los diagnósticos podrían ser LAM relacionada con terapia de LAL o secundaria a NMPc. Los test diagnósticos clásicos (CMF y citogenética) no describen la arquitectura clonal del paciente por lo que no discriminan entre los diagnósticos diferenciales. Se presentarán los resultados obtenidos a partir de la secuenciación masiva.

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

PB-039

DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA LINFoblástica EARLY-T: A PROPÓSITO DE UN CASO

Múgica Muñagorri Idoia¹, Sánchez Iglesias Jose Manuel¹, Pérez Salazar Marta¹, Hurtado Ilzarbe Guillermina¹, Gorosquieta Sánchez Ana¹, Burguete Vidondo Yolanda¹, Alburquerque Prieto Cristina¹, Ceballos Bolaños Candela¹, Casamayor García Adrián¹, Breeze Richard¹, Redondo Izal Ana Margarita¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Hospitalario de Navarra

Introducción: La leucemia aguda linfoblástica early-T (LAL early-T) es una entidad reconocida recientemente como un subgrupo de leucemia aguda linfoblástica (LAL) de alto riesgo. Es una entidad poco frecuente y supone aproximadamente entre un 5% y un 36% del total de LAL. El diagnóstico de la LAL early-T se basa en el estudio mediante citometría de flujo acompañado del estudio citológico y genético. Presentamos el caso de un paciente diagnosticado recientemente de LAL early-T con las características típicas de dicha enfermedad.

Métodos: Varón de 38 años ingresado en Hematología por anemia y trombopenia con leucocitosis y 85% de blastos en la morfología de sangre periférica. El medulograma (Figura 1) mostró infiltración masiva por blastos de tamaño mediano, relación núcleo/citoplasma elevada-moderada, citoplasma basófilo sin granulación, núcleo con cromatina inmadura y nucleolo/s evidentes, objetivándose de manera aislada fenómenos de hemofagocitosis. El análisis mediante citometría de flujo (Figura 2) objetivó la presencia de blastos CD34+ con expresión intensa de CD7 y expresión débil de CD3 citoplasmático. Esta población era además positiva para CD99, CD38 y HLA-DR y presentaba expresión parcial de CD33. Otros marcadores de línea T (CD2, CD3s, CD4, CD5 y CD8) y mieloides fueron negativos. El estudio genético (Figura 3) mostró la siguiente fórmula cromosómica: 83-89(3)/50-52, XY, +1, +4, +5, +8, +10,t(10;11)(p13;q14), +14,+16, +18, +20(6)/46, XY, t(10;11)(p13;q14)(10)/ 46XY(1). El paciente recibió tratamiento de inducción con esquema Flag-IDA. En el aspirado medular el día +48 se objetivó persistencia de 10,2% de blastos leucémicos por citología y un 5,8-6,5% por citometría de flujo con inmunofenotipo similar al diag-

nóstico. Actualmente el paciente permanece ingresado en planta de Hematología para reinducción con esquema Hyper-CVAD.

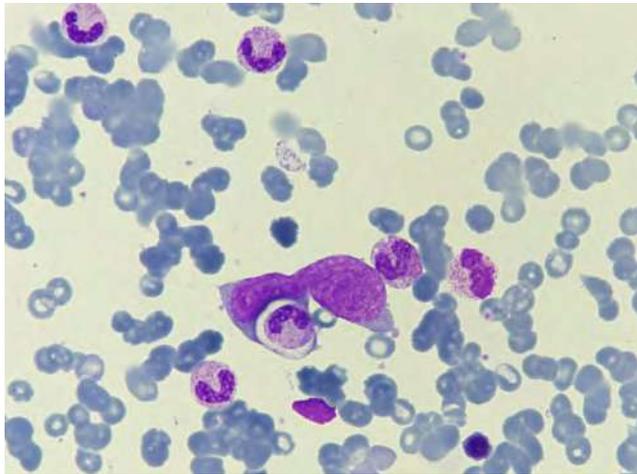


Figura 1. Blasto con fenómeno de hemofagocitosis.

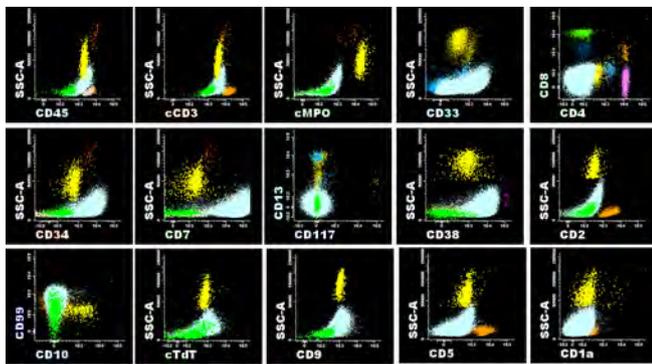


Figura 2. La población patológica CD34+ muestra intensa expresión de CD7, CD2 y CD3 citoplasmático y negativas para CD1a, CD8 y CD5. Además, es característica la expresión aberrante de marcadores de célula madre (HLA-DR, CD34) y/o marcadores mieloides (CD13, CD33, CD 117) con negatividad para MPO citoplasmático. A nivel genético se ha observado la presencia de mutaciones en genes implicados en la regulación epigenética (DNMT3, MLL2, PRC2), FLT3 y otros genes implicados en la vía JAK-quinasa y NOTCH1. Estos hallazgos podrían ser utilizados como dianas terapéuticas en un futuro. En nuestro caso en concreto se observó el t(10;11) que genera un gen de fusión que activa la ruta HOXA. Dicho reordenamiento se encuentra únicamente en

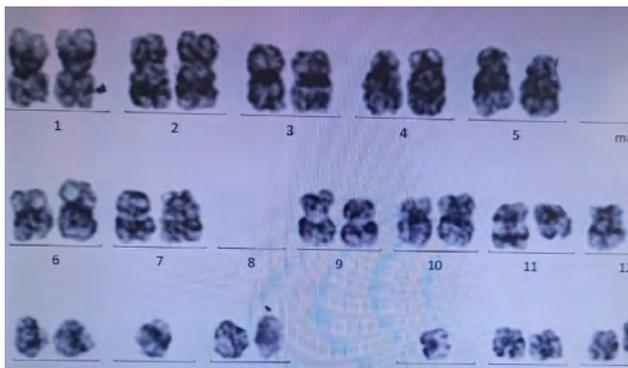


Figura 3. Cariotipo con presencia de t(10;11)

Conclusiones: El diagnóstico de la LAL early-T se basa en el inmunofenotipo de las células leucémicas. Estas son típicamente positivas para CD7, CD2 y CD3 citoplasmático y negativas para CD1a, CD8 y CD5. Además, es característica la expresión aberrante de marcadores de célula madre (HLA-DR, CD34) y/o marcadores mieloides (CD13, CD33, CD 117) con negatividad para MPO citoplasmático. A nivel genético se ha observado la presencia de mutaciones en genes implicados en la regulación epigenética (DNMT3, MLL2, PRC2), FLT3 y otros genes implicados en la vía JAK-quinasa y NOTCH1. Estos hallazgos podrían ser utilizados como dianas terapéuticas en un futuro. En nuestro caso en concreto se observó el t(10;11) que genera un gen de fusión que activa la ruta HOXA. Dicho reordenamiento se encuentra únicamente en

el 9% de los pacientes con LLA-T y se asocia con un pronóstico desfavorable. A día de hoy, la LAL early T continúa siendo una entidad poco frecuente y que requiere un diagnóstico preciso ya que estos pacientes precisan un tratamiento adecuado dada la escasa respuesta a la quimioterapia convencional.

Conflictos de interés: El autor declara no presentar conflictos de interés.

PB-040

SARCOMAS MIELOIDES. MÚLTIPLES FORMAS DE PRESENTACIÓN DE UNA MISMA PATOLOGÍA RARA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Mesa Simón Beatriz¹, Morente Constantín Estefanía¹, Núñez García Amanda¹

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Introducción: El sarcoma mielode es una neoplasia rara extramedular formada por células mieloides inmaduras. Las localizaciones más frecuentes son piel, ganglio linfático, región gastrointestinal, hueso, partes blandas y testículo. Puede surgir de "novo", desarrollarse paralelo a una leucemia mielode o ser parte de la evolución de un proceso mieloproliferativo/mielodisplásico. Describimos la experiencia en nuestro con esta hemopatía a partir de sus múltiples formas de presentación.

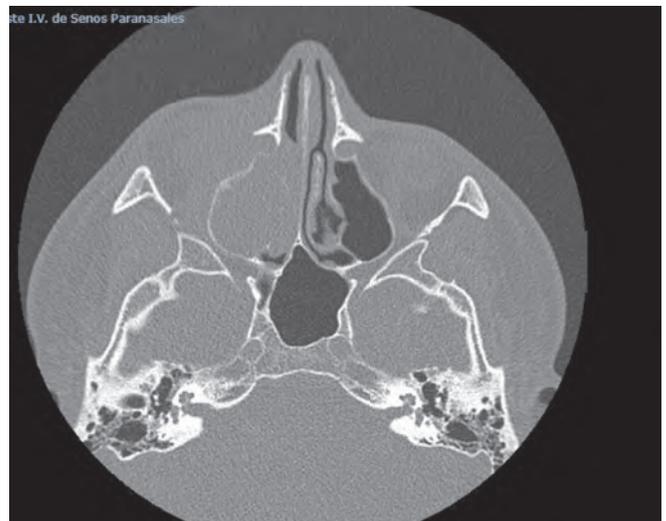


Figura 1. Sarcoma mielode en seno maxilar derecho con extensión orbitaria.

Material y métodos: Describimos cinco casos de sarcomas mieloides diagnosticados entre 2017 y 2020 en nuestro centro con un rango de edad entre los 21 y 86 años.

Resultados: Caso 1: mujer de 23 años diagnosticada en 2018 de sarcoma mielode mamario izquierdo. En estudio de extensión no se evidenció afectación a otro nivel. Se trató con citarabina-idarrubicina (inducción más consolidación) para recibir alo-TPH DE 10/10 en Junio de 2019. Actualmente la paciente sigue revisiones sin más complicaciones que una EICH crónica oral. Caso 2: varón de 86 años con sarcoma mielode pulmonar diagnosticado en 2020, con perfil mutación desfavorable (RUNX1, IDH2, SRSF2). No se realizó estudio de extensión por edad. El paciente ha recibido 6 ciclos de azacitidina y ha presentado toxicidad hematológica grado IV a la misma. Se sigue en conjunto con cuidados paliativos a día de hoy. Caso 3: mujer de 53 años con diagnóstico en 2018 de sarcoma mielode en cervix, con estudio de extensión negativo. Por secuenciación se detectó la mutación c-KIT con carga alélica del 32%. Se indujo con citarabina-idarrubicina y recibió dos reinducciones más previas a un alo-TPH DNE HLA idéntico al que llegó en remisión completa. En el día + 71 la paciente fallece por shock séptico y EICH gastrointestinal MAGIC III refractaria. Caso 4: varón de 55 años diagnosticado en Marzo de 2017 de sarcoma mielode ganglionar (por adenopatías laterocervicales izquierdas) junto con leucemia mieloblástica aguda medular al observarse un 32% de blastos mieloides en aspirado. Este paciente comenzó tratamiento según esquema IDA-FLAG y

tras dos consolidaciones con citarabina recibió alo-TPH de DNE en Julio de 2017. Actualmente sigue revisiones en consulta post-TPH. Caso 5: varón de 21 años con diagnóstico en 2019 de sarcoma mielóide maxilar derecho. Estudio de extensión negativo si bien en TAC de senos la neoplasia tenía extensión orbitaria. Se realizó estudio de secuenciación que no halló variantes patogénicas. Comenzó tratamiento con citarabina-idarrubicina tras limpieza quirúrgica de la zona y tras una reinducción se realizó en Enero de 2018 un alo-TPH de DNE al obtener la remisión completa. Actualmente sigue revisión en consulta.

Conclusiones: El sarcoma mielóide es una neoplasia rara siendo en múltiples ocasiones su diagnóstico un verdadero reto. Debe tratarse como una leucemia aguda, y de manera precoz, siguiendo un tratamiento individualizado según las características del paciente. Es fundamental establecer una escala de riesgo de cara a consolidar con un trasplante de médula a aquel que lo necesite teniendo como dato fundamental, entre otros, el perfil genético, que en nuestro caso, no fue analizado en todos ellos por diversos motivos.

PB-041

LMMC CON NPM1 MUTADA VS LEUCEMIA OLIGOBLÁSTICA AGUDA

García Alonso Luis¹, Alonso del Río Rodrigo¹, Ayala Rosa², Herrera Federico¹, López Prieto Claudia¹, García Vela Jose¹, Benito Laurentino¹

¹Hospital de Getafe; ²Hospital Doce de Octubre

Caso: Mujer de 84 años con hipertensión, enfermedad renal crónica y déficit cognitivo leve en quien sospechamos una LMMC confirmada tres semanas después en médula ósea. Pese a presentar un recuento bajo de blastos (BNE) y de leucocitos, desarrolló una leucemia (LMA) hiperleucocitósica a los 5 meses.

Pruebas complementarias: Leu $13.9 \times 10^9/L$, Neu $10 \times 10^9/L$, Mon $1.3 \times 10^9/L$, Hb 9.4gr/dl, VCM 100 fL, Pla $136 \times 10^9/L$. En dos frotis se vio 4% y 2% BNE, 10% Mon y displasia. LDH 303 U/L (VN <220 UI). Inmunofenotipo (IF): 98% monocitos clásicos CD56 positivo. Aspirado medular (MO) hiper celular con displasia (DML) y 6% (2-10%) BNE de talla media, con 1-2 nucléolos y algún bastón de Auer. Butirato esterasa positiva 7%. IF-MO: 4% BNE. Cariotipo sin metafases. FISH-SMD 5q, 7q, 20q y +8 negativos. Molecular BCR-ABL negativo. NGS (postmortem) panel LMA (43 genes): mutaciones en ASXL1 (VAF 45%), EZH2 (VAF 94%), IDH2, NPM1 (VAF 54%), RUNX1 (VAF 49%) y TET2, BCOR y BCORL1.

Evolución: A los 5 meses la traen confusa a Urgencias, falleciendo a las 48 hs: Leu $758 \times 10^9/L$ con 67% BNE (<5% cup like) y 32% granulocitos, Hb 5.1 gr/dl, VCM 100fL, Plaquetas $315 \times 10^9/L$, LDH 1460 U/L. Mieloperoxidasa positiva granular y en bastones. IF-SP: 54% BNE CD34+, HLADR+, CD117+, CD25+, CD99+ y CD123+. Un 0,3% monocitos CD300e+, CD14+, CD35neg.

Discusión: La LMMC se clasifica en tres grupos (0, 1 y 2) según sus BNE y se subdivide en variante displásica o proliferativa según la cifra de leucocitos. Nuestro caso tenía displasia y $13.9 \times 10^9/L$ pudiendo esperarse una evolución más lenta. La presencia de bastones de Auer empeora el pronóstico y se asocia con una mayor progresión a LMA-MRC de la OMS. El score CPSS estimaba una SG de 18 meses, pero fue mucho menor. Las mutaciones de NPM1 son poco frecuentes (<5%) en LMMC y aquellas con VAF >5% tienden a progresar a LMA. Autores como Falini, proponen que los casos oligoblásticos con BNE <20% se consideren ya LMA-NPM1 en la OMS, excepto si proceden de un SMD/LMMC. El patrón aberrante CD300e/CD14/CD35 de los monocitos se asocia a NPM1 y el IF de los BNE sugiere la adquisición de FLT3-ITD, ausente al diagnóstico. Tanto su evolución corta, con rápida progresión a LMA hiperleucocitósica, como la VAF de la NPM1 analizada postmortem, corresponderían mejor con una LMA oligoblástica que con una LMMC.

Conclusiones: Presentamos un caso cuyos datos analizados en profundidad apoyan mejor una LMA oligoblástica con NPM1 mutada, subgrupo aún no admitido por la OMS. Su evolución a LMA con expresión de CD25, CD99 y CD123 y con la leucocitosis más extrema conocida en nuestro centro, sugirió la adquisición de FLT3-ITD. El estudio de la maquinaria molecular que dirige estos procesos es imprescindible para avanzar en su conocimiento y en su correcta clasificación.

PB-042

SARCOMA HISTIOCÍTICO ASOCIADO A LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: PRESENTACIÓN DE UN CASO

Ortega Nadal Paula¹, Morales Ruiz Ylenia¹, Lemes Quintana Cristina¹, Peri Valeria Luciana¹, Fernández Martín Rosa¹, Caballero Gómez Mar¹, Bosch Benítez José Miguel¹, Afonso Martín Juan Luis¹, González San Miguel José David¹

¹Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil

Introducción: El sarcoma histiocítico es una neoplasia maligna de curso agresivo muy poco frecuente. Presentamos un caso con una LMA concomitante.

Caso Clínico: Varón de 50 años con s. constitucional, anemia y trombopenia grave con leucocitosis de $40.000/mm^3$ y 60% de blastos en SP. AMO: 41% blastos mieloides, M2 de la FAB. IF sobre CD45: MPOc 87%, CD117 100%, CD33 99%, CD13 100%, HLADR 50%, CD64 71%, CD38 100%, CD7 68%. Se observa un componente monoblasto atípico CD56+ del 11%. Cariotipo: 45,X,-Y,del(9q)[12]. Sobreexpresión MN1. NGS: Normal. Recibe inducción con 3+7, en el día +26 AMO en RC. Presenta fiebre persistente y dolor lumbar progresivo. En RM: Masa D5-S1 (compromiso medular del 50%) y TC con hepatoesplenomegalia y LOES hipoecoicas de hasta 4cm. En nuevo estudio de MO en el día +55, mantiene RC. Esta vez, abundantes histiocitos y hemofagocitosis. En la biopsia de lesiones hepáticas y masa de D5: Células atípicas de morfología histiocitoide/monocitoide, y Ki67 alto (70-75%). IHQ: CD68+, positividad focal para CD45 y muy débil para S100, positividad intensa y difusa para CD163 y de menor intensidad y distribución parcheada para Lisozima. Conclusión: Infiltración por sarcoma histiocítico.

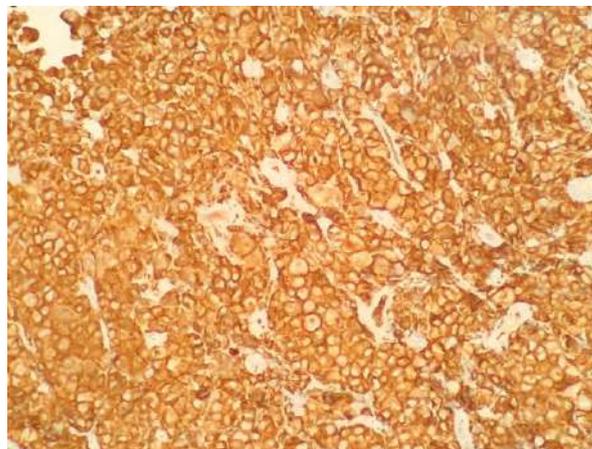


Figura 1. Inmunohistoquímica para CD163.

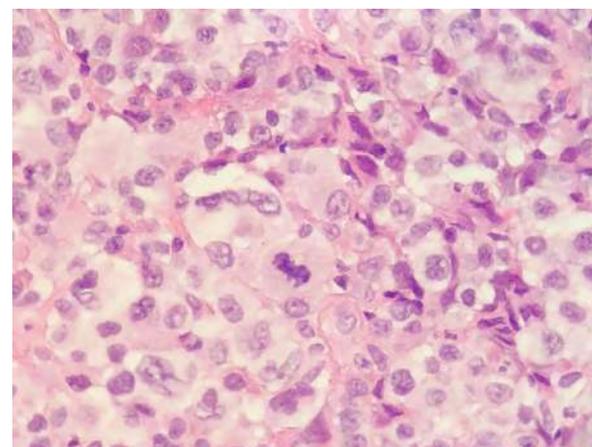


Figura 2. Hematoxilina-Eosina 100x.

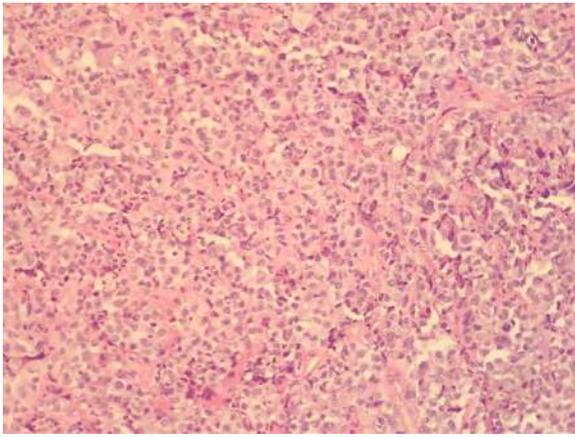


Figura 3. Hematoxilina-Eosina 40x.

Dado el deterioro clínico, y del perfil hepático, se decide iniciar ciclofosfamida 1g y quimioterapia ICE. Sin embargo, se complica con bacteriemia y neumonía por *Klebsiella* multiresistente, con shock séptico y fallo multiorgánico, siendo éxitus. Nos planteamos el diagnóstico diferencial con la infiltración por sarcoma mielóide, pero los marcadores mieloides en ambas biopsias fueron negativos, además presenta RC y empeoramiento de las otras lesiones tras el tratamiento de la LMA.

Discusión: Existen publicaciones sobre la asociación del sarcoma histiocítico con otras neoplasias malignas y teorías sobre su desarrollo, la primera, el sarcoma histiocítico genuino con la transformación de los histiocitos en los tejidos; la segunda, la asociación con otras neoplasias malignas con posterior transdiferenciación de la célula neoplásica en los tejidos hacia sarcoma histiocítico. La tercera propone el surgimiento del sarcoma histiocítico y de la neoplasia asociada de una célula germinal pluripotencial. Dada la secuencia temporal del caso y la presencia de la clona monocitoide en un 11%, quizás sea ésta el origen del sarcoma histiocítico concomitante con la LMA asociando un mecanismo de transdiferenciación o que se trate de una alteración de la célula madre granulomonocítica, resultando en las dos neoplasias coexistentes. Desafortunadamente no contamos con muestras de médula ósea para realizar un estudio más extendido que nos indicara si ambas neoplasias están relacionadas.

Síndromes Linfoproliferativos Crónicos

PB-043

TRATAMIENTO CON IBRUTINIB Y DESARROLLO DE FA EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS

García Bacelar A¹, Gomez García L¹, Bourgeois García M¹, De La Fuente Graciani I¹, García De Coca A¹, Cuello García R¹, Golvano Guerrero E¹, Perez Martínez M¹, Bombin Canal C¹, Cebeira Moro M J¹, Caballero Berrocal JC¹, Perez Martínez S¹, Acevedo García R¹, Tamayo Velasco A¹, Herrera Robles K¹, Peñarrubia Ponce MJ¹

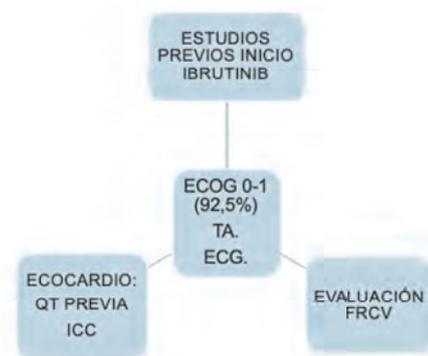
¹Hospital Clínico Universitario

Introducción: Aunque se ha demostrado que ibrutinib tiene respuestas duraderas, se asocia con complicaciones hemorrágicas y un mayor riesgo de fibrilación auricular. Presentamos un análisis de FA y su desarrollo en relación con ibrutinib así como su manejo.

Objetivo: Realizamos una revisión sistemática y un análisis combinado para evaluar con precisión el riesgo de FA y sangrado asociado con el tratamiento con ibrutinib en pacientes con neoplasias hematológicas.



Gráfica 1. Distribución por neoplasias hematológicas.



Gráfica 2. Datos descriptivos cohorte.



Gráfica 3. Evaluación cardiológica al inicio de tratamiento con ibrutinib.

Metodología: En este estudio, describimos una cohorte de 47 pacientes (24M/23V, mediana de edad 73 años) que fueron tratados con ibrutinib 420/560 mg en monoterapia por neoplasias hematológicas (dosis según tipo de neoplasia) tratadas en nuestra institución. Se realiza durante el estudio una evaluación cardiológica retrospectiva antes de iniciar la terapia con ibrutinib, incluyendo un registro de la TA y frecuencia basal, así como la realización de electrocardiograma (ECG) y evaluación ecocardiográfica en un subgrupo determinado de pacientes.

Resultados: De un total de 47 pacientes revisados, 24 mujeres y 23 varones, 32 pacientes están diagnosticados de LLC, 4 MW, 2 LCM, 8 LNH-B y 1 LPL-B con delección de p53. Registramos 12 pacientes que habían recibido tratamiento quimioterápico previo con antraciclinas, realizando ECG y ecocardiograma en el 100% de los casos, previo al inicio de tratamiento con ibrutinib. En 5 de ellos se objetivó en el ecocardiograma FEVI <50%. El desarrollo de FA se objetivó mediante ECG en 9 pacientes, 2 pacientes presentaron fallo cardíaco diastólico y 11 pacientes presentaron HTA de novo precisando toma de 2 fármacos para control de cifras de TA. La FA se desarrolló tras $2,5 \pm 1,5$ meses tras el inicio de inhibidor de BTK. Los pacientes con fibrilación auricular presentaban una edad media de 75 años, siendo más mayores, con más comorbilidades y con una tendencia incrementada de desarrollo de insuficiencia cardíaca. El ecocardiograma de los pacientes con FA mostraba dilatación de la aurícula izquierda (6 moderada y 3 leve). En una revisión realizada por *Baptiste et al*, aquellos pacientes con un volumen ≥ 40 mL/m² al inicio del tratamiento identifica a aquellos que tienen alto riesgo de desarrollar FA. El total de los 9 pacientes con FA se anticoagularon: 7 con ACODS (5 edoxaban y 2 rivaroxaban) y 2 pacientes recibieron anticoagulación en forma de HBPM. En 2 de los pacientes se diagnosticaron accidentes isquémicos transitorios de repetición a pesar de estar anticoagulados. Los EAs más comunes fueron diarrea y sangrado mucocutáneo grado 1-2. Las citopenias grado ≥ 3 se presentaron en el 31% en forma de neutropenia y 10% de trombocitopenia, siendo el manejo crucial en los pacientes anticoagulados.

Discusión y Conclusiones: Nuestro estudio presenta limitaciones, como el tamaño de la cohorte, ya que sólo incluye 47 pacientes. Encontramos que la edad y la HTA, fueron los principales factores de FA en este estudio. Esto es similar a los hallazgos de *Shanafelt et al* y *Hu et al*, quienes también encontraron que los factores de riesgo tradicionales eran predictivos de FA en una gran cohorte de pacientes con LLC. Todos los resultados previamente descritos, podrían ayudar a mejorar nuestra comprensión de los factores de riesgo, la evaluación y el tratamiento de los pacientes con FA en tratamiento con ibrutinib y podrían proporcionar la base para el desarrollo de pautas formales de consenso.

Conflictos de interés: Declaro no conflicto de interés.

PB-044

TRATAMIENTO CON RUXOLITINIB DE DESORDEN LINFOPROLIFERATIVO T INDOLENTE DEL TRACTO GASTROINTESTINAL, DISEMINADO

España Ignacio¹, Rubio Antonio¹, Leal Juan Diego¹, Serrano Claudia¹, Gómez-Espuch Joaquín¹, Ruiz Gema¹, Bas Agueda¹, González Celia¹, Piris Miguel Ángel², Moraleda José María¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; ²Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Introducción: El desorden linfoproliferativo T indolente es una nueva entidad provisional de la última clasificación de linfomas de la Organización Mundial de la Salud, habitualmente resistente a la quimioterapia. Recientemente se ha descubierto que un gen de fusión JAK2-STAT3 contribuye a la patogénesis de esta enfermedad.

Métodos y Resultados: Paciente de 28 años, natural de Colombia, sin antecedentes patológicos, con cuadro de náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso de 10 kg y sudoración profusa diaria de 6 años de evolución. A la exploración física destacaba hipofonías en base pulmonar izquierda, dedos en palillo de tambor y uñas en vidrio de reloj. El hemograma mostraba anemia normocítica (Hb 9,3 g/dl) y linfocitosis: $5,38 \times 10^9/L$. El TAC toracoabdominal evidenció atelectasia laminar basal pulmonar izquierda con leve derrame pleural bibasal, hepatoesplenomegalia homogénea e importante engrosamiento del tracto intestinal alto con grandes adenopatías mesentéricas. Una biopsia yeyunal mostró infiltración de la lámina propia por linfocitos pequeños, monomorfos, CD3+ y CD4 intensamente positivos, compatible con desorden linfoproliferativo T indolente del tracto gastrointestinal, con fu-

sión génica JAK2(chr9:5080228)(9p24.1)-STAT3(chr17:40468807)(17q21.2) y clonalidad TCR beta. Los estudios inmunofenotípicos y moleculares de sangre periférica, médula ósea y lavado broncoalveolar mostraron también linfocitosis CD4+ clonal para TCR beta. Se diagnosticó, por tanto, de un desorden linfoproliferativo T indolente del tracto gastrointestinal, estadio IV-B, con afectación de sangre periférica, intestino, médula ósea y pulmón y se solicitó uso compasivo con ruxolitinib, dada la ausencia de respuesta habitual de esta patología a la quimioterapia y a la alteración molecular descubierta. Tras un año de tratamiento con ruxolitinib se ha observado franca mejoría clínica, con desaparición de la sintomatología clínica (sin sudoración vespertina, desaparición de la clínica abdominal, recuperación del peso habitual, e incluso reducción de las acropaquias) y resolución de la linfocitosis. Ha precisado ajustes de dosis de ruxolitinib por aumentos transitorios de transaminasas. Un nuevo estudio endoscópico muestra persistencia todavía del infiltrado linfocitario de la lámina propia, lo que implica necesidad de continuación del tratamiento con ruxolitinib.

Conclusiones: El desorden linfoproliferativo T indolente del tracto intestinal es una entidad linfoproliferativa de lento crecimiento, pero posible afectación sistémica y muy pobre respuesta a quimioterapia. El reciente hallazgo de un gen de fusión JAK2-STAT3 como posible anomalía etiopatogénica abre la puerta al tratamiento con inhibidores de JAK. Ruxolitinib, no reportado previamente como tratamiento en esta entidad, ha mostrado una excelente respuesta clínica con una toxicidad manejable.

Conflictos de interés: Los autores declaran ausencia de conflictos de interés en este trabajo.

PB-045

LINFOMA NO HODGKIN T/NK EXTRANASAL. CARGA VIRAL DE VIRUS DE EPSTEIN BARR (VEB) COMO MARCADOR DE ENFERMEDAD

Fernández-Caldas González Paula¹, Cruz Cruz Naylen¹, Rodríguez Medina Carlos¹, López Rodríguez Juan Francisco¹, Limeres González Miguel Ángel¹, González Rodríguez Lidia¹, Fiallo Suárez Dolly¹, Lemes Castellano María Angelines¹, De La Nuez Melián Haridiana¹, Borrero Borrego Asunción¹, Cabezas De La Cruz Marcos¹, Morales Curbelo Alejandro¹, Gómez Casares María Teresa¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

Introducción: El linfoma no Hodgkin T/NK extranasal es una entidad rara y de muy mal pronóstico asociada a infección por VEB. La infección y replicación activa del VEB, esta presente en >90% de este tipo de linfomas.

Métodos: Descripción de un caso clínico del Hospital Doctor Negrín de Gran Canaria.

Resultados: Varón de 51 años con clínica de 3 semanas de evolución de malestar general, astenia, hiporexia, dolor abdominal y vómitos posprandiales. Asocia síndrome constitucional. En la última semana comienza con ictericia y coluria. A nivel analítico: elevación de transaminasas, enzimas de colestasis e hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina directa. En el hemograma una pancitopenia. Dada la hepatoesplenomegalia se solicita estudio microbiológico de virus hepatotrofos llamando la atención la replicación activa de VEB. Además, niveles elevados de ferritina y triglicéridos. Se determina el receptor soluble de IL-2, estando este también aumentado. Se diagnóstica de Síndrome hemofagocítico (SHF) y se realiza un aspirado/biopsia de médula ósea, confirmando la presencia de hemofagocitosis. Las imágenes del TAC de cuerpo entero y PET-TAC fueron sugestivas de Síndrome Linfoproliferativo. La biopsia del ganglio inguinal izquierdo fue diagnóstica para Linfoma T/NK. Se descarta la afectación a nivel nasal y se diagnosticó de *Linfoma no Hodgkin T/NK extranasal Estadio IV-B. PINK-E (4 puntos)/KPI (4 puntos) asociado a Síndrome Hemofagocítico*. Se trata inicialmente con Dexametasona, Inmunoglobulinas y Etopósido, según protocolo HLH-94, y Rituximab tras evidenciar la replicación de Virus de Epstein Barr. Recibe tratamiento quimioterápico según protocolo mSMILE (4 ciclos) con realización posterior de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH). Presenta toxicidad hematológica grado IV y múltiples complicaciones infecciosas (neutropenia febril, infección *C. difficile*, IFI posible según criterios EORTC). Durante el tratamiento y seguimiento se hacen determinaciones seriadas de parámetros de hemofagocitosis (Ferritina, triglicéridos, receptor soluble de IL-2 y Carga viral de VEB). Todos estos disminuyen progresivamente,

hecho que se solapa con la respuesta macroscópica observada en las pruebas de imagen de reevaluación, obteniendo una respuesta completa metabólica mediante PET-TAC a final de tratamiento. En ese momento la carga viral de VEB es indetectable. Cabe destacar que la ferritina y los niveles de triglicéridos se mantuvieron elevados, aunque disminuidos con respecto al diagnóstico, pero estables, probablemente explicado por la politransfusión y la administración de L-Asparaginasa como parte del tratamiento.

Conclusiones: En nuestro paciente, la replicación activa de VEB ha sido el detonante tanto del SHF como del Linfoma T/NK. Una vez iniciado el tratamiento quimioterápico, junto con la disminución de la carga viral del VEB, se observó una mejoría clara de todos los parámetros asociados al SHF y se corroboró la remisión completa del linfoma. Por lo tanto, la monitorización de la carga viral de VEB en el Linfoma no Hodgkin T/NK supone un marcador de seguimiento fiable de la enfermedad. En el seguimiento del SHF, el nivel de ferritina y triglicéridos pueden estar falsamente elevados. En estos casos, el receptor soluble de IL-2 puede ser una herramienta útil para monitorizar el seguimiento.

PB-046

PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LLC Y TRATAMIENTO CON TERAPIA DIRIGIDA (IBRUTINIB) EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Marín Saucedo A¹, Busnago Barreto MT¹, Marrero Santos C¹, Hillebrand P¹, Lorenzo Y¹, Hernanz N¹, Sánchez Quintana A¹, Breña Joaquín¹, Noñario C¹, Oliva Hernández A¹, Uribe L¹, Hernández P¹, Tenorio P¹, Moreno T¹, Cabello A¹, González H¹, De Ramos J¹, Ríos Rull P¹, Mesa Lorenzo MC¹

¹HUNSC

Objetivos: Analizar la respuesta y la tolerancia a terapia dirigida (Ibrutinib) en primera línea de tratamiento en pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) en nuestro centro.

Material y métodos: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y unicéntrico en pacientes con LLC en tratamiento con Ibrutinib en primera línea en un período comprendido entre Marzo 2015 a Marzo 2021. Variables recogidas: demográficas (sexo y edad), citogenética, IPI-CLL, CIRS, medicación concomitante, segundas neoplasias, enfermedades cardiovasculares, tiempo de evolución (desde el diagnóstico hasta inicio de Ibrutinib), linfocitos totales (al inicio y a los 6 meses de Ibrutinib), tiempo en el que se objetiva el recuento linfocitario menor, durabilidad del tratamiento, tipo de respuesta según criterios del Grupo Español de Leucemia Linfática Crónica (GELLC), eventos adversos (EA) reportados y éxitus.

Tabla 1.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES TRATADOS EN PRIMERA LÍNEA CON IBRUTINIB	
Total	10
Edad al inicio de tratamiento	63,5 (44-79)
Sexo	
Hombres	4 (40%)
Mujeres	6 (60%)
CIRS >6	4 (40%)
Alteraciones citogenéticas/mutacionales	
TP53/del(17p)	5 (50%)
IGVH no mutado	7 (70%)
Meses a inicio de tratamiento	17,5 (1-69)
Linfocitosis a inicio de tratamiento*	75.900/mm ³ (900-230.000/mm ³)
Linfocitosis a los 6 meses	17.295/mm ³
Discontinuación	1 (10%)
Exitus	1 (10%)
Supervivencia	36 meses (19-92)

*Una paciente tuvo un debut avanzado y AHAI precisando inmunquimioterapia.

Resultados: Con una mediana de seguimiento hasta inicio de trata-

miento de 17,5 meses (1 - 69), un total de 10 pacientes iniciaron Ibrutinib como primera línea de tratamiento. La mediana de edad fue 63,5 años (50 -79). Fue posible calcular el IPI-CLL en 9 (90%) de ellos, resultando 5 pacientes de riesgo alto/muy alto. 5 pacientes iniciaron tratamiento indicado por alteración p53 /del 17 y 7 pacientes por IGVH no mutado. La mediana de linfocitos al inicio de tratamiento fue 75.900/mm³ (900 - 230.000).* Tan solo un paciente discontinuó el tratamiento por desarrollo de fibrilación auricular (FA). La máxima respuesta obtenida durante el periodo de estudio se distribuyó en 50% de respuestas parciales con linfocitosis y 50% de respuestas parciales, dato que probablemente influyó por la mediana de seguimiento desde inicio de tratamiento. Únicamente se realizó Enfermedad Mínima Residual en sangre periférica en 1 paciente cuyo resultado fue positivo. La mediana de tiempo a menor cifra linfocitaria fue de 31 meses (8 - 88). Los Efectos Adversos objetivados fueron 1 debut de FA paroxística que requirió tratamiento con Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACOD), 1 paciente con clínica gastrointestinal (síndrome de colon irritable) y 1 paciente presentó neumonías de repetición sin documentación microbiológica y sin precisar ingreso. No se ha evidenciado empeoramiento en Hipertensión Arterial (HTA) ni casos de debut de HTA. En cuanto a clínica hemorrágica, únicamente una paciente con FA y Anemia Hemolítica Autoinmune (AHAI) presentó hematuria por interacción con Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACOD), precisando ajustes con determinación de niveles de anti Xa.

Conclusiones: A pesar de tratarse de un número reducido de pacientes de alto / muy alto riesgo, la incorporación de Ibrutinib en primera línea ha demostrado buenos resultados en términos de respuesta de la enfermedad y tolerancia al tratamiento. Resultados que parecen estar en consonancia con el perfil de eficacia y seguridad de Ibrutinib publicado en vida real y ensayos clínicos.

PB-047

PIODERMA GANGRENOSO EN PACIENTE CON LLC EN TRATAMIENTO CON IBRUTINIB

Ruiz Gutiérrez Mónica¹, Cuesta García Amalia¹, Lavín Saiz Carmen Rosa¹, Pérez Montes Rocío¹, Pérez Vázquez Germán¹, Gutiérrez López María Luisa¹, Olalla Antolín Ignacio¹

¹Hospital Comarcal de Sierrallana

Introducción: El Pioderma Gangrenoso (PG) es una dermatosis neutrofílica poco frecuente que se caracteriza por un infiltrado neutrofílico pandérmico. Su presentación más habitual es en forma de una o varias úlceras de borde irregular, dolorosas y purulentas en zonas de piel sana o con trauma previo. Su patogénesis continúa siendo desconocida. Aproximadamente la mitad de los casos se asocian con enfermedades crónicas como la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, hemopatías o artritis. Por otra parte el desarrollo de los Inhibidores de la Tirosina Kinasa de Bruton (ITK) ha significado un gran avance en el tratamiento de la Leucemia Linfática Crónica (LLC). El Ibrutinib es un inhibidor de primera generación que se une de forma covalente irreversible a la Tirosina Kinasa de Bruton, además es capaz de inhibir otras kinasas que incluyen el EGFR, SCR y la familia de kinasas TEC. La toxicidad dermatológica por ITK viene determinada por su unión directa a BTK y a otras kinasas. Entre las reacciones cutáneas adversas más frecuentes encontramos equimosis, infecciones, rash, foliculitis, cambios en el pelo y las uñas... y rara vez podemos ver panielitis o dermatosis neutrofílicas como en el caso que nos ocupa.

Caso clínico: Paciente varón de 64 años diagnosticado de LLC (del ATM, IGHV no mutada) en 2009 en tratamiento de tercera línea con Ibrutinib e inmunoglobulinas (iv), que presenta lesiones cutáneas en tronco y extremidades inferiores. Se trata de lesiones dolorosas en diferentes fases evolutivas y de diámetro heterogéneo con centro necrótico, zonas exudativas, eritema y descamación periférica. Se realiza "punch" para estudio anatómico-patológico (AP) así como toma de muestras microbiológicas. La AP describe una dermatitis difusa con intenso infiltrado inflamatorio agudo en dermis superficial y profunda y focos abscesificados compatibles con dermatosis neutrofílica tipo Pioderma gangrenoso. Se inicia tratamiento tóxico con corticoides de alta potencia (betametasona). Tras dos semanas de tratamiento presenta escasa respuesta terapéutica por lo que se sustituye los corticoides por tacrólimus tóxico, se intensifican las curas locales manteniendo en ambiente húmedo con malla de silicona (Mepitel©) y apósito secundario de espuma de poliuretano con capa de silicona (Mepilex©) y recibe antibioterapia

sistémica por documentación de *Staphylococcus aureus*. Tras 4 semanas de tratamiento se evidencia clara mejoría de las lesiones sin aparición de nuevos focos y datos de remisión del resto. No ha sido necesario la retirada del tratamiento con Ibrutinib hasta el momento actual.



Figura 1. Evolución del Pioderma Grangrenoso.

Conclusiones: El PG puede considerarse un reto diagnóstico en pa-

cientes inmunosuprimidos. Es importante el reconocimiento precoz de la lesión descartando otros procesos como el Síndrome de Sweet, vasculitis o infecciones cutáneas. Así mismo es prioritario el tratamiento apropiado que incluye corticoterapia o inhibidores de la calcineurina de uso tópico y en ocasiones sistémico junto con curas locales especializadas. En pacientes con LLC en tratamiento con Ibrutinib puede ser necesaria la retirada del fármaco por su potencial implicación en el desarrollo de las lesiones.

Bibliografía

Sibaud V, Beylot-Barry M, et al. Dermatological toxicities of Bruton s Tyrosine Kinase Inhibitors. American Journal of Clinical Dermatology. Published online: 1 July 2020.
Guthrie J, King C, et al. Pyoderma Gangrenosum developing after chest tube placement in a patient with chronic lymphocytic leukemia. Cutis. 2019; 104:23-26.

PB-048

LLC CON LINFOCITOSIS EXTREMA SECUNDARIA A IBRUTINIB

González Fernández Joan¹, Valdez Fernández Noelia¹, Costa Sofía¹, Manresa Pablo¹, Pérez Sala María¹

¹Hospital Virgen de los Lirios

Introducción: La linfocitosis es un rasgo característico de la Leucemia Linfática Crónica (LLC). No obstante, también se puede observar como efecto secundario durante el tratamiento con el fármaco inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton Ibrutinib. Esta linfocitosis secundaria al tratamiento se observa aproximadamente en el 50% de los pacientes tratados con este fármaco. Suele aparecer en los primeros días, con pico máximo a las 4 semanas del inicio. El aumento máximo medio de la cifra de linfocitos no suele superar el doble de la cifra basal. Generalmente es asintomática y autolimitada. El uso concomitante de otros agentes linfólíticos como el rituximab puede revertir dicha linfocitosis, pero sin cambios significativos en el pronóstico.

Métodos: Se presenta el caso de un paciente con LLC con linfocitosis extrema tras el uso de Ibrutinib.

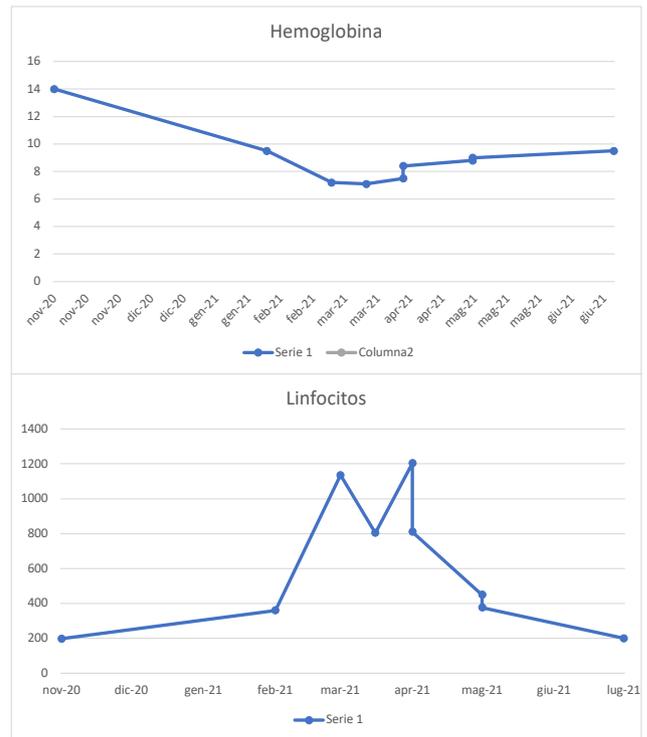


Figura 1.

Caso y resultados: Varón de 60 años, con antecedentes de enolismo y diabetes mellitus en tratamiento con antidiabéticos orales, que se diagnóstica de LLC en septiembre de 2020 tras evidenciarse linfocitosis

en analítica de rutina, sin otras citopenias ni adenopatías a la exploración física. El hemograma al diagnóstico es el siguiente: leucocitos 183.340/ μ L (4.000 - 11.000), linfocitos 160.080/ μ L (1.800 - 7.600), neutrófilos 8.630/ μ L (1.800 - 7.600), monocitos 14.810/ μ L (0 - 1.000), hemoglobina (Hb) 14.9 g/dL (13 - 16.5), plaquetas 260.000/ μ L. Beta-2 microglobulina 4.44 mg/L (0.8 - 2.20). Serología para VHC, VHB y VIH negativas. Inmunofenotipo de sangre periférica compatible con LLC.

Seis meses después del diagnóstico (febrero 2021), el paciente presenta duplicación de la cifra de linfocitos y anemia, con hemograma: leucocitos 426.260/ μ L, linfocitos 360.800/ μ L, monocitos 57.880/ μ L, Hb 9.5 g/dl, plaquetas 237.000/ μ L y bioquímica sin patrón de hemolisis, ni carencias vitamínicas, Beta-2 microglobulina 13.59 mg/L. Así como adenopatías generalizadas en todos los territorios ganglionares, esplenomegalia de 20 cm y sintomatología B. El estado mutacional de IGHV es no mutado, así como TP53 no mutado. Se trata de una LLC Binet C Rai 4 IGHV no mutado con criterios de tratamiento, por lo que se decide iniciar Ibrutinib 420 mg/día (marzo 2021). En las evaluaciones sucesivas en consulta tras el inicio del tratamiento con Ibrutinib se evidencia linfocitosis progresiva, que alcanza su punto máximo a las 4 semanas con una cifra de linfocitos de 1.203.000/ μ L y anemia con Hb de 7.4 g/dL. [Figura 1]. Se mantiene el tratamiento en todo momento con monitorización clínica y analítica estrecha. Sin evidenciarse en ningún momento leucostasis, síndrome de lisis tumoral u otras complicaciones relevantes. Progresivamente, disminuye la cifra de linfocitos, aumenta la Hb y desaparecen las adenopatías. Actualmente, el paciente sigue en tratamiento con Ibrutinib sin otras complicaciones.

Conclusiones: En los pacientes con LLC, la linfocitosis tras el inicio de Ibrutinib es un efecto secundario frecuente y autolimitado que, generalmente, no requiere la interrupción del fármaco, pero que debe conocerse y diferenciarse de la linfocitosis por progresión de la enfermedad. Se describe el caso clínico de una linfocitosis mayor que la habitual según se describe en la bibliografía con buena evolución sin interrupción del tratamiento.

Bibliografía

- Barrientos JC, et al. Characterizing the kinetics of lymphocytosis in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with single-agent ibrutinib. *Leukemia and Lymphoma*. Volume 60, 2019

PB-049

TROMBOCITEMIA ESENCIAL CON PROGRESIÓN BLÁSTICA: REVISIÓN DE 3 CASOS DIAGNOSTICADOS EN NUESTRO CENTRO EN EL AÑO 2020

Santaliestra Tomas M¹, Vall-llovera Calmet F¹, Tolosa Ridao C¹, Villalobos Prego T¹, Muntañola Prat A¹, López De La Fuente M¹, Canet Maldonado M¹, Díaz Valls M¹, Martí Tutusaus JM¹

¹Hospital Universitari Mútua Terrassa

Introducción: La trombocitemia esencial (TE) es la neoplasia mieloproliferativa (NMP) más frecuente en nuestro medio. Su progresión a leucemia mieloide aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico (SMD) ocurre en <5% de los pacientes y los mecanismos que contribuyen a esta transformación no están bien definidos.

Métodos: Se describen tres casos con diagnóstico de TE y progresión a fase blástica en nuestro centro durante el año 2020, con estudio mutacional completo en el momento de la transformación.

Resultados: Caso 1: mujer de 68 años con TE *JAK2* positiva diagnosticada en 2010, tratada con hidroxiurea. En marzo de 2020 presenta anemia y leucopenia y se solicita un aspirado medular que muestra progresión a SMD con exceso de blastos tipo 2 (SMD-EB-2) con trisomía del cromosoma 9 y ganancia de 1(q). En el panel *next-generation sequencing* (NGS) se detectan mutaciones de *JAK2-V617F* con una frecuencia alélica (VAF) de 62.97% y de *TET2* con una VAF de 46.80%. Inicia tratamiento con 5-azacitidina (5-AZA) con rápida progresión a LMA, que resulta refractaria a quimioterapia intensiva. Caso 2: varón de 67 años con diagnóstico de TE *CALR* positiva en 2009, con buen control de la cifra plaquetar con hidroxiurea. En 2016 recibe 6 ciclos de Rituximab-Bendamustina por un linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) gástrico, alcanzando una remisión completa. En agosto de 2020, a raíz de astenia y dolores osteomusculares, es diagnosticado de una LMA con cariotipo complejo y presencia de mutaciones en el panel NGS de *CALR* (VAF 59.36%), *TET2* (VAF 24.54%), *RUNX1* (VAF

45.01%) y *CEBPA* (VAF 9.30%) refractaria a quimioterapia intensiva. Caso 3: mujer de 71 años afecta de TE *JAK2* positiva de 30 años de evolución, en tratamiento con hidroxiurea y seguimiento en otro centro. En noviembre de 2020 consulta por síndrome febril sin foco y se diagnostica de una LMA con cariotipo complejo y mutaciones en *JAK2-V617F* (VAF 6.48%), *TP53* (VAF 52.72%), *DNMT3A* (VAF 42.34%) y *NRAS* (VAF 12.50%) en el panel NGS. La paciente es exitus por infección grave por SARS-CoV-2 antes de iniciar tratamiento. Las características principales de cada caso se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de los casos presentados.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sexo, Edad (años)	Mujer, 68	Varón, 67	Mujer, 71
Año diagnóstico	2010	2009	1990
Mutación NMP inicial	JAK2	CALR	JAK2
Tratamiento	Hidroxiurea	Hidroxiurea	Hidroxiurea
Otros diagnósticos	-	Linfoma MALT	-
QT previa	No	R-Bendamustina	No
Diagnóstico LMA/SMD	SMD-EB-2, Marzo'20	LMA, Agosto'20	LMA, Noviembre'20
Cifra plaquetas al diagnóstico	559x10 ⁹ /L	42x10 ⁹ /L	132x10 ⁹ /L
Cariotipo	47,XX,+1,-9, dic(1;15)(p11;p11)[20]	46,XY,der(1;7)(t(10;p10),+1[12]/47,idem,+2[8]	56-59,+3n>>XX,-X,-3,-4,-5,-7,-8,-9,-10,+11,-12,+13,-14,-16,-17,-17,-18,-18,+21,-22,+2,-3mar[cp18]46,XX[1]
Mutación en la transformación (VAF)	JAK 2 V617F (62.97%)	CALR (59.36%)	JAK2 V617F (6.48%)
Otras mutaciones (VAF)	TET2 (46.80%)	TET2 (24.45%), CEBPA (9.30%), RUNX1 (45.01%)	TP53 (52.72%), NRAS (12.50%), DNMT3A (42.34%)
Fibrosis	Grado 1	Grado 2	No determinado
Tratamiento	5-Azacitidina	ICE	--
Respuesta	Refractario	Refractario	--
Estado actual	Vivo. Cuidados paliativos.	Vivo. Cuidados paliativos.	Exitus

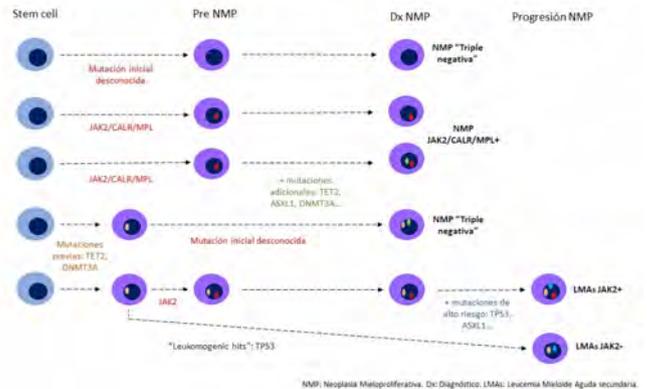


Figura 1. Mecanismos de progresión leucémica de las NMP. Adaptado de Lundberg P, et al. Blood. 2014.

Discusión: El estudio genómico mediante la tecnología NGS permite identificar distintas mutaciones somáticas que podrían estar implicadas en la progresión de NMP a fases avanzadas, así como diferenciar el origen de los mecanismos de progresión leucémica, a partir del clon previo o de un clon independiente. La frecuencia alélica de las mutaciones iniciales y el tipo de mutaciones acompañantes pueden ayudar a establecer cuál es el principal mecanismo implicado en la transformación leucémica. En los casos 1 y 2, la VAF elevada de *JAK2* y *CALR* en el momento de la transformación leucémica apoyaría la hipótesis de la evolución del clon inicial (*JAK2/CALR* positivo). Además, ambas presentan la mutación de *TET2*, que se ha relacionado con un riesgo elevado de progresión leucémica. Asimismo, haber recibido quimioterapia previa, en el caso 2, podría jugar un papel relevante en la transformación. La frecuencia alélica de *JAK2* en el caso 3 es mucho menor (VAF 6%) y predomi-

nan otras mutaciones con frecuencias alélicas mayores, como *TP53* y *DNMT3A*, que podrían haber favorecido la progresión de un clon independiente. Disponer de un estudio NGS al diagnóstico de la TE permitiría entender mejor el papel de las mutaciones acompañantes y la evolución clonal en estos pacientes.

PB-050

REMISIÓN LIBRE DE TRATAMIENTO EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN VIDA REAL. EXPERIENCIA DE SUSPENSIÓN DE TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSIN KINASA EN UN CENTRO

Dávalos Cedillo Carlos Alberto¹, Chamorro Chamorro Pablo¹, Serrano Gómez Laura¹, Fernández Canal Cristina¹, González García Esther¹, Fernández Álvarez Rubén¹, Robles Marinas Verónica¹, Ordoñez Fernández Beatriz¹, Fernández González Almudena¹, Fernández Alvarez Carmen¹, Escorcio Faria Dianis¹, Chávez Collazos Paula¹, Torres Varona Juan¹

¹Hospital Universitario de Cabueñes

Introducción: La introducción en práctica clínica del tratamiento con inhibidores de tirosin kinasa (ITK) hace casi ya 20 años supuso un cambio radical en el pronóstico de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) si bien manteniendo un tratamiento oral de forma indefinida. En los últimos años se ha evidenciado mediante varios ensayos clínicos la posibilidad de suspender el fármaco de forma segura en pacientes con respuestas moleculares (RM) profundas (RM 4.0 o superior) manteniendo la enfermedad controlada en un alto porcentaje de pacientes, así esta posibilidad se ha incorporado ya en guías clínicas recientes y en ficha técnica de algún ITK. Presentamos la experiencia en nuestro centro en pacientes en práctica clínica real, fuera de ensayo clínico.

Material y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo observacional sobre los pacientes a seguimiento en la consulta de LMC de nuestro hospital a tratamiento con ITK. Se identifican 41 pacientes con LMC a seguimiento, de los cuales 12 han podido realizar discontinuación del tratamiento con ITK. Se calculó el tiempo de tratamiento con ITK y el tiempo en RM profunda. Una vez discontinuado el ITK el seguimiento con análisis de cuantificación en sangre periférica del gen *bcr/abl* mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa se realizó con periodicidad mensual los 6 primeros meses, posteriormente cada 6 semanas los siguientes 6 meses y tras un año de suspensión de forma trimestral. Se consideró fallida la suspensión del tratamiento con la pérdida de RM grado 3. Se realizó registro de efectos adversos (EA). Las características de los pacientes se reflejan en la Tabla 1.

Tabla 1.

Paciente	Edad	Sexo	Tratamiento	Fecha de inicio	Fecha de Fin	RM≥4 (meses)	RLT (meses)
1	73	M	Imatinib	10/04/2004	13/03/2019	60	26
2	29	H	Imatinib, Nilotinib	05/01/2014	19/12/2018	51	3
3	77	M	Imatinib	25/08/2013	26/12/2018	47	29
4	89	H	Imatinib	24/03/2007	24/04/2019	44	25
5	51	H	Imatinib	18/08/2004	05/02/2019	75	27
6	76	H	Imatinib	06/11/2003	13/03/2019	108	26
7	72	H	Imatinib	30/05/2002	07/08/2019	121	21
8	65	M	Imatinib	04/09/2002	15/01/2019	142	28
9	34	M	Imatinib	13/08/2008	15/01/2018	98	39
10	38	H	Imatinib, Nilotinib	08/12/2013	15/10/2020	72	7
11	48	H	Nilotinib	28/10/2011	12/02/2019	88	27
12	41	H	Dasatinib	05/12/2016	12/05/2021	38	1

Resultados: La mediana de duración en RMC 4-5 fue de 73,5 meses (142-38). La primera paciente en suspender el tratamiento fue debido a gestación, sin llegar a reiniciarse posteriormente. Los otros 11 pacientes lo realizaron de forma programada y previo consentimiento informado. La mediana de seguimiento sin ITK es de 26 meses (39-1), perdiendo solamente un paciente la respuesta a los tres meses de la discontinuación recuperando en menos de 3 meses la respuesta previa tras reiniciar nilotinib (actualmente con enfermedad indetectable, pendiente de valorar segundo intento de discontinuación). (Figura 1). Esto ha supuesto una tasa de éxito del 91.7%. Dos pacientes presentaron síndrome de retirada, uno de ellos persistente aunque con clínica solapada con enfermedad autoinmune concomitante.

Conclusiones: En nuestra serie el éxito de la discontinuación del tratamiento con ITK resulta superior a lo descrito en la literatura, si bien son pocos pacientes, probablemente por la existencia de un grupo de

pacientes con muy larga exposición a ITK, hecho que parece relacionarse con mayor éxito en la suspensión de tratamiento. La discontinuación de ITK es segura y factible y deberíamos ofertarla especialmente a los pacientes de larga evolución con respuestas profundas prolongadas.

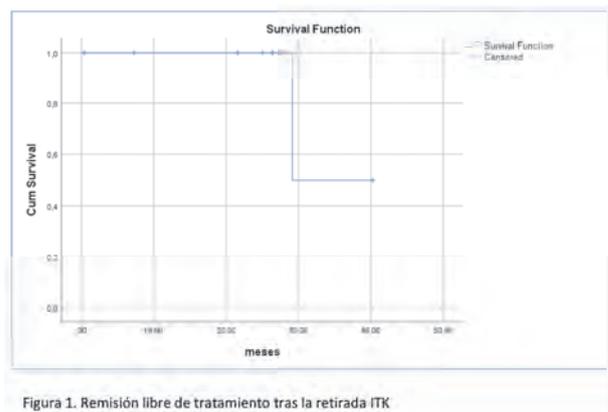


Figura 1.

PB-051

EVOLUCIÓN CLONAL DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CALR POSITIVAS. EXCEPCIONAL CASO DE MIELOFIBROSIS PRIMARIA TRANSFORMADA A LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE BLÁSTICA

García Canale Silvia¹, Montero Cuadrado Isabel¹, Carrillo Cruz Estrella¹, Soria Saldise Elena¹, Prats Martín Concepción¹, Morales Camacho M Rosario¹, Perez Simón Jose Antonio¹

¹HUVR

Introducción: Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) crónicas son alteraciones clonales de la hematopoyesis definidas por la proliferación en médula ósea de una o más de las líneas mieloides. Las mutaciones en el gen de la calreticulina (CARL) producen la activación del receptor de la trombopoyetina y aparecen presentes entre el 50 al 75% de los pacientes con trombocitemia esencial (TE) o mielofibrosis primaria (MFP). Ambas entidades son similares en su patogénesis y teniendo un papel clave la proliferación descontrolada de la línea megacariocítica. Las mutaciones en CARL se han asociado a un curso más benigno con 1% de probabilidad de transformación a leucemia aguda.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de un único centro sobre neoplasias hematológicas con mutación en el gen de la calreticulina durante los tres últimos años (marzo 2019 a mayo 2021). Se analizaron datos demográficos (edad, sexo), epidemiológicos (incidencia y supervivencia), antecedentes personales, datos clínicos y moleculares. Se analizaron las mutaciones en el gen de CARL mediante sondas específicas en el exón 9 y técnicas de secuenciación masiva.

Resultados: Mutaciones en CARL fueron detectadas en 15 pacientes, de ellos 9/15 (60%) fueron casos de TE, 1 mielofibrosis secundaria a TE 1/15 (6%), 2 mielofibrosis primaria 2/15 (13%), 1 síndrome mielodisplásico de alto riesgo 1/15 (6%), 2 pendientes de estudio medular posibles trombocitemias esenciales. La media de edad fue 59.8 años, con predominio del sexo femenino (60%). De entre las mutaciones más frecuente fue inserción 5-pb;TTGTC;p.K385.fs*47 en 9/15 (60%) seguida de delección de 52-pb;p.L367fs*46 en 3/15 (20%). Se realizó técnica de secuenciación masiva en los pacientes con mielofibrosis bien primaria o secundaria sin haberse documentado mutaciones en panel OncoPrint Myeloid Research Assay. Destaca un caso excepcional de un paciente de 72 años de edad con diagnóstico de mielofibrosis CARL positiva desde 2005 en tratamiento con ruxolitinib en los dos últimos años, que debuta con cuadro de leucocitosis con leucoestasis pulmonar demostrándose evolución clonal con transformación a leucemia mieloide crónica en fase blástica con un 23% de blastos mieloides en médula ósea y mutación en línea germinal en BCR-ABL p210 con t(9;22) demostrada por FISH, habiendo conservado mutación inicial en CARL. Tras citorreducción con hidroxiurea se inicia tratamiento combinado con ruxolitinib que ya recibía previamente e dasatinib, habiendo con-

seguido a los tres meses respuesta hematológica.

Conclusiones: Un 60% de las neoplasias mieloproliferativas con CARL mutadas fueron trombocitemia esencial con curso benigno en su totalidad 9/9. Se describen tres casos de mielofibrosis CARL positiva con un caso de evolución clonal a leucemia mieloide crónica. En este último caso el tratamiento combinado con ruxolitinib y dasatinib consigue respuesta clínica y hematológica.

PB-052

ESTUDIO DESCRIPTIVO Y EXPERIENCIA EN PACIENTES CON LMC EN UN ÚNICO CENTRO

Buelvas De la Ossa Katuska¹, Carrascosa Mastell Patricia¹, Torres Macías Mónica Lisette¹, Freixes García Alejandro¹, Trejos Carvajal Diana Margarita¹, Mas Esteve María¹, Claros Barrachina Nuria¹, García Boyero Raimundo¹, Linares Latorre Maria Dolores¹, Cañigral Ortiz Carolina¹, Fernández-Delgado Mompalmer Manuel¹, Freiria Alberte Carmen¹, Gascón Buj Adriana¹, Serrano Picazo Luis¹, Clavel Pia Juana¹, Cañigral Ferrando Guillermo¹

¹Hospital general universitario de Castellón

Introducción: La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad mieloproliferativa crónica causada por la translocación 9;22, generando el gen de fusión BCR/ABL que codifica una tirosinkinasa constitutivamente activada. Los inhibidores de tirosinkinasa (ITK) modificaron la supervivencia global y libre de progresión, permitiendo una esperanza de vida similar a la población general. Pretendemos describir las características clínico-biológicas y los resultados terapéuticos en pacientes adultos diagnosticados de LMC tras una revisión de 3 años en un único centro.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo entre enero de 2017 y diciembre de 2020 para describir variables biológicas, clínicas y terapéuticas de pacientes adultos diagnosticados de LMC. Se registraron datos de 43 pacientes, recogiendo información desde historias clínicas (Orion Clinic). La mediana de edad fue de 61 años (28-85), siendo un 46% (n= 20) <60 años y 54% (n=23) >60 años, con predominio del sexo masculino (n=33; 76,7%).

Resultados: La forma más frecuente de presentación al diagnóstico es en fase crónica 93% (n=40), un 4,6% (n=2) en fase acelerada y un 2,3% (n=1) en fase blástica. Se distribuyeron por Sokal en bajo 18% (n=7), intermedio 38% (n=16) y alto riesgo 44% (n=19) y score ELTS en bajo 25% (n=11), intermedio 44% (n=19) y alto riesgo 30% (n=13). De estos pacientes el 65% (n=28) presentaban antecedentes cardiovasculares, un 7% (n=3) enfermedad pulmonar y un 2,3% (n=1) enfermedad intestinal. El 91% recibió tratamiento en primera línea con ITK (imatinib 79%, nilotinib 5%, dasatinib 16%) y 9% no ITK (interferón/citarabina). En primera línea presentaron intolerancia 63% (n=16) y fallo 37% (n=7). El 58% (n=25) requirieron segunda línea: imatinib 12%, nilotinib 36%, dasatinib 48% y bosutinib 4%. En segunda línea presentaron intolerancia el 89% y fallo el 11%; 9 pacientes requirieron tratamiento de tercera línea: nilotinib 45%, dasatinib 33%, imatinib 11% y bosutinib 11%. Fue necesario una cuarta línea para 6 pacientes por intolerancia en todos los casos: imatinib 3 pacientes, bosutinib 2 pacientes, ponatinib 1 paciente. De estos 1 paciente por intolerancia requirió quinta línea con asciminib. Del total de pacientes un 78% (n=34) presentaron respuesta: RM3 un 8% (n=3); RM4 un 25% (n=9) y RM4.5 un 67% (n=23). La mediana de tiempo en respuesta molecular fue de 47,5 meses (rango 4-288). En el 11% (n=5) no se observó respuesta al tratamiento. Se registraron 6 muertes, 4 fueron debidas a progresión de enfermedad y 2 a causas no hematológicas, todas ellas en pacientes >60 años.

Conclusiones: En nuestra serie se evidencia que la forma de presentación habitual es en fase crónica y que el tratamiento con imatinib ha sido el tratamiento de elección en primera línea en la mayoría de casos. La intolerancia a los ITK sigue siendo la principal causa de cambio de línea de tratamiento (63% y 89% en primera y segunda línea respectivamente). Nilotinib y dasatinib son los fármacos de elección en nuestra experiencia tanto en segunda (36% y 48% respectivamente) como tercera línea (45% y 33% respectivamente). En un 92% de pacientes se consigue una RM profunda con una media de tiempo de 47.5 meses en RM profunda. Los casos con falta de respuesta siguen siendo la minoría y las causas de muerte relacionadas con LMC habitualmente son casos de presentación en FB o progresión.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

PB-053

SÍNDROME HIPEREOSINÓFILO 2º A NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA ASOCIADA A REORDENAMIENTO PDGFR-ALFA. DESCRIPCIÓN DE UN CASO

Romero Khoury Cristina¹, Fernández Martín Rosa del Carmen¹, Caballero Gómez María del Mar¹, Lemes Quintana Cristina¹, Morales Ruiz Ylenia¹, Bosch Benítez Jose Miguel¹, González San Miguel Jose David¹

¹Complejo Hospitalario Insular Materno Infantil de Gran Canaria

Introducción: Los síndromes hipereosinofílicos (HES) son un grupo de enfermedades caracterizados por una marcada eosinofilia que resulta en el daño de diferentes órganos por la infiltración de los eosinófilos y por la liberación de citoquinas, enzimas u otras proteínas que están en sus gránulos. El diagnóstico diferencial incluye causas tan diversas como enfermedades infecciosas, autoinmunes o hematológicas. Presentamos este caso como evidencia de la excelente respuesta a nivel clínico y molecular en un paciente inicialmente dependiente para todas las actividades, con la toma de Imatinib.

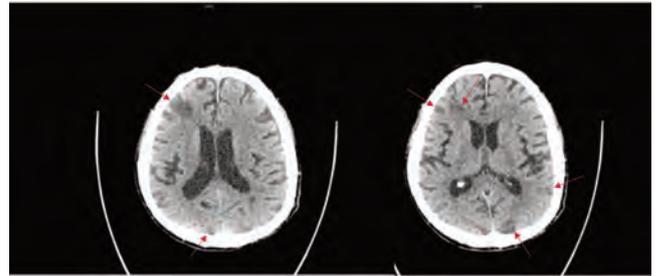


Figura 1.

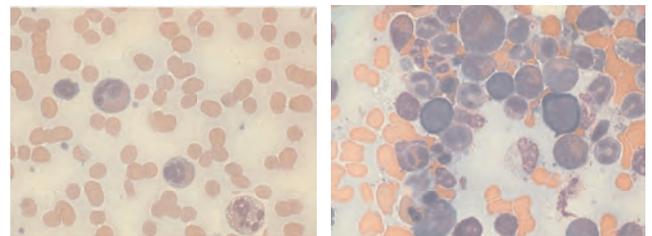


Figura 2.

Métodos: Presentamos un caso de un varón de 70 años que ingresa por clínica de dificultad para la marcha y disminución del nivel de conciencia, asociada a picos febriles. En el TC cerebral se objetivan lesiones hipodensas en múltiples territorios vasculares sugestivas de ictus isquémicos (lóbulos frontales, parietales, occipitales y hemisferio cerebeloso derecho). Se enfocó el cuadro como una posible endocarditis con embolismos sépticos cerebrales, sin embargo no se objetivaron vegetaciones. Evolutivamente el paciente presentó empeoramiento del estado neurológico, presentando tetraparesia, mayor deterioro del nivel de conciencia con necesidad de nutrición por sonda nasogástrica (SNG) y ceguera cortical, además cuadro de insuficiencia cardíaca de nueva aparición con elevación de troponinas sugestivos de daño miocárdico isquémico, presentando hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo en la ecocardiografía. En la analítica presentó marcada eosinofilia de hasta 4.100/mm³, y aumento de triptasa sérica. Se realiza una aproximación inicial de eosinofilia con estudio de autoinmunidad e infeccioso negativos y sin causa farmacológica atribuible. En el frotis de sangre periférica (sp) se observaron eosinófilos degranulados y con formas displásicas, por lo que se envió estudio molecular de sp y se realizó estudio de médula ósea que mostró infiltración e hiperplasia eosinofílica de hasta un 53%. El cariotipo fue normal y el estudio molecular y FISH mostraron positividad para PDGFR alfa, siendo diagnosticado de Neoplasia mieloproliferativa asociada a reordenamiento de PDGFR-alfa.

Resultados: Se inició tratamiento con Imatinib 400 mg/día por SNG asociado a prednisona, disminuyendo la dosis de Imatinib a 200 mg/día tras cuatro días de tratamiento por excelente respuesta con disminución de la cifra de eosinófilos y mejoría clínica. Tras 1 mes de tratamiento el

paciente fue dado de alta con una dosis de Imatinib de 100 mg/día, sin complicaciones asociadas al tratamiento, y clínicamente con práctica resolución del cuadro neurológico estando conectado en el medio, reversión de la tetraparesia consiguiendo la bipedestación casi sin ayuda y recuperación completa de la visión. Los controles posteriores al alta se realizaron mediante determinación del reordenamiento de PDGFR-alfa por RT PCR, negativizándose a los 2 meses desde el inicio de Imatinib y hasta la fecha, así como normalización de la triptasa sérica.

Conclusiones/discusión: En los últimos años se han producido avances en la biología molecular y la inmunología, lo que ha llevado a la identificación de diferentes subtipos de síndromes hipereosinofílicos genéticamente definidos con anomalías moleculares recurrentes. La más frecuente es la ocasionada por el reordenamiento 4q12 que origina el producto de fusión FIP1L1/PDGFR-alfa (que tiene actividad de tirosina quinasa), que nos permite opciones terapéuticas dirigidas con los inhibidores de tirosin quinasa. La incidencia del síndrome mieloproliferativo en su variante causante de síndrome hiperesinofílico es rara, sin embargo, la excelente respuesta a Imatinib hace necesario descartar la presencia de los genes de fusión productos de FIP1L1/PDGFR-alfa en todos los pacientes con eosinofilia de origen desconocido.

Terapia Celular

PB-054

MODELIZACIÓN MATEMÁTICA DEL TRATAMIENTO CON CÉLULAS CAR-T EN LLA-B PEDIÁTRICA

Martínez Rubio Álvaro¹, Chulián García Salvador¹, Blázquez Goñi Cristina², Ramírez Orellana Manuel³, Pérez Martínez Antonio⁴, Navarro Zapata Alfonso⁵, Ferreras Puente Cristina⁵, Pérez García Victor Manuel⁶, Rosa Durán María¹

¹Universidad de Cádiz; ²Hospital Virgen del Rocío; ³Hospital Niño Jesús; ⁴Hospital La Paz; ⁵IdiPAZ; ⁶Universidad de Castilla-La Mancha

Introducción: El tratamiento con células CAR-T ha conseguido altas tasas de respuesta en pacientes jóvenes y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda tipo B recurrente/en recaída. A pesar de este éxito, un porcentaje de pacientes aún recae. Esta recaída está precedida por la recuperación de células B sanas en sangre periférica, lo que apunta a una pérdida o mal funcionamiento del CAR-T en la médula ósea. Este lugar es de más difícil acceso, por lo que no está tan monitorizado como la sangre periférica. Entender la interacción entre células CAR-T, células B y células leucémicas en la médula es fundamental para aclarar las causas de la recaída.

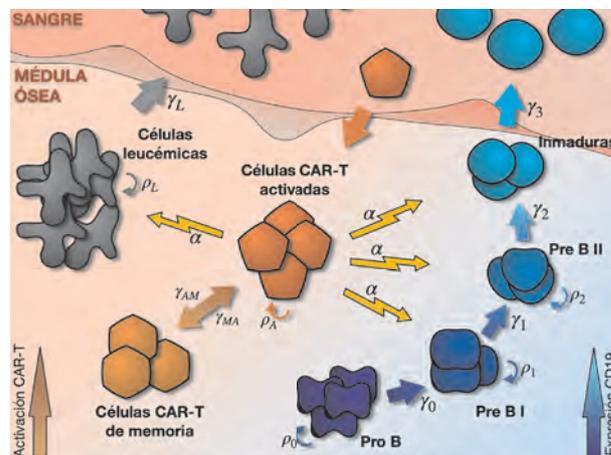


Figura 1.

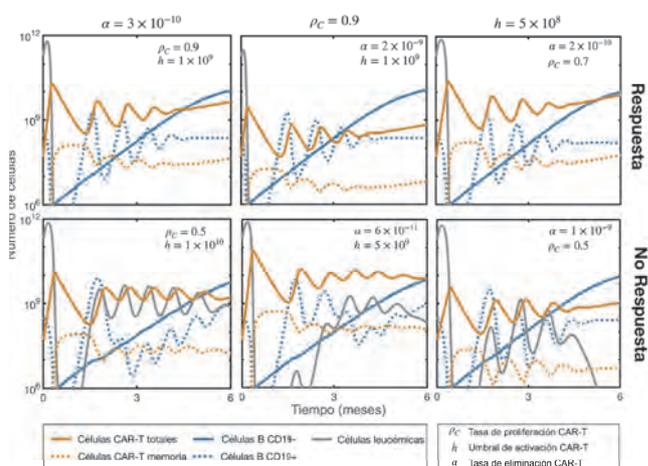


Figura 2.

Métodos: En este trabajo proponemos un modelo matemático que representa la interacción entre las poblaciones anteriormente mencionadas. El modelo tiene en cuenta la renovación constante de las células B, la proliferación incontrolada de células leucémicas y las células CAR-

T divididas en fenotipo efector y de memoria, según los datos sugeridos por los ensayos clínicos. Los principales procesos incluidos en el modelo son la eliminación de células CD19+ por el producto CAR, la transición de fenotipo efector a memoria y la reactivación de células de memoria con las sucesivas exposiciones al antígeno.

Resultados: Las simulaciones del modelo proporcionan una descripción factible de la dinámica de los diversos componentes celulares de la médula ósea después de la infusión del producto CAR. Al explorar los parámetros del modelo, encontramos que la dinámica del producto y de la enfermedad es independiente de la dosis y de la cantidad de células B y leucémicas iniciales. Por último, mostramos la importancia de las características del producto a la hora de determinar el resultado de la terapia, y exploramos diversos escenarios de respuesta incluyendo segundas dosis y reinfusiones de células B.

Conclusiones: Un modelo matemático con compartimentos de células CAR-T efectoras y de memoria es capaz de reproducir la cinética del tratamiento CAR-T en LLA-B. Las predicciones del modelo coinciden con aspectos descritos en la literatura, como la importancia de las características del producto por encima de las características de la enfermedad a la hora de determinar el resultado de la terapia. Para poder explicar completamente la fenomenología clínica, una mejora del modelo debería incluir una descripción más detallada de las células T e incorporar mecanismos de senescencia.

Financiación: FECyT [UCA PR214], Asociación Pablo Ugarte, Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha [SBPLY/17/180501/000154], Ministerio de Ciencia y Tecnología [PID2019- 110895RB-I00], ITI [ITI-0038-595 2019].

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

PB-055

ANÁLISIS DEL INJERTO HEMATOPOYÉTICO TRAS AUTOTRASPLANTE CON PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS ALMACENADOS A -80°C DURANTE LARGO TIEMPO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Mayor Bastida Carlota¹, Puchol Crespo Ana¹, Diaz Lopez Sofia Marina¹, Vicuña Andres Isabel¹, Camara Carmen¹, Alegre Amor Adrian¹, Aguado Bueno Beatriz¹

¹Hospital La Princesa

Introducción: El método de criopreservación de progenitores hematopoyéticos (PH) (temperatura, solución crioprotectora etc.), tiempo de almacenamiento, cantidad de CD34+/Kg y su viabilidad son factores influyentes en el injerto plaquetar y leucocitario. Varios estudios han documentado que la congelación convencional a velocidad controlada de PH y el almacenamiento en nitrógeno líquido no son absolutamente necesarios para una criopreservación exitosa y podría reemplazarse por almacenamiento a -80°C en congelador mecánico. Los PH almacenados a -80°C suelen infundirse en menos de 6 meses. Según los estándares JACIE, no está claramente establecida la caducidad de los productos criopreservados si se demuestra que las condiciones de almacenamiento son adecuadas.

Material y Métodos: Analizamos retrospectivamente el injerto plaquetar y de neutrófilos con productos de PH de sangre periférica (SP) almacenados a -80°C durante largo tiempo en 265 pacientes receptores de TASPE en nuestro centro entre 2010 y 2021. Definimos largos almacenamientos aquellos de > 6 meses. Los productos de PH obtenidos mediante aféresis, tras almacenamiento nocturno, se mezclan con una solución crioprotectora con dimetilsulfóxido (DMSO) al 10% hasta Septiembre de 2014 y al 5% desde Octubre de 2014) y una solución proteica, con concentraciones celulares de menos de 200x10⁶/L. En todos los casos se realizó la congelación con método programado con congelador biológico y posteriormente el producto se almacenó en algunos casos en congelador a -80°C. Se define injerto plaquetar alcanzar plaquetas ≥ 20.000/mm³ durante más de tres días consecutivos e injerto leucocitario cuando se alcanza neutrófilos ≥ 500/mm³ mantenidos durante tres días.

Resultados: Las características basales en tabla 1 y del producto celular en Tabla 2. De los 265 TASPE realizados, el tiempo de almacenamiento a -80°C fue de más de 6 meses en 27 (10%). La mayoría eran MM (70%), seguidos de LNH (19%) y LH (11%), mediana de edad de 63 años (49-69). La mediana de tiempo de almacenamiento del producto fue de 8 meses (rango 7-60 meses), uno de ellos almacenado durante 5

años pues se trataba de un segundo TASPE. El crioprotector empleado en el 77% fue DMSO al 10% mientras que en un 23% fue DMSO al 5%. La mediana de CD34+/Kg fue de 3,2x10⁶/kg (2,2-11,6x10⁶). La mediana de viabilidad de CD34 pre-congelación del producto fue 99,7% (93,2-100%) y la viabilidad post-descongelación de 50,3% (21,2-94,2%). La mediana tiempo de injerto plaquetar fue de 15 días (11-73) y de 14 días (7-28 días) para el injerto de neutrófilos, alcanzando todos ellos injerto completo.

Tabla 1. Características basales.

SEXO	N (%) / N (Rango)
Mujer	14 (52)
Hombre	13 (48)
EDAD	63 (40-69)
PATOLOGIA	
MM	19 (70)
LNH	5 (19)
LH	3 (11)
SITUACION HEMATOLÓGICA	
RC	11 (41)
MBRP	13 (48)
RP	3 (11)
ACONDICIONAMIENTO	
BEAM	9 (33)
BU-MEL	2 (7)
MELF 100	1 (4)
MELF 140	6 (23)
MELF 200	9(33)

Tabla 2. Características del producto de PH.

	N (Rango) / N (%)
TIEMPO DE ALMACENAMIENTO	8 meses (7-60)
CRIOPROTECTOR	
DMSO 5%	6 (23%)
DMSO 10%	21 (77%)
CD34+/Kg	3,2x10 ⁶ (2,2x10 ⁶ -11,2x10 ⁶)
VIABILIDAD	
CD34+ pre-congelación	99,7%(93,2-100)
CD34+ post-descongelación	50,3% (21,2-94,2)
TIEMPO DE INJERTO	
Neutrófilos	14 días (7-28)
Plaquetas	15 días (11-73)

Conclusiones: En nuestra experiencia el autotrasplante de PH de SP con productos de PH almacenados largo tiempo a -80°C, es factible con unas medianas de viabilidad de CD34 post-descongelación de 50,3%, similar a otras publicaciones con productos almacenados a -80°C, sin objetivar impacto negativo en los tiempos de injerto hematopoyético (plaquetar y leucocitario era del 15 y 14 días respectivamente), también similar a lo publicado con almacenamientos en nitrógeno líquido en fase de vapor.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Pavl J, Auner H, Szydlo R, Sevillano B, Palani R, O’Boyle F et al. Analysis of hematopoietic recovery after autologous transplantation as method of quality control for long-term progenitor cell cryopreservation. Bone Marrow Transplantation. 2017;52(12):1599-1601.
2. Shima T, Iwasaki H, Yamauchi T, Kadowaki M, Kiyosuke M, Mochimaru T et al. Preserved in vivo reconstitution ability of PBSCs cryopreserved for a decade at -80 °C. Bone Marrow Transplantation. 2015;50(9):1195-1200.
3. Kubiak A, Matuszak P, Bemnista E, Kozłowska-Skrzypczak M. Banking of Hematopoietic Stem Cells: Influence of Storage Time on Their Quality Parameters. Transplantation Proceedings. 2016;48(5):1806-1809.

PB-056

TERAPIA EN HEMOPATIA MALIGNA CON CART-CELL: EXPERIENCIA EN LA COMUNIDAD AUTONOMA DE ARAGON

Moreno Carbonell M¹, Olave Rubio MT², Paúl Vidaller P³, Carrasco Baraja V⁴, González Gómez E¹, Gómez Martínez A¹, Hernández Mata CF¹, Martín-Consuegra S¹, Civeira Marín M¹, López Peña A¹, Rodríguez Lefler C¹, Herrero Gutiérrez MM¹, López Gómez PE¹, Ordás Miguez MS¹, Delgado Beltrán P¹, Izquierdo García I¹

¹Hospital Universitario Miguel Servet; ²Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa; ³Hospital de Barbastro; ⁴Hospital Royo Villanova

Introducción: La terapia con CAR (Chimeric Antigen Receptor)-T cell han cambiado radicalmente la perspectiva de tratamiento para aquellos pacientes con hemopatías en recaída o refractarios. Desde la aprobación para su uso fuera de ensayo, estos tratamientos son cada vez más accesibles para pacientes con un perfil terapéutico complejo, lo que hace especialmente importante los estudios en vida real. Por el momento, los datos preliminares de estos estudios respaldan las conclusiones de los ensayos clínicos, pero las peculiaridades del uso extendido dejan muchas preguntas por abordar.

Tabla 1. Características de la muestra.

	Total (n=14)	Infundidos (n=11)
Edad, mediana (rango)	60 (18-67)	60 (18-67)
Género, n (%)		
Hombres	10 (71)	9 (82)
Mujeres	4 (29)	2 (18)
histología, n (%)		
LNHDCGB	9 (64)	7(64)
LAL	4 (29)	4 (36)
LMP	1 (7)	
Estadio, n (%)		
LAL		
Bajo riesgo	0	0
Riesgo intermedio	2 (14)	2 (18)
Alto riesgo	2 (14)	2 (18)
LNH		
IPI 0-1	0	0
IPI 2-3	6 (43)	6 (55)
IPI 4-5	4 (26)	1 (9)
Líneas previas, mediana (rango)	4 (1-5)	4 (1-5)
TASPE¹ previo (LNH), n (%)	5 (36)	5 (45)
AloTPH² previo (LAL), n (%)	3 (21)	3 (27)
Mortalidad		
a 3 meses	4 (28)	1 (9)
a 6 meses	5 (42)	2 (22)
a 9 meses	5 (45)	2 (25)
a 12 meses	5 (50)	2 (29)
a 18 meses	6 (60)	3 (43)

¹Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

²Trasplante alogénico.

Tabla 2. Resultados CART.

Tasa de Respuestas completas, n (%)		**
a 3 meses	9 (81)	n (11)
a 6 meses	4 (44)	n (9)
a 9 meses	3 (37)	n (8)
a 12 meses	2 (29)	n (7)
a 18 meses	2 (29)	n (7)
Recaídas, n (%)		
Total	4 (44)	
a 3 meses	1 (9)	n (11)
a 6 meses	3 (33)	n (9)
a 9 meses	0	n (8)
a 12 meses	0	n (7)
a 18 meses	0	n (7)

** Al igual que con los datos de mortalidad, % definidos en función de muestra en el momento del estudio. Debido al escaso seguimiento, condiciona una variabilidad en la n al inicio y al final del seguimiento.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo y multicéntrico realizado a partir de datos recogidos en Historia Clínica Electrónica de pacientes adultos diagnosticados de Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) y/o Linfoma no Hodgkin Difuso de célula grande B (LNHDCGB), refractarios a varias líneas de tratamiento con quimioterapia convencional, a los que se sometió a tratamiento con CART-cell en diversos centros de referencia. Analizamos variables clínicas, anatomopatológicas y demográficas, tanto al diagnóstico como durante el seguimiento post-tratamiento.

Resultados: Sobre una muestra total de 14 pacientes, se excluyeron 3 por éxitos antes de la linfoaféresis. La distribución por sexo fue de 2 mujeres y 9 varones (81%). De los 11 pacientes incluidos en la muestra a estudio (tratados con terapia CART), 4 estaban diagnosticados de LAL y 7 de LNHDGCB (1 de ellos transformado a partir de un LNH Folicular). En el caso de los LNHDGCB, la mediana de líneas de tratamiento fue de 3 (2-4). Un 45% de los pacientes fueron sometidos a autotrasplante de progenitores previo a la infusión de CART (siendo refractarios al mismo). En el caso de LAL, la mediana de líneas de tratamiento fue de 4 (1-5), siendo, 3 de los pacientes, refractarios a trasplante alogénico (dos de ellos, recibieron trasplante alogénico haploidentico, y uno de ellos, un trasplante de donante no emparentado). Analizando el tipo de constructo administrado, un 50% (2) de los pacientes con LAL, recibieron Kymriah, frente a otro 50% (2) a los que se administró el CART-ARI 0001. En los pacientes con LNHDGCB, se administró Kymriah en un 29% (7), frente a un 71% (5) que recibió Yescarta. Tras la infusión de los CART, la tasa de respuestas completas fue del 81% a 3 meses, de 44% a 6 meses y, posteriormente del 37, 29 y 29%, a los 9, 12 y 18 meses respectivamente (datos condicionados al escaso seguimiento (tamaño muestral al final del seguimiento a 18 meses: 7 pacientes).

Conclusiones: Este estudio muestra nuestra experiencia con el uso de terapia CART en LNH R/R y LAL. A pesar del corto seguimiento actual y de la escasa muestra a estudio, los resultados son muy prometedores en ambas patologías, dado que se trata de pacientes refractarios a varias líneas de tratamiento. Esta terapia se postula como una alternativa real en un perfil de pacientes en los que las opciones disponibles son muy escasas.

Conflictos de interés: Los autores declaran que no presentan conflicto de intereses con respecto a la materia presentada.

Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

PB-057

IMPACTO DE BRENTUXIMAB SOBRE LA MOVILIZACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON LH Y LNH

Hernández Pérez Prisma Montserrat¹, Farfán Quiroga Giovanna, La reina Pérez Javier, Alberdi Ballina Jone, Hermosilla Fernandez Ma Mar
¹Hospital San Pedro, Logroño

Introducción: Actualmente el tratamiento de segunda línea para pacientes con LH recaído o refractarios (LH R/R) está basado en esquemas con platino siendo uno de los más frecuentes el ESHAP seguido de consolidación con Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (TAPH). En últimos años la adición de Brentuximab Vedotín (BV) al esquema ESHAP y consolidación con TAPH ha demostrado ser una opción segura y eficiente. A pesar de su buena tolerancia este fármaco puede presentar mielotoxicidad en forma de neutropenia y trombocitopenia principalmente.

Objetivos: Analizar repercusión del BV en la movilización de progenitores hematopoyéticos.

Material y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo en un total de 16 pacientes desde el año 2017 al año 2020, 8 con LH R/R tras recibir una 1ª línea con ABVD y 8 LNH R/R tras 1ra línea, 7 con R-CHOP y 1 con R-HyperCVAD. Se analizaron dos grupos: grupo 1: n = 8 que recibieron BRESHAP en 2ª línea y consolidación con TAPH. Media de edad: 37 años (16-63), 5 hombres, 3 mujeres, Grupo 2: n = 8 que fueron rescatados con el esquema ESHAP en 2ª línea y consolidación con TAPH. Media de edad: 44 años (28-63), 6 hombres, 2 mujeres, En ambos grupos se utilizó G-FSC a dosis de 5 mcg/Kg/24hrs, desde el día +7. La aféresis se realizó el día +18 y siguientes en ambos esquemas con Cobe Spectra Optia. La principal variable a comparar fue el número de CD34X10⁶ obtenidas y el número de aféresis realizadas.

Tabla 1.

Variable	Grupo 1 (BRESHAP)N=8	Grupo 2 (ESHAP)N=8
Edad	37 (16-63)	44 (28-63)
Género	3M / 5H	2M / 6H
CD34X10 ⁶ /Kg	5,47 (3,30-8)	4,77 (2,08-9,80)
Número de aféresis	1 (1-2)	1 (1-2)
Ciclo de quimioterapia en que se movilizó	2 (1-3)	2 (1-3)

Tabla 2.

	BRESHAP	ESHAP	p
Media CD34x10 ⁶ /Kg	5,46625	4,76925	0,5068
Varianza	3,45002679	5,76118736	

Resultados: Se realizó un análisis comparativo entre los pacientes que recibieron BRESHAP frente a ESHAP, en base al número de células CD34x10⁶/Kg obtenidas de la aféresis. El estudio estadístico se realizó con t Student. No hubo ningún fracaso de movilización en ninguno de los dos grupos. Grupo1: media de CD34x10⁶/Kg de 5,47(3,3-8,0), media n° de aféresis: 1. Grupo 2: media de CD34x10⁶/Kg de 4,77 (2,08-9,8), media n° de aféresis 1.

Conclusiones: En nuestra muestra, no se observó diferencia estadísticamente significativa en la recolección de CD34x10⁶/Kg en pacientes movilizados con BRESHAP frente a los movilizados en el esquema ESHAP tradicional, con lo cual la adición de BV no afecta de forma negativa a la movilización de progenitores hematopoyéticos.

Conflictos de interés: Esta publicación no tiene conflictos de interés.

PB-058

COVID-19 EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Mena Santano AM¹, Gallardo Morillo AI¹, Pérez Raya M¹, Sánchez Bazán I¹, Pascual Cascón MJ¹

¹Hospital Regional Universitario de Málaga

Introducción: La pandemia causada por SARS-CoV-2, ha provocado un gran impacto en la mortalidad mundial. Entre Los factores de riesgo para una mayor morbimortalidad se encuentran la edad avanzada y los FRCV. La inmunosupresión en el TPH se relaciona con una mayor predisposición, duración, complicaciones y mortalidad que en población general.

Métodos: Análisis retrospectivo, en el cual se han incluido todos los pacientes con TPH que presentaron infección SARS-CoV-2 entre marzo de 2020 y mayo 2021.

Resultados: De nuestra serie de casos (N=15), 53% fueron varones y 46% mujeres, con una edad media de 57 años (rango 39-72). 26% se sometieron a trasplante autólogo y 73%, a trasplante alogénico. El 59% se encontraba en el primer año postrasplante. Cabe destacar que el 26% presentaban enfermedad activa en el momento del diagnóstico y 20%, EICR. Respecto al empleo de inmunosupresores, 7 pacientes (46%) estaban en tratamiento, destacando 33% con corticoides, 26% con inhibidores de calcineurina y 20% con sirolimus. Al diagnóstico, 13 pacientes presentaban síntomas catarrales y sólo 2 permanecieron asintomáticos, siendo la duración media de infección de 13 días (rango 2-55). Un 80% desarrollaron neumonía y 66% insuficiencia respiratoria, precisando ingreso el 60%, de los cuales un 46% requirió soporte ventilatorio en unidades especializadas, e intubación el 20%. La duración media de ingreso fue 19 días (rango 9-34). A nivel analítico destaca el ascenso de dímero-D (media 1405 ng/mL), LDH (media 399 U/L) y ferritina (media 3733 ng/mL). Como tratamiento: 53% recibió dexametasona, 26% tocilizumab, 13% anakinra, 20% azitromicina, 33% plasma hiperinmune, 26% hidroxicloroquina, 26% antivirales; si bien la mayoría de pacientes recibió tratamiento combinado con 2 o más fármacos. Como complicaciones, destaca un 13% de sobreinfección bacteriana y un 33% reactivación de CMV. Ningún paciente sufrió pérdida de injerto ni recaída. Nuestra tasa de mortalidad fue de 46% (7 pacientes).

Conclusión: - El SARS-CoV-2 en TPH, especialmente en el primer año postrasplante, cursa con una mayor incidencia de infección e ingresos que en la población general, debido a la deficiente reconstitución inmune y al tratamiento inmunosupresor. Esto, además, se relaciona con una mayor probabilidad de complicaciones y sobreinfecciones, que puede incidir en la morbimortalidad. -Las limitaciones del trabajo radican en su pequeño tamaño muestral, así como su carácter retrospectivo; no obstante, la determinación de factores de riesgo, optimización del tratamiento específico en pacientes TPH y vigilancia estrecha permitirían una mejoría pronóstica de estos pacientes.

Conflictos de interés: Trabajo realizado sin conflictos de interés.

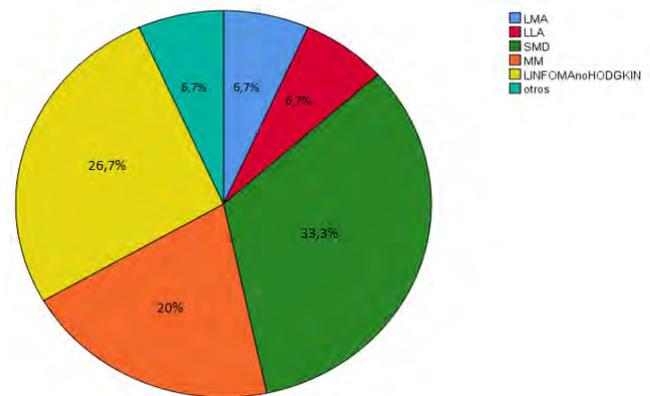


Figura 1. Diagnóstico hematológico.

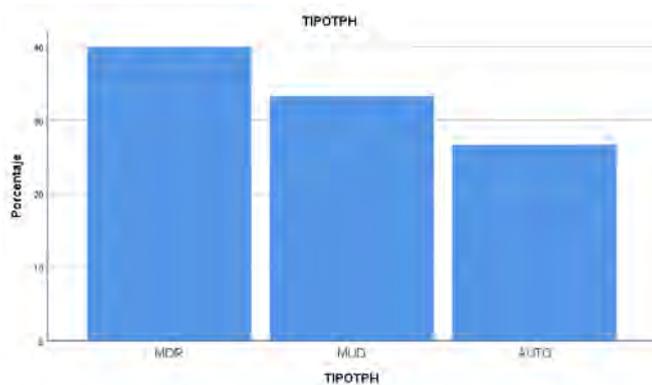


Figura 2. Tipo de TPH.

PB-059

EFEECTO DEL FACTOR ESTIMULADOR DE COLONIAS GRANULOCÍTICAS TRAS EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Martínez-Alfonzo I, Díaz-Aizpun C, Fernández B, Arribalza K, Gutiérrez-Jomarrón I, Marín K, Rodríguez M, Palomo T, Acedo N, Rosado B, Gómez E, Menendez-Cuevas M, Pascual C, Meijón M, Rodríguez R, García-León N, Vilches A, Blanco MJ, Velasco-Rodríguez D, Castros-Quismondo N, Massó P, Castilla L, Vázquez-Rodríguez M, Mora A, Llamas-Sillero P

H.U. Fundación Jiménez Díaz; H.U. Fundación Alcorcón; H.U. Príncipe de Asturias; H.U. Infanta Leonor; H.U. 12 de Octubre; H.U. Getáfe; H.U. La Princesa; H.U. Rey Juan Carlos; H.U. Del Sureste; H.U. Clínico San Carlos; H.U. Gregorio Marañón; H.U. Ramón y Cajal; H.U. Severo Ochoa; H.U. Gómez Ulla; H.U. Infanta Sofía; H.U. La Paz; H.U. Fundación Jiménez Díaz; H.U. 12 de Octubre; H.U. Ramón y Cajal; H.U. Príncipe de Asturias; H.U. Móstoles; H.U. Clínico San Carlos; H.U. Fundación Jiménez Díaz

Introducción: El factor estimulante de colonias granulocítica (G-CSF) se utiliza para acelerar la recuperación de neutrófilos y así reducir el riesgo de infecciones durante el período de aplasia en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyético (alo-TPH). Algunos estudios han asociado su administración con un mayor riesgo de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y retraso en el injerto de plaquetas. El objetivo de este estudio es analizar el impacto del uso de G-CSF comparando 2 cohortes de pacientes sometidos a aloTPH en nuestro centro.

Material y Métodos: Realizamos un estudio observacional retrospectivo de pacientes sometidos a alo-TPH en nuestro centro entre 2015 y 2018. Comparamos los pacientes que recibieron G-CSF desde el día +5 hasta la recuperación de neutrófilos con los que no recibieron G-CSF. Para comparar el uso de G-CSF con otras variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado. Para la comparación entre muestras independientes se utilizó la U de Mann Whitney. Para analizar la supervivencia global (SG), se realizó la prueba de Kaplan-Meier utilizando el programa SPSS v18 para Windows. Las tasas de incidencia acumulada (IC) se calcularon utilizando el paquete estadístico R v3.3.2.

Resultados: Se incluyen 40 pacientes sometidos a alo-TPH (Tabla 1). La sangre periférica fue la fuente de células madre en todos los casos. En la cohorte G-CSF, la IC de EICH aguda grado 1-4 y EICH aguda grado 3-4 a los 100 días fue de 43% y 25%, respectivamente. La IC de EICH crónica (cualquier grado) a los 2 años fue del 61%. El IC de mortalidad libre de recaída (NRM) a los 2 años fue del 22% y la SG a los 2 años fue del 59%. Por otro lado, en la cohorte sin GCSF, el IC de EICH agudo de grado 1-4 y EICH agudo de grado 3-4 a los 100 días fue del 50% y 18%, respectivamente. El IC de EICH crónica (cualquier grado) a los 2 años fue del 50%. El IC de NRM a los 2 años fue del 12% y la SG a los 2 años fue del 57%. En ambas cohortes, todos los pacientes tuvieron recuperación hematológica. No encontramos ninguna diferencia en el tiempo para alcanzar el injerto de neutrófilos $>0,5 \times 10^9/L$ (Figura 1). Por el contrario, los pacientes que recibieron G-CSF después del trasplante tardaron más en alcanzar un recuento de plaquetas $>20 \times 10^9/L$. La IC del injerto de plaque-

tas a los 20 días fue del 87% en el grupo sin G-CSF frente al 50% en el grupo de G-CSF (Figura 1). Asimismo, el grupo que recibió G-CSF precisó más transfusión de plaquetas hasta el prendimiento plaquetario (mediana 6(3-8) vs 1(1-3) pool, $p=0.014$) y hasta el día +30 (mediana 6(3-7) vs 1(1-3) pool, $p=0.014$) que el grupo no G-CSF (Figura 2, A). Además, los pacientes con G-CSF se transfundieron más concentrados de hematies (CH) de forma significativa (mediana 8(3-12) vs 4(1-8) CH, $p=0.024$) que los que no (Figura 2, B). No encontramos asociación entre el uso de G-CSF y otras complicaciones post-trasplante (fracaso del injerto, síndrome de injerto, cistitis hemorrágica, EICH aguda y crónica, recaída, mortalidad sin recaída y supervivencia global).

Variables	G-CSF (n=23)	No G-CSF (n=17)
Edad (años), mediana	56 (35-70)	55 (23-67)
Sexo, N (%)		
Hombre	12 (52)	9 (53)
Mujer	11 (48)	8 (47)
Diagnóstico, N (%)		
Leucemia Mieloide Aguda	8 (35)	7 (40)
Leucemia Linfoblástica Aguda	4 (17)	3 (18)
Linfoma de Hodgkin	1 (4)	2 (12)
Linfoma no Hodgkin	3 (13)	2 (12)
Otros	7 (31)	3 (18)
Estado de la enfermedad, N (%)		
Remisión completa	16 (70)	9 (52)
Remisión parcial	2 (9)	4 (24)
Recaída	5 (21)	4 (24)
Acondicionamiento, N (%)		
Mieloablatoivo	10 (43)	8 (47)
No mieloablatoivo	12 (52)	9 (53)
Mediana de infusión CNT (10 ⁹ /kg)	5.03 (2.08-10.98)	4.73 (2.05-8.76)
Mediana infusión CD34+ (10 ⁶ /kg)	5.15 (3.58-10.7)	4.25 (2.5-8.93)
Estado serológico CMV R/D, N (%)		
Positivo/positivo	15 (65)	11 (64)
Positivo/negativo	2 (9)	3 (18)
Negativo/positivo	4 (17)	1 (6)
Negativo/negativo	2 (9)	2 (12)
Incompatibilidad ABO, N (%)	5 (23)	7 (41)
Tipo de incompatibilidad ABO, N (%)		
Mayor	2 (40)	4 (57)
Menor	3 (60)	3 (43)
Mediana de seguimiento (meses)	17.8 (2.1-44.8)	34.1(0.8-47.1)

Tabla 1. Característica de los pacientes.

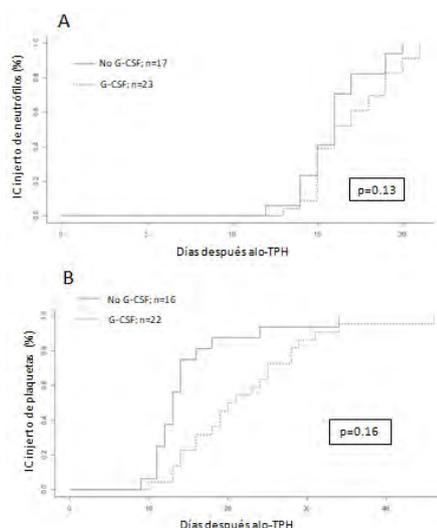


Figura 1. Incidencia acumulada del injerto de neutrófilos (A) y plaquetas (B).

Conclusiones: Nuestro estudio no encontró un aumento en la incidencia de EICH aguda o crónica, u otras complicaciones post-trasplante en pacientes que recibieron G-CSF y no-GCSF. No encontramos diferencias en el tiempo hasta la recuperación de neutrófilos $>0,5 \times 10^9/L$. Sin embargo, detectamos un retraso en el tiempo de prendimiento de

las plaquetas $>20 \times 10^9/L$ y un aumento de la necesidad de transfusión plaquetas y CH en pacientes que recibieron G-CSF. El uso de G-CSF postrasplante no tuvo ningún impacto en la NRM y la SG a los 2 años. Nuestro estudio muestra que la adición de G-CSF no proporciona ningún beneficio después del alo-TPH.

Conflictos de interés: Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

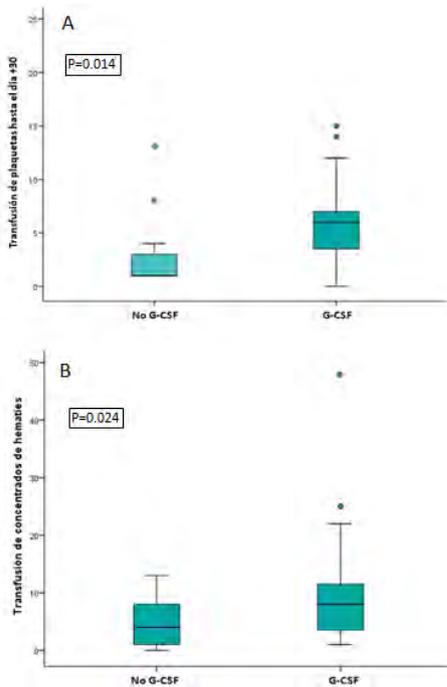


Figura 2. Transfusión de plaquetas (A) y concentrados de hemáties (B).

PB-060

ESTUDIO DEL INJERTO LEUCOCITARIO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LA RECAÍDA TRAS AUTOTRASPLANTE EN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE

Pardo Gambarte Laura¹, Diaz Aizpun Carola¹, Cornago Navascúes Javier¹, Askari Elham¹, Solán Blanco Laura¹, López García Alberto¹, López Lorenzo Jose Luis¹, Llamas Sillero Pilar¹

¹Fundación Jiménez Díaz

Introducción: El Mieloma Múltiple (MM) es la segunda neoplasia hematológica más frecuente y, a pesar de ser una patología incurable, los avances en su tratamiento han supuesto una mejora en la supervivencia de estos pacientes, especialmente en aquellos candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE). Existen grupos de pacientes en los que los resultados obtenidos son inferiores, siendo necesario identificar factores predictores y optimizar el tratamiento de 1ª línea para mejorar su respuesta, supervivencia y calidad de vida.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo y unicéntrico en el que se incluyeron 44 pacientes diagnosticados de MM y en los que se realizó TASPE como terapia de consolidación entre Enero de 2018 y Diciembre de 2020, con un tiempo de seguimiento mínimo de 5 meses. Se recogieron datos clínico-biológicos de los pacientes, tipo de acondicionamiento, utilización de G-CSF y los días postrasplante hasta alcanzar el injerto leucocitario. Se registró la cifra de neutrófilos en el día +15, +30, +45, +60, +90 y +120. Se registró el momento de la recaída desde el trasplante. Se consideró recaída en base a los criterios IMWG. Recaída precoz se definió como aquella que ocurre en los primeros 120 días post TASPE. El objetivo primario fue valorar si el retraso en el injerto leucocitario se asocia a una mayor tasa de recaída. El objetivo secundario ha

sido demostrar si los pacientes con un R-ISS alto o citogenética adversa presentan una menor tasa de supervivencia. Se definió como citogenética adversa la t(4;14), t(14;16) y del17p. Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$. El estudio estadístico se realizó con el programa SPSS versión 25.0.

Tabla 1. Características de los pacientes.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	PACIENTES (N=44)
Edad – media (IQR)	63 (58-66)
Tipo de MM – n (%)	
- IgG	26 (59,1)
- IgA	8 (18,2)
- BJ	8 (18,2)
- Otros	2 (4,5)
R-ISS – n (%)	
- I	13 (29,5)
- II	18 (40,9)
- III	13 (29,5)
FISH alto riesgo – n (%)	
- p53	16 (36,4)
- p53	6 (13,6)
Afectación extramedular – n (%)	6 (13,6)
Esquema inducción – n (%)	
- VTD	44 (100)
Toxicidad asociada al tratamiento – n (%)	
- Neuropatía	17 (38,6)
- Necesidad cambio de esquema	13 (29,5)
- Necesidad cambio de esquema	12 (27)
Mejor respuesta (preTASPE) – n (%)	
- Respuesta parcial (RP)	15 (34,1)
- Muy buena respuesta parcial (MBRP)	17 (38,6)
- Respuesta completa (RC)	9 (6,8)
- Respuesta completa estricta (RCs)	3 (6,8)
Acondicionamiento – n (%)	
- Melfalán 200	38 (86,4)
- Melfalán 140	4 (9,1)
- BEAM	2 (4,5)
Recaída – n (%)	
- Recaída precoz	15 (35)
- Recaída precoz	3 (6,8)
Éxito – n (%)	5 (11,4)

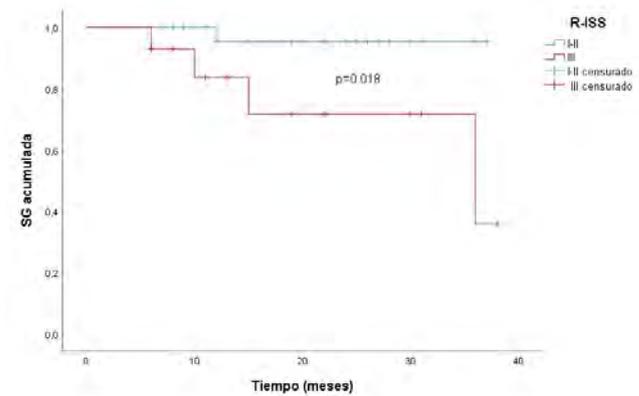
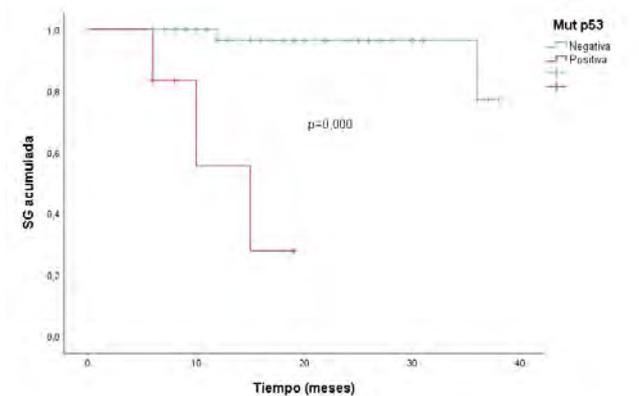


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier en función de R-ISS y p53 al diagnóstico.

Resultados: Las características de la población estudiada se encuentran en la Tabla 1. El 98% recibió soporte con G-CSF, con una mediana de 7 días de tratamiento (IQR 7-8). En el día +15, el 86% (38) de los pa-

cientes, presentaba neutrófilos $>1000/\text{mm}^3$. No se observó relación significativa entre el retraso de injerto en el día +15, +30, +60 ni +120 y la recaída. Aquellos pacientes que llegan a TASPE en MBRP o RP presentan una tasa de recaída mayor respecto a aquellos que lo hacen en RC o RCs ($p=0.003$, OR 1.882, IC95% 1.36- 2.6), así como los pacientes con R-ISS III ($p=0.004$, OR 7.2, IC95% 1.7-29.5). Los pacientes con alto riesgo citogenético no presentan mayor tasa de recaída respecto a los de riesgo estándar. La mutación de p53 muestra una tendencia a la significación en su asociación con la recaída ($p=0.07$) y recaída precoz ($p=0.08$). En el análisis de supervivencia, los pacientes con R-ISS III presentan una supervivencia global (SG) desde el trasplante significativamente menor (Log-Rank 5.75, $p=0.018$), con una mediana de 36 meses. Los pacientes con mutación de p53 muestran una SG significativamente menor, con una mediana de 15 meses (Log-Rank 20.54, $p=0.000$) (Figura 1).

Conclusiones:

- En nuestro estudio, el retraso en el injerto leucocitario no se asocia con un mayor riesgo de recaída precoz post TASPE.
- Dado el impacto que tiene sobre la recaída el grado de respuesta de la enfermedad pretrasplante, es especialmente importante emplear esquemas de tratamiento que aporten mayor profundidad de respuesta, con el fin de mejorar la respuesta al trasplante, siendo esto especialmente relevante en los pacientes con mutación de p53 y R-ISS III.

Conflictos de interés: Ausencia de conflictos de interés.

Linfomas

PB-061

FACTORES PRONÓSTICOS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CELULAS B GRANDES EN EL HURH ENTRE 2010-2019

Gomez Cornejo Diaz Fernando¹, Garcia Munguia Esther Marina¹, Andrés Hernandez Noelia¹, Carpizo Jimenez Natalia¹, Gomez Lacuey Alfredo¹, Campano Garcia Ana¹, Fernandez Fernandez Esther¹, Cantalapiedra Diez Alberto¹, Bonis Izquierdo Esther¹, Cidoncha Morcillo Borja¹, Gutierrez Perez Oliver Norberto¹, Gonzalez Mena Beatriz¹, Fernandez Fontecha Elena Maria¹, Pozas Mañas Miguel Angel¹, Urrutia Rodriguez Sara Yolanda¹, Garcia Frade Uria Luis Javier¹

¹Rio Hortega

Introducción: Los linfomas difusos de células grandes B (LDCGB) son un conjunto de linfomas no Hodgkin agresivos, siendo el más prevalente de los LNH. Caracterizado por una clínica de adenopatías de rápida aparición, de aparición en la sexta década de la vida, suelen recibir, generalmente, tratamiento quimioterápico

Material y Métodos: Se realizó este estudio retrospectivo de 122 pacientes diagnosticados con linfoma difuso de células grandes B entre los años 2010 y 2019 en el hospital universitario Rio Hortega de Valladolid. Se realizó un análisis descriptivo de las características de la muestra, de la patología estudiada, líneas de tratamiento administradas, así como fechas de recaída, tiempo de seguimiento y exitus.

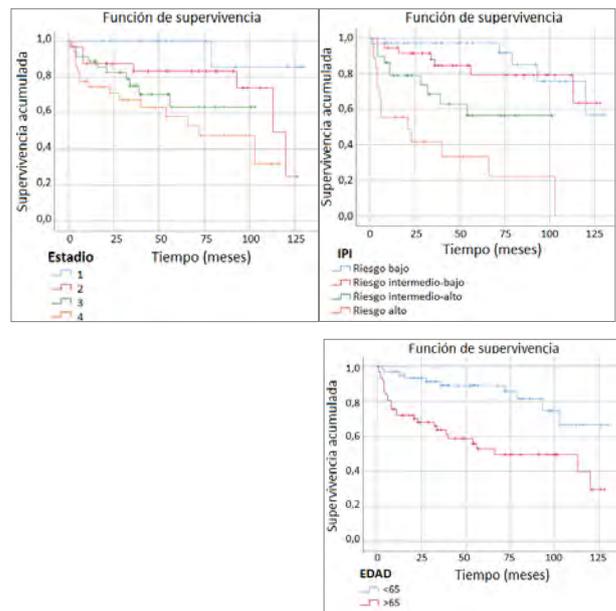


Figura 1.

Resultados: Un 56,6% fueron hombres ($n=69$) y un 43,4% mujeres ($n=53$). La edad media al diagnóstico fue 63,2 años, con una mediana de 64,5 años (18-68). Un 59% ($n=72$) presentaron un estadio III o IV, el 12,3% ($n=15$) fueron diagnosticados en estadio I y el 26,2% ($n=32$) en estadio II. Tres pacientes fallecieron previo al estadiaje. En relación al IPI, 36 pacientes (29,5%) fueron clasificados como bajo riesgo, 36 (29,5%) como riesgo intermedio-bajo, 29 (24,4%) como riesgo intermedio-alto y 18 (14,7%) como riesgo alto. El tratamiento más empleado como primera línea fue R-CHOP (80,3%, $n=98$), R-miniCHOP (4,1%, $n=5$), R-MegaCHOP (2,5%, $n=3$). Los esquemas R-CVP, R-ESHAP y BAM fueron administrados a 2 pacientes (1,6%). Los esquemas R-HyperCVAD, R-Bendamustina, R-COMP, BURKIMAB y rituximab, fueron administrados a 1 paciente (0,8%). 5 pacientes (4,1%) no iniciaron tratamiento. La media de seguimiento fue de 50,1 meses (1-130). La mediana fue de 40 meses. 15 pacientes (12,3%) presentaron recaída, y 38 exitus (31,1%). La media de seguimiento hasta la primera recaída fue de 26,6 meses (6-87). La mediana fue de 18 meses. La supervivencia

global (SG) a 1, 3 y 5 años fue del 84%, 77% y 71% respectivamente. La SG en <65 años, fue del 97% al año y del 89% a los 5 años, la SG en >65 años, fue del 72% al año y del 53% a los 5 años (p<0,05). La SG a 5 años en pacientes sin recaída es del 75%, mientras que en los que han recaído es del 39% (p<0,05). Por estadios, según estadio I, II, III o IV presentan una SG al año de 100%, 94%, 89%, 74% y SG a los 5 años del 100% 80%, 74% y 58%, respectivamente. Según IPI, los pacientes con riesgo bajo, intermedio-bajo, riesgo intermedio-alto y riesgo alto tienen una SG a los 5 años del 97%, 80%, 56 y 35%, respectivamente.

Conclusión: El linfoma difuso de células grandes B es el LNH más frecuente, siendo más prevalente en hombres y aumentando con la edad. En este caso, deberíamos optimizar el diagnóstico precoz, dado los altos diagnósticos en estadio avanzado, y el peor pronóstico que ello implica. La administración de tratamientos, como R-CHOP, consigue una supervivencia global superior a la de la literatura, mas llamativa en estadios precoces o en linfomas de menor riesgo. La supervivencia estuvo influida por la edad, el estadio, el índice pronóstico internacional y la presencia de recaída. Siendo la presencia de recaída y un linfoma de alto riesgo, los factores que predisponen a una menor supervivencia global, situándose por debajo del 40% a los 5 años.

PB-062

LINFOMAS DE PRESENTACIÓN EXTRAGANGLIONAR: A PROPÓSITO DE UNA SERIE DE CASOS

Millacoy Austenritt Dina Pamela¹, Torres López Andrea¹, Resano Abárzuza Miguel Ángel¹, Anduaga Lescano Erick¹, Lorza Gil Leyre¹, Aguiar Losada Begoña¹, Monzón Muñoz Francisco José¹

¹Hospital Reina Sofía

Introducción: Los linfomas no Hodgkin son un grupo heterogéneo de neoplasias, tanto por su histología como por su presentación. La afectación extraganglionar puede formar parte de la extensión del linfoma o ser la única manifestación aparente, en esos casos se denomina primario. En ocasiones esta definición es compleja, sobre todo en los linfomas con estadios avanzados y muy diseminados. Su frecuencia puede oscilar entre un 20-40% y aparecer en cualquier localización, siendo la más frecuente la gastrointestinal. En los pacientes con VIH, estos representan hasta 1/3 de los casos. Es frecuente que el diagnóstico se realice en base a la sintomatología y en relación con el órgano afecto.

Método: Se analizan de manera retrospectiva las características de 20 pacientes con diagnóstico histológico de linfoma no Hodgkin de localización extraganglionar, entre enero de 2017 hasta mayo de 2021, en el Hospital Reina Sofía de Tudela.

Resultados: La media de edad fue de 65,25 años (36-86), el 30% de los pacientes tenían menos de 60 años (36-57) y el 70% eran mayores de 60 años (62-86). El 65% fueron hombres. El 21,21% no presentaban antecedentes de interés, el resto por orden de frecuencia: HTA (21,21%), dislipemia (21,21%), cardiovasculares (12,12%), diabetes mellitus (6,06%), SAOS (6,06%), obesidad (3,03%), EPOC (3,03%), VIH (3,03%). Las localizaciones extraganglionares se clasificaron por frecuencia como: piel y partes blandas 8 (40%), gastrointestinales 7 (35%), ORL 2 (10%), mama 1 (5%), óseo 1 (5%) y suprarrenal 1 (5%). A nivel histológico se encontró que el más prevalente era el linfoma difuso de célula grande B (LDCGB), que correspondía al 35% de los casos (7); los siguientes por orden de frecuencia: Linfoma Burkitt (LB) 15% (3), linfoma de la zona marginal 15% (3), linfoma MALT 10% (2), linfoma linfocítico 10% (2), linfoma T anaplásico 5% (1), linfoma T acral 5% (1) y linfoma del manto 5% (1). Un 55% tenía un estadio grado III-IV, de los cuales el 60% eran LDCGB, un 30% LB y un 10% otros. El 35% presentaron sintomatología B (41,6% fiebre; 41,6% pérdida de peso y 16,8% sudoración nocturna). En cuanto al ECOG, el 30% estaban entre 2 y 4, de los cuales el 83% eran mayores de 60 años. La LDH estaba aumentada en el 45% de los pacientes al diagnóstico, siendo el 66,67% asociados a LDCGB y LB. Solo el 15% tenía más de 2 localizaciones extraganglionares. El 20% tenía afectación de la médula ósea. Ninguno de los pacientes tenía infiltración del sistema nervioso central al diagnóstico ni durante el tratamiento. En relación al tratamiento, el 70% recibió quimioterapia estándar adaptada a la edad, un 10% actitud expectante, un 5% radioterapia y un 15% no recibieron tratamiento por ser pacientes "unfit" con enfermedad agresiva y avanzada, los cuales fueron éxitos.

Conclusión: Nuestra muestra es un reflejo de la heterogeneidad de los linfomas con presentación extraganglionar. En nuestra serie se con-

firma que el diagnóstico histológico más frecuente es el LDCGB y con localización en tracto gastrointestinal. Los pacientes con linfomas de alto grado son los que presentan un curso más agresivo, peor estado general y mayor morbimortalidad. La edad de presentación marca el pronóstico en los casos de histología adversa.

Conflictos de interés: Autores declaran no tener conflictos de interés.

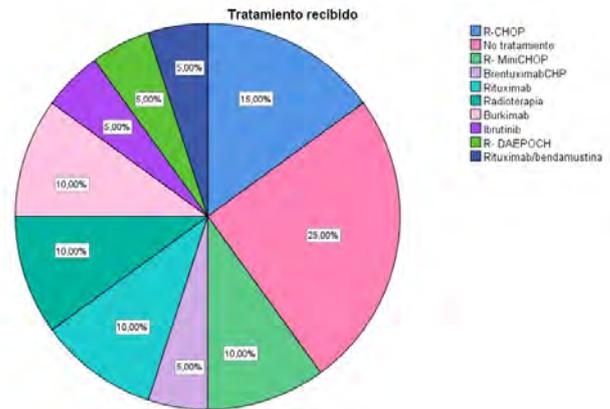


Figura 1.

Table 1.

LOCALIZACIÓN	PIEL Y PARTES BLANDAS	GASTRO-INTestinal	ORL	MAMA	ÓSEO	SUPRARRENAL
N =	7	8	2	1	1	1
EDAD (N)						
< 60	3	1	0	1	0	1
> 60	6	5	2	0	1	0
SEXO (N)						
MUJER	2 (28,6)	2 (28,6)	1 (14,3)	1 (14,3)	1 (14,3)	0
HOMBRE	6 (46,2)	5 (38,5)	1 (7,7)	0	0	1 (7,7)
HISTOLOGÍA (N)						
LDCGB	1 (14,3)	3 (42,9)	0	1 (14,3)	1 (14,3)	1 (14,3)
LB	0	3 (100)	0	0	0	0
LZM	0	3 (100)	0	0	0	0
MALT	2 (100)	0	0	0	0	0
LL	0	0	2 (100)	0	0	0
LT ANAPLÁSICO	1 (100)	0	0	0	0	0
LT ACRAL	1 (100)	0	0	0	0	0
L MANTO	0	1 (100)	0	0	0	0

Bibliografía

Yun Jina, et al. Clinical Features and Treatment Outcomes of Non-Hodgkin's Lymphomas Involving Rare Extranodal Sites: A Single-Center Experience. Acta Haematol 2010;123:48-54
 Yazid Belkacemia, et al. Primary extranodal lymphoma of the glands. Literature review and options for best practice in 2019. Critical Reviews in Oncology / Hematology 135 (2019) 8-19
 Evens et al. Burkitt lymphoma in the modern era: real-world outcomes and prognostication across 30 US cancer centers. Blood 2021; 137 (374-386)

PB-063

MOGAMULIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE MICOSIS FUNGOIDE AVANZADA Y SÍNDROME DE SÉZARY: A PROPÓSITO DE CUATRO CASOS

Casamayor García Adrián¹, Quispe Cuba Edson Ivan¹, Breeze Richard¹, Múgica Muñagorri Idoia¹, Albuquerque Prieto Cristina¹, Sánchez Iglesias Jose Manuel¹, Mitxelena Ezeiza Josune¹, Yanguas Bayona Juan Ignacio¹, Sánchez Antón Maria Piva¹, Viguria Alegría María Cruz¹

¹Complejo Hospitalario de Navarra

La Micosis Fungoide (MF) es el más común de los linfomas cutáneos primarios, se manifiesta como placas o pápulas generalmente localizadas, progresando algunos casos a eritrodermia generalizada o tumora-ciones. Las formas avanzadas muestran afectación de sangre periférica, ganglionar o visceral. El Síndrome de Sezary (SS) se define con la triada

clásica: eritrodermia, adenopatías generalizadas y la presencia de $> 1000/\text{mm}^3$ de células de Sézary en sangre periférica (SP). Las formas de MF avanzado/SS presentan mal pronóstico, con una mediana de supervivencia de 1-4 años, con habituales respuestas cortas o refractariedad a quimioterapia convencional. En recientes estudios la inmunoterapia ha mostrado resultados prometedores. Presentamos la experiencia de nuestro Centro con el anticuerpo Mogamulizumab:

- 1) Mujer 62 años: diagnosticada de MF en 2007 tratada con PUVA, Interferón, Deoxicofomicina, Bexaroteno y Mustargen. Tras progresar a SS recibió Metotrexate, PUVA, fotoaféresis, Gemcitabina, CHOP con radioterapia y Alemtuzumab. Tras nueva recaída, estadio IVA2 (T4N3M0B2) con eritrodermia pruriginosa descamativa y adenopatías, se inició Mogamulizumab en septiembre 2020, resolviéndose las lesiones cutáneas y adenopatías, con EMR negativa en SP.
- 2) Varón 73 años: diagnosticado de MF estadio IIB (T3N0M0B0) con transformación a Linfoma T cutáneo CD 30+ (estadio I-A-E) en febrero 2018. Tratado con Brentuximab y posteriormente asociándose CHP (ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona). Dada la refractariedad al tratamiento se inició Mogamulizumab recibiendo cinco dosis, pero las tumoraciones cutáneas progresaron a tronco, extremidades y hemicara. Se asoció Bendamustina con leve mejoría y nueva progresión posterior. Dada la agresividad del linfoma, la refractariedad al tratamiento y la edad se optó por tratamiento paliativo y posterior exitus.
- 3) Varón 68 años: diagnosticado en 2014 de MF estadio IIIB (T4N0M0B1). Tratado con Bexaroteno, Interferón, fotoaféresis y Metotrexate, estabilizando las lesiones sin remisión. En diciembre 2020 tras empeorar las lesiones, afectando calota y cuello, se inició Mogamulizumab con buena respuesta.
- 4) Mujer 73 años: diagnosticada en 2002 de SS recibió varias líneas de tratamiento (Interferón, Bexaroteno, Fotoaféresis, Gemcitabina, Clorambucilo y Alemtuzumab). Recaída en mayo 2020, estadio IIIB (T4NXM0B1) con eritrodermia, tumoraciones cutáneas y adenopatías, inició Mogamulizumab, con resolución del cuadro clínico y EMR negativa en SP.

En el estudio de fase III MAVORIC, Mogamulizumab mostró mayor eficacia en MF refractario/SS frente a Vorinostat. La tasa de respuesta fue de 28% vs 5% y una mediana de progresión libre de enfermedad de 7,7 vs 3,1 meses, respectivamente. Las mayores tasas de respuesta fueron mayores en los pacientes con SS (37%), y en la afectación de sangre periférica (68%).

Nuestra experiencia con 4 pacientes refleja los buenos resultados publicados en la literatura. Sólo un caso progresó y se observó una baja incidencia de efectos adversos, siendo la principal complicación el rash cutáneo.

PB-064

NEFROTOXICIDAD POR CISPLATINO MAYOR TOXICIDAD EN TERAPIA COMBINADA CON BRENTUXIMAB?

Argüello Marina María¹, García Ramírez Patricia¹, Callejas Charavía Marta¹, Castilla García Lucía¹, Aspa Cilleruelo Jose María¹, Martínez Vázquez Celia¹, López de Hontanar Torres Guzmán¹, Rodríguez Barquero Pedro Antonio¹, García Suárez Julio¹

¹Hospital U. Príncipe de Asturias

Introducción: El esquema ESHAP (Etopósido, Metilprednisolona, Citarabina a dosis altas y Cisplatino) es un tratamiento quimioterápico eficaz en linfomas en recaída/refractarios, generalmente como terapia puente previo a consolidación con un trasplante autólogo. En Linfoma de Hodgkin y linfomas no Hodgkin expresores de CD30, esta eficacia se ha visto aumentada al combinarlo con Brentuximab Vedotin (BV), un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD30. La principal toxicidad del ESHAP radica en una nefrotoxicidad reversible y dependiente de dosis debida al cisplatino, provocada por una toxicidad celular directa sobre las células del túbulo contorneado proximal (TCP), disminuyendo la reabsorción de magnesio y NaCl que, alcanzando este último el túbulo contorneado distal y el colector a una mayor concentración, lo que aumenta la actividad de los transportadores allí localizados con un incremento secundario en la eliminación de potasio y calcio. Además, la apoptosis de las células del TCP produce una necrosis tubular aguda que, de manera retrógrada, aumenta la presión en el glomérulo y disminuye el filtrado. En cuanto al BV, a pesar de ser eliminado

por vía renal, no se han notificado aún efectos nefrotóxicos.

Objetivo: Analizar la diferencia en términos de nefrotoxicidad entre los esquemas ESHAP y BRESHAP.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo observacional que compara las alteraciones electrolíticas y de función renal (limitado al tiempo de tratamiento activo) entre una cohorte de pacientes tratada con ESHAP y otra equivalente tratada con BRESHAP. Las alteraciones sufridas se clasificaron según su severidad de acuerdo con las guías CTCAE (v5.0-2017). Las características demográficas se resumen en la Tabla 1.

Resultados: Se analizaron 12 pacientes. 6 tratados con BRESHAP y otros 6 con ESHAP, en todos los casos en segunda línea de tratamiento. De los 6 pacientes tratados con ESHAP ninguno presentó alteración de la función renal, mientras que 3 (50%) de los 6 pacientes tratados con BRESHAP sí presentaron disminución del filtrado glomerular y aumento de la concentración de creatinina sérica, en todos los casos recuperados al finalizar el tratamiento. En cuanto las alteraciones hidroelectrolíticas, en el grupo de pacientes tratados con ESHAP dos (50%) presentaron hipopotasemia grado 3 asociada en ambos casos a hipomagnesemia (uno grado 3, otro grado 4) frente 100% (6) de los tratados con BRESHAP que presentaron hipopotasemia (tres de ellos grado 3 y uno grado 4) e hipomagnesemia (tres grado 4 y tres grado 2). Respecto a la hipocalcemia, 5 (83%) pacientes presentaron hipocalcemia en la cohorte tratada con ESHAP (uno de ellos grado 3) y 4 (66%) en los tratados con BRESHAP (en todos los casos grado 2).

Conclusiones: Aunque el tamaño de la serie es pequeño para extraer conclusiones definitivas, la administración conjunta de BV y ESHAP parece implicar una mayor nefrotoxicidad, con mayor frecuencia de aparición de alteraciones hidroelectrolíticas, mayor severidad de estas, y una mayor afectación de la función renal, resaltando la importancia de monitorizar estrechamente mediante control analítico a estos pacientes.

Tabla 1. Características demográficas de las cohortes estudiadas.

Esquema quimioterapia	BRESHAP (n=6)	ESHAP (n=6)
Edad mediana (rango)	60 (31-67)	46 (21-65)
Mujeres % (n)	57.1% (4)	50% (3)
Mediana de ciclos (rango)	4 (rango 3-5)	4 (rango 3-4)
Diagnóstico % (n)	Linfoma de Hodgkin 57.1% (n=4) Linfoma T anaplásico 16.7% (n=1) LBDCG plasmablastico 16.7% (n=1)	Linfoma de Hodgkin 100% (6)

PB-065

TRATAMIENTO CON BRENTUXIMAB VEDOTINA EN LINFOMA T PERIFÉRICO EN RECAÍDA O REFRACTARIEDAD

Winsnes Espen Arnesen¹, García Cereijo Paula María¹, Domínguez Muñoz Óscar¹, González Rodríguez Lucía¹, Albo López Carmen¹, Rodríguez Nuñez Rosa María¹

¹Hospital Álvaro Cunqueiro

Introducción: Los Linfoma T Periféricos (LTP) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides, suponiendo un 10-15% del total de Linfomas No Hodgkin (LNH). El pronóstico de los pacientes con LTP en recaída o refractariedad (R/R) es infausto. Las opciones terapéuticas disponibles son limitadas, y ofrecen unas tasas de respuesta del 25-30% y con una duración corta. Algunos estudios han empleado Brentuximab Vedotina (BV) como tratamiento del LTP en R/R, siendo una alternativa eficaz y segura en estos pacientes, particularmente en aquellos con linfoma anaplásico de célula grande (ALCL). BV es un anticuerpo conjugado formado por el anticuerpo monoclonal anti-CD30 unido con la molécula MMAE que provoca la muerte celular selectiva de las células que expresan CD30. La expresión de CD30 es variable en los subtipos de LTP, pero se han objetivado respuestas al tratamiento incluso en aquellos con mínima expresión en las células malignas. El objetivo del estudio ha sido analizar la respuesta al tratamiento con BV en monoterapia o en combinación en pacientes con LTP en R/R, desde el año 2018 hasta el año 2020 en nuestro hospital.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de una cohorte de pa-

cientes diagnosticados de LTP en R/R tratados con BV.

Resultados: Se incluyeron 6 pacientes, la mayoría varones (83%), con una media de edad de 55.5 años (43-69). El subtipo más frecuente fue LTAI (50%). Todos eran CD30+. La mayoría recibió tratamiento de BV en combinación con ESHAP. 3 pacientes (50%) consiguieron una respuesta completa (RC), 2 (33%) fallecieron antes de completar el tratamiento, y 1 (17%) progresó bajo tratamiento. A los 3 pacientes que obtuvieron RC se les realizó un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Los efectos adversos más frecuentes relacionados con el BV fueron citopenia severa (50%), neuropatía grado 1 (33%), infecciones (33%), y rash cutáneo (17%).

Conclusión: En nuestro estudio, aunque con una muestra pequeña y heterogénea, el 50% consiguieron respuesta completa después de ser tratados con 4 ciclos de BV + ESHAP y posterior TAPH. Estos resultados son prometedores en relación al empleo de BV en combinación como tratamiento de rescate en LTP CD30+. El TAPH sigue siendo una opción en aquellos pacientes que alcanzan respuesta tras tratamiento de rescate. Lo ideal sería su uso en primera línea teniendo en cuenta los resultados del estudio ECHELON-2. Se trata de un estudio multicéntrico fase III, que demostró mejor supervivencia libre de progresión y global con BV combinado con CHP en comparación con CHOP solo en LTP previamente no tratados. En el momento actual son necesarios más estudios que permitan confirmar que BV es un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento de LTP en R/R.

Tabla 1.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Sexo	V	V	M	V	V	V
Edad (años)	69	63	43	60	51	48
Diagnóstico	ALCL	AITL	AITL	F-PTCL	TFH-PTCL	AITL
Ann Arbor	4	4	4	4	4	4
IP1 (0-3)	2	3	0	0	0	0
ECOG	1	0	0	0	0	0
Líneas previas	4	1	1	1	1	1
BV en línea previa	No	Si	No	Si	No	No
Tratamiento recibido	BV monoterapia	BV + GDP	BV + ESHAP	BV + ESHAP	BV + ESHAP	BV + Bendamustina
Ciclos de BV	12	1	4	4	4	2
Respuesta al tratamiento	Progresión	NA	RC	RC	RC	NA
TAPH	No	No	Si	Si	Si	No

Tabla 1. Datos de los pacientes estudiados. V = varón, M = mujer. ALCL = linfoma anaplásico de célula grande, AITL = linfoma T angioinmunitario, F-PTCL = linfoma de células T foliculares, TFH-PTCL = linfoma T periferico con fenotipo T helper folicular, BV = bendamustina, venetoclax, GDP = gemtacinabina, dexmetasazona y ciclofosfida, ESHAP = etoposido, metilprednisolona, sirtaxina, ciclofosfida, NA = no aplicable, RC = respuesta completa, TAPH = trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

PB-066

CONCORDANCIA DE LAS DIFERENTES TÉCNICAS EN EL ESTADIAJE DE LOS LINFOMAS

Notario Mc Donnell Cristina¹, Breña Atienza Joaquín¹, Tenorio Freixas Pablo¹, Mesa Lorenzo María del Carmen¹

¹Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria

Introducción: Hasta el momento el “gold estándar” para valorar la infiltración medular en la estadificación de los linfomas es la biopsia de médula ósea (BMO). Progresivamente se han añadido diferentes técnicas (citometría de flujo (CF), tomografía de emisión de positrones (PET) y técnicas moleculares (TM), sin existir evidencias en el momento actual de que puedan sustituir a la BMO.

Método: Se realiza una revisión sistemática de los casos diagnosticados en nuestro centro desde el año 2016 al año 2020 y se recogen los resultados de CF, PET, TM y BMO, explorando el porcentaje de concordancia. La CF realizada en todos los casos es el panel LST del grupo Euroflow. Sólo en las determinaciones en las que existía una clara duda de la infiltración se realizaba algún estudio adicional de citometría. El estudio por TM incluye el reordenamiento gen IgH y el reordenamiento gen TCR gamma y beta según la naturaleza del linfoma. Dado que es un estudio observacional retrospectivo sólo se dispone de resultados de las 4 técnicas en 53 pacientes. El análisis estadístico se realiza con SPSS v25.

Resultados: Se obtienen datos acerca de 139 pacientes en los que se realiza la estadificación de linfoma, de los cuales 128 tenían resultados válidos para el análisis (en el resto alguna de las muestras no fue valorable o insuficiente para el diagnóstico). Como ya es conocido, en los linfomas de bajo grado la infiltración medular no es detectada con facilidad por el PET, y se confirma en esta serie de casos (de los 11 casos

que son PET-BMO+, 2 son linfomas linfocíticos, 4 linfomas foliculares, 2 linfoma del manto y 2 linfomas B no especificados, 1 linfoma difuso de células grandes B). La infiltración medular en los casos BMO-CF+ es menor que en los casos BMO+CF+ (16,7% vs 2,4%, p 0,01). En el caso de los síndromes linfoproliferativos T la sensibilidad de la BMO para la detección de células patológicas es muy baja (28%).

Tabla 1. Comparación de medias T de student según infiltración.

	CoincBMOAMO	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
% Infiltración	CF+BMO+	40	16,7183	21,54281	3,40622
	CF+BMO-	13	2,4114	2,66903	,74026

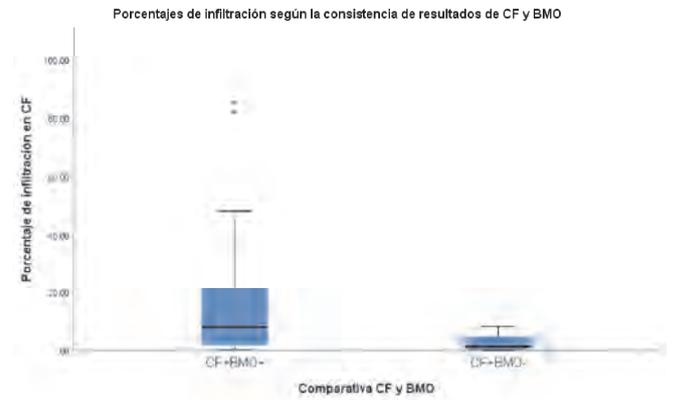


Figura 1.

La concordancia entre los estudios de CF y PCR son 83%. El resto son CF-PCR+ 12% y CF+PCR- 5%. En el 35% de los casos se obtienen resultados no concordantes cuando se analizan las 4 técnicas de forma simultánea.

Conclusiones: En nuestro centro no hemos establecido ninguna técnica que pueda compararse con una fiabilidad >95% con la BMO, fundamentalmente por una mayor detección con métodos alternativos (CF y PCR) de significado incierto. La tasa de falsos negativos con la CF es de un 5%. La media de células patológicas detectadas por CF en el caso de BMO- es menor que en la población con BMO+. El aumento de detección de infiltración por CF respecto a la BMO tiene una dudosa implicación pronóstica, que debe ser estudiada en un futuro para comparar la supervivencia de los pacientes con CF+ y BMO-. La realización de varias técnicas simultáneas para la determinación de la infiltración puede ser redundante y no aportar datos de significación clínica, además de añadir incertidumbre si no son concordantes.

PB-067

TRATAMIENTO CON VENETOCLAX EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN-B TIPO CELULARIDAD DEL MANTO. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Carballeira Seoane Laura¹, Guede Rodríguez Alba¹, Lada Colunga Alejandro¹, Dios Loureiro Ana María¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

Introducción: Venetoclax es un inhibidor potente y selectivo de la proteína antiapoptótica BCL-2 (B-cell lymphoma) eficaz en la leucemia linfocítica crónica y la leucemia mieloide aguda. En cuanto al linfoma no Hodgkin (LNH), los ensayos clínicos de fase I/II han demostrado que es seguro y eficaz. Podría convertirse en una alternativa de tratamiento en estos pacientes en situación de recaída o refractariedad tras múltiples líneas terapéuticas (incluyendo Ibrutinib), en los que la mediana de SG es ≤1 año.

Métodos: Estudio descriptivo en un único centro de 3 pacientes adultos con LNH en recaída o refractarios, multitratados, que reciben tratamiento de rescate con Venetoclax en monoterapia (fuera de indicación en ficha técnica) desde Septiembre 2020 a Mayo 2021.

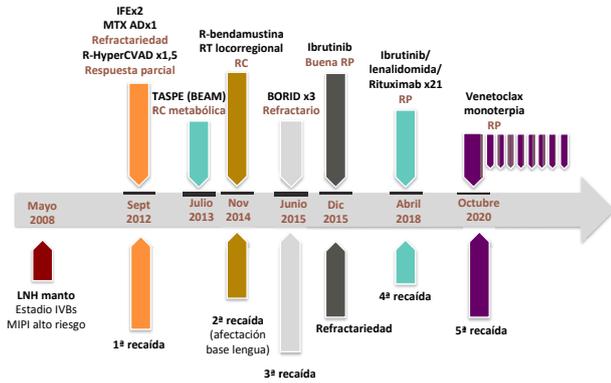


Figura 1. Paciente 1.

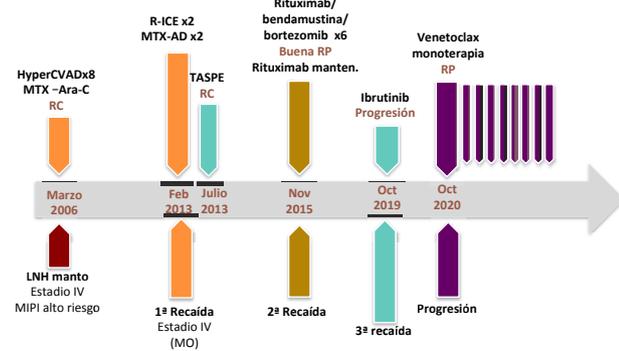


Figura 2. Paciente 2.

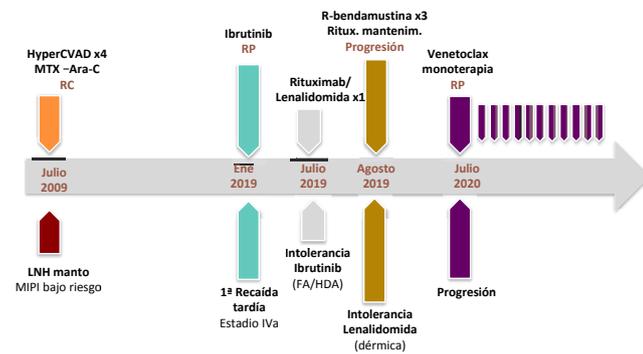


Figura 3. Paciente 3.

Resultados: Los 3 pacientes estaban diagnosticados de LNH-B tipo celularidad del manto y se encontraban en recaída/refractoriedad tras múltiples tratamientos (habían recibido una mediana de 4.3 terapias previas, incluyendo TASPE en 2 de ellos. Una de las últimas líneas terapéuticas empleadas fue Ibrutinib en los 3 pacientes presentando 2 de ellos resistencia y 1 intolerancia) Figura 1,2,3. En todos ellos se inició Venetoclax en monoterapia a dosis 20mg diarios durante una semana, con incremento a 50mg diarios en la semana 2, 100mg diarios en la semana 3, 200mg diarios en la semana 4 y posteriormente a 400mg diarios indefinidamente. Como complicaciones únicamente se observó neutropenia grado 3 sin repercusión clínica en uno de los pacientes, por lo que requirió ajuste de dosis de Venetoclax con posterior incremento de la misma hasta alcanzar la dosis de 400mg diarios. No se observaron datos de Síndrome de lisis tumoral (SLT) en ninguno de ellos. Hasta el momento podemos concluir que la mediana de supervivencia global fue de 8 meses (8 meses para los pacientes 1 y 2 y 11 meses para el paciente 3) manteniéndose los tres pacientes en situación de respuesta parcial.

Conclusiones: En nuestra experiencia, el tratamiento de rescate con Venetoclax en monoterapia en 3 pacientes con LNH-B tipo celularidad del manto en recaída o refractarios multitratados (incluyendo Ibrutinib) es eficaz y segura. Nos se han observado efectos secundarios destacables, manteniéndose los pacientes en RP con mejoría progresiva en el tiempo así como en su calidad de vida.

PB-068

LINFOMA DE HODGKIN CON AFECTACIÓN EXCLUSIVA DEL SNC. A PROPÓSITO DE UN CASO

Casado Calderón M^a Soledad¹, López-Santamaria Castro Carolina¹, Alonso Escobar Nieves¹, Cobos González Elena¹, Guillen Sarmiento Carla¹, Anay Aznar Pilar¹, Crespo Núñez Celia¹, Cabanillas Núñez Yolanda¹, Campano Val Javier¹, Ramos Fdez de Soria Rafael¹, Groiss Buiza Jorge¹, Moreno Risco M^a Belen¹, Rincón Ferrari M^a Rosario¹, Vagace Valero Jose Manuel¹, De la Maya Retamar M^a Dolores¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz

Introducción: El Linfoma de Hodgkin (LH) es una enfermedad sistémica con afectación de los ganglios linfáticos cervicales, supraclaviculares y mediastínicos. La afectación del SNC por LH sistémico es una entidad muy rara, pero la enfermedad limitada al SNC es excepcionalmente infrecuente. La escasez de casos en la literatura limita el conocimiento sobre las características clínicas, el pronóstico y manejo de esta presentación del LH. Por tanto, no existe consenso para orientar la toma de decisiones terapéuticas.

Métodos: Descripción de un caso clínico.

Resultados: Mujer 50 años con antecedentes personales HTA, TEP y TVP en tratamiento con sintrom, que ingresa por cuadro de paresia del miembro superior derecho (MSD) y disartria de una hora de duración sin otra sintomatología acompañante. En la exploración física al ingreso no presentaba focalidad neurológica ni se palpaba adenopatías en ninguno de los territorios de las cadenas ganglionales ni visceromegalias. En la resonancia magnética craneal destacaba nódulo sólido hipercaptante con edema perilesional parietal izquierdo sugestivo de proceso neofornativo. Presentaba hemograma, bioquímica, cuantificación Ig, beta 2 microglobulina normales, con serología VHB, VHC y VIH negativos. Se le realizó craneotomía y resección en bloque de la lesión siendo la anatomía patológica compatible con Linfoma de Hodgkin clásico, con perfil inmuno-histoquímico: CD20 -/+, PAX5 + (intensidad variable), CD79a -/+ (débil), BOB1 + (variable), OCT2 + (variable), CD30 +, VEB +. Se completó estudio de extensión con PET-Tc y biopsia de medula ósea, descartándose afectación sistémica. Con el diagnóstico de Linfoma de Hodgkin con afectación exclusiva del SNC se inicia tratamiento con radioterapia adyuvante holocraneal alcanzando una dosis total de 36 Gy a 180cGy/fx con una duración total de 22 fracciones y posteriormente se completó el tratamiento con quimioterapia administrándole dos ciclos de ABVD con buena tolerancia. Tras finalizar el tratamiento, el estudio de reevaluación confirmó la remisión completa. Actualmente, a los dos años del diagnóstico, la paciente permanece en remisión completa presentando como secuela, secundaria a la localización de la lesión y la cirugía, apraxia del hemicuerpo derecho así como problemas para leer y realizar cálculos.

Conclusiones: El linfoma Hodgkin con afectación exclusiva del SNC es una entidad rara, con una incidencia estimada de 0.02%. Dado la escasa casuística que existe en la literatura, no existen estudios clínicos controlados y aleatorizados que comparen diferentes estrategias terapéuticas. Los regímenes de tratamiento basados en dosis bajas de radioterapia asociado a no a quimioterapia sistémica, son los que han alcanzado mejores resultados, aunque es necesario disponer de un mayor número de pacientes y un seguimiento a más prolongado para poder extraer conclusiones sólidas sobre los diferentes regímenes terapéuticos.

PB-069

TRATAMIENTO CON RITUXIMAB-EDOCH CON DOSIS AJUSTADA EN PACIENTES ANCIANOS CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES DE ALTO GRADO: EXPERIENCIA UNICÉNTRICA

Merchán Muñoz Beatriz¹, Vazquez Ramo Alejandro¹, Nuevo López Irene¹, Mora Argumánz Marta¹, Guillén García Helga¹, Gil Perez Ángela¹, Santos Montero Ana Belén¹, Golbano López Nuria¹, Herrero Martín Sonia¹, Arbeteta Juanís Jaime¹, Morales Sanz Dolores¹, Díaz Morfa Miguel¹, Subirá Dolores¹, De Miguel Llorente Dunia¹

¹Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Guadalajara

Introducción: El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es el subtipo más común de linfoma no Hodgkin (LNH) y representa del 30% al 40% de todos los pacientes con LNH. La terapia estándar de primera línea para el LBDCG es R-CHOP. Numerosos estudios han demostrado la eficacia del régimen R-EDOCH (rituximab, etopósido, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina) en esta patología con una toxicidad aceptable. Sin embargo, hay poca evidencia que respalde la eficacia y seguridad en pacientes mayores. El objetivo de este estudio es analizar los resultados de R-EDOCH como tratamiento de primera línea en pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de novo de LBDCG en el Hospital Universitario de Guadalajara (HUG).

Material y métodos: Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes con LBDCG mayores de 60 años, tratados con R-EDOCH como terapia de primera línea en el HUG del 01/01/2014 al 31/05/2021, identificando un total de 25 pacientes. Los datos de referencia se recopilaron en el momento del diagnóstico, incluyendo datos demográficos de los pacientes, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), estadiación, Índice Pronóstico Internacional (IPI), PET-TC y subtipos histológicos. Los subtipos de células B de centro germinal (CG) y no CG se clasificaron según el algoritmo propuesto por Hans et al. La administración de R-EDOCH se planificó cada 21 días durante 6 ciclos. Ninguno de los pacientes recibió radioterapia. El pegfilgrastim se administró el día 6 del tratamiento. Los eventos adversos se informaron según los criterios revisados por el Instituto Nacional del Cáncer. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS. La supervivencia global (SG), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta fueron los principales objetivos de estudio. El objetivo secundario fue la seguridad del paciente.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.

PARÁMETROS	DATOS
Sexo, n (%)	
Masculino	14 (56)
Femenino	11 (44)
Edad (años)	
Media	57
Rango	34-81
ECOG, n (%)	
0	3 (12)
1	14 (56)
2	8 (32)
3-5	0
Estadio, n (%)	
1	2 (8)
2	5 (20)
3	5 (20)
4	14 (52)
IPI, n (%)	
1	5 (20)
2	5 (20)
3	8 (32)
4	5 (20)
5	2 (8)
Subtipo LBDCG, n (%)	
No centro germinal	16 (64)
Centro germinal	8 (32)
Sin definir	1 (4)

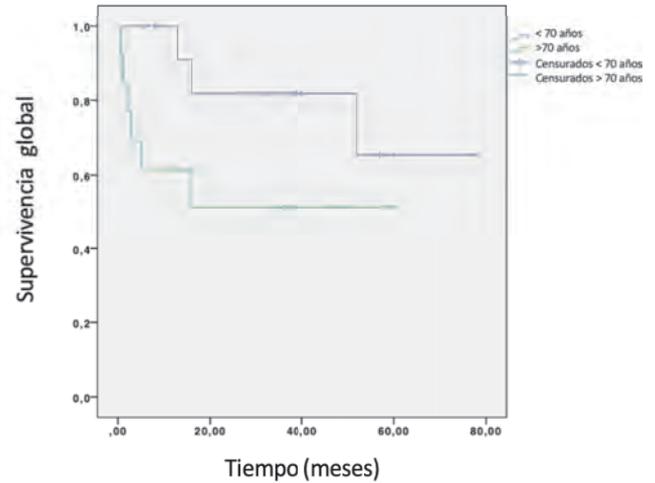


Gráfico 1. Análisis de supervivencia global en función de la edad (> 70 años).

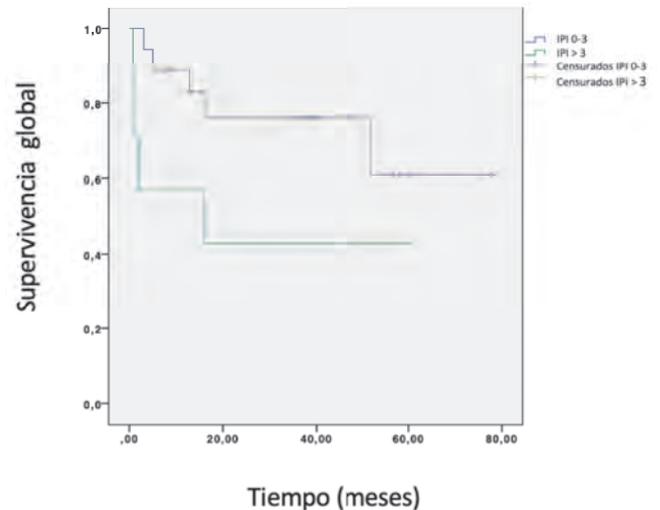


Gráfico 2. Análisis de supervivencia global en función del IPI.

Resultados: Las características clínicas de los pacientes se recogen en la Tabla 1. Todos los pacientes mostraron una expresión alta de Ki-67 ($\geq 80\%$). Se clasificaron 2 pacientes (8%) como doble expresor (DE) y otros 2 (8%) individuos resultaron linfomas doble hit. Todos los pacientes recibieron el esquema R-EDOCH como quimioterapia de primera línea con una mediana de 6 ciclos. La remisión completa (RC) se logró en el 79% de los pacientes que completaron los 6 ciclos y la remisión parcial se logró en el 10% de los pacientes. Un paciente (5%) presentó progresión de su enfermedad tras 4 ciclos de quimioterapia. Con una mediana de seguimiento de 39 meses, la SG fue del 65% y la SLP del 52%. La SG fue menor en el grupo de pacientes mayores de 70 años (gráfico 1) y en aquellos con IPI mayor de 3 (gráfico 2), aunque no se logró significación estadística. El principal efecto secundario del esquema R-EDOCH fue la toxicidad hematológica. Se observó neutropenia, anemia y trombocitopenia de grado 4 en el 76%, 36% y 24% de los pacientes, respectivamente. La neutropenia febril se desarrolló en el 76% de los pacientes. Un paciente (4%) presentó disminución de la fracción de eyección cardíaca, lo que conllevó a la modificación del esquema terapéutico. Tres pacientes (12%) mayores de 70 años fallecieron por progresión de LBDCG y 2 pacientes (8%) tuvieron que modificar su línea terapéutica por presencia de múltiples comorbilidades y complicaciones infecciosas.

Conclusión: R-EDOCH es una terapia eficaz para LBDCG en pacientes mayores, aunque ha mostrado una alta toxicidad hematológica.

Conflictos de interés: Los autores declaran ausencia de conflicto de intereses.

PB-070

LINFOMA DE BAJO GRADO TRAS INFECCIÓN POR SARS-COV-2 (2019): A LA ESPERA DE EVOLUCIÓN

Suárez Marcos Nora¹, Nuñez Garcia Amanda¹, Muñoz Ballester Julia¹, Masana Flores Elena¹, Jurado Chacon Manuel¹

¹HUVN

Descripción observacional retrospectiva de 2 casos diagnosticados de linfoma pulmonar (LP) tras infección por SARS-CoV-2. Impacto en el diagnóstico, pronóstico y evolución.

Introducción: La afectación pulmonar por linfoma ocurre en torno en un 10% de linfomas Hodgkin y hasta en un 30% de linfomas no Hodgkin (LNH), sobre todo de subtipo MALT pulmonar. Ante la aparición de la COVID-19, la literatura referente a su relación con otras patologías y a la interferencia con su manifestación y desarrollo es escasa. Por ello, resulta complicado establecer su relación con la evolución y pronóstico del LP. Sin embargo, en el LP de bajo grado existen estudios apuntando hacia una peor respuesta a la quimioterapia en pacientes mayores de 70 años que han progresado a pesar de recibir tratamiento corticoideo durante la infección. Es sabido que algunas infecciones predisponen al desarrollo de linfomas y merece la pena plantear si la COVID-19 podría ser una de ellas. Se ha sugerido un posible efecto carcinogénico en pacientes con infección persistente por COVID-19. El SARS-COV-1 altera los genes supresores de tumores pRb y p53, lo cual podría ocurrir también en SARS-COV-2 ante la homología estructural. La respuesta inflamatoria provocada por la infección supone un estrés oxidativo promotor de carcinogénesis por acción directa de las especies reactivas de oxígeno.

Table 1.

	Caso 1	Caso 2
FECHA INFECCIÓN COVID. PRUEBA IMAGEN AL DIAGNÓSTICO	Octubre 2020 Sin prueba de imagen	Noviembre de 2020 PET-TC 11/11/20: compatible con áreas parcheadas con patrón en vidrio deslustrado y tres masas hipermetabólicas pulmonares.
TRATAMIENTO RECIBIDO		Corticoterapia altas dosis
CLÍNICA AL DIAGNÓSTICO DE LINFOMA	Disnea y esputos hemoptoicos	Asintomática tras la infección No síntomas B
FECHA Y ESTADIO DE LINFOMA AL DIAGNÓSTICO	Marzo 2021 PET-TC 03/2021: lesiones en hilio pulmonar derecho de mayor tamaño y actividad metabólica, lo que apoya una etiología tumoral/neoplásica Estadio IV Ann-Arbor	Febrero 2021 PET-TC 02/2021: múltiples focos con actividad metabólica en campos pulmonares y adenopatías. Orientan hacia una etiología inflamatoria/infecciosa, sin descartar origen tumoral/neoplásico. Estadio IV Ann-Arbor
HISTOLOGÍA	Proceso linfoproliferativo B CD20+ con esclerosis, constituido por elementos grandes de fenotipo centro germinal y patrón difuso de crecimiento.	Infiltración por linfoma B de células pequeñas con intensa diferenciación plasmocítica muy probablemente en el contexto de un linfoma del área marginal de tipo MALT multicéntrico pulmonar primario (OMS, 2017)

Métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo de 2 pacientes diag-

nosticados de LNH en 2021. Primer caso: varón de 55 años que tras padecer la COVID-19 en octubre de 2020 comienza en enero con disnea y esputos hemoptoicos en un principio atribuidos a secuelas del virus. Se realiza PET-TC observándose tumoración hiliar derecha, así como TAC compatible con neoplasia hiliar con adenopatías regionales y se realiza broncoscopia con toma de muestras. La biopsia resulta diagnóstica de Linfoma B patrón difuso con células grandes de fenotipo centro germinal. Segundo caso: mujer de 81 años que ingresa por neumonía COVID-19 en noviembre de 2020. Durante su estancia hospitalaria se realiza PET-TC con hallazgo de tres masas hipermetabólicas pulmonares en lóbulo medio y ambas bases y múltiples focos con patrón en vidrio deslustrado. Dada la difícil interpretación por la concomitancia del proceso infeccioso, se repite PET-TC en febrero 2021 en el que se evidencia persistencia de las masas. Se realiza biopsia observándose infiltración por linfoma B de células pequeñas con diferenciación plasmocítica, probablemente en el contexto de linfoma de área marginal de tipo MALT multicéntrico pulmonar primario (OMS, 2017). Tratamiento: el primer paciente comienza con R-CHOP y el segundo con R-bendamustina en mayo de 2021.

Resultados: Puede haber un peor pronóstico en pacientes diagnosticados de linfoma pulmonar MALT post-covid19 si han recibido corticoides como tratamiento y progresado posteriormente, precisando tratamiento citostático de rescate. Sería conveniente comparar esto con otros casos del mismo subtipo histológico y sin haber recibido corticoides durante la infección COVID-19. En el primer caso, haber padecido previamente la infección por COVID-19 pudo retrasar el diagnóstico de linfoma ante la sospecha de reinfección o secuela. No precisó ingreso ni pruebas de imagen. Tampoco recibió tratamiento corticoideo, por lo que se plantea si la infección pulmonar funcionó como desencadenante del linfoma. Se precisa seguimiento para comparar la evolución con la de otros pacientes con la misma enfermedad y similar estado basal que hayan recibido el mismo tratamiento sin haber superado la COVID-19.

Conclusiones: -Son necesarios más estudios para valorar si la COVID-19 predispone a un aumento de la incidencia de linfomas, en concreto de LP. -La relación entre infección por SARS-CoV-2 y el pronóstico del LP es aún desconocida. Se necesita más tiempo de evolución y un mayor número de estudios para comprobar si hay un pronóstico peor en aquellos pacientes diagnosticados tras recibir tratamiento para la infección por coronavirus. -Gracias a la estandarización de pruebas de imagen en las infecciones pulmonares puede que el diagnóstico de LP se realice de forma más precoz.

PB-071

LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES ASOCIADO A IMPLANTE MAMARIO (LACG-AIM): PRESENTACIÓN DE 3 CASOS DIAGNOSTICADOS EN EL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS DE MADRID

Calo Pérez Aida¹, Bolaños Calderón Estefanía¹, Leyva Rodríguez Francisco¹, Gómez Álvarez Miguel¹, Colás Lahuerta Blanca¹, Escribano Serrat Silvia¹, Estival Monteliú Pablo¹, Gulino Horacio Martín¹, Íñigo Rodríguez Belén¹, Medina Salazar Sissy Fiorella¹, Menéndez Cuevas Marina¹, Cubillas de la Torre Damián¹, Alfayate Lobo Ana¹, Cucharero Martín Javier¹, Del Campo Balguerías Gonzalo¹, Melo Arias Andrés Felipe¹, Polo Zarzuela Marta¹, Mateo Morales Marta¹, Benavente Cuesta Celina María¹

¹Hospital Clínico San Carlos

Introducción: El LACG-AIM se presenta como una colección alrededor de un implante mamario texturizado o, menos frecuente, como una masa en la cápsula que lo rodea, independientemente de si el motivo del implante es estético o reconstructivo tras cirugía oncológica. Aparece entre 8-10 años tras la colocación del implante, existiendo algunos casos de enfermedad bilateral. En caso de sospecha está indicado realizar prueba de imagen y punción-aspiración por aguja fina (PAAF) para estudio citológico e inmunofenotípico. Se recomienda estadiaje con PET-TAC. Con respecto a las opciones terapéuticas, la mayoría de casos son estadios localizados en los que la retirada del implante con escisión de la cápsula que lo rodea es suficiente para la remisión completa. De debe retirar también el implante contralateral. Los linfocitos T muestran positividad para CD30, y normalmente son CD4+. Pueden expresar CD15. Son negativos para ALK, y pueden presentar negatividad para CD2, CD3 y/o CD5.

Métodos: presentamos una revisión de tres casos de LACG-AIM

diagnosticados entre 2013 y 2021 en nuestro centro.

Resultados: ver Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3. Hasta la fecha, con seguimiento de 8, 4 y 1 años, ninguna paciente ha presentado datos de recidiva. La Paciente 2 se ha sometido a reconstrucción mediante injerto de tejido graso autólogo tres años después del diagnóstico oncológico.

Conclusiones: El LACG-AIM es una entidad poco frecuente; dado que la experiencia es limitada, un manejo multidisciplinar es clave en su abordaje. La mayoría se diagnostican en estadios localizados y presentan muy buen pronóstico.

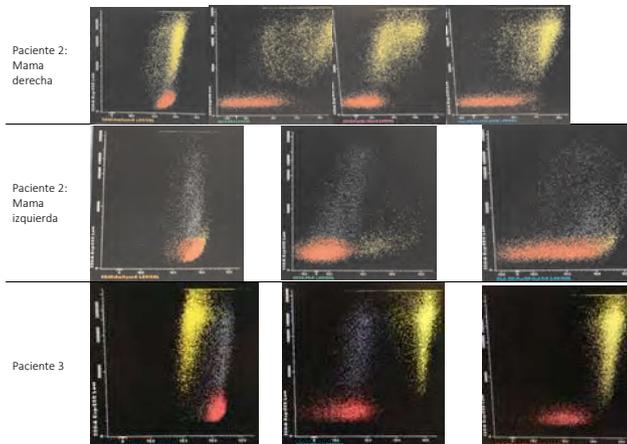
Tabla 1. Presentación y manejo.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad y antecedentes personales	41 años	35 años BRCA2+; cáncer de mama, tiroides y pulmón.	79 años Carcinoma de mama
Motivo de implante mamario	Estético, 2007	Mastectomía terapéutica derecha (2009) y profiláctica izquierda (2010) Implantes 2012, recambio 2014	Mastectomía terapéutica derecha (1990) Implante 1995, recambio 2009.
Presentación clínica	Aumento de volumen de mama derecha (MD)	Eritema en mama izquierda (MI)	Dudosa rotura de prótesis en eco de control
Tiempo implante-diagnóstico	6 años (2013)	5 años (2017)	15 años (2020)
Imagen			
PAAF: Citología del líquido	Células de gran tamaño y varios nucleolos. LACG-AIM. IHQ: CD45+, CD30+, CD8+, CD4+, CD3+, CD2+ y EMA+. CK, CD20- y ALK-. Ki67 de 50%.	LACG-AIM. IHQ: CD3+, CD30+, ALK-, CD2-, CD4-, CD8-	LACG-AIM. Células de tamaño grande con alta relación núcleo citoplasma. IHQ: CD30+, ALK-, CD3-, CD20-
PET-TAC y BMO	Sin afectación a distancia.	Sin afectación a distancia.	Sin afectación a distancia.
Manejo	Explantar prótesis y capsulectomía bilateral	Explantar prótesis y capsulectomía bilateral	Explantar prótesis y capsulectomía

Tabla 2. Hallazgos de anatomía patológica e inmunofenotipo.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Anatomía patológica	No se han observado linfocitos atípicos ni CD30+.	MI: aisladas células CD3+ y CD30+. LACG-AIM. MD: metaplasia sinovial.	Compatible con LACG-AIM. Células de talla grande y pleomorfismo nuclear. IHQ: CD30+, CD3+/-d, CD20-, CD8-, ALK-. Ki67 del 70%.
Citometría de flujo	No se detectan células del diagnóstico realizado en anatomía patológica.	MI: 52,88% de células de gran tamaño y complejidad, CD3-, CD3ic+, CD30+/-d, CD4+, CD123+d, HLA-DR+, CD7+d. MD: 6,88% linfocitos de tamaño y complejidad conservados, CD 30+, CD7-, HLA-DR+. Podría corresponder con una expansión premaligna	56,46% células de gran tamaño y complejidad, CD45+/-d, CD71+, CD5-, CD 95+, CD30+, CD25+, CD4-/-d, CD3-, CD15+d, HLA-DR++

Tabla 3. Características inmunofenotípicas de la población patológica (amarillo) con respecto a linfocitos T normales (naranja).



PB-072

LINFOMA HEPÁTICO PRIMARIO EN PACIENTE VIH

López- Santamaría Castro Caroli¹, Casado Calderón María Soledad², Guillén Sarmiento Carla², Cobos González Elena², Alonso Escobar Nieves², Crespo Núñez Celia², Moreno Risco Belen², Cabanillas Nuñez Yolanda², De la Maya Retamar María Dolores², Campano Val Javier², Ramos Fernández de Soria Rafael², Groiss Buiza Jorge², Vagace Valero José María²

¹Hospital Universitario de Badajoz; ²Hospital Universitario de Badajoz

Introducción: Los linfomas hepáticos primarios (LHP) son extremadamente raros, representando el 0.016% de todos los casos de LNH. La patogenia de la enfermedad es desconocida pero se plantea en múltiples estudios el rol de la estimulación crónica antigénica como factor de riesgo. Entre estos factores están el VIH, virus hepatitis B y C y el virus de Epstein-Barr.

Caso Clínico: Paciente varón 38 años con infección VIH diagnosticada en febrero 2018 a raíz de sepsis por Salmonella grupo B con meningitis y bacteriemia que precisó ingreso en UCI. En ese ingreso se objetivaron lesiones hepáticas de aspecto infiltrativo. Se realizó biopsia hepática siendo ésta negativa para malignidad. Posteriormente se han seguido las lesiones mediante RMN manteniéndose estables y se han realizado otras 2 nuevas biopsias hepáticas siendo repetidamente negativas. Durante el primer ingreso también se realizó biopsia de médula ósea siendo negativa para linfoma. Se inicia tratamiento antirretroviral con buen control virológico pero con inmunosupresión celular. Ingresó en Febrero 2019 por fiebre elevada y aumento del tamaño de las LOES hepáticas ya evidenciadas hace un año y con estudios negativos en ese momento. Se realiza biopsia con obtención de cuña hepática diagnosticándose de linfoma B de células grandes. Pruebas complementarias: Hemograma: Hb: 9.2 g/dl, VCM: 72 fl, Leucocitos: 12800 (11500N), plaquetas: 384.000/mm3. Coagulación: Actividad protrombina: 55%, TTPA: 32 seg, Fibrinógeno: 758 mg/dl. Bioquímica hepático renal: Albúmina: 2.8 g/dl, LDH: 586 U/L, GGT: 255 U/L, Fosfatasa alcalina: 326 U/L resto normal. PCR: 210 mg/L. Ferritina: 538 ng/ml, Fe: 19 ug/dl, Beta2microglobulina: 4.3 mg/l. Serología hepatitis B, C: negativas. Serología VEB y CMV: IgG positivas e IgM negativas. PET/TAC: múltiples LOES hipodensas hipermetabólicas ocupando la mayor parte del lóbulo hepático derecho y el segmento IV, altamente sugestivas de malignidad, sin observarse otros focos hipermetabólicos que sugieran la existencia de enfermedad neoplásica activa a ningún nivel. Biopsia hepática: Linfoma B células grandes inmunofenotipo centro germinal. FISH negativo para MyC, Bcl2 y Bcl6. Biopsia médula ósea: no se observa infiltración por linfoma. Con el diagnóstico de Linfoma B células grandes hepático se inicia tratamiento con R-CHOP al estar la intervención quirúrgica reciente. Posteriormente intensificamos tratamiento pasando al esquema R-EPOCH administrado cada 21 días. Muy buena tolerancia clínica sin complicaciones relevantes. Tras el 3er ciclo de R-EPOCH se realiza PET/TAC objetivándose remisión completa. Se completa tratamiento con otros 3 ciclos de R-EPOCH manteniéndose en respuesta completa en PET/TAC de reevaluación final de tratamiento.

Conclusión: El LHP es una entidad clínica inusual y de diagnóstico complejo, por lo que su pronto diagnóstico y adecuado tratamiento son cruciales para el pronóstico favorable de los pacientes. Dado que la clínica puede ser muy variable, se debe sospechar de linfoma hepático primario en pacientes en quienes se detecte una masa hepática, con elevación principalmente de LDH y marcadores tumorales negativos. Hasta el día de hoy no existe un protocolo de manejo establecido; no obstante, la combinación de cirugía/quimioterapia con esquemas con Rituximab se ha asociado a un mejor pronóstico.

PB-073

ABCESO PARAVERTEBRAL POR MICOBACTERIA ATÍPICA EN PACIENTE CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES: A PROPÓSITO DE UN CASO

Muñoz López Francisco Daniel¹, Mena Santana Ana María¹, Hurst Kati¹, Clavero López Rubén¹, Doblas Márquez Alberto¹

¹HRU de Málaga

Introducción: El linfoma difuso de células grandes b (LDCGB) constituye el subtipo más frecuente del linfoma no Hodgkin (LNH) (30-35%). Se trata de un linfoma agresivo cuyo tratamiento consiste en

esquemas de inmunoterapia, que suponen una afectación de la inmunidad del paciente. La afectación infecciosa por micobacterias no tuberculosas (NTM) se ve favorecida tanto por enfermedades como por terapias que afectan a la inmunidad celular. *Mycobacterium fortuitum* es una micobacteria de crecimiento rápido. En pacientes inmunodeprimidos puede provocar afectación de partes blandas u osteoarticulares. El tratamiento debe estar reglado por el antibiograma. Habitualmente resulta sensible a amikacina, ciprofloxacina, claritromicina, azitromicina, sulfonamidas, cefoxitina e imipenem

Métodos: Se presenta el diagnóstico y el manejo de un absceso paravertebral en una paciente con LNH CGB.

Resultados: Mujer de 55 años con antecedentes de alergia a antiinflamatorios no esteroideos y TEP bilateral masivo anticoagulado con Heparina de bajo peso molecular. Durante ingreso en Traumatología para intervención de artrodesis por discopatía severa a nivel de L3-L4, se detecta lesión a nivel de L3 que se biopsia con resultados compatibles con síndrome linfoproliferativo. Se completa estudio con resultados de LNH DCGB NOS centrogerminal, estadio IV-B, IPI 3. El 12/03/2020 inicia tratamiento según esquema R-CHOP completando 6 ciclos. En PET-TAC post 6º ciclo se observa progresión de lesión paravertebral lumbosacra izquierda presente en estudio previo, por lo que se decide ingreso para tratamiento de rescate con esquema R-ESHAP que inicia el 24/9/2020. El 28/09/2020 presenta pico febril sin foco, con mala respuesta a antibioterapia empírica con Cefepime y Vancomicina, por lo que se realiza TC toraco-abdominopélvico donde se objetiva una miositis de psoas y paravertebral izquierda, con absceso principal en psoas de 6.7 x 2.1 cm y otros de menor tamaño adyacentes. Se realiza manejo conjunto con Unidad de Infecciosas y se solicita drenaje percutáneo al servicio de Radiología Intervencionista, realizado el 14/10/2020. Posteriormente aparece un bultoma en región sacra, con drenaje espontáneo de material purulento, por lo que se repite TC el 21/10/2020 donde persisten las colecciones abscesificadas. Ante defervescencia mantenida y aparente control del foco infeccioso se desescala antibioterapia a Metronidazol y Ciprofloxacino el 20/10/2020. El 26/10/202 se somete a retirada del material de artrodesis, desbridamiento y limpieza quirúrgica. No obstante, se produce evolución tórpida de absceso paravertebral, que requiere 3 nuevas limpiezas quirúrgicas el 4/11/2020, 10/11/2020 y 26/11/2020, con 2 muestras de tejido sin demostración histológica de infiltración por linfoma. El 13/11/2020 se aísla *Mycobacterium fortuitum* en muestras de exudado, por lo que se consensua con Enfermedades Infecciosas tratamiento empírico con Imipenem, Levofloxacino, Amikacina y Rifampicina. El 09/12/2020 ante persistencia de colecciones en TC de control se realiza punción guiada por TC de colección con colocación de catéter de drenaje, y se completan 8 semanas de tratamiento con antibioterapia con mejoría clínica y radiológica, por lo que se procede al alta de la paciente con antibioterapia oral con Levofloxacino y Rifampicina. Ante la ausencia de infiltración por linfoma en 2 muestras separadas se descarta recaída, considerando que la captación patológica en PET tras primera línea de tratamiento se corresponde a foco infeccioso.

Conclusiones: - En pacientes con linfomas agresivos sometidos a inmunoterapia cabe esperar complicaciones infecciosas, incluyendo microbios atípicos. En caso de infecciones de piel y partes blandas, estas pueden aparecer como lesiones hipercaptantes en PET-TAC. - Ante un foco abscesificado por *Mycobacterium fortuitum*, la combinación de Imipenem, Levofloxacino, Amikacina y Rifampicina parece una opción adecuada como antibioterapia empírica.

Conflicto de interés: No se ha producido ningún conflicto de interés para este trabajo.

PB-074

EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GUADALAJARA (HUGU) CON EL LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO (LCM)

Nuevo López I¹, Merchán Muñoz B¹, Mora Argumanez M¹, Gil Pérez A¹, Guillén García H¹, Santos Domínguez AB¹, Vázquez Ramo A¹, Morales Sanz MD¹, Arbeteta Juanis J¹, Golbano López N¹, Herrero S¹, Subirá D¹, De Miguel Llorente D¹

¹Hospital Universitario de Guadalajara. Hematología

Introducción: El LCM es un subtipo infrecuente 5-7%, de linfoma de células B. A pesar de un mejor conocimiento del comportamiento biológico, tiene curso heterogéneo (indolente a agresivo), caracterizado

por frecuentes recaídas y pronóstico limitado, 3-5 años. Avances en el manejo con inmunoterapia, consolidación con trasplante autólogo (TASPE) y mantenimiento con rituximab, prometen mejores resultados. Se pretende describir características clínico/biológicas y examinar el manejo terapéutico realizado en nuestro centro.

Métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo, que incluye todos los pacientes (p) diagnosticados de LCM (confirmación histológica), en el HUGU, desde 2005 hasta la fecha. Se extrae del historial clínico las características clínico-analíticas al diagnóstico (dg), tratamiento (tto) y evolución, utilizando plataforma informática Mambrino, Serendipia y Siglo.

Tabla 1. Características basales LCM. ECOG, estado funcional según Eastern Cooperative Oncology Group; LDH, lactate deshidrogenasa; IQR, rango intercuartílico; NA, no aplicable; MO, médula ósea; MIPI, índice pronóstico internacional para el linfoma del manto; R-CHOP, rituximab- ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; R-EDOCH, rituximab-etopósido, doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida, dexametasona; VR-CAP, bortezomib, rituximab, vincristina, ciclofosfamida, prednisona; HyperCVAD-R/R-MTX-ARAc, rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona alternando con rituximab, metotrexato, citarabina; Benda-R, bendamustina, rituximab; FCR, fludarabina, ciclofosfamida, rituximab; R-DHAP, rituximab, dexametasona, altas dosis citarabina, cisplatino; RC, remisión completa; RP, respuesta parcial.

Características	Todos los pacientes
Número de pacientes, n (%)	25 (100)
Sexo masculino, n (%)	19 (76)
ECOG ≥1, n (%)	16 (64)
Síntomas B, n (%)	13 (52)
Estadio de Ann Arbor III-IV, n (%)	21 (84)
LDH elevada, n (%)	9 (36)
B2-microglobulina elevada, n (%)	14 (56)
Hemoglobina <12 g/dl, n (%)	11 (44)
Leucocitosis >6000x10 ⁹ /µL, n (%) y mediana (IQR)	20 (80); 8400 [6600 – 12950]
Variante histológica: clásico / blástico-pleomórfico, n (%)	19 (76) / 5 (20) / NA 1 (4)
Ki67 ≥30%, n (%)	11 (44)
Afectación extranodal, n (%)	13 (52)
Masa bulky, n (%)	7 (28)
Infiltración MO, n (%)	18 (72)
NA, n (%)	3 (12)
MIPI	
Alto	13 (52)
Intermedio	4 (16)
Bajo	8 (32)
Tratamiento 1ª Línea	
R-CHOP, n (%)	2 (8)
R-EDOCH, n (%)	2 (8)
VR-CAP, n (%)	4 (16)
HyperCVAD-R/R-MTX-ARAc, n (%)	4 (16)
Benda-R, n (%)	8 (32)
FCR, n (%)	1 (4)
R-CHOP / R-DHAP, n (%)	2 (8)
R-talidomida, n (%)	1 (4)
NA, n (%)	1 (4)
Respuestas completas, n (%)	18 (72)
RC, n (%)	16 (64)
RP, n (%)	2 (8)
Sin respuesta, n (%)	7 (28)
Progresión, n (%)	5 (20)
NA, n (%)	2 (8)

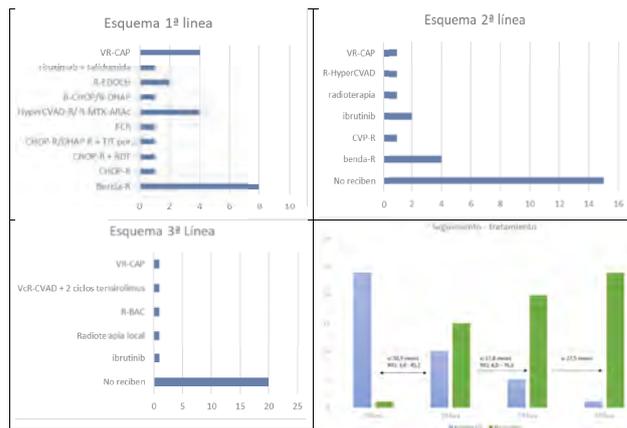


Figura 1. Líneas de tratamiento sucesivas y esquemas terapéuticos utilizados. No se introduce gráfico esquema 4ª línea de tratamiento, pues sólo recibe 1 paciente 4ªL con ibrutinib.

Resultados: Se recogen 25p, mediana de edad 69 años (a) (RIQ: 57 - 78), predominio varones 76%. El 52% presenta compromiso de órganos extranodales (gastrointestinal, hepático, cutánea y serosas). Se realizó técnica FISH en 7p (30%), de los cuales 2 (8%) fueron positivos TP53. Las principales características basales se detallan en la Tabla 1. El 76% p recibieron tto al dg, mientras que 20% se mantuvieron en actitud expectante y 4% no tto por compromiso vital. Del 2005 al 2010 se prefieren esquemas R-CHOP y R-EDOCH. Del 2010 hasta la actualidad, esquemas R-Benda (RB) y VR-CAP en p unfit y/o $\geq 65^a$. Esquemas tipo R-CHOP/R-DHAP, R-HyperCVAD/R-MTX-ARAc y R-EDOCH en fit y/o $< 65^a$. TASPE en 1ª línea en 3p $< 65^a$, sin realizarse en otros 6p $< 65^a$ (2 R-HyperCVAD/R-MTX-ARAc, 2 MIPI bajo riesgo, 1 MIPI intermedio bajo y 1 dg 2008 sin cartera de TASPE en HUGU). En general, 72% p alcanzaron respuestas globales; RC (64%) y RP (8%), siguiendo mantenimiento con rituximab hasta recaída. De estos, el 28% (7p) recayeron durante el seguimiento, mediana de 28,4 meses (RIQ 1,2 - 41,5), 3p $< 65^a$ reciben 2ª línea RB y 4p $> 65^a$ (RB, VR-CAP, RDT y CVP-R). En la figura 1 se describen sucesivas líneas (L) terapéuticas. De los pacientes analizados, recibieron ibrutinib 4 p (2 en 2ª L con progresión a los 2 meses, 1 en 3ª L y 1 en 4ª L, ambos alcanzan RC). Las medianas de SLP y de SG fueron, respectivamente, de 33 meses (RIQ 3,2-76,3) y 56,9 meses (RIQ 6,1-91,6). Si ajustamos por tipo de histología (blástico, pleomórfico), SLP 34,6 (1,93-67,7) y SG 34,6 (RIQ 2,9-67,3). En cuanto a la mortalidad, 48% (12/25p) fallecieron, 2 por sepsis secundarias al tto 1ª L, 7 por progresión del linfoma, 2 neoplasias secundarias como consecuencia del tto y 1 por edad.

Conclusiones: En la práctica clínica habitual el%p con LCM es bajo, son frecuentes las recaídas y pocos p alcanzan varias líneas de tto sin haber fallecido. Además, el%p que pueda realizar consolidación en 1ª L con TASPE es escaso. Es interesante conocer el cambio de esquemas de quimioterapia según avanza el conocimiento biológico del LCM. En nuestra serie existe escasa representación de LCM agresivos, pero en su mayoría presentan peor SG y SLP, con un desenlace fatal temprano. Será necesario un mayor tiempo de seguimiento y número de pacientes para evaluar la respuesta a los esquemas de tratamiento actuales.

Conflictos de interés: No existen conflictos de interés.

Miscelánea

PB-075

CANDIDIASIS DISEMINADA POR *CANDIDA TROPICALIS*: RECIDIVA TARDÍA EN FORMA DE ESPONDILODISCITIS

Tolosa Ridaó C¹, Santaliestra Tomás M¹, Gómez García L¹, Muntañola Prat Ana¹, Vall-Ilovera Calmet F¹, Martí Tutusaus JM¹

¹Hospital Universitari Mútua de Terrassa

Introducción: La infección por *Candida spp* puede aparecer en diferentes órganos a consecuencia de diseminación hematogena, pero la afectación de hueso y/o cartílago es poco frecuente. La espondilodiscitis y la osteomielitis por *Candida spp* son entidades raras que requieren un alto índice de sospecha para su diagnóstico. Presentamos el caso de un paciente con leucemia mieloblástica aguda (LMA) que presenta una infección por *Candida tropicalis* recidivante a dos años de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (AloTPH) a pesar de tratamiento antifúngico prolongado.

Caso clínico: Paciente mujer de 16 años diagnosticada en julio de 2017 de una LMA con inversión del cromosoma 16 por lo que recibió tratamiento de inducción con idarubicina y citarabina (AraC), seguido de 3 consolidaciones con altas dosis de AraC, según protocolo CET-LAM12 $< 70^a$. En controles posteriores presentó un aumento progresivo de la enfermedad mínima residual (EMR) por lo que se procedió a tratamiento de rescate según esquema FLAG-Ida en julio de 2018, alcanzando una respuesta completa (RC) y EMR negativa. Durante el ingreso, a pesar de adoptar las medidas de aislamiento y profilaxis antimicrobianas habituales, se retrasó el inicio de fluconazol 10 días por error en la prescripción. Como complicación presentó una candidemia por *Candida tropicalis* con diseminación pancreática, renal, hepatoesplénica y ósea (pero sin evidencia de espondilodiscitis en resonancia magnética (RMN)). Se inició tratamiento con anfotericina B que posteriormente se desescaló a fluconazol según antifungograma, ante mala evolución clínica se añadió caspofungina y corticoterapia con buena respuesta. Recibió biterapia antifúngica durante 8 semanas, y posteriormente se mantuvieron fluconazol (400mg/12h) y corticoides en pauta descendente. Cinco meses más tarde se realizó un AloTPH en el centro de referencia sin complicaciones infecciosas. Se administró tacrolimus como profilaxis de la enfermedad de injerto contra receptor y se disminuyó la dosis de manera progresiva hasta su retirada a los 6 meses del trasplante. Recibió prednisona a dosis bajas hasta julio de 2019. En octubre se realizó una tomografía computada que mostró estabilidad de las lesiones, por lo que se mantuvo fluconazol dos meses más. En octubre de 2020, 9 meses tras la retirada del tratamiento antifúngico, ingresó por dolor lumbar de 4 meses de evolución. Se realizó una RMN donde destacaba una pérdida del espacio discal D12-L1 con importante edema óseo, erosión de los platillos vertebrales y afectación de partes blandas (Figura 1). Se realizaron hemocultivos, urinocultivos y un amplio despistaje de enfermedades infecciosas (Brucella, Virus Inmunodeficiencia Humana, Citomegalovirus, Tuberculosis...) con resultados negativos. Se realizó punción con aguja fina guiada por imagen para obtener muestra de la colección perivertebral, donde se aisló de nuevo *Candida tropicalis* en con el mismo antifungograma (Figura 2) que dos años antes. Se inició fluconazol 400mg/12h, mejorando progresivamente la clínica de la paciente. Se dio de alta con tratamiento ambulatorio. Seis meses después se realizó estudio por tomografía por emisión de positrones-tomografía computada sin evidencia de alteraciones compatibles con proceso séptico. Actualmente la paciente continúa con tratamiento antifúngico, pendiente de estudio de imagen de control al año de tratamiento.

Conclusiones: La espondilodiscitis por *Candida tropicalis* es una infección poco frecuente y que requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico. El uso combinado de antifúngicos durante un periodo de tiempo prolongado es el tratamiento de elección. Queda por definir la duración del tratamiento para evitar recidivas, sobretudo en pacientes con inmunosupresión prolongada.

Conflictos de interés: Todos los autores declaran no tener conflictos de interés.

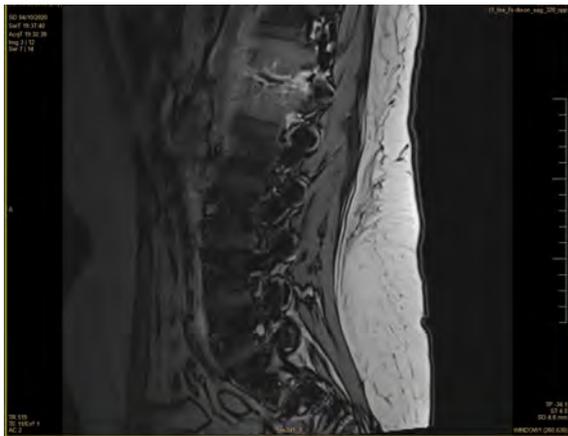


Figura 1. RMN que muestra lesión en D12-L1.

Microbiología		
Tinción Gram (Microscopía)	No se observan microorganismos	
Cultivo bacteriológico de biopsia ósea	Positivo. Escasas colonias. Microorganismo aislado: <i>Candida tropicalis</i>	
Antibiograma		Unidades CMI: ug/ml
Anfotericina B	S	<=0.25
Fluconazol	S	1
Micafungina	S	<=0.06
Flucitosina	S	<=1

Figura 2. Antifungigrama, muestra cultivo óseo.



Figura 3. Evolución temporal del caso clínico.

LMC. Inicia tratamiento con Imatinib que mantuvo hasta Marzo de 2014, sustituyéndose por Dasatinib por pérdida de respuesta molecular mayor. Diciembre de 2019: ingresó en Medicina Interna por fiebre y cuadro constitucional, así como neumonía en lóbulo inferior izquierdo y DP ipsilateral asociado, que se relacionó con EA de Dasatinib. El inmunofenotipo del líquido pleural halló linfocitos de carácter reactivo. Presentó evolución clínica favorable con antibioterapia, corticoterapia y suspensión temporal de Dasatinib. En control radiográfico en Enero de 2020 presentaba mínimo DP izquierdo. En revisión en consultas de Medicina Interna en Marzo de 2020 refería disnea de moderados-mínimos esfuerzos y pérdida de peso de unos 4-5 kg en los últimos 3 meses. Se realizó ecografía torácica con hallazgo de nuevo de DP izquierdo hasta campos medios, procediéndose a toracocentesis diagnóstica. En este caso, el inmunofenotipo informó de infiltración por Linfoma no Hodgkin (LNH) de células B con perfil de alto grado. Ante este hallazgo ingresó en el Servicio de Hematología para estudio y tratamiento. No presentaba adenomegalias periféricas, ni visceralomegalias. Analíticamente el hemograma era normal y en la bioquímica destacaba una ligera alteración de la función renal, Lactato deshidrogenasa de 455 U/L (valor normal 110-243 U/L) y beta-2-microglobulina de 4.42 mg/L (valor normal 0.97-2.64 mg/L). La respuesta molecular de su LMC persistía completa y profunda con reducción logarítmica de 4, 4.5 ó 5 desde Febrero de 2015, por lo que se suspendió el tratamiento con ITK y se inició seguimiento molecular estrecho. El estudio de extensión de LNH mostró únicamente afectación pleural. Se inició tratamiento inmunopoli-quimioterápico según esquema R-COMP, con mejoría clínica significativa y reducción del DP en el control radiológico. Tras 4 ciclos la PET-TC mostraba respuesta metabólica completa que mantuvo en la prueba de final de tratamiento y hasta la actualidad.

Discusión y conclusiones: El DP tipo trasudado es un EA que puede aparecer en el curso del tratamiento con cualquier ITK, pero mucho más frecuentemente con Dasatinib. En este caso, en pacientes en segunda línea tras Imatinib, se ha comunicado una incidencia de DP de entre el 14 y el 39% y un tiempo medio de aparición de 5 a 11 meses desde el inicio del tratamiento, aunque el riesgo de padecerlo continúa durante todo el tiempo de tratamiento y el riesgo de recurrencia es elevado. Con estos datos, el caso expuesto inducía a pensar en un EA del tratamiento como primera posibilidad. Por ello cabe reseñar la importancia de filiar siempre el cuadro ofreciendo a nuestros pacientes los mejores métodos diagnósticos y las mejores actitudes terapéuticas.

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

PB-076

DERRAME PLEURAL EN UN PACIENTE ANCIANO EN TRATAMIENTO CON DASATINIB POR LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA. LA OPCIÓN MÁS EVIDENTE NO ES SIEMPRE LA ACERTADA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Guillén-García Helga¹, Merchán Muñoz Beatriz¹, Nuevo López María Irene¹, Mora Argumáñez Marta¹, Gil Pérez Ángela¹, Vazquez Ramo Alejandro¹, Golbano López Nuria¹, Santos Montero Ana Belén¹, Morales Sanz María Dolores¹, Arbeteta Juanís Jaime¹, Subirá Pérez María Dolores¹, Herrero Martín Sonia¹, De Miguel Llorente Dunia¹

¹Hospital Universitario de Guadalajara

Introducción: El uso de inhibidores de tirosín kinasa (ITKs) en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) marcó un hito histórico en la evolución de la enfermedad, aproximando la esperanza de vida de estos pacientes a la de la población general. A pesar de ser fármacos, en general, bien tolerados, no están exentos de efectos adversos (EA) que pueden ocasionar impacto en la calidad de vida y ocasionalmente efectos de gran importancia clínica. Es bien conocida la relación entre Dasatinib y la aparición de derrame pleural (DP), evento que puede ocasionar la suspensión definitiva del fármaco.

Objetivo: Describir un caso de DP de etiología no esperada en un paciente en tratamiento con Dasatinib.

Caso Clínico: Varón, 80 años. Diagnosticado en Octubre 2010 de

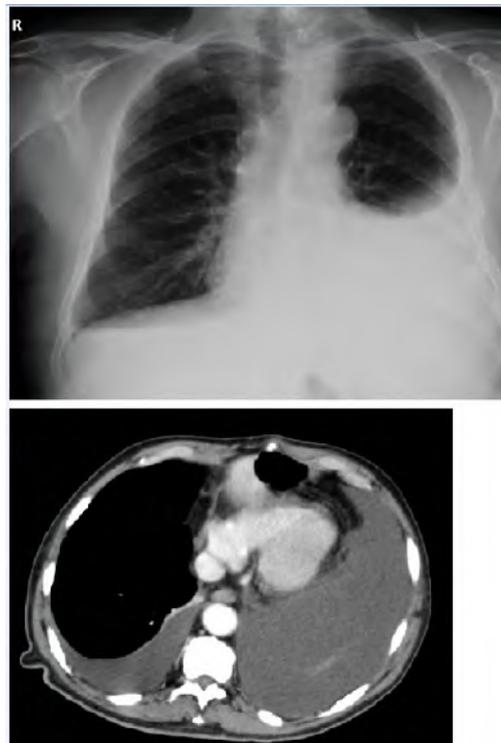


Figura 1.

PB-077

SÍNDROME DE SWEET ASOCIADO A TRATAMIENTO CON AZACITIDINA EN PACIENTE CON MIELOFIBROSIS SECUNDARIA A TROMBOCITEMIA ESENCIAL JAK2+ CON 15% DE BLASTOS: A PROPÓSITO DE UN CASO

Gómez Serrano L¹, Gasior Kabat M¹, Sánchez Vadillo I¹, Martín de Bustamante González-Iglesias JM¹, Mendoza Martínez A¹, Servera Negre G¹, Busto Leis JM¹, Puente López P¹, García Fernández E¹, Jiménez Yuste VM¹, Canales Albendea MA¹

¹Hospital Universitario La Paz

Introducción: El Síndrome de Sweet asociado al tratamiento con Azacitidina es una complicación extremadamente infrecuente, de la que únicamente se han descrito 7 casos en la literatura. Azacitidina es un fármaco hipometilante ampliamente empleado en el tratamiento de Síndrome mielodisplásico, Síndrome mielodisplásico/Neoplasia mieloproliferativa crónica y Leucemia mieloide aguda especialmente en mayores de 70 años.

Métodos: Revisión bibliográfica.



Figura 1. Lesiones cutáneas purpúricas dianiformes en región abdominal.

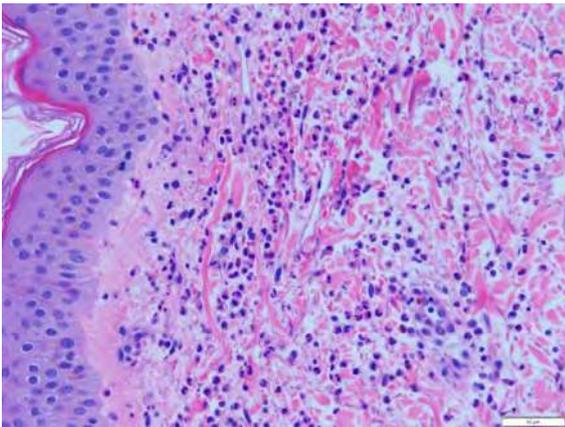


Figura 2. H-E: Infiltrado neutrofílico en dermis superficial y profunda

Caso clínico: Varón de 73 años, con antecedentes de Neoplasia mieloproliferativa crónica tipo Mielofibrosis secundaria a Trombocitemia Esencial JAK2+ con 15% de blastos y mutación de TP53 en tratamiento con Ruxolitinib 15mg/12 horas. Se decide añadir al tratamiento con Ruxolitinib, Azacitidina 75 mg/m² x 7 días por alto riesgo de progresión a Leucemia aguda mieloblástica secundaria. En el día +16 del primer ciclo de Azacitidina, presentó de forma súbita coincidente con pico febril lesiones cutáneas purpúricas dianiformes sobre elevadas dolorosas, no pruriginosas, en abdomen y cara posterior de ambos brazos, zonas coincidentes con el lugar de administración de Azacitidina (Figura

1). Dada morfología, localización de las lesiones, patología de base y cuadro clínico, se sospechó Síndrome de Sweet o Ectima gangrenoso incipiente, por lo que se realizó biopsia de una de las lesiones, objetivándose infiltrado neutrofílico atípico con rasgos displásicos (Mieloperoxidasa positivo difuso, muy focal frente a TP53) en dermis superficial y profunda respetando epidermis, compatible con Síndrome de Sweet (Figura 2). Se inició tratamiento con Metilprednisolona 80mg (dosis mg/kg) con posterior mantenimiento con Prednisona en pauta descendente, consiguiéndose desaparición de las lesiones. Ante necesidad de tratamiento de patología de base, se realizó cambio de hipometilante a Decitabina 20 mg/m², no objetivándose recidiva de lesiones cutáneas.

Conclusiones: Azacitidina es el fármaco hipometilante más empleado en la práctica clínica habitual, especialmente en el tratamiento de pacientes con Síndrome mielodisplásico, Síndrome Mielodisplásico/Neoplasia mieloproliferativa crónica especialmente Leucemia mielomonocítica crónica) y población mayor de 70 años con diagnóstico de Leucemia mieloide aguda. Entre las reacciones adversas más frecuentes descritas en ficha técnica se encuentran la toxicidad hematológica en forma de citopenias, reacciones gastrointestinales, infecciones y reacciones cutáneas en el lugar de inyección. En cuanto a las reacciones cutáneas en el lugar de inyección, están descritas en su mayoría como grado 1 o 2, siendo principalmente en forma de eritema leve o inflamación autolimitada, no estando descrito el Síndrome de Sweet. El Síndrome de Sweet es una entidad frecuentemente asociada a patología maligna hematológica hasta en un 85% de las ocasiones. Cursa con un cuadro clínico típico en el que asociado a un pico febril se produce de forma súbita la aparición de lesiones cutáneas purpúricas sobre elevadas de morfología nodular o dianiforme. En la biopsia se observa de forma típica un infiltrado neutrofílico difuso en la dermis tanto superficial como profunda. En cuanto a su asociación con Azacitidina, se trata de una reacción adversa extremadamente infrecuente, no habiendo más de 7 casos descritos en la literatura. El factor común de todos los casos es la aparición de las lesiones cutáneas en la zona de inyección, como en el caso de nuestro paciente. El tratamiento de las lesiones cutáneas se realiza con corticoides sistémicos a dosis altas con posterior pauta descendente. En cuanto al manejo de la enfermedad de base, se han descrito recidivas asociadas al mantenimiento de Azacitidina, no observadas con Decitabina, como en nuestra experiencia, recomendándose el cambio de hipometilante.

Conflictos de interés: Ninguno de los autores declara tener conflicto de intereses.

PB-078

Sánchez Villalobos M¹, Cabañas Perianes V¹, Serrano Jara C¹, Heredia Cano A¹, Leal Rubio JD¹, Navarro Almenzar B¹, Fernández Poveda E¹, Moreno Belmonte MJ¹, Blanquer Blanquer M¹, Moraleda Jiménez JM¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Introducción: El síndrome de *capillary leak* sistémico o también conocido como síndrome de Clarkson es un trastorno de disfunción endotelial en el que se produce la salida de plasma y proteínas al espacio intersticial, manifestándose con un cuadro de *shock* hipovolémico, hemoconcentración e hipoalbuminemia sin hipoalbuminuria. El diagnóstico es clínico, aunque se sabe que la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) está presente en la mayoría de los pacientes afectos (68-85%), su presencia no es específica de este cuadro y aún se desconoce el papel que juega en su etiología.

Caso clínico: Mujer de 55 años con antecedentes de hipertensión arterial tratada inicialmente con IECAS con retirada posterior del antihipertensivo por episodios repetidos de hipotensión, hipotiroidismo con tratamiento sustitutivo, en seguimiento actual por hematología por GMSI IgG Kappa de bajo riesgo de progresión (score Clínica Mayo: 0). Acude a urgencias por dos episodios sincopales de minutos de duración con clínica prodrómica (sudoración fría, visión borrosa, mareo) y recuperación espontánea posterior. A su llegada a urgencias se objetiva tensión arterial de "80/60mmHg", destacando a la exploración física edema facial de predominio palpebral. Se realiza analítica en la que destaca: Hemoglobina 22g/dL, hematocrito 64.2%, creatinina 2.2mg/dL, urea 93mg/dL, albumina 2g/L. Se inicia tratamiento con fluidoterapia intensiva persistiendo hipotensión de "61/15" y oliguria, trasladando a la paciente a la unidad de cuidados intensivos. En UCI permanece ines-

table requiriendo altas dosis de noradrenalina. Con la sospecha clínica y analítica de un cuadro de fuga capilar, se asocia al tratamiento inicial albumina, furosemida y plasma fresco presentando en los días posteriores mejoría hemodinámica e independencia de tratamiento vasoactivo. Con la estabilidad hemodinámica, presenta deterioro respiratorio progresivo requiriendo soporte ventilatorio no invasivo. En pruebas de imagen se objetiva derrame pericárdico y pleural bilateral (*imagen 1*) que precisan de drenajes. Tras los nuevos hallazgos, se inicia tratamiento con Inmunoglobulinas 1g/kg x2 días presentando mejoría clínica progresiva con resolución de los derrames. Tras el alta a domicilio la paciente ha estado en tratamiento de mantenimiento con Inmunoglobulinas mensuales (2g/kg) durante dos años sin nuevas incidencias.

Conclusiones:

- Es necesario un diagnóstico precoz pues un retraso del mismo conlleva un aumento de morbimortalidad inaceptable.
- La instauración de un tratamiento óptimo consigue una disminución de las complicaciones derivadas de la disfunción endotelial. Aunque es preciso una mayor investigación para poder disponer en el futuro de terapia dirigidas.



Figura 1. Edema agudo de pulmón y derrame pleural.

PB-079

COEXISTENCIA DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Y MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM: MANEJO Y TRATAMIENTO A PROPÓSITO DE UN CASO

Muñoz López Francisco Daniel¹, Pérez Raya María¹, Alcalá Peña María Magdalena¹, Doblas Márquez Alberto¹, Mena Santana Ana María¹

¹HRU de Málaga

Introducción: La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa clonal caracterizada por una intensa proliferación granulocítica con leucocitosis marcada. Las células proliferantes presentan habitualmente el cromosoma Philadelphia con reordenamiento del gen BCR-ABL como reflejo de una traslocación entre los cromosomas 9 y 22, dando lugar a una proteína con actividad tirosinasa aumentada. El tratamiento consiste en el uso de inhibidores de la tirosinasa como Imatinib. La macroglobulinemia de Waldenstrom es un cuadro consistente en la existencia de un linfoma linfoplasmocítico con secreción aumentada de IgM dando lugar en algunos casos a un cuadro de hiperviscosidad. Al ser el linfoma linfoplasmocítico un linfoma indolente, el tratamiento generalmente está indicado cuando exista sintomatología.

Métodos: Se presenta el caso y el manejo correspondiente a un paciente con coexistencia de leucemia mieloide crónica y macroglobulinemia de Waldenstrom.

Resultados: Varón de 44 años con antecedentes de cáncer testicular tratado hace 20 años y trombosis venosa profunda en 1998 así como tromboembolismo pulmonar posterior por lo que se anticoagula de forma indefinida con Acenocumarol. Se diagnostica de LMC en fase crónica en Agosto de 2003, iniciando tratamiento de primera línea con Imatinib 400 mg, y alcanzando respuesta molecular 4.5-5.0) por lo que

se inicia descenso de dosis hasta 200mg manteniendo respuesta. El 11/11/2020 presenta cuadro vertiginoso junto con acrocianosis compatible con síndrome de Raynaud y dificultad para las extracciones sanguíneas por viscosidad sanguínea, por lo que se amplía estudio con los siguientes resultados:

- Analítica: Hemoglobina 10.2 g/dL, Plaquetas 248.000 x10⁹/L, Leucocitos 3.290 x10⁹/L, Componente monoclonal IgM kappa de 3.78 g/dL, Cadenas ligeras libres kappa 135,6 mg/L; Cadenas ligeras libres lambda 6 mg/L, Ratio de cadenas ligeras 22.6, Cuantificación de inmunoglobulinas no realizable por hiperviscosidad sanguínea.
- PET-TAC: Adenopatías supra e infradiaphragmáticas, ligeramente hipermetabólicas, compatibles con enfermedad linfoproliferativa.
- Estudio de médula ósea: Resultados por citometría indicativos con infiltración linfoide B monoclonal, compatibles con sospecha diagnóstica de linfoma linfoplasmocítico. Resultados de biología molecular con mutación del gen L265P del gen MYD88 negativa

Ante diagnóstico de Macroglobulinemia de Waldenstrom, se inicia tratamiento según esquema RCD el 28/12/2020 (Rituximab-Ciclofosfamida-Dexametasona), recibiendo 2 ciclos y manteniendo tratamiento con Imatinib en todo momento, y objetivándose disminución de Pico M a 3.18 g/dL. No obstante, ante persistencia de datos de hiperviscosidad con cianosis acra y dificultad para los estudios analíticos con imposibilidad para obtener algunos valores, se inicia segunda línea de tratamiento con RBD (Rituximab-Bortezomib-Dexametasona) el 10/3/2021, recibiendo dos ciclos con buena tolerancia y mejoría clínica, y en ningún momento resulta necesario suspender esquema RBD ni Imatinib por toxicidad. A lo largo del tratamiento se solicitan varios controles con cuantificación de inmunoglobulinas siguiendo con imposibilidad de obtener valores por alta hiperviscosidad de la muestra. Finalmente se consigue realizar cuantificación por primera vez el 10/5/2021 con IgM 2.400 mg/dL, lo cual puede indicar mejoría de síndrome de hiperviscosidad a pesar de no disponer de valores previos.

Conclusiones: - En este caso una LMC de largo tiempo de evolución se asoció a un macroglobulinemia de Waldenstrom. -En estos casos se pueden plantear Imatinib junto con esquema de poliquimioterapia con buena tolerancia. - En casos de macroglobulinemia de Waldenstrom con clínica de hiperviscosidad y en pacientes jóvenes con mala respuesta a RCD, se puede plantear de segunda línea esquemas basados en Bortezomib, reduciendo además la exposición a alquilantes de cara a una posterior movilización para autotrasplante de médula ósea.

Conflicto de interés: No se ha producido ningún conflicto de interés para este trabajo.

PB-080

PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA AGUDA GENERALIZADA EN UN PACIENTE CON MICOSIS FUNGOIDE. A PROPÓSITO DE UN CASO

Guillén Sarmiento CA¹, Alonso Escobar N¹, Rodríguez Nevado I¹, Groiss Buiza J¹, Cobos González E¹, Varea Calero D¹, Crespo Núñez CL¹, Moreno Risco MB¹, López-Santamaria Castro C¹, Casado Calderon MS¹, Rincón Ferrari MR¹, Cabanillas Nuñez MY¹, Campano Val FJ¹, Ramos Fernandez de Soria R¹, De la Maya Retamar MD¹, Vagace Valero JM¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz

Introducción: La Pustulosis Exanemática Aguda Generalizada (PEAG), es una reacción cutánea severa relacionada con fármacos e infecciones, con múltiples pústulas no foliculares diseminadas, con base eritematosa, prurito, fiebre y leucocitosis.

Caso Clínico: Varón 19 años, con Micosis Fungoide/Síndrome de Sézary estadio IVA2 (eritema >80% de superficie corporal, afectación ganglionar, no afectación visceral, alta afección hematológica) diagnosticado en junio 2020, tras varias líneas de tratamiento (Metotrexate, Gemcitabina, COP, Interferon, Retinoides), evolución tórpida (progresión, estabilidad y respuestas parciales). Acude al servicio de Urgencias con fiebre de hasta 39.5°C, edema facial, pústulas generalizadas y prurito, a las 24 h de primer ciclo de Brentuximab-Bendamustina. A la exploración: aceptable estado general, auscultación cardio-respiratoria, abdomen y neurológico normales. En piel presenta de base eritrodermia, sequedad y descamación fina superficial generalizada, varios nódulos y tumores de predomino en pliegues y zonas alopecicas, mucosas no afectadas (Figura 1). Recibe además Dexametasona, Bexaroteno, Aciclovir y Timetoprim/sulfametoxazol Analítica: Hb 9.3 g/dl, Leucocitos

6700/mm³ (6200 Neutrófilos, 400 Linfocitos, 100 Monocitos), Plaquetas 90000/mm³. Coagulación y bioquímica sin alteraciones significativas. Con la sospecha de una reacción medicamentosa, se inicia antibioterapia empírica y tratamiento de soporte con sueroterapia, analgesia, antihistamínicos, soluciones desinfectantes y lociones rehidratantes locales, sábanas estériles, continua Dexametasona. Tras tratamiento iv 4 días, la evolución es favorable con desaparición total de las lesiones pustulosas, no complicaciones, continuo seguimiento ambulatorio (Figura 2). La biopsia de lesión por Dermatología describe: pústula espongiiforme intraepitelial, dermis papilar edematosa e infiltrados perivasculares con neutrófilos y presencia de cocos gram positivos, lo que nos confirma el diagnóstico de una PEAG sobre infectada

Conclusión: La Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada es una reacción cutánea de evolución benigna y resolución espontánea frecuente, sin embargo, en pacientes frágiles con fiebre y sobreinfección, la tasa de mortalidad es del 5%. Es importante en pacientes como el descrito realizar un diagnóstico temprano y descartar otras patologías aun mas severas. El causante en la mayoría de los casos es un fármaco, comúnmente antibióticos, o infecciones agudas. Se considera una respuesta inflamatoria neutrofílica estéril producida por células T. La activación, proliferación y migración de linfocitos T CD 4 y CD8 específicos contribuye a su desarrollo. Pacientes con alteración de base, pueden presentar reacciones mas severas. En nuestro caso se sospecha que la reacción esta en relación con Bendamustina, sin poder descartar que sea debida al Brentuximab, ya reportado. Es importante conocer la entidad ya que el diagnóstico se basa en la sospecha clínica y la confirmación histológica, el tratamiento en suspender el fármaco sospechoso, medidas de soporte y prevención de infecciones.

Conflictos de interés: No existen conflictos de interés en la presente comunicación.



Figura 1.



Figura 2.

PB-081

PROPUESTA DE UN ALGORITMO PARA EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE ASMD Y ENFERMEDAD DE GAUCHER ENTRE PACIENTES CON GPSI/GMSI. EXPERIENCIA DE 3 CENTROS DE MÁLAGA

Contento Gonzalo Alejandro¹, Alcalá Peña María Magdalena¹, Díaz Patricia¹, Galán María Carmen², García María de la O², Ballesteros Inmaculada³, Arribas Ana Isabel³, Muñoz Manuel¹

¹Hospital regional universitario de Málaga; ²Hospital Antequera; ³Hospital Axarquía

Introducción: ASMD como la enfermedad de Gaucher (EG) son patologías de depósito lisosomal causadas por la deficiencia de enzimas lisosomales, la esfingomielinasa ácida y la beta-glucosidasa ácida respectivamente. Esta deficiencia enzimática cursa con el acúmulo de esfingomielina y glucocerebrósido en los macrófagos. El acúmulo de estos sustratos en ambas patologías crónicas acaba ocasionando un trastorno inflamatorio crónico que, además del daño orgánico que producen, también se ha visto que en la EG es uno de los responsables en desarrollar GMSI y Mieloma Múltiple.

Objetivo: En los pacientes con esplenomegalia o esplenectomía no filiadas, es necesario realizar diagnóstico diferencial de EG y ASMD. El infradiagnóstico de estos pacientes suele continuar con una evolución desfavorable de su enfermedad, pudiendo desarrollar gammopatías. Queremos proponer y validar un algoritmo que nos permita identificar en nuestros pacientes con diagnóstico de gammopatías y que tienen además esplenomegalia y/o trombopenia aquellos pacientes no diagnosticados de ASMD y Gaucher. Proyecto presentado y aprobado por el comité de ética local.

Método: Un total de 3 servicios de hematología de la provincia de Málaga revisarán retrospectivamente a los pacientes con GMSI menores de 65 años, dentro de los cuales se seleccionarán los que tengan esplenomegalia y/o trombopenia, haciéndoles, dentro de la práctica clínica habitual, una determinación enzimática de ASMD y EG.

Resultados y conclusiones: Actualmente tenemos información del Hospital Regional Universitario de Málaga. Tenemos en seguimiento en consulta 220 pacientes con GMSI, en los 3 primeros meses de búsqueda, hemos identificado 10 pacientes con gammopatías, un 100% (10) han presentado trombopenia, un 30% (3) presentaron también esplenomegalia no filiada. Se le ha realizado test enzimático para ASMD y EG. Ningún paciente ha presentado niveles deficitarios de Esfingomielinasa ácida y la beta-glucosidasa ácida respectivamente. Actualmente estamos reclutando pacientes de todos los centros y analizando los datos.

Conclusiones: A pesar de los resultados obtenidos, nos encontramos en búsqueda retrospectiva y análisis enzimático de los pacientes. Esperamos encontrar entre 4 a 10 pacientes con ASMD y/o Enfermedad de Gaucher y demostrar una prevalencia de entre 0,1% - 0,3% de estas patologías en los pacientes con Gammopatías <65 años.

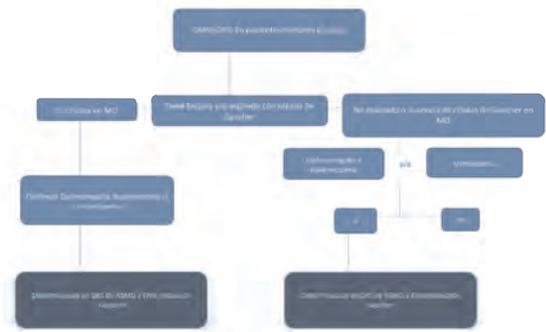


Figure 1: Algoritmo propuesto para el despistaje de ASMD y Enfermedad de Gaucher en pacientes con GPSI/MGUS

Figura 1.

Table 1.

DATOS TEÓRICOS MÁLAGA	HIPÓTESIS
Población Málaga	1.641.121 habitantes
Población < 55 años	1.047.341 habitantes
Prevalencia Gammapatías < 55 años: 0,3 %	3.142 pacientes con gammapatías < 55 años
Prevalencia enfermedad de Gaucher 1:40.000 – 1:100.000	Prevalencia teórica de EG de 16 – 40 pacientes en la provincia de Málaga
<25% pacientes de Gaucher desarrollan Gammapatías	entre 4 y 10 pacientes de Gaucher con Gammapatías

Tabla 1: Datos provincia de Málaga relativos a la prevalencia de las gammapatías y la enfermedad de Gaucher

PB-082

MIELOFIBROSIS REVERSIBLE SECUNDARIA A TROMBOPOYÉTICO: A PROPÓSITO DE UN CASO

Vázquez Rodríguez MC¹, Sánchez Calero-Guillarte J¹, Jaro Arias E¹, Quiroz Cervantes K¹, Montero Martín L¹, Díaz Mogollón AA¹, Boiza Sánchez M¹, Torre Carrera C¹, Andreu Costa MA¹, Ordóñez García M¹, Bobes Fernández AM¹

¹Hospital Universitario de Móstoles

Introducción: La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad con una patogenia compleja y multifactorial. Una de las opciones de tratamiento son los agentes trombopoyéticos (TPO-RA) que actúan aumentando la producción plaquetaria al estimular el receptor de la trombopoyetina. A pesar del buen perfil de eficacia y seguridad de estos fármacos, la mielofibrosis puede ser una complicación, aunque con muy bajo riesgo (5%) y reversible tras la suspensión del medicamento.

Método: Revisión de la literatura a propósito de un caso de Mielofibrosis reversible secundaria a tromboyéticos en un paciente con PTI crónica refractaria a varias líneas de tratamiento.

Resultados: Varón de 60 años en seguimiento desde 1992 por PTI con plaquetas al diagnóstico en torno a 50000 por microlitro (/ l). Durante los primeros 20 años se mantuvo con cifras de plaquetas estables (50000 - 80000/ l) sin necesidad de tratamiento. En 2013 inició antiagregación tras colocación de stent convencional por cardiopatía isquémica. En dicho contexto, sin clínica de sangrado, inició tratamiento de PTI con prednisona oral para mantener la cifra de plaquetas por encima de 50000/ l. Se realizaron múltiples intentos de retirada de corticoides, con descenso posterior de plaquetas, por lo que se mantuvo con dosis bajas de prednisona (5-10 mg/día) hasta que en enero de 2019 el paciente acepta el cambio de tratamiento a trombopoyéticos. Se realizó estudio de médula ósea, que no demostró patología subyacente, y en febrero de 2019 se inició Éltrombopag con respuesta subóptima a pesar de mantenerse durante más de 3 meses con dosis máxima, por lo que se sustituyó por Romiplostin en diciembre de 2019. Preciso aumento progresivo de la dosis del fármaco para mantener la cifra de plaquetas entre 30000 - 60000/ l. Pasados 5 meses del inicio del Romiplostin y tras 4 semanas con dosis máxima (10 g/kg/semana), cae la cifra de plaquetas (14000/ l) con aparición en el frotis de un cuadro leucoeritoblástico con anisocitosis y frecuentes dacriocitos, junto con elevación de LDH (valor máximo: 589 UI) (Figura 1). Se realizó biopsia de médula ósea (BMO) que mostraba Mielofibrosis grado 2-3 y cambios reactivos secundarios al tratamiento, sin evidencia de malignidad (Imagen 2). Se suspendió Romiplostin en mayo de 2020, con normalización de LDH y resolución del cuadro leucoeritoblástico. Posteriormente siguió tratamiento con Dexametasona en pulsos, con respuesta transitoria, y Rituximab x4 dosis, asociado a Inmunoglobulinas, persistiendo trombopenia grado 4. Por este motivo se realizó esplenectomía en octubre de 2020, obteniendo la normalización de la cifra de plaquetas que se mantiene pasados 6 meses desde la cirugía (Gráfica 1).

Conclusiones: La PTI constituye una enfermedad de características y curso clínico muy variables que puede requerir de múltiples líneas de tratamiento no exentas de complicaciones, a pesar de tener algunas de ellas un buen perfil de seguridad. La evaluación del frotis de sangre pe-

riférica resultó esencial para el diagnóstico de este paciente y para constatar la reversibilidad del cuadro mielofibrótico. La esplenectomía, a pesar de haber quedado relegada en las guías actuales a una tercera línea de tratamiento, sigue teniendo un papel fundamental en el manejo de los pacientes refractarios.

Conflictos de interés: Los autores no presentaron ningún conflicto de interés en la realización de este trabajo.

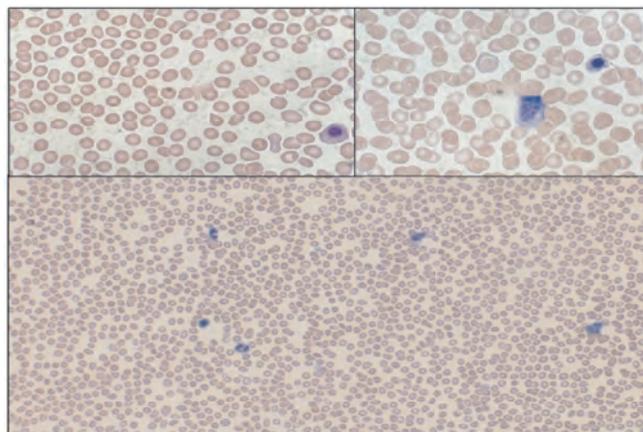


Figura 1. Cuadro leucoeritoblástico en sangre periférica.

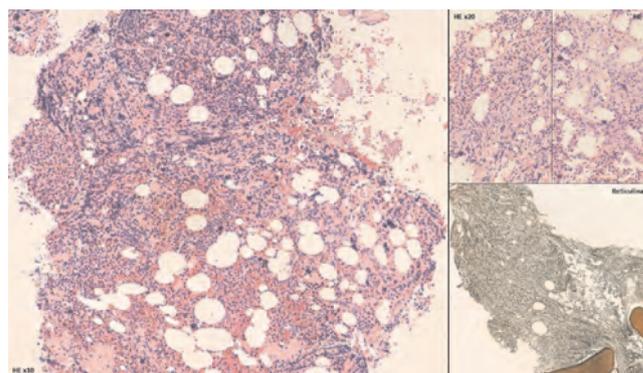


Figura 2. Mielofibrosis grado 2-3.

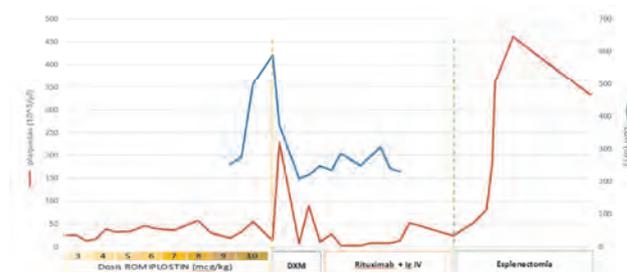


Gráfico 1. Comportamiento de la cifra de plaquetas y LDH durante y tras tratamiento con Romiplostin.

PB-083

EVALUACIÓN DEL IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA Y EL GRADO DE SOBRECARGA DEL CUIDADOR PRINCIPAL DE PACIENTES EN TRATAMIENTO POR LINFOMA EN EL HOSPITAL REY JUAN CARLOS. ESTUDIO OBSERVACIONAL, DESCRIPTIVO Y TRANSVERSAL

Lopez Anaya Jose Manuel¹, Salvatierra Calderon Maria Gabriela², Miranda Castillo Carolina², Rosado Sierra Belen², Sola Aparicio Elena², Velasco Valdazo Alberto Eterio², Urbina Prieto Raquel Adriana², Llamas Sillero Pilar²

¹Universidad Rey Juan Carlos; ²Hospital Universitario Rey Juan Carlos

Introducción: El cuidado estable y mantenido de pacientes en tratamiento por linfoma es crucial para su recuperación, y en él ejerce un papel importante la figura del «cuidador principal». El cuidador principal es aquel familiar, amigo o vecino, perteneciente a la red de apoyo social del enfermo crónico, que dedica gran parte de su tiempo a la asistencia del paciente, y es percibido como el principal responsable del cuidado. Los cuidadores experimentan deterioro a nivel social y físico, y también a nivel emocional, pues se enfrentan a miedo, ansiedad y depresión, entre otros.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo y transversal en el cual se ha obtenido información de los cuidadores principales de pacientes diagnosticados de linfoma en tratamiento o finalizado en los últimos 3 meses en el Hospital Rey Juan Carlos, entre febrero y abril del año 2021. La calidad de vida fue medida a través de la escala SF-36 y el nivel de sobrecarga mediante Escala de Sobrecarga del Cuidador de Zarit. Para el análisis descriptivo se utilizaron frecuencias relativas y medias. El efecto de los determinantes estructurales e intermedios sobre la calidad de vida fue analizado mediante métodos no paramétricos.

Resultados: La muestra de estudio (n=11) está constituida mayormente por mujeres (63%), con una edad media de 50 años (rango 34-65 años). 91% convivían en el mismo domicilio con el paciente (10). En relación con la situación laboral, un 54% de los cuidadores trabajaba a tiempo completo (6), un 18% a tiempo parcial (2) y 27% estaban desempleados (3). Además, 6 participantes (54%) eran pareja de los pacientes diagnosticados con linfoma. En cuanto a la sobrecarga percibida por el cuidador según la escala de Zarit, la mayoría de encuestados (91%) no presentaban sobrecarga. Con relación a la calidad de vida, los mejores niveles de salud reportados correspondieron a la función física, con una media de 51 puntos, mientras que la función social/emocional se encontraba claramente afectada, con una media de 43 puntos. En el análisis inferencial no encontramos relaciones estadísticamente significativas entre las puntuaciones de las diferentes dimensiones del cuestionario SF36 y las variables propias tanto del paciente como del cuidador.

Conclusiones: El perfil demográfico de los participantes es semejante a lo publicado en la literatura. En relación con la percepción de sobrecarga, nuestro estudio demuestra una menor incidencia de sobrecarga del cuidador en relación con estudios similares. El componente relativo a la salud física del cuidador no se vio afectado. Sin embargo, observamos un importante impacto en las dimensiones que conforman el apartado de salud mental y bienestar emocional. Los hallazgos de este trabajo pueden sentar las bases para promover medidas y proyectos de apoyo psicológico y social que mitiguen estos efectos.

Conflicto de interés: Autores declaran no tener conflictos de interés.

PB-084

LESHMANIA VISCERAL EN PACIENTE CON MIELOMA MULTIPLE EN TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO. A PROPOSITO DE UN CASO

Prisma Montserrat Hernández Pérez¹, Xavier LE Boulevard Chollet², Giovanna Farfan Quiroga², Javier Larreina Perez², Jone Albedi Ballina², Ada Esteban Figueroa², Beatriz Andrea Campeny², Pilar Herrera Pérez²

¹Hospital San Pedro de Logroño; ²Hospital San Pedro

Introducción: El cuidado estable y mantenido de pacientes en tratamiento por linfoma es crucial para su recuperación, y en él ejerce un papel importante la figura del «cuidador principal». El cuidador principal es aquel familiar, amigo o vecino, perteneciente a la red de apoyo social del enfermo crónico, que dedica gran parte de su tiempo a la asistencia del paciente, y es percibido como el principal responsable del cuidado. Los cuidadores experimentan deterioro a nivel social y físico, y también a nivel emocional, pues se enfrentan a miedo, ansiedad y depresión, entre otros.

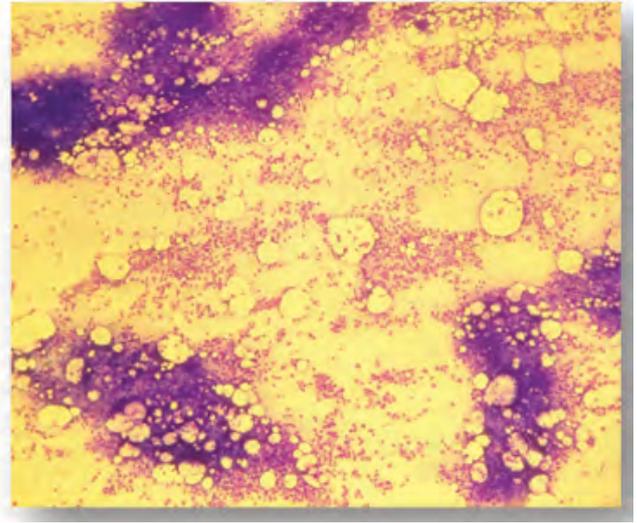


Figura 1.

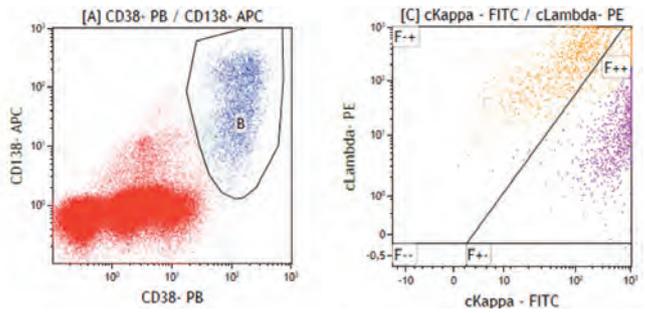


Figura 2.



Figura 3.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo y transversal en el cual se ha obtenido información de los cuidadores principales de pacientes diagnosticados de linfoma en tratamiento o finalizado en los últimos 3 meses en el Hospital Rey Juan Carlos, entre febrero y abril del año 2021. La calidad de vida fue medida a través de la escala SF-36 y el nivel de sobrecarga mediante Escala de Sobrecarga del Cuidador de Zarit. Para el análisis descriptivo se utilizaron frecuencias relativas y medias. El efecto de los determinantes estructurales e intermedios sobre la calidad de vida fue analizado mediante métodos no paramétricos.

Resultados: La muestra de estudio (n=11) está constituida mayormente por mujeres (63%), con una edad media de 50 años (rango 34-65 años). 91% convivían en el mismo domicilio con el paciente (10). En relación con la situación laboral, un 54% de los cuidadores trabajaba a tiempo completo (6), un 18% a tiempo parcial (2) y 27% estaban desempleados (3). Además, 6 participantes (54%) eran pareja de los pacientes diagnosticados con linfoma. En cuanto a la sobrecarga percibida por el cuidador según la escala de Zarit, la mayoría de encuestados (91%) no presentaban sobrecarga. Con relación a la calidad de vida, los mejores niveles de salud reportados correspondieron a la función física, con una media de 51 puntos, mientras que la función social/emocional se encontraba claramente afectada, con una media de 43 puntos. En el análisis inferencial no encontramos relaciones estadísticamente significativas entre las puntuaciones de las diferentes dimensiones del cuestionario SF36 y las variables propias tanto del paciente como del cuidador.

Conclusiones: El perfil demográfico de los participantes es semejante a lo publicado en la literatura. En relación con la percepción de sobrecarga, nuestro estudio demuestra una menor incidencia de sobrecarga del cuidador en relación con estudios similares. El componente relativo a la salud física del cuidador no se vio afectado. Sin embargo, observamos un importante impacto en las dimensiones que conforman el apartado de salud mental y bienestar emocional. Los hallazgos de este trabajo pueden sentar las bases para promover medidas y proyectos de apoyo psicológico y social que mitiguen estos efectos.

Conflicto de interés: Autores declaran no tener conflictos de interés.

PB-085

ANÁLISIS DE FACTORES IMPLICADOS EN LA RECOGIDA DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS PRE TASPE

Gomez Cornejo Diaz Fernando¹, Andres Hernandez Noelia¹, Carpizo Jimenez Natalia¹, Campano Garcia Ana¹, Fernandez Fernandez Esther¹, Gomez Lacuey Alfredo¹, Cantalapiedra Diez Alberto¹, Bonis Izquierdo Esther¹, Cidoncha Morcillo Borja¹, Gutierrez Perez Oliver Norberto¹, Gonzalez Mena Beatriz¹, Fernandez Fontecha Elena Maria¹, Pozas Mañas Miguel Angel¹, Angomas Jimenez Eduardo Bernabe², Garcia Frade Uria Luis Javier¹

¹Rio Hortega; ²Rio Carrion

Introducción: Desde hace años se extendió el uso del trasplante autólogo de médula ósea (TASPE) como tratamiento para diversas hemopatías, siendo necesaria, la movilización de progenitores a sangre periférica, extendiéndose el recuento de las células CD 34+ basales, para la determinación del mejor momento para la recogida.

Material y Métodos: Se diseñó un estudio retrospectivo observacional con inclusión de pacientes con hemopatías pertenecientes a ambas áreas de salud de Valladolid, sometidas a TASPE. Se realizó un análisis descriptivo de las características de la muestra, así como la celularidad pre y post movilización, el número de procedimientos necesarios para la recogida.

Resultados: Hemos analizado 39 pacientes, con 68 procedimientos en total, con una mediana de edad de 56 años (26-70). Se objetivan 13 pacientes con mieloma múltiple (33.3%), 11 linfomas no Hodgkin B (28%), 4 leucemias mieloides agudas (10%) y 4 linfomas no Hodgkin T (10%), 2 leucemias linfoides T (5%) y 1 tumor germinal (2.5%), 1 linfoma de Hodgkin (2.5%), 1 mielofibrosis idiopática (2.5%) y 1 síndrome mielodisplásico (2.5%). La mediana de células CD34+ basales fue de 24423 células (7167-162720), con una media de celularidad post aféresis de 1.96 millones. En un total de 19 pacientes (48.7%), bastó con una sesión de aféresis, en 11 pacientes (28.2%) bastaron 2, en 7 pacientes (18%) bastaron 3, y en 2 pacientes (5%) bastaron 4 sesiones. Con objetivo de recoger 1 millón de células en un procedimiento o 2 millo-

nes en dos sesiones como máximo, se logró el objetivo en 30 pacientes, y el fracaso en 9. En los que no lograron el objetivo, observamos que un 66% recibió líneas previas de tratamiento, así como el 56% eran mayores de 50 años. Se observó que todos los pacientes > 50 años en los que la recogida de células fue exitosa, presentaban una mediana de 21000 células CD 34+(16300-162750). Los pacientes incluidos en esta sección que habían recibido líneas de tratamiento previas presentaban una mediana de 75443 células CD34+, mientras que en todos los mayores de 50 años que no fue exitosa presentaban una mediana de 16000 células CD 34+ (6600-16001). En cuanto a los menores de 50 años, todos los pacientes con recogida exitosa, presentaba una mediana de 14400 células CD34+ (12225-107912), observándose que los pacientes incluidos en esta sección que habían recibido líneas de tratamiento previas presentaban una mediana de 58174 células CD 34+, mientras que en los <50 con recogida infructuosa presentaban una mediana de 13300 células CD 34+ (7167-24741).

Conclusión: El papel de la recogida de los progenitores hematopoyéticos para un posterior TASPE es de suma importancia para la realización del mismo, por lo que interesa conocer los factores que alteren la recogida. Se objetiva, que los pacientes de >50 años requieren una cifra de CD34 basales más altas que en pacientes <50 años, concretamente una cifra superior a 21.000 y 14.000 células respectivamente. También afirmamos, según los datos, que el haber recibido líneas de tratamiento previas conllevaría un número de células CD 34+ basales superior, independientemente de la edad, para obtener una celularidad mínima con la que acometer el TASPE.

Conflictos de interés: Respecto a esta presentación, no existen conflictos de interés.

COVID-19

PB-086

DESARROLLO DE GAMMAPATÍA MONOCLONAL EN INFECCIÓN SARS-COV-2 SEVERA, IMPACTO EN EL FUTURO?

García Bacelar A¹, Aguirre Gervas B¹, García De Coca A¹, Cuello García R¹, Bourgeois García M¹, Gomez García L¹, Golvano Guerrero E¹, Bombin Canal C¹, Cebeira Moro MJ¹, Caballero Berrocal JC¹, Perez Gonzalez S¹, De La Fuente Graciani I¹, Perez Martinez C¹, Acevedo García R¹, Tamayo Velasco A¹, Herrera Robles K¹, Peñarrubia Ponce MJ¹

¹Hospital Clínico Universitario

Introducción: En la enfermedad por SARS-CoV-2, los hallazgos de laboratorio son determinantes para establecer la gravedad del cuadro. La linfopenia, la elevación de dímero-D (DD) e IL-6, se han identificado como marcadores pronósticos relacionados con evolución desfavorable. En la carta al editor "Hematologic parameters in patients with COVID 19 infection: a reply", se que a pesar de que los linfocitos pueden estar disminuidos en número, los linfocitos reactivos se detectan en un número considerable, desconociéndose la relación con la hipergammaglobulinemia policlonal o monoclonal. Así mismo se han descrito alteraciones tanto a nivel cuantitativo como funcional de las poblaciones linfocitarias con disminución marcada de linfocitos T citotóxicos y células NK.

Objetivo y Métodos: Se trata de un estudio descriptivo, observacional retrospectivo y unicéntrico, cuyo objetivo principal es la revisión de una cohorte de 47 pacientes (39V/8M) entre septiembre 2020-abril 2021, con una mediana de edad de 65 años, que en el contexto de infección grave por SARS-CoV-2 desarrollan una gammapatía monoclonal.

Resultados: En nuestra cohorte de pacientes el motivo principal de ingreso fue el desarrollo de neumonía bilateral con progresión a SDRA, precisando monitorización por parte de Medicina Intensiva (MIV) el 40% de los pacientes. En el grupo de pacientes ingresados en MIV, la IL-6 presentaba valores >50 pg/mL, así como linfopenia <100/mm³, LDH >450 U/L y niveles de dímero D con una mediana de 9.550 ng/ml. Al ingreso, la mayoría de los pacientes (80%) presentaban niveles elevados de dímero D (>8.000 ng/ml), ferritina (> 1.150 ng/ml) e IL-6 (>28 pg/ml), así como alteraciones en el hemograma con linfopenia y trombopenia con una mediana de 56.000/mm³ plaquetas. Respecto al resto de estudios durante el ingreso, se objetivó desarrollo de gammapatía monoclonal (GMSI) con una mediana en el componente monoclonal (CM) de 0.3 g/dl, especialmente llamativo en aquellos pacientes con IL-6 elevada. Esta correlación se puede explicar por el efecto de IL-6 en la modulación y diferenciación de células B. El 75% de los pacientes presentaban GMSI IgG Kappa, el resto de pacientes mostraba IgM Kappa y dos pacientes presentaron gammapatía biclonal. Un 15% de los pacientes ya presentaban gammapatía monoclonal previa a la infección por SARS-CoV-2 y en 5% se observa resolución del componente monoclonal tras el alta, presentado en el resto de los pacientes una resolución lenta de los parámetros de inflamación con lenta evolución radiológica. Dado que esta revisión se centra en pacientes con criterios de infección grave, se observa una elevada tasa de mortalidad del 30%.

Discusión: Nuestra revisión está limitada por el reducido número de pacientes, sin embargo, los hallazgos respecto al desarrollo de GMSI en infección grave por COVID-19 son interesantes y esto podría estar explicado por el papel de IL-6 en la diferenciación terminal de las células plasmáticas. Así mismo, es bien conocida la aparición de un pico monoclonal "agudo" o transitorio asociado con procesos agudos/crónicos, e incluso en relación a infecciones virales. En conclusión, en base a nuestros hallazgos se podría realizar como hipótesis que la presencia de CM en la fase aguda puede reflejar la hiperactivación inmune subyacente en pacientes con COVID-19 severo, necesitando más estudios para apoyar estos hallazgos.

Conflictos de interés: Declaro no conflictos de interés.

PB-087

TRATAMIENTO BASADO EN LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-SARS-COV2: EVALUACIÓN INMUNOLÓGICA Y DE LAS ESCALAS CIRS-G, CURB-65 Y FINE EN PACIENTES CON SARS-COV2 TRATADOS CON PLASMA HIPERINMUNE

García Muñoz Ricardo¹, Farfán Quiroga Giovanna¹, Ruiz de Lobera Martínez Noemí¹, Feliu Sanchez Jesús¹, Antón Remírez Judit², Sola Lapeña Carlos³, Llerena García Lorena⁴, Nájera Irazua Maria Jose¹, Oteo José Antonio

¹Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja; ²Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra; ³Centro de Transfusión Banco de Sangre, Logroño, La Rioja; ⁴Laboratorio de Microbiología, Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja

Introducción: El tratamiento óptimo de la infección por coronavirus SARS-COV2 (COVID19) aún no está completamente definido existiendo publicaciones contradictorias sobre las terapias utilizadas. Con el objeto de estandarizar y optimizar el tratamiento en estos pacientes se determinó utilizar una estrategia basada en la evidencia inmunológica mediante la determinación de anticuerpos anti-SARS-COV2 al ingreso.

Tratamiento: En los pacientes con anticuerpos anti-SARS-COV2 negativos se administró inmunoterapia pasiva con plasma de individuos convalecientes previa medicación 20mg de Dexametasona (Grupo A). Los pacientes en los que se detectaron anticuerpos anti-SARS-COV2 se utilizó un tratamiento antiinflamatorio agresivo con Dexametasona a dosis de entre 10 y 40mg/día con posterior pauta descendente y tocilizumab en caso de empeoramiento radiológico/clínico o de parámetros inflamatorios con IL-6 y dímero D (grupo B).

Objetivo: Determinar la efectividad del protocolo establecido independientemente de la comorbilidad (CIRS-G), gravedad de la neumonía (CURB-65, FINE) y sistema inmune del paciente.

Material y Métodos: Se aplicaron las escalas CURB-65, FINE y CIRS-G y se valoró el sistema inmune por citometría de flujo. Se utilizó el análisis estadístico de Rho Spearman para determinar una correlación.

Resultados: De los 46 pacientes que siguieron este protocolo solo 2 pacientes requirieron UMI y solo se detectó 1 fallecimiento. A 22 pacientes se les administró inmunoterapia pasiva con plasma y se realizó un estudio de poblaciones linfocitarias al diagnóstico. La mediana de edad de los pacientes fue de 72 años. El 68 (15/22) de los pacientes tuvieron una escala de CIRS-G con alta comorbilidad, el 54% (12/22) presentaron una escala de CURB65 con riesgo moderado/alto (2 o más) y un 77% presentaron una escala de FINE con riesgo moderado o alto (>70 puntos) y un 32% riesgo alto (>91 puntos). Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la edad y un incremento en la puntuación en la escala CURB-65 ($r_s=0.74$), FINE ($r_s=0.81$) y CIRS-G ($r_s=0.86$), así como una correlación estadísticamente significativa entre la utilización del CURB65 y CIRS-G ($r_s=0.73$) y FINE y CIRS-G ($r_s=0.91$) y en menor medida entre el CURB65 y la escala FINE ($r_s=0.59$). Se encontró una correlación negativa entre la puntuación del CURB65 y el nivel de linfocitos T CD8+ al ingreso ($r_s=-0.55$) y CIRS-G y linfocitos T-CD8+ al ingreso ($r_s=-0.42$) no siendo así para la escala FINE.

Conclusiones: La utilización de la presencia de anticuerpos anti-SARS-COV2 al ingreso para dirigir el tratamiento fue efectivo independientemente de la edad, comorbilidad o gravedad de la neumonía. Las escalas CURB-65, FINE y CIRS-G muestran una buena correlación entre ellas para predecir la necesidad de ingreso. Respecto al sistema inmune el análisis sugiere que a mayor gravedad de la neumonía (CURB65) y mayor comorbilidad (CIRS-G) hay menos linfocitos T-CD8+ circulantes en SP.

PB-088

UTILIDAD DEL REGISTRO HEMATOLÓGICO DE NUEVOS DIAGNÓSTICOS EN LA VACUNACIÓN FRENTE A COVID-19

Cuevas B¹, *García-Arcal D², *Carreira B², *De las Fuente-Galan S², *Lozano J², *Miramón F², Cuevas MV¹, Ballesteros R¹, De Vicente P¹

¹Hospital Universitario de Burgos; ²Servicio de Medicina Preventiva

Introducción: Los registros médicos de nuevos diagnósticos son imprescindibles para conocer la incidencia de hemopatías; esta información es necesaria para la toma de decisiones de cara a la adecuada planificación sanitaria y la correcta distribución de los recursos. Así mismo, los datos contenidos en los registros son útiles para la elabora-

ción de estudios tanto retrospectivos como prospectivos ya que permiten localizar a pacientes con una determinada hemopatía en estudio y fomentar la investigación.

Objetivo: Analizar la utilidad del Registro Hematológico de nuevos diagnósticos del Hospital Universitario de Burgos entre los años 2016 al 2020 para localizar a los pacientes con hemopatías malignas de cara a la vacunación frente a covid-19 siguiendo las recomendaciones sanitarias emitidas por la Consejería de Sanidad de Castilla y León.

Material y métodos: Para localizar a los pacientes se emplearon los registros de pacientes en tratamiento activo, pacientes que habían recibido un autotrasplante de médula ósea y los pacientes con hemopatías recogidos en el Registro Hematológico; se proporcionaron los números de historia al Servicio de Medicina Preventiva que localizó a los pacientes que no habían sido vacunados y fueron citados para vacunación frente a covid-19, durante el mes de mayo del 2021.

Resultados: En la Tabla 1 se detalla el número de pacientes revisados por el Servicio de Medicina Preventiva. El 46% de los pacientes habían sido vacunados previamente (por criterios de edad en Atención Primaria o por haber sido captados por otras fuentes hospitalarias), siendo vacunados gracias a la captación del Registro Hematológico el 48%. Se registraron 3 casos que rechazaron la vacuna y en el 5% se pospuso por encontrarse en tratamiento quimioterápico activo y presentar neutropenia.

Conclusión: El Registro Hematológico de nuevos diagnósticos ha permitido localizar a un gran número de pacientes con hemopatías malignas y facilitar la vacunación frente a covid-19.

Conflictos de interés: Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Table 1.

Año de diagnóstico	Revisados		Captados por otras fuentes		Captados del Registro Hematológico		Rechazan vacuna		Pospuesta vacuna		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
2020	96	26	27%	68	71%	1	1%	1	1%	1	1%
2019	116	46	40%	56	48%	1	1%	13	11%		
2018	88	44	50%	39	44%	1	1%	4	5%		
2017	75	43	57%	28	37%	0	0%	4	5%		
2016	91	55	60%	34	37%	0	0%	2	2%		
Total	466	214	46%	225	48%	3	1%	24	5%		

PB-089

CASO CLÍNICO: APLASIA MEDULAR SECUNDARIA A COVID-19?

García-Noblejas Ana¹, Alonso-Cabrero Alejandro¹, Ortiz-Martín Javier¹

¹Hospital La Princesa

Introducción: La anemia aplásica adquirida es una rara enfermedad frecuentemente idiopática aunque típicamente relacionada con agentes infecciosos como el parvovirus B19, el VIH y los virus de las hepatitis. Aquí presento un caso de anemia aplásica tras infección por SarsCov2.

Caso Clínico: Paciente de 62 años sin antecedentes personales de interés con diagnóstico de COVID19 leve en Junio 2020 (PCR COVID + desde el 02/06 hasta el 14/07). Tras negativizar la PCR su médico de cabecera decide realizar control analítico detectando pancitopenia. En el hemograma destacaba Hb 11.2 gr/dL, VCM 102 fL, Plaquetas 15 Miles/mm³, Leucocitos 2.04 Miles/mm³ (N-41%, L-45%, Mo-13%). Frotis: trombopenia confirmada. Leuco-neutropenia con segmentación y granulación conservada. Otros datos analíticos: Coombs directo negativo, coagulación normal, haptoglobina <4 con presencia de clon HPN, bilirrubina total 0.95 mg/dL y función renal y hepática normal. En el estudio medular por citología se observaba una MO hipocelular sin atipias. En el inmunofenotipo no se discriminaban poblaciones claramente patológicas y en la AP se observaba una médula ósea marcadamente hipocelular (5%), con hipoplasia hematopoyética marcada. Las serologías para virus de las hepatitis fueron negativas y la del COVID-19 +. La ecografía abdominal no presentaba hallazgos. Inicialmente, en la espera de los resultados, se trató con esteroides e inmunoglobulinas sin respuesta. Las plaquetas alcanzaron cifras <10.000/mm³, la Hb llegó a 7.1 g/dl con reticulocitos totales de 53.80 Miles/mm³ y los

neutrófilos bajaron hasta 580/mm³. Una vez completado el estudio, con el diagnóstico de Aplasia Medular no grave pero con citopenia grave de una línea se decidió iniciar ciclosporina y eltrombopag en Septiembre 2020 alcanzando neutrófilos >1000/mm³ en Diciembre 2020, Hb >10 g/dl en Enero 2021, y plaquetas >50.000/mm³ en Mayo 2021. Durante el tratamiento no se han producido complicaciones relevantes y el clon HPN se ha mantenido presente <10% sin claras crisis hemolíticas aunque con haptoglobina persistentemente disminuida.

Conclusiones: Desde que en Diciembre de 2019 fuera descrita la COVID-19 mucho se ha avanzado en el conocimiento de esta enfermedad que ha pasado de ser considerada una enfermedad respiratoria a una enfermedad multisistémica en la que las manifestaciones hematológicas están claramente reconocidas. Además de las manifestaciones trombóticas se ha descrito trombopenia, linfopenia y neutrofilia pero, en nuestro conocimiento, hasta el momento sólo dos casos de anemia aplásica han sido comunicados (Figlerowicz M *et al.* Transfus Apher Sci. 2020, Wu T *et al.* Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2020).

PB-090

PREVALENCIA DE COVID19 EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS EN SECTOR SANITARIO DE BARBASTRO

Auría Caballero C¹, Paúl Vidaller PJ, Romero Quezada L, Perella Arnal MI

¹Servicio de Hematología de hospital de Barbastro (Huesca, Aragón)

Introducción: El Sector Sanitario de Barbastro cubre una zona geográfica de 8500 km², habitados por aproximadamente 110.000 personas. Desde el 15 de febrero de 2020 hasta el 23 de mayo de 2021, 9.257 habitantes han presentado PCRpositiva, siendo la prevalencia de COVID19 del sector de Barbastro de 8,41%, y a pesar de la gran difusión de la epidemia, todavía se observa una marcada variabilidad geográfica entre las diferentes zonas de salud. Respecto a la letalidad, de todos los pacientes diagnosticados, han fallecido 197 pacientes, suponiendo un 2,12% de todos los diagnosticados. El objetivo de este estudio es comparar la prevalencia de COVID 19 y su letalidad en pacientes hematológicos en el sector sanitario de Barbastro.

Diagnóstico y técnicas utilizadas: Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes hematológicos diagnosticados desde enero de 2013 hasta marzo de 2021 (278), que han sido diagnosticados de COVID19 y su evolución. Fuentes: historia clínica electrónica, mapa de casos de COVID-19 en Aragón.

Resultados: Desde el 15 de febrero de 2020 hasta el 23 de mayo de 2021 se han notificado 31 casos de COVID-19 en los 278 pacientes hematológicos diagnosticados en el sector sanitario de Barbastro en los últimos 7 años. Esto supone una prevalencia de 11,15%. De los 31 diagnósticos, han fallecido 3 pacientes, suponiendo una letalidad de 9,6%. El 96,7% de los diagnósticos se realizaron con técnicas de PCR. No parece existir diferencia sobre la evolución en relación con el diagnóstico inicial. Un 38,7% de los casos han sido hospitalizados. Entre los casos hospitalizados, un 8,33% han sido admitidos en UCI y un 8,33% han fallecido. Respecto a la serología, el 29% de los pacientes se han seroconvertido, con una media de 15 días post-PCR.

Conclusiones: La representatividad del estudio, a pesar de contar con una muestra pequeña, proporciona una estimación aproximada sobre la situación real de la infección en el sector sanitario de Barbastro en la población hematológica. La prevalencia de COVID19 en pacientes hematológicos supone un 11,5%, algo superior a la prevalencia de COVID19 en la población general, que supone un 8,41%. La letalidad es mayor a la población general, suponiendo un 9,6% respecto al 2,12%. La utilización de determinaciones serológicas complementarias, permitirán estudiar mejor la persistencia de anticuerpos a lo largo del tiempo, aspecto de gran interés para orientar las estrategias de vacunación, particularmente en estos pacientes.

Tabla 1. Evolución y seroconversión.

CASO	EDAD	DIAGNÓSTICO HEMATOLOGICO.	DIAGNÓSTICO COVID	INGRESO	TROMBOSIS	OTRAS	EVOLUCIÓN	DÍAS PCR POSITIVA	SEROLOGÍA
1	27	AHAI por Ac. calientes	PCR	NO	NO	NO	FAVORABLE	49 días	NO
2	39	AHAI por Ac. calientes	PCR	NO	NO	NO	FAVORABLE	No PCR de seguimiento	NO
3	76	LLC	Test de Ag.	NO	NO	NO	FAVORABLE	No PCR de seguimiento	POSITIVA A LOS 15 días de test de Ag.
4	16	DREFANOCITOSIS	PCR	NO	NO	NO	FAVORABLE	No PCR de seguimiento	POSITIVA
5	88	T.E.	PCR	NO	NO	NO	FAVORABLE	No PCR de seguimiento	NO
6	46	LINFOMA DE HODGKIN	PCR	NO	NO	NO	FAVORABLE	No PCR de seguimiento	POSITIVA A LOS 14 días de la PCR.
7	57	LINFOMA MARGINAL ESPLENICO	PCR	NO	NO	NO	FAVORABLE	No PCR de seguimiento	NO
8	87	LINFOMA LINFOPLASMOCTICIA	PCR	NO	NO	NO	FAVORABLE	No PCR de seguimiento	NO
9	47	PTI	PCR	NO	NO	NO	FAVORABLE	No PCR de seguimiento	POSITIVA A LOS 27 días de la PCR.
10	78	LLC	PCR	NO	NO	NO	FAVORABLE	Se negativiza a los 10 días	NO
11	76	LINFOMA DE HODGKIN	PCR	NO	NO	NO	FAVORABLE	No PCR de seguimiento	NO
12	77	AHAI	PCR	NO	NO	NO	FAVORABLE	No PCR de seguimiento	POSITIVA A LOS 30 días de la PCR
13	86	MM	PCR	SI	NO	Neumonía bilateral	FALLECIMIENTO		
14	61	MM	PCR	SI	NO	Neumonía lóbulo superior	FAVORABLE	Negativa a los 30 días	POSITIVA A LOS 14 días de la PCR
15	71	LBDG	PCR	NO	NO	NO	FAVORABLE	No PCR de seguimiento	NO
16	71	MF	PCR	SI	NO	Neumonía	FAVORABLE	No PCR de seguimiento	NO
17	60	LINFOMA FOLICULAR	PCR	NO	NO	NO	FAVORABLE	Se negativiza a los 45 días	NO
18	61	LLC	PCR	SI	NO	Neumonía bilateral. Requiere UCI	FALLECIMIENTO POR ASPERGILLOSIS INVASIVA		
19	77	MM	PCR	SI	NO	Neumonía bilateral y flutter	FAVORABLE	Se negativiza a los 60 días	POSITIVA A LOS 15 días de test de Ag.
20	82	MW	PCR	NO	NO	Neumonía bilateral	FAVORABLE	Se negativiza a los 25 días	NO
21	79	LBDG	PCR	NO	NO	NO	FAVORABLE	No PCR de seguimiento	NO
22	65	LNH T perifericos	PCR	SI	NO	Neumonía	FAVORABLE	Se negativiza a los 84 días	NO
23	89	MM	PCR	NO	NO	NO	FAVORABLE	Se negativiza a los 34 días	NO
24	92	AHAI	PCR	NO	NO	NO	FALLECIMIENTO EN DOMICILIO (ALZHEIMER)		
25	84	SMD	PCR	SI	NO	Daño miocárdico o 2º a hipovolemia y anemia	FAVORABLE	Se negativiza a los 45 días	POSITIVA A LOS 15 días de la PCR.
26	62	SMD EBH(TX) ALOGENICO	PCR	SI	NO	Neumonía bilateral	FAVORABLE	No PCR de seguimiento	POSITIVA A LOS 31 días de PCR
27	3	LAL	PCR	SI	NO	NO	FAVORABLE	Se negativiza a los 2 meses	POSITIVA A LOS 15 días de la PCR
28	67	LLC	PCR	SI	NO	Neumonía bilateral	FAVORABLE		POSITIVA A LOS 15 días de la PCR
29	69	LBDG	PCR	SI	NO	Neumonía bilateral	FAVORABLE	Se negativiza a los 30 días	NO
30	70	MW	PCR	SI	NO	Neumonía lóbulo inferior	FAVORABLE	Se negativiza a los 30 días	NO
31	87	LAM	PCR	NO	NO	NO	FAVORABLE	NO	NO

PB-091

ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA COVID-19 EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS DE NUESTRA PROVINCIA

Pimentel Villar MA¹, García Fernández G¹, Jiménez Moreno M¹, López Márquez T¹, Almagro Torres F¹, López López JA¹

¹Hospital Universitario de Jaén

Introducción: La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) sigue un curso muy heterogéneo, donde la mayoría de pacientes son asintomáticos o con síntomas leves, mientras que otros siguen un curso agresivo y progresan a una lesión pulmonar aguda grave. Se necesita una respuesta inmune intacta para enfrentar la infección. Las manifestaciones graves de la enfermedad son más prevalentes en personas de edad avanzada y con comorbilidad. Varios estudios sugieren una incidencia más alta de eventos graves en individuos con cáncer infectados en comparación con aquellos sin cáncer. Actualmente, se dispone de datos limitados sobre el curso clínico de los pacientes con COVID-19 con patología neoplásica hematológica y el impacto potencial del tratamiento antileucémico en la gravedad y la evolución de la infección.

Objetivo: Evaluar la incidencia de infección por SARS-COV-2 en el paciente hematológico en nuestra provincia, su distribución entre las diferentes patologías hematológicas, la relación con tratamientos recibidos, la necesidad de hospitalización o de requerimiento de UCI, y la tasa de mortalidad.

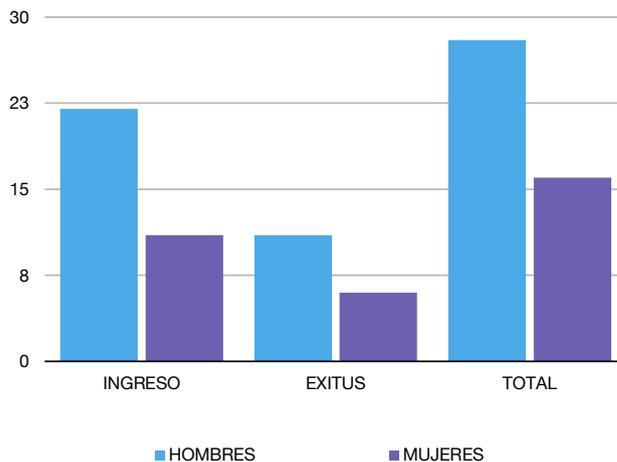


Figura 1.

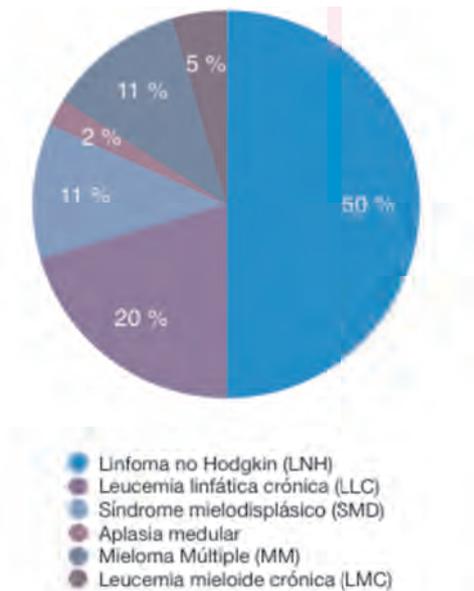


Figura 2.

Material y Métodos: Estudio observacional retrospectivo con el fin de caracterizar el curso de la COVID-19 en pacientes de nuestra provincia con patología hematológica e identificación de posibles predictores de evolución, con una n=44. Las fechas evaluadas fueron desde marzo de 2020 hasta mayo de 2021. Los datos extraídos de los registros fueron: edad, sexo, diagnóstico hematológico, tratamientos hematológicos recibidos, requerimiento de hospitalización o de ingreso en UCI, y evolución.

Resultados: La edad media de los pacientes hematológicos infectados por SARS-COV2 fue de 65,9 años, con una relación H:M de 1,75:1. Un 75% necesitó hospitalización, de los cuales un 30% requirió ingreso en UCI. La tasa de éxitos fue del 39%. La tasa de ingresos y de éxitos fue mayor en hombres (Figura 1). Entre las enfermedades hematológicas afectadas encontramos: LNH en un 50%, LLC en un 20,5%, SMD en un 11%, MM en un 11%, LMC en un 4,5% y aplasia medular en un 3% (Figura 2). El tratamiento común hallado con más frecuencia fue el Rituximab, el cual lo habían recibido o lo estaban recibiendo un 45% de los afectados.

Conclusiones: La mortalidad por COVID-19 es mayor en pacientes con cáncer que en la población general. Sin embargo, los factores de riesgo asociados con el cáncer para los resultados adversos de COVID-19 no están completamente caracterizados. Destacar que un porcentaje no despreciable de pacientes no fueron candidatos a UCI por edad u otras comorbilidades. Las enfermedades hematológicas más prevalentes entre los pacientes con la COVID-19 fueron los LNH y la LLC, y como tratamiento en común podemos destacar el Rituximab.

Conflictos de interés: Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este trabajo.

- Abadía Molina C 354
 Abadia Molina Claudia 194
 Abáigar M 100
 Abaigar Maria 240
 Abando María 331
 Abascal Beatriz 331
 Abdelkader Maanan M 191
 Abella Eugenia 51, 148
 Abellán Sanchez Rosario 90
 Abío Calvete Maria de la O 48, 192
 Abío María de la O 205
 Abrasom Jeremy 131
 Abril Laura 295
 Abril Sabater Laura 302
 Abrisqueta Costa Pau 224, 225
 Abrisqueta Pau 321
 Abuin Blanco Aitor 288
 Acedo N 370
 Acedo-Sanz Juan Manuel 333
 Acevedo Andrea 203
 Acevedo García R 135, 342, 359, 389
 Acha Pamela 99, 100
 Acosta Fleitas Cynthia 36, 42, 274
 Acuña-Cruz Evelyn 172
 Ada Esteban Figueroa 387
 Afonso Martín Juan Luis 358
 Agarwal Amit 77, 78
 Agirre Ena X 68
 Agirre Xabier 65, 68, 86, 89
 Aguado Beatriz 139, 142
 Aguado Bueno Beatriz 168, 275, 367
 Aguiar Losada Begoña 373
 Águila Sonia 19
 Aguilar Balta Andre 355
 Aguilar Balta LA 211
 Aguilar Carlos 102, 131
 Aguilar Franco Carlos 2
 Aguilar Garrido Pedro 8, 84
 Aguilar Yurena 92
 Aguilera-Ruiz María 139
 Aguinaco Culebras MR 211
 Aguirre Gervas B 389
 Águla S 3
 Agulló C 72, 133
 Agustín Ferrándiz Maria José 345
 Ainciburu Marina 99, 100, 119
 Ajuria Morentin Iratxe 203
 Al-akioui Karima 29, 92
 Al-Kaoui Sanz Karima 128
 Aláez Concha 142
 Aláez Usón Concepción 140
 Álamo Moreno José Ramón 123
 Álamo Tomillero Encarnación María 312
 Alan Skarbnik 97
 Alaña García M 56
 Alañá Mónica 262
 Alaoui Naima 351
 Albalá Martínez N 56
 Albalá Noelia 262
 Alberdi Ballina Jone 129, 190, 269, 327, 369
 Albiño Salazar Karen Gabriela 48, 147, 154
 Albiol Nil 322
 Albizua Enriqueta 154
 Albo López Carmen 374
 Albo López María del Carmen 335
 Alburquerque Prieto C 269
 Alburquerque Prieto Cristina 356, 373
 Alcácer López María Aranzazu 255
 Alcalá Peña María Magdalena 208, 384, 385
 Alcalde Mellado Patricia 157
 Alcaraz-Quiles J 320
 Alcoceba Miguel 47, 66, 98, 174
 Aldamiz-Echevarría Lois Teresa 53
 Alegre A 204, 224
 Alegre Adrián 139, 142, 144
 Alegre Amor Adrián 140, 168, 367
 Alejo Elena 334
 Alfayate Lobo Ana 326, 338, 378
 Alfonso A 58, 59, 70
 Alfonso Ana 99, 100, 240, 241, 260
 Alfonso-Pierola Ana 86, 119, 244
 Algar Rodríguez E 218
 Algar Rodríguez Ester 267
 Algara Plana Patrocinio 48
 Algarra Algarra Jesús Lorenzo 145
 Algarra Algarra Lorenzo 301
 Algueró Martín MC 109
 Alignani Diego 119
 Aliste Santos Carlos 288
 Aljarilla Medina Alba 193, 195
 Alkorta-Aranburu Gorka 65
 Almagro Torres F 337, 391
 Almarza Novoa Elena 14
 Almela Gallego A 232, 235
 Alonso Aldama Izaskun 48, 147, 154
 Alonso Alonso Arancha 140
 Alonso Alonso Aránzazu 138
 Alonso Álvarez Sara 179, 352, 353, 356
 Alonso Arantxa 142
 Alonso David 334
 Alonso del Río R 309, 336
 Alonso del Río Rodrigo 358
 Alonso Domínguez Juan Manuel 80, 207, 258
 Alonso Escobar N 384
 Alonso Escobar Nieves 304, 376, 379
 Alonso Esther 205
 Alonso Eva 284
 Alonso Fernández Rafael 143
 Alonso Fernández Rafael Alberto 255
 Alonso Garcia Ana Isabel 180
 Alonso García L 106
 Alonso Garcia Laura 39
 Alonso Gómez N 327
 Alonso Juan Manuel 211
 Alonso L 39
 Alonso Laura 107
 Alonso MN 1
 Alonso N 94
 Alonso Prieto Carmen 157
 Alonso Rafael 72, 79, 142
 Alonso Sanz Esther 243
 Alonso Sara 130
 Alonso Sofia 159, 163
 Alonso Varela M 109
 Alonso Vence Natalia 288
 Alonso-Álvarez S 300
 Alonso-Arias R 300
 Alonso-Cabrero Alejandro 390
 Alonso-Domínguez Juan M 21
 Alonso-Dominguez Juan Manuel 102, 242
 Alonso-Saladrigues Anna 59, 60, 261
 Altimiras Lidia 240
 Álvarez Larrán Alberto 15, 123
 Álvarez Noemí 85
 Alvarez Nuño Rodolfo 140
 Álvarez Rodolfo 230, 236
 Álvarez Sánchez-Redondo N 87, 209
 Álvarez Sánchez-Redondo Noemí 253
 Álvarez-Argüelles Hugo 294
 Álvarez-Larrán A 115
 Alvarez-Larrán Alberto 21, 120, 214
 Alvarez-Román Maria-Teresa 104
 amarca Eraso Laura 118
 Amat Martínez P 218
 Amat Martínez Paula 175
 Amer Salas Neus 257, 301
 Amigo ML 206
 Amorós Carmen 236, 248
 Amunarriz Cristina 31
 Amundarain Ane 68
 Amutio Diez E 237, 286
 Amutio Diez Elena 180, 344
 Anay Aznar Pilar 376
 Anaya Aznar Maria Del Pilar 332
 Anaya Aznar Pilar 304
 Ancín Arteaga Idoya Maria 180
 Ancín I 227
 Ancochea Águeda 284
 Anderson Jr Larry D 78
 Anderson Larry D 76
 Andrade Campos Marcio 122
 Andrade Marcio 122
 Andrade-Campos Marcio 99, 120
 Andrés Hernández MJ 266
 Andrés Hernández N 266, 319
 Andres Hernandez Noelia 372, 388
 Andrés Orós Maria Pilar 345
 Andrés-Zayas C 114
 Andreu Costa MA 386
 Andreu Lapidra Rafael 225
 Andreu Rafa 228
 Andreu Rafael 299
 Andrés-Zayas C 23
 Anduaga Lescano Erick 373
 Andujar Cabrera Nieves 311
 Andújar Sánchez Félix 35, 57
 Andújar-Troncoso Gv 156
 Ángeles Medina 19
 Angomas Jimenez Eduardo Bernabe 388
 Angona Anna 21, 122, 123
 Angona-Figueras A 3
 Angós Vázquez Sonia 233, 255, 305
 Anguita Arance María Magdalena 138
 Anguita Arance MM 337
 Anguita J 23, 26, 61
 Anguita Javier 16, 268
 Anguita Mandly Eduardo 350
 Anguita-Velasco J 108
 Ann Janssens 97
 Anoro Gabriel 107
 Antelo Rodríguez Beatriz 288
 Antón Alicia 66, 174
 Antón C 49, 51
 Antón Maldonado Cristina 11
 Antón Remírez Judit 389
 Antón Remírez Judith 327
 Antonio Maite 132, 318, 354
 Apaolaza Emparanza I 68
 Apaolaza Iñigo 82
 Aparicio Pérez Clara 91, 102, 221, 250, 279
 Ara Navarro Julia 177
 Araguás Arasanz C 211
 Arana Berganza P 109
 Aranguren Azparren Alicia 167
 Aranguren del Castillo L 109, 189, 286
 Araújo Luís 346
 Araujo-Ayala Ferran 299
 Arbeteta Juanis J 267, 380
 Arbeteta Juanis Jaime 265, 308, 314, 338, 340, 347, 377, 382
 Arcarons Martí Jordi 40
 Arellano Alvarez Alvaro 306
 Arenas Rodríguez P 186, 350
 Arenas Rodríguez Patricia 36, 256
 Arenillas Leonor 99, 122
 Arenillas Rocha Leonor 124, 252
 Argilés Bienvenida 282
 Argoitia Nagore 261
 Argüello Marina María 153, 185, 186, 307, 316, 374
 Arguello-Tomas Miguel 53, 229, 230
 Arguñano José M 64

- Arguiñano Pérez José M^a 224
 Arias Rodríguez P 56
 Arias Fernandez Tamara 179
 Ariceta Beñat 86
 Arnaiz Martín I 336
 Arnaldos López A 211
 Arnaldos Lopez Angeles 355
 Aman M 215
 Aman Monserrat 19
 Aman Montserrat 80, 82, 205, 243, 354
 Amán San Germán Montserrat 244
 Aman Sangerman Montserrat 215, 249
 Arnao Herraiz Mario 70
 Arnés Moreta Estrella 66, 174
 Aroca Valverde C 165
 Arquero Teresa 102, 242
 Arqueros Martínez V 191
 Arribalzaga Juaristi Karmele 135, 190, 202
 Arribalzaga K 370
 Arribalzaga Karmele 333
 Arribas Ana isabel 385
 Arribas Jose Ramón 128
 Arribas Ruiz Alberto 224
 Arroyo Ana B 19
 Arroyo Ignacio 165
 Arroyo Jose Luis 271, 331
 Artigas Baleri Alicia 80
 Artola Urain MT 86
 Arzuaga Mendez J 286
 Arzuaga Mendez Javier 180, 344
 Asensi Maria Teresa 124, 252
 Asensi Pedro 102
 Askari E 309
 Askari Elham 142, 371
 Aso Olga 322
 Aspa Cilleruelo Jose María 153, 185, 186, 307, 316, 374
 Astibia Beatriz 113
 Astibia Mahillo Beatriz 28, 158, 251, 285
 Astibia-Mahillo B 164
 Astigarraga Aguirre I 286
 Astigarraga I 8
 Astigarraga Itziar 282
 Astobieta Elena 335
 Astudillo Romero Ivonne Lizett 257, 301
 Atance Mireia 102, 207, 242
 Auría Caballero C 390
 Auría Caballero Clara 191
 Avendaño Pita Alejandro 141
 Avetisyan G 81, 169, 170
 Avetisyan Gaya 172
 Avetisyan Gayane 103, 118, 174, 228, 243
 Avila Idrovo Laura Francisca 104, 341
 Ayala Díaz R 87, 209
 Ayala Díaz Rosa 143, 176, 207, 246, 255, 323
 Ayala R 115
 Ayala Rosa 85, 86, 121, 253, 358
 Ayala Rosa M 251
 Azibeiro Raúl 200, 334
 Azibeiro-Melchor R 171
 Azorín Cuadrillero Daniel 196, 282
- Badell I 39
 Badiella Busquets Llorenç 244
 Badiola J 61
 Baena Gimeno Manel 111
 Baena Díez Neus 177, 249
 Bahri Natasha 72
 Baile González Mónica 141
 Baile Mónica 299
 Bailen Almorox Rebeca 33, 37
 Bailén R 23, 26, 61
 Bailén Rebeca 16, 263, 268
- Bailén-Almorox R 108
 Bajador Andreu Eduardo 194
 Balague Olga 61, 289
 Balaguer Aitana 299
 Balanzategui Ana 66, 174
 Balas Antonio 128
 Baldeón Cristina 331
 Baldominos Gema 316
 Ballestar Nuria 214
 Ballester Carmen 27
 Ballesteros Inmaculada 385
 Ballesteros Monica 101
 Ballesteros R 389
 Baltasar Tello Patricia 225
 Bao Pérez Laura 288
 Barba Pere 33, 117, 263
 Barba Sunol P13 86
 Barberá Pérez Paula María 191
 Bardan Rebolgar D 191
 Bárez A 94
 Barez Garcia Abelardo 140
 Bargay J 72, 133
 Bargay Joan 1, 64, 80, 148, 243
 Bargay Juan 64
 Bargay Lleonart Joan 132, 301
 Bargay Lleonart Juan 249, 257
 Bargo Albert 107
 Barragán Eva 118, 172, 243
 Barragán González Eva 174
 Barragán-González E 814, 170
 Barrantes Flores Marta 332
 Barrena Acuña N 68
 Barrenetxea Cristina 132
 Barrio García Santiago 48, 176
 Barrio Santiago 65, 72, 253, 323
 Barrios Decoud Daniel Ernesto 208
 Barrios García Manuel 208
 Barrios Marcelo 294
 Barzallo Burbano Paola Alejandra 330
 Bas Agueda 360
 Bastida JM 1, 8
 Bastos M 61
 Bastos Mariana 16, 52
 Bastos Oreiro Mariana 53, 292, 330
 Bastos-Oreiro M 14, 114
 Batalla Castillo Esther 312
 Bataller Alex 82, 214
 Batlle Ana 31
 Batlle Lopez A 291
 Baumann Tycho 9
 Bautista Guiomar 43
 Baztan Itziar 107
 Beà Silvia 9, 289
 Beatriz Andrea Campeny 387
 Becerra Amor R 328
 Bedini JL 320
 Bejarano García José Antonio 35, 57, 85
 Belada D 310
 Beléndez C 39
 Bello López José Luis 288
 Bello Morado Susana 153
 Bellon Jose Maria 101
 Bellosillo B 44, 115, 227
 Bellosillo Beatriz 99, 120, 122, 123
 Bellosillo Paricio Beatriz 124, 252
 Beltrán Agullo Victoriano 188
 Beltran Neus 340
 Beltrán Pilar 242
 Beltrán Videla A 109
 Benavente C 204, 224
 Benavente Celina 101, 139
 Benavente Cuesta C 137, 145, 342
 Benavente Cuesta Celina 3, 20, 326, 338
 Benavente Cuesta Celina María 378
- Benavente Yolanda 98
 Bendaña López Ángeles 288
 Benéitez A 235
 Beneitez D 320
 Benéitez Fernández Ángela 148
 Beneitez Pastor D 187
 Benet Campos Carmen 157
 Benet Carmen 299
 Benitez Carabante Maria Isabel 39
 Benitez Jerez J 253
 Benitez-Carabante M Isabel 107
 Benítez-Carabante MI 106
 Benítez-Ribas Daniel 61, 261
 Benito A 39
 Benito L 204, 224
 Benito Laurentino 358
 Benito Parra L 309, 336
 Benito R 1, 100
 Benito Recio Victoria 345
 Benito Rocío 131
 Benito Sánchez Rocío 2
 Benito-Parra Laurentino 139
 Benlloch Luis 102
 Bento de Miguel Leyre 33
 Bento L 44
 Bento Leyre 37
 Benzo Gonzalo 139, 142
 Benzo-Callejo Gonzalo 217
 Berastegui Nerea 99, 100, 119, 260
 Berdeja Jesús 76, 77, 78
 Berenguer Mercedes 69, 133, 180
 Bergel García R 235
 Bergua Juan-Miguel 86, 92, 218
 Bermejo A 206
 Bermejo Alfredo 101
 Bermúdez A 94
 Bermúdez Arancha 37
 Bermúdez Rodríguez A 291
 Bermudez Rodriguez Arancha 31, 271
 Bermudez Rodriguez Aranzazu 30, 275
 Bernal Mónica 98
 Bernal del Castillo T 86, 245
 Bernal del Castillo Teresa 244, 353, 356
 Bernal Sánchez Mónica 118, 181, 182
 Bernal Teresa 19, 92, 102, 218
 Bernardo A 8
 Berrueco Rubén 282
 Berruezo Salazar M^a José 224
 Berruezo Salazar Maria Jose 202
 Besses Carles 99, 122
 Betz Beate 125
 Bibiloni Martinez Maria Cristina 27
 Bienert Garcia Alvaro 217, 341
 Bilbao C 115
 Bilbao Sieyro C 253, 350
 Bilbao Sieyro Cristina 15, 254, 256
 Bladé J 72, 74, 133
 Bladé Joan 1, 64, 65, 144
 Bläette Tamara 82
 Blanchard María Jesús 1, 64, 65, 127, 139, 142
 Blanchard MJ 72
 Blanco Adoración 117, 247
 Blanco Álvarez A 187
 Blanco Angela 205
 Blanco ML 227
 Blanco Muñoz O 56
 Blanquer Blanquer M 111, 146, 383
 Blanquer Blanquer Miguel 39
 Blanquer Miguel 180
 Blas Carlos 102, 207, 242
 Blas López Beatriz Victoria 347
 Blas López Carlos 258
 Blasco Riera Vicky 351
 Blazevic Damir 304, 318, 354

- Blazevic Limone Damir 55
 Blazquez C 166
 Blazquez Cristina 107
 Blázquez Goñi Cristina 157, 366
 Blum Dominguez Alejandra 135
 Bobes Fernández AM 386
 Bocanegra Ana Belén 142, 148
 Boix Francisco 66, 174
 Boix Palop L 315
 Boiza Sánchez M 386
 Bolaños Calderón Estefanía 338, 378
 Bolaños Calderón E 137, 342
 Bolaños Monroy B 253
 Boldú Laura 203
 Bolea Jarreta Lucía 49, 54, 55, 216
 Boluda Blanc 172
 Boluda M 169
 Boluda Mireia 243
 Boluda-Navarro M 81, 170
 Boluda-Navarro Mireia 103, 118, 172, 174
 Bombin Canal C 135, 342, 359, 389
 Bonafonte Arruga Elena 255
 Bonanad Santiago 132
 Bonastre L 24
 Bonastre Laura 27
 Bonete Román Mónica Clara 160, 213, 324
 Bonis Izquierdo E 266, 319
 Bonis Izquierdo Esther 372, 388
 Boque Concepcion 21, 132, 318
 Boqué Concha 354
 Borobia Alberto 128
 Borràs Martínez Clàudia 351
 Borrás Vives Jose 249
 Borrás Vives Jose Bartolomé 301
 Borrego Asunción 205
 Borrero A 253
 Borrero Borrego A 186, 350
 Borrero Borrego Asunción 36, 42, 256, 274, 296, 311, 360
 Borrero Borrego Maria Teresa 42
 Borrero Luisa 27
 Bosch Albareda Francesc 273
 Bosch Benítez José Miguel 297, 358, 365
 Bosch Francesc 33, 117, 240, 241, 247, 248, 321, 329
 Boton Contreras Esther 48, 154
 Bougeon S 227
 Bougeon Sandrine 130
 Boulevard Chollet Xavier Louis Etienne 352
 Bourgeois Garcia E 135
 Bourgeois García M 342, 359, 389
 Boya Cristiá MJ 319
 Brás Joana 346
 Braverman Julia 287
 Bravo Sánchez J 227
 Bravo-Perez C 49, 51, 75
 Bravo-Pérez Carlos 67, 116
 Breeze Richard 356, 373
 Breña Atienza J 232
 Breña Atienza Joaquín 375
 Breña Joaquín 361
 Brengaret Mata María Ona 51
 Briones Meijide Javier 25, 276
 Briz Montserrat 331
 Broseta Tormos Sofia 185
 Bruno B 38
 Buelvas De la Ossa Katusca 365
 Buelvas De la Ossa Katusca Mercedes 145
 Buendía Ureña Buenaventura 13, 199, 312
 Buenhache Natalia 72
 Bueno D 39
 Bueno David 29, 36
 Bueno Ruiz María de los Ángeles 7
 Bueno Sánchez D 106
 Bueno Sánchez David 39
 Bueno-García E 300
 Bueren Roncero Juan Antonio 14
 Bufi Roig Paula 111, 112, 194
 Bullinger Lars 82
 Buño Borde I 114
 Buño I 14, 23, 26
 Buño Ismael 16, 229, 230
 Burgos Leire 1, 260
 Burguete Vidondo Yolanda 356
 Buske C 309, 310
 Busnego Barreto MT 232, 361
 Bustamante Ramírez G 315
 Busto Leis JM 383
 Butta N 1
 Caballero Barrigón D 56
 Caballero Barrigón María Dolores 4, 262
 Caballero Berrocal 244
 Caballero Berrocal JC 135, 342, 359, 389
 Caballero Gómez Mar 284, 297, 358
 Caballero Gómez María del Mar 365
 Caballero González Ana Carolina 25, 195, 276
 Caballero Illanes Albert 317
 Caballero María del Mar 205
 Caballero María Dolores 47
 Caballero Navarro G 181
 Caballero Navarro Gonzalo 306
 Caballero Velázquez Teresa 4, 35, 57, 85, 315
 Caballero-Velázquez T 38
 Cabañas Perianes V 146, 147, 383
 Cabañas Perianes Valentín 149, 151, 317
 Cabañas Valentin 64, 69, 133, 180
 Cabanes García Jordi 178
 Cabanillas Nuñez MY 384
 Cabanillas Nuñez Yolanda 304, 332, 376, 379
 Cabello A 232, 361
 Cabero Martínez A 56
 Cabero Martínez Almudena 141
 Cabezas de la Cruz MA 186, 350
 Cabezas De La Cruz Marcos 36, 42, 256, 274, 296, 311, 360
 Cabezón Ixtasne 331
 Cabezón M 115
 Cabezón Marco Marta 125, 249
 Cabezudo Elena 148
 Cabezudo Maria Elena 64
 Cabierta Alba 321
 Cabierta Alba 247, 248, 329
 Cabrera Noelia 177
 Cabrera Ruiz Francisco Jose 132
 Cabrera-Serrano Antonio José 98
 Cabrero Mónica 261
 Cáceres Sansaloni Amparo 157
 Calabuig Marisa 102, 165
 Calabuig Muñoz M 218
 Calabuig Muñoz María Luisa 267
 Calabuig Muñoz Marisa 41, 90, 175
 Calama Ruiz-Mateos Virgilio 347
 Calama Ruiz-Mateos Virgilio Pablo 347
 Calasanz Abinzano M^a José 65
 Calasanz Maria Jose 9
 Calasanz Maria José 86, 65, 129
 Calasanz MJ 227
 Calavia Aranda Eva 208
 Calavia Aranda Eva María 183
 Calbacho Maria 43
 Calbacho Robles María 143, 323
 Calbo Sebastian E 315
 Caldera Serra Antonia 301
 Calderón Cabrera C 166
 Calderón Cabrera Cristina 35, 157
 Calderon Lopez MT 327
 Calderón-Cabrera Cristina 57
 Calleja Charavía Marta 186
 Calleja-Cervantes María 260
 Calleja-Cervantes ME 58, 59, 70
 Callejas Charavía Marta 153, 307, 316, 374
 Callejo Mellén Ángel 225
 Calo Pérez A 137, 342
 Calo Pérez Aida 326, 378
 Calvete Abío Maria de la O 154
 Calviño Cristina 260
 Calviño C 58, 59, 70
 Calvo Arnedo Isabel 119
 Calvo Boyero Fernando 13
 Calvo Carlota 92
 Calvo Ferrer Alicia 197
 Calvo Gonzalez Xavier 124, 252
 Calvo Isabel 42, 82
 Calvo Sánchez JA 291
 Calvo Sánchez Jose Alvaro 30, 198
 Calvo Xavier 99
 Camacho Laura 99, 122
 Cámara Ángela 165
 Camara Carmen 367
 Camba Fátima 163
 Camino Ferró Helena 197
 Campano García A 266, 319
 Campano Garcia Ana 372, 388
 Campano Val FJ 384
 Campano Val Javier 304, 376, 379
 Campbell Timothy B 76, 77, 78
 Campelo Carolina 333
 Campeny Najara Andre 197, 352
 Campillo José A 180
 Campillo Jose Antonio 69, 133
 Campins Magda 321
 Campo Elías 9, 45, 61, 289, 299
 Campos Martín Yolanda 48
 Campos Rui 346
 Campuzano Saavedra Veronica 104, 140
 Cañadas-Garre Marisa 98
 Canales Albendea MA 383
 Canales Albendea Miguel Ángel 136, 279
 Canals Carne 163
 Canals Jordi 82
 Cañamero Eloi 277, 295
 Canaro Hirnyk Mariana 281
 Candela García Maria José 11
 Candil Sánchez Manuel 80
 Canelo Marta 277, 295
 Canelo Vilaseca Marta 18, 125, 302, 303
 Canet Maldonado M 315, 363
 Canibe Galindez Uxue 203
 Cañigral Ferrando Guillermo 145, 365
 Cañigral Ortiz Carolina 145, 365
 Cano Alburquerque P 211
 Cano Alburquerque Paula 355
 Cano Domínguez Sergio 334
 Cano-Ferri Isabel 172
 Cantalapedra Alberto 174
 Cantalapedra Díez A 266, 319
 Cantalapedra Díez Alberto 372, 388
 Carballeira Seoane Laura 375
 Carbonell D 14, 23, 26
 Carbonell Diego 16
 Carbonell Muñoz D 114
 Carbonell Soley Désirée 351
 Carbonell-Ordeig Sara 59
 Cárdenas Fernández MC 145
 Cardiel Juan Carlos 107
 Cardona-Benavides Ignacio J 65
 Carmona Labrada Cindy 111, 194, 195
 Carmona-Bayonas A 49
 Carolina López-Santamaria Castro 155
 Carpio Cecilia 52, 263

- Carpizo Jiménez N 266, 319
 Carpizo Jimenez Natalia 372, 388
 Carralero Carmen 102
 Carranco Falcón Ana Rosa 234
 Carrasco Baraja V 368
 Carrasco M 8, 12
 Carrascosa Mastell Patricia 145, 365
 Carreira B 389
 Carreño G 3
 Carreño Gómez-Tarragona Gonzalo 13, 176, 199, 255, 312, 351
 Carreño Gonzalo 15, 121, 253
 Carreño-Tarragona Gonzalo 85
 Carreras E 24
 Carreras Enric 27
 Carreras María 214
 Carretero Márquez C 218
 Carretero Márquez Carlos 41, 267
 Carrillo Cruz Estrella 258, 364
 Carrillo García Jaime 176, 323
 Carrillo Tornel Salvador 19, 22, 101
 Carrión Martínez Aurora 17
 Cartier Gomez Jorge 48, 154
 Casablanca Hijano Olga 351
 Casabonne Delphine 98
 Casado Montero Luis Felipe 48
 Casado Calderón M^a Soledad 376
 Casado Calderón María Soledad 304, 379
 Casado Calderon MS 384
 Casado Miguel Ángel 292
 Casado Montero Luis Felipe 21
 Casado Puente M 186
 Casamayor García Adrián 356, 373
 Casaño Sánchez Francisco Javier 250
 Casanova Espinosa M 191
 Casanova Galán E 211
 Casanova María 64
 Casanovas López Enric Luis 326
 Casas Martín Laura 193, 195
 Castaño Bonilla Tamara 258
 Castaño Tamara 102, 242
 Castaño-Díez S 171
 Castaño-Díez Sandra 82, 214
 Castañón Fernández Christelle 352
 Castellano Eva 79
 Castellano Joan Josep 82
 Castellanos Alonso M 232, 235
 Castelló Almenar Emilia 165
 Castilla García Lucía 153, 185, 186, 307, 316, 374
 Castilla Hernandez Eva 39
 Castilla L 370
 Castilla Lucia 101
 Castillo Carlos 123, 289
 Castillo Girón Carlos 82, 123
 Castillo J 309, 310
 Castillo-Girón Carlos Miguel 214
 Castillo-Rosa Jc 156
 Castro Pedro 60, 261
 Castro Reyes L 187
 Castros-Quismondo N 370
 Casuso Elena 331
 Catalá Eva 247, 248, 321, 329
 Cava Almohalla Catalina 149, 151, 239, 286
 Cava Catalina 180
 Cavo Michele 76, 77, 144
 Ceballos Bolaños C 269
 Ceballos Bolaños Candela 356
 Ceballos C 59, 70
 Ceballos Candela 260
 Cebeira Moro MJ 135, 342, 359, 389
 Cebollero M^a Antonia 225
 Cedena Romero M Teresa 351
 Cedena M Teresa 251
 Cedena Maria Teresa 1, 72, 102
 Cedena MT 72, 133
 Cedena Romero Teresa 143, 246
 Cedena Teresa 79, 101
 Cejalvo Andújar María José 70, 185
 Celades Carolina 299
 Celia Luisa Crespo Nuñez 155
 Cenzano Armendáriz Itziar 119
 Cenzano Itziar 42, 82
 Cerda Gordillo Natalia 112, 183, 194
 Cerezo-Martin Juan Manuel 31, 271
 Cerrato Canales C 286
 Cervera Áurea 282
 Cervera Calvo M 211
 Cervera Calvo Marta 132, 215, 355
 Cervera J 115, 169
 Cervera Jose 101, 118, 172, 243
 Cervera M 215
 Cervera Marta 80
 Cervera Zamora J 81
 Cervera Zamora José 103
 Cervera Zamora José Vicente 174
 Cervera-Zamora J 170
 Chamorro Chamorro Pablo 364
 Chang-Chan Daisys-Yoe-Ling 73, 139
 Charalampopoulou Stella 68
 Charry España Paola 40
 Chávez Carlos 313
 Chávez Collazos Paula 364
 Chen Liang Tzu 299
 Chen Liang Tzu Hua 19, 22, 101, 102
 Chicano Lavilla M 114
 Chicano M 14, 26
 Chicano María 16, 229
 Chillon Maria Carmen 47
 Chillón María del Carmen 66
 Chillón Santos M Carmen 174
 Chinae Anabelle 37, 43, 261
 Chinae Rodríguez Anabelle 28, 95, 126, 216, 219, 260
 Chulián García Salvador 366
 Churruca Juan 142, 298
 Cibeira MT 74
 Cid J 74
 Cid Joan 27, 59, 60, 61, 105
 Cid López Miguel 288
 Cid Martínez Paula 125
 Cidoncha Morcillo B 266, 319
 Cidoncha Morcillo Borja 372, 388
 Cifuentes Rosa 101
 Cirre Eva Maria 27
 Ciuraneta Meritxell 318
 Civeira Marín M 181, 222, 354, 368
 Civeira Marin Maria 194, 306, 345
 Cladera Serra Antonia 257
 Clares-Villa Laura 29, 92
 Claros Barrachina Nuria 145, 365
 Clavel Pia Juana 145, 365
 Clavero Esther 98
 Clavero Farré C 340
 Clavero López Rubén 183, 208, 379
 Clavero Sánchez Esther 334
 Clifford Ruth 9
 Clot Guillem 9
 Cobo Rodríguez María Teresa 132
 Cobos González E 384
 Cobos González Elena 304, 332, 376, 379
 Coello de Portugal Carmen 154
 Cohen A 309, 310
 Coiras Mayte 126, 127
 Colado Varela Enrique 4, 179, 356
 Colás Lahuerta B 137, 342
 Colas Lahuerta Blanca 326, 378
 Coll Ferri Paula 177
 Coll Jordà R 86
 Coll Jorda Rosa 210, 215
 Coll R 215
 Coll Rosa 80, 82, 249
 Collado Nieto Rosa 178
 Collado R 227
 Collado Rosa 130, 236, 243, 248
 Colmenares Gil R 87, 150, 209
 Colmenares Gil Rafael 143, 161, 162, 199, 246, 255, 312, 323, 343
 Colomo L 44, 291
 Colorado Araujo Mercedes 21, 31, 271
 Colorado Mercedes 37, 217
 Comes Martina 277, 295
 Comes N 8, 12
 Companys Armengol Eva 183, 193
 Concha López A 88
 Conde Ausín M 220
 Conde Royo Diego 153, 185, 186, 217
 Condom Esteve María 215
 Condom Maria 45, 299, 289
 Conesa V 3
 Conesa-García Venancio 132
 Connarn Jamie N 76
 Contento Gonzalo Alejandro 385
 Contento Gonzalo Alejandro Luis 208
 Contreras Mostazo Miriam Guadalupe 85
 Contreras T 72, 133
 Corchete Sánchez Luis Antonio 2
 Corchete Sánchez Luis A 10 65
 Córdoba Raúl 132, 290
 Córdón Lourdes 103, 243
 Cornago Javier 207
 Cornago Navascués J 222
 Cornago Navascués Javier 371
 Cornejo Calvo María Elena 134, 281
 Corona de la Puerta Magdalena 95
 Corona de Lapuerta Magdalena 112, 113, 127, 260, 293
 Corona Magdalena 126
 Corral F 100
 Corral Javier 116
 Corrales I 8
 Correa Juan-Gonzalo 45
 Correa Alonso M Ángeles 278
 Correa Alonso Ma 161, 348
 Correa Alonso María Angeles 349
 Correa Juan 299
 Correa Juan Gonzalo 61, 289
 Corredor García Yolanda 183
 Cortés M 3
 Cortes Montserrat 21
 Cortes Ortega Omara 185
 Cortés Ortega Omara Samantha 70
 Cortés Vázquez Miguel Ángel 30
 Corti M^ajose 102
 Corti M^ajose 242
 Costa Dolors 9
 Costa Paula 346
 Costa Sofía 362
 Costilla Barriga Lisette 275
 Cotarelo Pérez Carmen 350
 Coutinho Jorge 226
 Couto Caro Carmen 347
 Crespo Marta 321
 Crespo Nuñez Celia 304, 376, 379
 Crespo Nuñez CL 384
 Cristina Mesa Nuñez Cristina 14
 Cristina Játiva Sáez 178
 Cruz Afonso MJ 253
 Cruz Cruz Naylen 36, 296, 311, 360
 Cruz-Jentoft Alfonso J 132
 Cuadrado Orden Ignacio 233, 345
 Cubillas de la Torre Damián 378

- Cubillas García De la Torre Damian 326, 338
 Cucharero Martín Javier 326, 378
 Cucharero Martín J 137, 342
 Cuellar Clara 73, 142
 Cuellar-García Carolina 224
 Cuello García R 135, 342, 359, 389
 Cuello Rebeca 174, 217
 Cuenca Isabel 65
 Cuenca-Zamora E 3
 Cuenca-Zamora Ernesto José 22, 120
 Cuesta Amalia 331
 Cuesta Casas MA 273
 Cuesta Casas María Ángeles 208
 Cuesta Casas Marian 43
 Cuesta García Amalia 361
 Cuesta Tovar Jorge 48, 147, 154, 192
 Cuevas Beatriz 123
 Cuevas B 389
 Cuevas Beatriz 15, 21, 230, 236
 Cuevas Gómez D 150
 Cuevas María-Victoria 230, 236
 Cuevas MV 389
 Cull G 309, 310
 Cuneo A 227
 Cuneo Antonio 131
 Cusidó Pérez Lída 351
 Czyz J 310
- D'Sa S 309, 310
 Dal Cin Paola 131
 Damián Burgoa Carlos 14
 Daniela Varea Calero 155
 Dapena José Luís 282
 Dasí María Ángeles 282
 Datangel Jane 104
 Davalos Carlos Alberto 335
 Dávalos Cedillo Carlos Alberto 364
 Davids Matt 131
 Dávila J 100
 Dávila Julio 131
 Davila Vals Julio 140
 Daza Pozo Sonia 48, 154
 Daza Sonia 205
 De Aguirre Egaña Itziar 125
 De Arriba de la Fuente Felipe 138
 De Arriba F 75, 133
 De Arriba Felipe 64, 67
 De Bonis Carolina 293, 294
 De Felipe Noguerales Blanca 49, 54, 55, 216
 De Jaureguizar Alejandro 277, 284, 295
 De Jaureguizar Texas Alejandro 18, 125, 302, 303
 De la Cruz Benito Ana 282
 De la Fuente Adolfo 92, 218
 De la Fuente C 215, 295
 De la Fuente Cristina 277, 295
 De La Fuente Graciani I 135, 342, 359, 389
 De la Fuente Jesús 100
 De la Fuente Montes C 245
 De La Fuente Montes Cristina 18, 303
 De la Iglesia Almudena 217
 De la Iglesia Iñigo Silvia 284
 De la Iglesia Iñigo SN 186
 De la Iglesia Ismael 16
 De La Iglesia María Teresa 27
 De la Maya Retamar M^a Dolores 376
 De la Maya Retamar María Dolores 304, 379
 De la Maya Retamar MD 384
 De la Morena-Barrio Belén 116
 De la Morena-Barrio María Eugenia 116
 De La Nuez Haridian 42, 274
 De la Nuez Melian H 186, 350
 De La Nuez Melian Haridian 36, 256, 296, 311, 360
- De la Puerta Jose Enrique 64
 De la Puerta Paula Rosalía 143
 De la Red Bellvís G 328
 De la Rosa García Jose Carlos 234
 De la Rosa Mireia 130
 De la Rubia Javier 103
 De la Rubia Comos Javier 70, 104
 De la Rubia J 72, 81, 133, 170
 De La Rubia J 169
 De la Rubia Javier 1, 64, 65, 118, 172, 174, 180, 228, 243
 De la Torre De la Paz Marina 48, 147, 154
 De las Fuente-Galan S 389
 De las Heras Ana 292
 De Las Heras Rodriguez N 232, 235
 De Los Reyes-García Ascensión María 120
 De los Reyes-García Ascensión M 19
 De Miguel Llorente Dunia 265
 De Miguel Alonso Isabel 352
 De Miguel Carlos 205
 De Miguel Dunia 217
 De Miguel Llorente D 267, 380
 De Miguel Llorente Dunia 265, 308, 314, 338, 340, 377, 382
 De Miguel Sanchez C 286
 De Pablo Romero Paloma 351
 De Paz Arias Raquel 279
 De Paz Raquel 36, 128
 De Pedro Olabari J 286
 De Ramón Sánchez Cristina 10, 65
 De Ramos J 232, 361
 De Rueda Ciller B 222
 De Soto Álvarez Teresa 136
 De Vicente P 389
 De Vicente Pilar 230, 236
 Debén Ariznavarreta G 88
 Del Campo Balueiras Gonzalo 326, 378
 Del Campo Balguerías G 137, 342
 Del Campo García Raquel 257, 301
 Del Campo JF 204, 224
 Del Campo Juan Francisco 139
 Del Orbe Barreto RA 109
 Del Orbe Barreto Rafael Andrés 104, 186, 189
 Del Orbe Rafael 19
 Del Pozo María 131
 Del Rey Luján Ana Dolores 311
 Del Rey M 171
 Del Rio Garma Julio 104, 105
 Del Val Oliver Blanca 239
 Delforge Michel 76, 287
 Delgado Beatriz 346
 Delgado Beltrán P 181, 368
 Delgado Beltran Pilar 306
 Delgado Casado Elena 332
 Delgado Fenoll María 110
 Delgado González Julio 224
 Delgado Izarbe 313
 Delgado Javier 258
 Delgado Julio 45, 59, 60, 61, 261, 263, 289, 299
 Delgado Parra Irene 140
 Delgado Trillo Isabel 46
 Delgado Trillo I 309, 336
 Delgado-Pecellín C 191
 Delgado-Pinos VE 108, 325
 Deniz Marrero I 253
 Deniz Marrero MI 350
 Dhanasiri Sujith 287
 Dias Marco 226
 Díaz-Beya Marina 261
 Díaz Aizpún C 222
 Diaz Aizpun Carola 7, 371
 Díaz Arias José Ángel 288
 Diaz Beya M 86
- Diaz Beya Marina 249
 Diaz Carbonero Javier 247
 Díaz Carbonero Javier Octavio 281
 Díaz Crespo FJ 14
 Díaz de Heredia C 39, 106
 Díaz de Heredia Cristina 117
 Diaz de Heredia Rubio Cristina 39
 Diaz Francisco Javier 47
 Diaz Galvez Francisco J 140
 Díaz González L 56
 Díaz Jordán Bolívar Luis 154, 183
 Díaz López Sofía 275
 Diaz Lopez Sofia Marina 367
 Diaz Luis G 47
 Díaz MA 39
 Díaz Martín Ana B 2
 Díaz Merchán Raquel 192
 Díaz Mogollón AA 386
 Díaz Morfa Miguel 265, 377
 Diaz Patricia 385
 Díaz Pedroche Carmen 255
 Diaz Roldán Bianca 234
 Díaz Santa Joana 210
 Díaz Santa Johana Alejandra 102
 Díaz Sofía 139
 Díaz Valls M 363
 Díaz Varela Nicolás 102
 Díaz-Aizpun C 370
 Díaz-Beyá M 171, 215, 245
 Díaz-Beyá Marina 60, 82, 214
 Diaz-de-Heredia Cristina 107
 Diaz-Lopez Sofia 209
 Diaz-Mazkieran Aintzane 99, 100, 119
 Diaz-Ricart M 12, 24
 Diaz-Ricart Maribel 27
 Diez Angulo Rosana 102
 Díez Campelo M 245
 Díez Campelo María 102, 200, 240
 Díez JL 204, 224
 Díez José Luis 139
 Díez Martín JL 14
 Díez Martín Jose Luis 37, 101, 330
 Díez Romero Cristina 53
 Díez Zubia Helena 180
 Díez-Campelo M 100, 171
 Díez-Campelo María 19, 99, 100, 119, 240, 241
 Díez-Feijoo R 44, 291
 Díez-Feijoo Ramón 51, 122
 Díez-Martín JL 23, 26, 61, 108, 114, 325
 Díez-Martín Jose Luis 16, 53, 229, 230, 268
 Dimopoulos M 309, 310
 Dinares Domínguez Alex 193, 195
 Dios Loureiro Ana María 375
 Do Nascimento J 211
 Do Nascimento Janilson 355
 Doblás Márquez Alberto 183, 208, 379, 384
 Domingo Domenech Eva 55, 303, 304
 Domingo Eva 52
 Domingo Jose María 107
 Domingo Paricio Fernando 90, 177
 Domínguez Velasco Nazaret 344
 Dominguez Acosta L 161, 348
 Domínguez Acosta Lourdes 349
 Dominguez Cruz A 319
 Dominguez García Juan Jose 198
 Dominguez Garrido Elena 129
 Domínguez Muñiz Óscar 335, 374
 Domínguez Muñoz M Ángeles 347
 Dominguez Muñoz María Ángeles 347
 Domínguez Velasco Nazaret 306, 324
 Domínguez-García Juan José 30, 200, 331
 Donato Martin Eva María 185
 Dorado Alfaro Sara 176
 Dorado N 23, 114

- Dorado Nieves 16
Dourdil Sahun Maria Victoria 255, 305
Duan Ruizhi 8
Duarte R 204, 224
Duarte Rafael 148
Dubuc Adrian 131
Dueñas Usategui M 237
Duque Esmeralda 27
Duran António 346
Duran Maria Antonia 201
Durán Pastor Maria Antonia 247
Duro Millán Rafael 344
Dyer Martin 9
- Edelmann Jennifer 9
Efebera Ivonne A 71
Eguía Lopez Blanca 154
Eguizábal Cristina 128
Einsele H 38
Einsele Hermann 76, 77
Elena Cobos González 155
Elena Delgado Casado 155
Elicegui Fernandez L 237, 286
Elicegui Fernandez Maria Lourdes 180
Elicegui J 171
Elvira Rollo Cristina 352
Encinas Cristina 72, 139, 268
Encinas Jessica 79
Encinas Rodriguez Cristina 137
Encuentra Maite 304
Encuentra Martí Maria Teresa 55
Endrino Viveros Pilar 183
Enguita Germán Mónica 155, 321
Ereño Galo M^a Jose 313
Escalada Gonzalez Laura 179, 352, 353, 356
Escalante Barrigón F 232, 235
Escalante Barrigon Fernando 140
Escalante F 133
Escamilla Gómez V 166
Escamilla Gómez Virginia 35, 57, 157, 212
Escobar Ramón María Jesús 233
Escoda Lourdes 82, 148, 304
Escoda Teigell L 211
Escoda Teigell Lourdes 55, 303, 355
Escolano Cristian 102
Escolano Escobar C 309, 336
Escolano Escobar Cristian 204
Escolar G 24
Escolar Gines 27
Escorcio Faria Dianis 364
Escribano Serrat S 137, 342
Escribano Serrat Silvia 326, 378
Escudero Adela 29, 92, 93
Escudero Soto Antonio 140
Escudero Vilaplana Vicente 268
Español Ignacio 360
Español Morales Ignacio 317
Español-Rego Marta 59, 60, 61, 261
Espasa Andrea 277, 295
Esperalba Juliana 321
Espeso de Haro Manuel 52
Espinagosa Porta Sandra 351
Espinàs Laura 340
Espinet B 44, 227
Espinet Blanca 22, 98, 99, 130
Espinosa-Hevia L 227
Esquirol Albert 33, 322
Esquirol Sanfeliu Albert 25, 96, 276
Esteban D 94
Esteban Daniel 82, 214
Esteban Figueroa Ada 197, 352
Esteban Velasco C 56
Esteve J 94, 215
- Esteve Jordi 59, 60, 61, 80, 214, 261
Esteve Reyner Jordi 82
Estival Monteliú P 137, 342
Estival Monteliú Pablo 326, 378
Estrada Barreras Natalia 125
Estrada Natalia 21
Eveillard Jean-Richard 71
Ezponda Teresa 99, 100, 119, 240, 241, 260
- Falantes José Francisco 258
Fanciulli Chiara 53
Farah Gamarra JA 166
Farfán Quiroga Giovanna 129, 269, 327, 369, 389
Farfán-Quiroga Giovanna 190
Fariás-Sánchez Nuria 15
Fe Bitaube R 339
Felipe Agirre Maialen 351
Feliu Sanchez Jesús 129, 190, 327, 389
Fente García Natalia 153
Femadéz Silvia 47
Fernández B 370
Fernandez Moreno Ainhoa 353
Fernández Alvarez Carmen 364
Fernández Álvarez Rubén 364
Fernández Avilés Francesc 40
Fernández B 169
Fernández C 115
Fernández Camacho Inmaculada 33, 91, 221, 250, 279
Fernández Canal Cristina 364
Fernández Carmona Ana 312
Fernández Cepeda Francisco Javier 335
Fernández de la Mata Margarita 224
Fernández de Larrea C 74, 310
Fernández de Larrea Carlos 59, 60
Fernandez De Sanmamés Miguel 274
Fernández Docampo Marta 104, 105
Fernández Escalada N 291
Fernández Escalada Noemí 271
Fernández Fernández A 220
Fernández Fernández E 266, 319
Fernandez Fernandez Esther 372, 388
Fernández Ferrero S 232, 235
Fernández Fontecha E 319
Fernandez Fontecha Elena Maria 372, 388
Fernández Fontecha EM 266
Fernández Fuertes Fernando 284, 297
Fernandez Galan Maria Angeles 332
Fernández García S 291
Fernández García Sergio 30, 198
Fernandez Gayete Inmaculada 185
Fernández Gómez A 106
Fernández González Almudena 244, 364
Fernandez González Fernando Ataulfo 326
Fernández González Marta 299
Fernández Guijarro Manuela 351
Fernandez Ibarro L 44
Fernandez Larrinoa Santamaría A 237
Fernandez Llavador Maria Jose 185
Fernández Luis S 291
Fernández Luis Sara 198
Fernández María Concepción 122
Fernández Marta 254
Fernández Martín Milagros 312
Fernández Martín Rosa 284, 358
Fernández Martín Rosa del Carmen 365
Fernandez Miguel 105
Fernández MJ 3
Fernández Moreno Ainhoa 356
Fernández Navarro JM 39
Fernández Navarro Jose Maria 39
Fernández Navas Miguel 351
- Fernández Pérez B 218
Fernández Pérez Beatriz 41
Fernández Poveda E 109, 146, 383
Fernández Poveda Elena 188, 317
Fernández Rodríguez C 44
Fernández Román Isabel 306
Fernandez Rubén 335
Fernández Sánchez FJ 191
Fernández Sara 59, 261
Fernandez Zarzoso Miguel 104, 185
Fernández-Avilés F 24
Fernández-Avilés Francesc 214
Fernández-Blanco B 81, 170
Fernández-Blanco Beatriz 103, 118, 172, 174
Fernández-Caballero M 75
Fernández-Caballero Mariana 67
Fernandez-Caldas Gonzalez P 186, 350
Fernández-Caldas González Paula 36, 256, 296, 311, 360
Fernandez-Caldas Paula 42, 274
Fernández-Delgado Manuel 90
Fernandez-Delgado Momparler Manuel 145, 365
Fernández-Ibarro Lierni 99, 122
Fernandez-Landazuri Sara 197
Fernández-Luis Sara 31, 271
Fernández-Mosteirin N 1
Fernández-Naval Candela 321
Fernández-Rañada José María 140
Fernández-Rodríguez Concepción 99, 122
Fernández-Rodríguez C 291
Fernandez-Rodríguez Maria Concepcion 124, 252
Fernando Javier Campano Val 155
Ferrà Christelle 277
Ferra Coll Christelle 225, 275
Ferrà i Coll Christelle 33
Ferraro M 44
Ferraro Mariana 163
Ferreira José 346
Ferreiro Ferro Roi 288
Ferrer A 44, 227
Ferrer B 206
Ferrer del Alamo Ana 124, 252
Ferrer Garrido Gonzalo 326
Ferrer Lores Blanca 170, 177
Ferrer Marín Francisca 11, 15, 123
Ferrer-Marín F 3
Ferrer-Marín Francisca 120
Ferrerías Cristina 29, 92
Ferrerías Puente Cristina 128, 366
Ferrero A 8
Ferrero Ainara 313
Fiallo Suárez Dolly 360
Fiallo Suarez DV 253, 350
Fiallo-Suárez Dolly Viviana 132
Figaredo García-Mina Gloria 48, 147, 154, 192
Figuera Álvarez Ángela 275
Figuera Angela 209
Flexas Morey María Magdalena 301
Florensa Brichs Lourdes 124, 252
Flores Ballester Elena 186
Flores S 291
Flores Solange 51
Flores-Montero Juan 1
Florido Ortega Y 253, 350
Florido Ortega Yanira 15, 256
Foncillas María Angeles 142, 298
Foncillas-García María-Angeles 92, 218
Fonseca Marta 37, 200, 334
Fonseca Mourelle Ariana 179
Fonseca-Santos M 171
Font López P 114
Font Patricia 101, 230

- Forés R 227
Fox Laura 33, 123, 159, 273
Fox María Laura 15, 247, 321
Fraga Rodríguez Máximo Francisco 288
Francés Aracil Eva 70, 104, 185
Franch M 295
Franch Mireia 295
Franch Sarto Mireia 55, 302
Franco-García Esther 325
Franganillo Suárez Aida 207
Freiria Alberte Carmen 145, 365
Freixes García Alejandro 145, 365
Frigola Gerard 61, 289
Fuentes Olmo Javier 194
Funes Vera C 109
Fuster Cabré Maria 197
Fuster JL 39
Fuster Soler Jose Luis 39
Fuster Tormo F 86
- Gaafar Eleraky A 237
Galan Maria Carmen 385
Galan Miguel 126
Galán Victor 29, 92
Galán-Gómez V 39
Galán-Gómez Víctor 93
Galende Del Canto Josefina 2
Galiano Barajas Mercedes 215
Galian Jose A 180
Galiano Mercedes 354
Gallardo Delgado Miguel 84
Gallardo Esther 84
Gallardo Giralt David 210, 303
Gallardo Miguel 8
Gallardo Morill Ana 33
Gallardo Morillo AI 273, 369
Gallardo Morillo Ana Isabel 208
Gallego Cristina 214
Gallur Laura 240, 241, 247
Galmés Sureda Bernat 281
Gálvez Eva 196, 282, 283
Galvez Eva M 92
Gámez Irene 101
Gamez Jimenez Em 270
Garate Leire 89
Garcés Juan-José 1
Garcés Piquer Sonia 157
García Ramirez Patricia 307
García Alonso L 336
García Alonso Luis 101, 358
García Álvarez María 174
García Antonio 80, 313
García Aparicio MP 111
García Arias Manuela 183
García Avila Sara 124, 252
García Bacelar A 135, 342, 359, 389
García Ballesteros Carlos 157
García Blázquez M 56
García Bosque Isabel 167, 279
García Boyero Raimundo 145, 365
García Bueno María José 135, 190, 202
García C 169
García Cadenas Irene 33, 43, 96
García Calderón Clara B 35
García Calduch O 245
García Calduch Olga 125, 302
García Canale Silvia 258, 364
García Candel Faustino 104, 105
García Carmen 268
García Cereijo Paula María 335, 374
García Cosío Mónica 49, 54, 55
García Cristian 243
García de Beas Silva José Luís 73
- García De Coca A 135, 342, 359, 389
García De Coca Alfonso 2
García Delgado R 220
García Delgado Regina 123
García E 24
García Erce José Antonio 167
García Fera Ana 70, 185
García Fernández E 383
García Fernández G 391
García Fletes Mario 202
García Fortes M 220
García Frade Uria LJ 266
García Frade Uria Luis Javier 372, 388
García Francisca 177
García Gala José María 104
García Garay Maria C 133
García García Álvaro 148
García García B 319
García García Francisca 90
García García Irene 161, 162
García García Mar 305
García Gisbert Nieves 120
García Guerrero Estefanía 35
García Gutiérrez Valentín 28, 95, 123, 219, 260
García Herce Cristina 101, 168
García Irene 128
García JF 44
García León N 327
García Luis 131
García Marco Jose A 225
García Marco José Antonio 46
García Maria de la O 385
García Menéndez Carmen 137
García Munguia Esther Marina 372
García Muñoz Nadia 105
García Muñoz Ricardo 129, 327, 389
García Navarro Inma 157
García Naveda Laura 180
García O 295
García Obregon S 286
García Olga 295
García Paloma 98
García Pedrero Sara 80, 290
García Ramírez Patricia 153, 185, 186, 316, 374
García Raquel 228
García Raso Arantxa 290
García Roa María 135, 190, 202
García Roulston Kevin 183
García Roulston Kevin Martín 326
García Ruiz JC 109
García Ruiz Juan Carlos 180, 189, 344
García Ruiz Raquel 70
García Sánchez Cristina 323
García Sanguino María José 137
García Sanz R 309, 310
García Sanz Ramón 174
García Sola Abel 208
García Suarez Julio 153, 185, 186, 316, 374
García Tomás 313
García Tomás Lucía 17
García Torres Estefanía 33, 37, 279
García Vela JA 336
García Vela Jose 358
García Vela José Antonio 46, 55
García- Antunez Mayte 240
García- Belmonte Daniel 92, 218
García- Pallarols Francesc 122
García-Alvarez Maria 47, 66
García-Arcal D 389
García-Arroba Peinado Jose 104, 105
García-Ávila Sara 99, 122
García-Barberá Nuria 19
García-Bueno Maria José 333
García-Cadenas Irene 25, 276, 322
- García-Calderón Clara Beatriz 57
García-Calduch O 94
García-Cañaveras Juan Carlos 19
García-Cosío Piqueras Mónica 46
García-Diaz Covadonga 230, 236
García-Erce José Antonio 155, 168, 321
García-Fortes M 94
García-Fortes María 217
García-Frade Uria LJ 319
García-Garay Maria C 69, 180
García-Gisbert N 227
García-Gisbert Nieves 99, 122, 124, 252
García-Guerrero Estefanía 57
García-Guiñon Antonio 64
García-Gutiérrez Valentín 21, 126, 127
García-Hernández MC 3
García-Hernández Sonia 294
García-León N 370
García-Malo M Dolores 67
García-Malo M^a Dolores 130
García-Malo María Dolores 22
García-Malo MD 75
García-Marco JA 227, 235
García-Marco José Antonio 225
García-Martín Paloma 19
García-Martínez I 8, 12
García-Mateo A 133
García-Muñoz Ricardo 190
García-Noblejas Ana 209, 390
García-Ortiz Almudena 79
García-Pagan Juan Carlos 261
García-Pallarols F 291
García-Pallarols Francesc 51
García-Pérez Javier 126, 127
García-Ramírez P 114
García-Rey Enric 59, 60
García-Roa Maria 333
García-Ruiz C 81, 170
García-Ruiz Cristian 103, 118, 172, 174
García-Ruiz JC 237, 286
García-Sánchez Cristina 251
García-Sanz R 72, 94
García-Sanz Ramón 47, 52, 65, 66
García-Serra Rocío 130, 178, 236, 248
García-Solis Blanca 29
García-Suárez J 204, 224
García-Suárez Julio 139
García-Tomás L 49, 51
García-Torrallba E 49, 51, 75
García-Torrallba Esmeralda 67
García-Torre A 300
García-Vicente Roberto 63, 73, 85, 253
Garrastázul Sánchez MP 191
Garrido A 215
Garrido Ana 80, 82, 249
Garrido Cantarero Gregorio 330
Garrido Contreras Miriam 197
Garrido Díaz Ana 25, 96, 276
Garrido G 204, 224
Garrido Gregorio 139
Garrido Paniagua Sara 148
Garrido Pedro 116
Garrido Prados Clara 213, 355
Garrido S 235
Garrido Vanesa 79, 84, 253
Garrido-García Vanesa 85
Garrote M 115
Garrote Ordeig Marta 123
Garzon Lopez S 339
Gascón Buj Adriana 145, 365
Gascon Clar Silvia 185
Gasior Kabat M 383
Gasior Kabat Mercedes 36, 279
Gasior Mercedes 123, 128

- Gavira Moreno R 339
 Gaya Anna 299
 Gazdova Jana 47
 Gemperle Ortiz Natalia 233, 255, 305
 Gener Querol Blanca 180
 Genescà Ferrer E 86
 Germing Ulrich 125
 Gervasini Rodriguez Guillermo 332
 Gibert J 44
 Gibert Joan 99, 122
 Gil Alós D 87, 150, 209
 Gil Alós Daniel 143, 161, 162, 199, 246, 255, 312, 323, 343
 Gil C 94
 Gil Cortes C 86
 Gil Cristina 92, 218
 Gil José Vicente 243
 Gil JV 169
 Gil Manso R 87, 150, 209
 Gil Manso Rodrigo 143, 161, 162, 199, 246, 255, 312, 323, 343, 351
 Gil Pérez Ángela 102, 265, 314, 308, 338, 340, 377, 382
 Gil Pérez A 267, 380
 Gil Perez Pablo 17
 Gil Rodrigo 121
 Gillian Corbett 97
 Gimenez Alicia 84, 253
 Giménez Eugenio 142
 Gimenez-Camino Naroa 89
 Giménez-Carabaza Anna 82
 Gimeno E 227, 291
 Gimeno Eva 51, 130
 Gimeno Lourdes 69, 133, 180
 Gimeno Lozano Juan Jose 168
 Giné Eva 45, 59, 60, 61, 261, 289, 299
 Ginés Jordi 340
 Giovanna Farfan Quiroga 387
 Giraldo Castellano Pilar 313
 Giraldo P 3
 Giraldo Pilar 21, 325
 Gironella Mercedes 64, 148, 329
 Gironella Mesa M 309
 Godoy Molias Ana 224
 Golbano López N 267, 380
 Golbano López Nuria 265, 308, 314, 338, 340, 377, 382
 Goldschmidt Hartmut 76, 77
 Golvano Guerrero E 135, 342, 359, 389
 Gómez Huertas Carmen 334
 Gómez Alonso Jesús 8
 Gómez Álvarez M 137, 342
 Gómez Álvarez Miguel 326, 378
 Gómez Andrea 22
 Gomez Beltran Elena 185
 Gómez Casares María Teresa 36, 123, 254, 256, 296, 311, 360
 Gómez Casares MT 186, 350
 Gomez Catalan Irene 145, 301
 Gómez Centurión Ignacio 137
 Gomez Cornejo Diaz Fernando 372, 388
 Gómez Correcha Karol 317
 Gómez David 159
 Gómez de Antonio Rubén 53
 Gomez De La Torre Ana 240
 Gómez E 370
 Gómez Espuch Joaquín Antonio 317
 Gomez Fernandez Paula 27
 Gomez García L 135, 315, 342, 359, 381, 389
 Gómez García María 91
 Gómez Graciela 282
 Gómez Hernando Marta 40
 Gómez Lacuey A 266, 319
 Gomez Lacuey Alfredo 372, 388
 Gómez Lamas D 291
 Gómez Martínez A 181, 222, 354, 368
 Gómez Martínez Ana 194, 306, 345
 Gómez MJ 224
 Gómez Montse 123, 165
 Gomez Nuñez Maria Remedios 313
 Gómez Nuñez Marta 102
 Gómez Núñez MR 340
 Gómez P 24
 Gomez Perez Delia 257, 301
 Gómez Pérez Lucía 326
 Gómez Rodríguez M José 351
 Gómez Rojas Sandra 13, 101, 199, 312
 Gómez Romero de Ávila Raúl 183
 Gomez Roncero Maria Isabel 48, 154
 Gómez Sandra 334
 Gomez Seguí Ines 104, 105
 Gómez Serrano L 163, 383
 Gómez Serrano Leticia 136
 Gómez Úbeda Sandra 141, 262
 Gomez Valle 21
 Gómez- Centurión I 61
 Gómez-Arealillo Hidalgo 327
 Gomez-Cabrero David 119
 Gómez-Casares María Teresa 15, 205
 Gómez-Casares M 115
 Gómez-Casares MT 253
 Gómez-Centurión I 26, 108
 Gómez-Centurión Ignacio 268
 Gómez-Cornejo Díaz F 266, 319
 Gómez-Espuch Joaquín 360
 Gómez-Garre Dulcenombre 63, 73
 Gómez-Gordo Rubén 63, 73
 Gómez-Hernando Marta 205, 214
 Gómez-Pérez Lucía 322
 Gonçalves Cristina 226
 Gondra Ainhoa 282
 Goñi Ros N 354
 Goñi Ros Nuria 194
 Gonzales García Esther 335
 González Verónica 334
 González Ana Pilar 52, 64
 González AP 133
 González Arias Elena 104
 González Bachs Elena 301
 González Ballano Isabel 345
 González Barca Eva 303
 González Berta 92
 González Briones Sara 131
 González Campos J 86
 González Campos José 258
 González Cañete Marta 307
 González Celia 360
 Gonzalez David 47
 González de la Calle Verónica 141, 174
 González de Pablo Jesús 196, 282, 283
 González de Villambrosía S 291
 González Del Castillo Luz María 36
 González Díaz Marcos 174
 González E 169
 González Elisa 243
 Gonzalez Espinosa María Carmen 208
 González Fernández Fernando Ataulfo 3, 20, 190
 González Fernández Palmira 57
 González Fernández Rafael 279
 González García Esther 364
 González García Irene 347
 González Gascón y Marín Isabel 2, 131, 142
 González Gil C 86
 González Gómez E 181, 222, 354, 368
 González Gómez Eduardo 194, 306, 345
 Gonzalez Gonzalez Bernardo 244, 341
 González H 232, 361
 González Haba Eva 268
 Gonzalez Marcos 47, 66
 González Martín Jesús María 254
 González Medina José 13
 González Mena B 266, 319
 Gonzalez Mena Beatriz 372, 388
 González MS 133
 González Navarro Pablo 281
 González Nicolas 107
 González Olmedo Jesús 255
 González Pérez Marta Sonia 288
 Gonzalez Pinedo Leslie 36, 42, 274
 Gonzalez Ramon 27
 González Rodríguez Alberto 46, 95, 112, 113, 293
 González Rodríguez Lidia 360
 González Rodríguez Lucía 335, 374
 Gonzalez Rodriguez Victoria Paz 168
 González San Miguel José David 254, 284, 297, 358, 365
 González Santiago 9
 Gonzalez Sierra Pa 270
 Gonzalez Sierra Pedro 43
 Gonzalez Soledad 43
 González T 171
 González Tarancón Ricardo 194
 González Teomiro Ana Camila 91, 221, 250, 279
 González Teresa 131, 240
 González Verónica 66
 González-Barca Eva 55, 304
 Gonzalez-Calle Veronica 47
 González-Campos J 94
 González-Conejero Rocío 19
 González-Gascón y Marín Isabel 131, 132, 298
 González-González Bernardo Javier 293
 González-González Carmen 205
 González-Haba Peña Eva 137
 Gonzalez-Lopez Tomás-José 230, 236
 Gonzalez-Porras JR 1, 8
 González-Romero E 81, 170
 González-Romero Elisa 103, 118, 172, 174
 González-Said E 170
 González-Sáiz Elvira 103, 118, 172
 González-Saiz E 81
 González-Salinas AM 156
 González-Serrano L 227
 González-Sierra Pedro Antonio 98
 Gonzalez-Vicent M 39
 González-Vicent Marta 196, 282
 González Fernández Joan 362
 Gonzalez Bachs Elena 257
 Gorosquieta Sánchez Ana 356
 Gorricho Mendivil Javier 155, 321
 Goterris Rosa 105, 165
 Goterris Vicedo Rosa 104
 Goyda L 211
 Gracia Escudero A 340
 Gracia Escudero Antonio 313
 Granada Font Isabel 18
 Granada Isabel 243, 355
 Granados Prieto MJ 191
 Granell Gorrochategui M 309
 Granell Gorrochategui Miquel 25, 276
 Granell M 38
 Granell Miquel 71
 Gratacap Marie-Pierre 19
 Grau Cat J 245
 Grau Cat Javier 18
 Grau Marta 289
 Grífols Joan Ramon 284
 Groiss Buiza J 384
 Groiss Buiza Jorge 304, 332, 376, 379
 Grosicki S 309

- Guede Rodríguez Alba 375
 Guedes Mesa Susej 297
 Guerra Domínguez Luisa 36, 104, 284
 Guerra García E 286
 Guerra García Pilar 93, 128
 Guerra Hernando Jose Maria 257, 301
 Guerra Luisa 42, 274
 Guerra Pilar 92
 Guerreiro Manuel 37
 Guerrero Díez Ana 48, 147, 154
 Guerrero López Laura 111, 112, 194
 Guerrero Lucía 123
 Guijarro Carlos 333
 Guijarro Francesca 205, 214
 Guijarro Tomàs Francisca 82
 Guijarro- Carrillo Pedro Jesús 120
 Guillén García H 267, 380
 Guillén García Helga 265, 314, 338, 340, 377
 Guillén Sarmiento Carla 379
 Guillén Sarmiento CA 384
 Guillen Sarmiento Carla 304, 376
 Guillen Sarmiento Carla Andrea 155, 332
 Guillén Yesica 107
 Guillén-García Helga 308, 382
 Guillermo Gervasini 155
 Guinot Martínez María 145
 Gulino HM 137, 342
 Gulino Horacio Martín 326, 378
 Guruceaga Elisabeth 82
 Gutiérrez A 44
 Gutiérrez Antonio 52
 Gutiérrez García Antonio Manuel 225
 Gutiérrez Gutiérrez N 56
 Gutiérrez Gutiérrez Norma 262
 Gutiérrez Gutiérrez Norma C 10, 65
 Gutiérrez Jomarrón Isabel 153, 185, 186
 Gutiérrez López María Luisa 361
 Gutiérrez Lorena 102
 Gutiérrez Moreta Vanesa 10
 Gutierrez Muñoz Manuela 311
 Gutiérrez Norma C 65
 Gutierrez Norma Carmen 47
 Gutierrez Orio Silvia 352
 Gutiérrez Pérez O 319
 Gutierrez Perez Oliver Norberto 372, 388
 Gutiérrez Pérez ON 266
 Gutiérrez V 100
 Gutiérrez-Adán Alfonso 103
 Gutiérrez-García G 24
 Gutiérrez-García V 3
 Gutiérrez-Jomarrón I 370
 Gutiérrez-Valencia Marta 155, 321
 Guzmán-Giménez C 115, 169
- Haferlach C 227
 Hájek Roman 71
 Hari Parameswaran 287
 Harlin Olof 144
 Harmenberg Johan 144
 Hassoun Hani 144
 Hege Kristen 76, 287
 Helena Pomares 354
 Heras Fernando I 165
 Heras Inmaculada 37, 43
 Heras I 49
 Heredia Cano A 109, 146, 147, 383
 Heredia Cano Ángela 317
 Hermida Gerardo-Julio 230, 236
 Hermosilla Fernandez Ma Mar 269, 369
 Hermosilla-Fernández Mar 190
 Hermosín Lourdes 19
 Hermosín Ramos L 86
 Hermosin Ramos Lourdes 205, 244
- Hermoso Martinez Maria Del Carmen 140
 Hernández M 58
 Hernaez Mikel 99, 100, 119
 Hernández Alberto 334
 Hernández Boluda Juan Carlos 21, 41, 123, 267
 Hernández Clares Rocío 317
 Hernández de Castro Isabel 352
 Hernandez De Castro Isabel Asuncion 179, 353
 Hernández Díaz Paola 35, 57
 Hernández Fernando 236, 248
 Hernández Francisca 19, 102
 Hernandez García Maria Carmen 332
 Hernandez García Miguel T 341
 Hernandez Hernandez J 286
 Hernandez Luis 104, 105
 Hernández M Ángeles 131
 Hernández Manuel 321
 Hernández Maraver Dolores 167
 Hernández Mata Carlos 345
 Hernandez Mata Carlos Francisco 194, 306
 Hernández Mata CF 181, 222, 354, 368
 Hernández Miguel Teodoro 1, 64, 65
 Hernández MT 72, 133
 Hernández Muñoz Fernando 178
 Hernández P 232, 361
 Hernández Pérez Prisma Montserrat 129, 269, 327, 352, 369
 Hernández Rivas Jesús María 2, 131
 Hernández Rivas José Ángel 2, 131, 224, 225
 Hernández Ruano Montserrat 174
 Hernández Sánchez Alberto 262
 Hernández Sánchez Elena 304
 Hernández Sánchez María 2, 8, 131
 Hernández- Boluda JC 3, 115
 Hernández-García Miguel Teodoro 293, 294
 Hernández-Mohedo Francisca 98
 Hernandez-Perez Prisma Montserrat 190
 Hernández-Rivas JA 204, 224
 Hernández-Rivas JM 94, 100
 Hernández-Rivas José Ángel 52, 139, 142, 298
 Hernández-Rodríguez Ines 284
 Hernández-Ruano Montserrat 66
 Hernández-Sánchez JM 100
 Hernández-Rivas JM 171
 Hernani Morales R 218
 Hernani Morales Rafael 41, 267
 Hernani Rafael 263
 Hernanz N 232, 361
 Hernanz Soler Nuria 254
 Herraéz Balanzat Inés 257, 301
 Herraéz R 204, 224
 Herraéz Regina 139
 Herraéz-Albendea Mm 156
 Herrera Federico 46, 358
 Herrera Arroyo Concepción 33, 279
 Herrera Díaz-Aguado A 191
 Herrera F 309, 336
 Herrera Federico 46, 224
 Herrera P 38
 Herrera Pérez Maria Pilar 197, 352
 Herrera Pilar 37, 86
 Herrera Puente Pilar 28, 49, 54, 55, 95, 126, 216, 219, 251, 260
 Herrera Robles K 135, 342, 359, 389
 Herrero Guitierrez Maria del Mar 306
 Herrero Gutiérrez Mar 194, 345
 Herrero Gutiérrez MM 181, 222, 354, 368
 Herrero Martín Sonia 265, 314, 377, 382
 Herrero S 267, 380
 Herruzo Beatriz 37
 Herruzo Delgado Beatriz Inmaculada 208
 Hidalgo Calvo Antonia 57
 Hidalgo Sandra 92
- Hidalgo Soto M 87, 187, 209
 Hidalgo Soto Marta 143, 161, 162, 312, 323, 343
 Hidalgo-Gómez Gloria 117, 247
 Hiemenz John W 144
 Higuera M Teresa 163
 Hillebrand P 232, 361
 Hinojosa Orantos C 161, 339
 Hinojosa Orantos Cristina 272, 278
 Hoischen Alexander 130
 Honrado López Y 319
 Hormigo Sánchez Ana Isabel 132
 Horna Cañete L 222
 Houssier Frederic 317
 Hu Peter 8
 Huang Liping 76, 77, 287
 Huerza Sofía 260
 Huertas-Aragón J 1
 Hueso Espinosa Juana 183
 Huguet M 215, 295
 Huguet Maria 277, 284, 295
 Huguet Mas M 245
 Huguet Mas Maria 18, 303
 Hurst Kati 379
 Hurtado Ana María 19
 Hurtado Ilzarbe Guillermina 356
 Hurtado López Ana María 22
- Jacoboni Gloria 263
 Ibañez Alis Francisco 178
 Ibañez Company M 81
 Ibañez Company Mariam 103, 174
 Ibañez Espacio Fatima 332
 Ibañez Francisco 236, 248
 Ibañez M 115, 169
 Ibañez Mariam 101, 118, 172, 228, 243
 Ibañez-Company M 170
 Ibarra Fernandez Gladys 215, 302
 Ibarra Gladys 295
 Iglesias del Barrio Ana 350
 Iglesias Pérez A 237
 Iglesias Rebeca 64, 142
 Infante María Stefania 142, 298
 Íñigo M 72
 Íñigo Rodríguez B 137, 342
 Íñigo Rodríguez Belén 378
 Íñigo Rodríguez María Belén 338
 Íñigo Rodríguez MB 145
 Íñiguez García R 87, 150, 187, 209
 Íñiguez García Rodrigo 143, 161, 162, 199, 246, 312, 323, 343
 Íñiguez Rodrigo 251
 Inoges S 58, 59, 70
 Inogés Susana 260
 Insunza Gaminde A 291
 Insunza Gaminde Andrés 31, 271
 Iraheta Reyes Sandra 225
 Iraheta Sandra 293
 Irastorza Aldasoro MA 191
 Isidoro Hernández Isabel 10
 Isidro Hernández Isabel 65
 Isidro Isabel M 131
 Iturralde Ros Marta 198
 Izquierdo Álvarez S 354
 Izquierdo Álvarez Silvia 194
 Izquierdo García I 368
 Izquierdo Isabel 43
- Jagannath Sundar 76, 77, 78
 Janusz K 100
 Janusz Kamila 91
 Jareño Esteban J 327

- Jaro Arias E 386
 Jarque Isidro 228
 Jasson Villarreal 243
 Játiva Cristina 236, 248
 Jauregui P 58, 59, 70
 Javier Larreina Perez 387
 Jeff P Sharman 97
 Jerez A 75, 206
 Jerez Andrés 19, 22, 67, 98, 102
 Jérez Cayuela A 245
 Jerez Cayuela Andrés 299
 Jericó Alba Carlos 155, 321
 Jiménez Ana 113
 Jiménez Carlos 293
 Jiménez Casilla María José 110
 Jimenez Castillo Maria 70, 178, 185
 Jiménez Castro David 7
 Jiménez Chillón Carlos 28, 95, 101, 158, 219, 285
 Jiménez Cobo Cristina 196
 Jiménez Cristina 66, 174
 Jiménez de Ubieto Ana 64
 Jiménez de las Pozas Yesenia 80, 290
 Jiménez Gómez Belén 175
 Jiménez Guerrero Patricia 212
 Jiménez Jambrina M 191
 Jimenez Jambrina Margarita 110, 315
 Jiménez Laguna Encarnación 183
 Jiménez López Javier 112
 Jiménez Lorenzo María José 18, 102, 125, 303
 Jiménez Lorenzo MJ 245
 Jiménez M^a José 243
 Jiménez María 236, 248
 Jiménez María Josefa 277
 Jimenez María Moraima 105
 Jiménez Martín Ana 28, 112, 158, 251, 260, 285
 Jiménez Moraima 247, 321, 329
 Jiménez Morales Sara 160, 213
 Jiménez Moreno M 391
 Jiménez Moreno María 138
 Jiménez Pulido Alba 193, 195
 Jimenez Tamara 99, 100, 119, 240, 241
 Jimenez Ubieto Ana 48, 343
 Jiménez Vicente Carlos 40
 Jiménez Xavier 159
 Jimenez Yuste Victor 36, 167, 279
 Jiménez Yuste VM 163, 383
 Jiménez-Chillón C 164
 Jiménez-Martín A 164
 Jiménez-Montes Carmen 139
 Jiménez-Segura R 74
 Jiménez-Vicente Carlos 214
 Jiménez-Yuste V 204, 224
 Jiménez-Yuste Víctor 139
 Jimenz Cristina 47
 JL Aitken Marisa 8
 Joaquín Martínez-López 162
 John C Byrd 97
 John M Pagel 97
 Jone Albedi Ballina 387
 Jordan Iolanda 59, 60, 261
 Jorge Groiss Buiza 155
 Jose Manuel 136
 José Manuel Vagace Valero 155
 Joya Seijo Dolores 7
 Juan Carlos 244
 Juan Manel 59, 60, 61, 261
 Juan Marco Maria Luz 185
 Juarez Luis 72
 Juárez Rufián Alexandra 176
 Juárez Salcedo Luis Miguel 268
 Juárez- Salcedo LM 108
 Juárez-Salcedo Luis Miguel 137
 Julià Arenas M 315
 Junco Gómez M 191
 Jurado Tapiador Rebeca 303
 Jurado Chacon M 270
 Jurado Chacón Manuel 118, 181, 182, 334, 378
 Jurado Herrera S 340
 Jurado Herrera Sergio 313
 Jurado Manuel 98
 Jurado Rebeca 277, 295
 Jurado Tapiador Rebeca 18, 125, 302
 Kuczak W 310
 Justo Pablo 73
 Kaivers Jennifer 125
 Kansagra Ankit 76, 77, 78
 Kara Meriem 277
 Karin Karlsson 97
 Karlin Lionel 71
 Kelleher Nicholas 52, 55, 303, 304
 Kerguelen Ana 105
 Kerguelen Fuentes A 163
 Kerguelen Fuentes Ana 167
 Kloczko J 309
 Kneba Michael 9
 Köhler Ralf 325
 Kornblau Steve 8
 Krishnevskaya Elena 184
 Krsnik I 72
 Krsnik Isabel 64, 142, 148
 Kulis Marta 68
 Kumar Seri A 161, 339, 348
 Kumar Seri Anjana 272
 Kwon M 14, 23, 26, 61, 108, 114
 Kwon Mi 16, 33, 37, 43, 137, 263, 268
 Kwon MI 330
 Labrador Gomez Jorge 140
 Labrador Jorge 92, 217, 218, 230, 236
 Lacalzada Carolina 294
 Lacalzada Higuera Carolina 341
 Lacerda Joao 35, 57
 Lada Colunga Alejandro 375
 Lafuente Marta 99
 Lafuente Martínez Sandra 193
 Laguna Moreno Javier 197
 Lahoz Agustín 19
 Lahoz Alonso R 354
 Lahoz Alonso Raquel 194
 Lahoz Carlos 325
 Lahuerta JJ 72, 133
 Lahuerta Juan José 1, 64, 65
 Láinez González Daniel 80, 258
 Lakhwani Lakhwani Sunil 254, 341
 Lakhwani Sunil 21, 293, 294
 Lamo de Espinosa Jose 99, 100, 119
 Lancharro Anchel Aima 157
 lanco Oscar 47
 Landeta Callejo Elena 180
 Landete Elena 142, 298
 Lario Arribas Ana 46, 49, 54, 55, 219, 224, 293
 Larocca Alessandra 144
 Larráyoza María José 129
 Larrayoz MJ 115, 227
 Larreina Perez Javier 129, 190, 197, 269, 327, 369
 Lasaga Goyeneche Miren 119
 Lasaga Miren 119
 Lasarte JJ 58, 59, 70
 Lasarte Juan José 260
 Laura Maria Fogliatto 97
 Lavilla Rubira Esperanza 132
 Lavín Saiz Carmen Rosa 361
 Lázaro Elisabeth 322
 Lázaro García Alberto 7
 Leache Alegría Leire 155, 321
 Leal Pérez Silvia 351
 Leal Rubio JD 109, 146, 147, 383
 Leal Rubio Juan Diego 188, 317
 Leblond V 309, 310
 Lee H 309, 310
 Leiva Carolina 225
 Leivas Alejandra 63, 79, 121
 Leleu Xavier 144
 Lemes Castellano MA 350
 Lemes Castellano María Angelines 360
 Lemes Quintana Cristina 284, 297, 358, 365
 Lemes-Castellano A 253
 Lendinez Molinos FA 191
 Léoz Allegretti M Pilar 326
 Léoz Allegretti M^a Pilar 111, 112, 183, 193, 194, 195
 Leoz Pilar 200
 Lerma Verdejo Ana 102
 Leyva Rodríguez Francisco 378
 Librero López Julián 155, 321
 Liébana Villela Marta 148
 Limeres González Miguel Ángel 360
 Lin Yi 76, 77, 78
 Linares García Mariano 178
 Linares Gómez María 176
 Linares Latorre Maria Dolores 145, 365
 Linares María 63, 73, 85, 253
 Linares Mariano 236, 248
 Linares Monica 159, 163
 Liquori A 81, 115, 169, 170
 Liquori Alessandro 101, 103, 118, 172, 174, 228, 243
 Lis M^a José 236
 Lis María José 178, 248
 Lis MJ 3
 Llamas Sillero Pilar 80
 Llamas P 204, 224
 Llamas Pilar 102, 139, 211, 242
 Llamas Sillero P 222, 370
 Llamas Sillero Pilar 7, 207, 258, 290, 371, 387
 Llerena García Lorena 389
 Llobet D 12
 Llop García M 81
 Llop Marta 172, 243
 Llop-García M 170
 Llop-García Marta 118, 174
 Llorca Javier 98
 Llorente González Laura 238
 Llorente Laura 142
 Lo Riso Laura 201, 205, 247
 Lobo Olmedo A 109
 Lobo Olmedo Ana 189
 Longarón Raquel 99, 122
 Lonial Sagar 77, 78
 Loópez-Fuentes P 164
 Lopes Ramos Teresa 35, 57
 López Felix 99
 López Fernández MF 88
 López Jiménez F Javier 285
 López Jiménez Javier 293
 Lopez Aitziber 64
 López Alberto 290
 Lopez Anaya Jose Manuel 387
 López Andrade Bernardo 247
 Lopez Bernardo 201
 López Cadenas Félix 200, 240, 244
 López Chuliá Francisca 157
 López Corral L 38, 56
 López Corral Lucia 37, 262, 275
 López Cristina 9, 289
 López de Frutos Laura 325
 López de Hontanar Torres Guzmán 307, 316, 374

- López De La Fuente M 315, 363
 López de la Guía Ana 136
 Lopez de Ugarriza Paula 179, 352, 353, 356
 Lopez Díaz de Cerio Ascensión 260
 López Félix 100, 119, 240, 241
 Lopez Fernandez E 270
 López Fresneña Carmen 268
 Lopez Gabaldon Amparo 185
 López García A 222
 López García Alberto 371
 Lopez Godino Oriana 37, 275
 López Gomez M 269
 López Gómez Pablo 345
 Lopez Gomez Pablo Estuardo 194, 306
 López Gómez PE 181, 222, 368
 López Gómez PS 354
 López Guerra Mónica 123
 López Hernández Ruth 36
 López Hontanar Guzmán 185
 López J 133, 204, 224
 López Jaime Francisco José 208
 López Jiménez Francisco Javier 46, 49, 54, 55, 153, 216, 251, 260
 López Jiménez Javier 28, 95, 113, 127, 219, 299
 López Lopez JA 337, 391
 López Lorenzo JI 222
 López Lorenzo Jose Luis 207, 371
 López Márquez T 391
 López Martínez Aurelio 157
 López Menargues Patricia 178
 Lopez Muñoz María de las Nieves 143, 162
 López Muñoz MN 87, 209
 López Muñoz Nieves 161, 162, 323, 343
 López Pardo Jordi 25, 276
 López Parra M 56
 López Parra Miriam 200, 262
 López Peña A 181, 222, 354, 368
 López Peña Amaia 194, 306, 345
 Lopez Pereira P 295
 López Prieto C 309, 336
 López Prieto Claudia 46, 358
 López Rodríguez Juan Francisco 15
 Lopez Rodríguez JF 186, 350
 López Rodríguez Juan Francisco 36, 42, 254, 256, 274, 296, 311, 360
 López Rubio Montserrat 101, 185, 186
 López Villar Olga 200
 López- Santamaría Castro Caroli 379
 López-Andrade Bernardo 19
 López-Cadenas F 100, 171
 López-Corral Lucía 263
 López-Díaz de Cerio A 58, 59, 70
 Lopez-Esteban Miguel 230
 López-Fernández Elisa 98
 López-Fernández MF 1
 López-García Paula María 293
 López-Godino O 49, 94, 165
 López-Guerra M 171
 López-Guerrero Aida M^a 65
 López-Guillermo A 295
 López-Guillermo Armando 45, 61, 289, 299
 López-Huertas María Rosa 127
 López-Jiménez FJ 164
 Lopez-Jimenez Javier 43, 126
 López-Lorenzo Jose Luis 102
 López-Martínez R 300
 López-Menargues Patricia 236, 248
 López-Nevot Miguel Ángel 98
 López-Pavía María 92, 178, 218, 236, 248
 López-Riñón M 156
 López-Santamaria Castro C 384
 López-Santamaria Castro Carolina 304, 376
 Lorente Alegre Pablo 157
 Lorente-Ruiz Immaculada 19
- Lorenzo Algarra Jesús 86
 Lorenzo M 253
 Lorenzo Medina M 186
 Lorenzo Y 232, 361
 Loriente Manzanares Cristina 224
 Lorza Gil Leyre 373
 Losada Castillo María del Carmen 297
 Loscertales Javier 101
 Loscertales Pueyo Javier 224, 225
 Lozano Almela Maria Luisa 11, 14
 Lozano Almela ML 165
 Lozano J 389
 Lozano Miquel 59, 60, 61
 Lozano ML 1
 Lozano T 58
 Luaña Armando 313
 Luis-Hidalgo Mar 165
 Lumbreras González Eva 2
 Luna Alejandro 21
 Luna de Abia Alejandro 49, 54, 95, 219, 251, 293
 Luna I 115, 169
 Luna Irene 228
 Luz Amigo M 49
 Luzardo Henríquez Hugo 296
 Luzardo-Henríquez H 253
- Machado Patricia 293
 Macian Maria José 228
 Macias Pascual Maria 197
 Madduri Deepu 76
 Madero Luis 196, 282, 283
 Madinaveitia-Ochoa A 100
 Madrigal-Sánchez Me 156
 Maestre-Muñiz M 156
 Magnano Laura 45, 61, 289, 299
 Magro Mazo Elena 185, 186
 Maia Catarina 64
 Mainar Gil Isabel 197
 Maiques J 291
 Maiques Jose María 51
 Maisel Christopher 44
 Maisnar Vladimir 71
 Maiztegui Azpitarte Ainhoa 198
 Malaney Prema 8
 Maldonado Rebeca 66, 174
 Maluquer Artigal Clara 215
 Maluquer Clara 354
 Manali Kamdar 7 97
 Manier Salomon 76, 78
 Mannikko Sofia 71
 Manresa Pablo 362
 Mantere Tuomo 130
 Manzanares Miguel 121
 Manzanares Pérez Marina 213
 Marcé Torra Silvia 125
 Marcellini S 1
 Marchante Cepillo Inmaculada 355
 Marco Bates Victor 244
 Marco Buades Josefa 185
 Marco Navazo I 336
 Marco-Rico A 1
 Marcos Antonio 36, 128
 Marcos Asensio Sara 141
 Marcos Javier 333
 Marcos Maeso M^a Ángeles 40
 Marcos Rodríguez José Antonio 344
 Marcos-Gragera Rafael 98
 Marí Jiménez Pilar 238
 María Belen Moreno Risco 155
 María del Rosario Rincón Ferrari 155
 María Dolores De La Maya Retamar 155
 María Pilar Anaya Aznar 155
- María Soledad Casado Calderon 155
 María Yolanda Cabanillas Nuñez 155
 Marín Caro Rocío 258
 Marín Domínguez Esther 183
 Marín Francisco 17
 Marín K 370
 Marín Karen 142
 Marín Sanchez Alberto 145, 301
 Marín Saucedo A 232, 361
 Marín-Blázquez Guirao Maria Dolores 311
 Marín-Mori Karen 298
 Marín-Quílez A 1
 Marlton P 310
 Maroto Hernando M 328
 Maroto-Martín Elena 79
 Marques Joana 346
 Marquet Palomares Juan 49, 54, 219
 Marquet Joan 299
 Marquet Juan 127
 Marquet Palomanes Juan 28, 46, 55, 95
 Marquet Palomanes Juan 293
 Marquez Malaver Francisco 275
 Márquez Malaver Francisco José 258
 Marrero Santos C 232, 361
 Marsal J 39
 Martí Ballesteros Eva 140
 Martí de Talavera Jaime 157
 Martí Saez Edelmira 170
 Martí Tutusaus JM 315, 363, 381
 Martí-Tutusaus Josep Maria 148
 Martin Thomas 72
 Martín Alejandro 47, 299
 Martín Batista S 211
 Martín Batista Silvia 55, 355
 Martín Beatriz 243
 Martín Calvo Carmen 33, 37, 221, 250, 279
 Martín Castillo Ivan 90, 177
 Martín Consuegra Sofia 194, 306, 345
 Martín de Bustamante González Iglesias 136
 Martín de Bustamante González-Iglesias JM 163, 383
 Martín Domínguez Francisco José 258
 Martín García-Sancho A 56
 Martín García-Sancho Alejandro 262
 Martín Guillermo 275
 Martín Herrero Sara 7
 Martín I 115
 Martín J 72
 Martín Jesús 1, 65
 Martín L 24
 Martín López AA 56
 Martín López Ana África 262
 Martín María Dolores 211
 Martín Martín Alejandro 341
 Martín Martín L 56
 Martín Martín M Almudena 131
 Martín Martitegui X 286, 237
 Martín Mateos María Luisa 200
 Martín Moro F 336
 Martín Moro Fernando 28, 46, 49, 54, 55, 95, 158, 219, 260, 293
 Martín Muñoz Alejandro 176
 Martín Paz 105
 Martín Quirós Alejandro 128
 Martín Ramos M Luisa 351
 Martín Rodrigo 322
 Martín Rodríguez Samuel 197
 Martín Rojas R 14
 Martín Sánchez Diego 258
 Martín Sánchez Guillermo 30, 31, 271
 Martín Sánchez J 38
 Martín Santos Taida 299
 Martín Téllez Sandra 208
 Martín-Antonio Beatriz 79

- Martín-Consuegra Ramos S 222, 354
 Martín-Consuegra S 181, 368
 Martín-Cortázar Carla 29, 92
 Martín-Escudero Victoria 292
 Martín-Fernandez L 8, 12
 Martín-Herreros Beatriz 103
 Martín-Izquierdo M 100, 171
 Martín-Mallo A 58, 59, 70
 Martín-Mallo Angel 260
 Martín-Martín Alejandro 294
 Martín-Moro Fernando 127
 Martín-Ramos María Luisa 65
 Martín-Rojas R 61
 Martín-Rojas RM 325
 Martín-Santos T 206
 Martín-Santos Taida 205, 293, 294
 Martín-Serra Jordi 247
 Martín-Serrano Martín P 327
 Martín-Subero Jose I 68
 Martín-Subero Jose Ignacio 9
 Martínez Barranco Pilar 190
 Martínez Sánchez P 87
 Martínez Ana Belén 299
 Martínez Barranco Pilar 135, 202
 Martínez C 169
 Martínez Carmen 27, 52
 Martínez Carreño María José 137
 Martínez Carreño María Josefa 268
 Martínez Castro Margarita 335
 Martínez Chamorro Carmen 140
 Martínez Chinchilla Carlos 160, 213, 306, 324
 Martínez Cibrián Nuria 263
 Martínez Cimbrián Nuria 35
 Martínez Clara 123
 Martínez Constantino 19
 Martínez Cristina 243
 Martínez de Morentin Xabier 119
 Martínez de Solá Montse 177
 Martínez Díez Yolanda 207
 Martínez Fernández Raquel 185
 Martínez Gandía Jaime 90
 Martínez Hernandez Maria D 133
 Martínez J 204, 224
 Martínez Joaquín 207
 Martínez Laperche C 88
 Martínez Lázaro Beatriz 255
 Martínez López J 87, 150, 209
 Martínez López Joaquín 8, 13, 48, 84, 161, 176, 199, 312, 323, 343, 351
 Martínez Lorca Alberto 46
 Martínez Losada Carmen 279
 Martínez Losada Maria Del Carmen 221
 Martínez Martínez Brisa 326
 Martínez Matienzo Inmaculada 180
 Martínez Montesino Lorena 17
 Martínez Montesinos Lorena 138
 Martínez Muñoz Carmen 40, 275
 Martínez Muñoz I 109
 Martínez Nieto Jorge 3, 20, 104, 190
 Martínez P 94
 Martínez Pérez I 165
 Martínez Pilar 86
 Martínez Rubio Álvaro 366
 Martínez Sánchez P 209
 Martínez Señaris D 88
 Martínez Tobar Lucía 36, 167, 279
 Martínez Vázquez Celia 185, 186, 307, 316, 374
 Martínez-Alfonzo I 370
 Martínez-Alfonzo Inés 7
 Martínez-Badas M Paz 52
 Martínez-Barranco Pilar 333
 Martínez-Chamorro Carmen 142
 Martínez-Cibrián Nuria 57
 Martínez-Cuadrón David 86, 92, 172, 217, 218
 Martínez-García M 23
 Martínez-Hernandez Maria D 69, 180
 Martínez-Laperche C 14, 23, 26, 114
 Martínez-Laperche Carolina 16, 229, 230
 Martínez-López J 72, 94, 133
 Martínez-López Joaquín 1, 63, 64, 65, 72, 73, 79, 85, 86, 121, 139, 142, 143, 162, 246, 253, 255
 Martínez-Martínez Rafael 1
 Martínez-Morgado Noemí 117
 Martínez-Novillo M 145
 Martínez-Roca Alexandra 61, 214, 261
 Martínez-Sánchez J 12, 24
 Martínez-Sánchez Julia 27
 Martínez-Sánchez María-Pilar 92, 218
 Martínez-Turrillas R 58, 59, 70
 Martínez-Valiente C 81, 170
 Martínez-Valiente Cristina 103, 118, 172, 174
 Martino Bofarull Rodrigo 25, 96, 276
 Martino Rodrigo 33
 Martos Rafael 102
 Martos Rangel Juana 351
 Marzo C 8
 Marzo Cristina 313
 Mas Esteve María 145, 365
 Mas Ochoa Carmen 157
 Masana Flores Elena 182, 378
 Mascaró Riera Martin 257, 301
 Mascaró-Pol M 291
 Massó P 370
 Masuda Esteban 104
 Mata María Isabel 123
 Mata Martínez Gadea 8
 Mata Raquel 102, 242
 Mata Serna Raquel 258
 Mata Vázquez MI 191
 Matamala Nerea 29, 93
 Mateo J 8
 Mateo Morales M 137, 342
 Mateo Morales Marta 378
 Mateos Elena 126, 127
 Mateos M^a Victoria 71
 Mateos Manteca M Victoria 10
 Mateos Manteca María Victoria 65, 141
 Mateos María Victoria 1, 64, 65, 144, 334
 Mateos MV 72, 133
 Mateos Pérez José Miguel 148
 Matilla A 204, 224
 Matilla García A 327
 Matutes Estella 299
 Mayani Karan 294
 Mayor Bastida Carlota 275, 367
 Mayor Carlota 139
 Mazumber Amitabha 144
 McCarthy H 310
 Medina Alejandro 47, 65, 66, 174
 Medina Elena 201
 Medina Guerrero Elena 247, 281
 Medina Marrero Laura 326
 Medina Montolvo Susana 307
 Medina Pérez Á 191
 Medina Salazar SF 137, 342
 Medina Salazar Sissy Fiorella 338, 378
 Medrano Domínguez Mayte 85
 Megías Vázquez Diego 8
 Megido M 100
 Meijón M 370
 Meijón Ortigueira Mar 7
 Melendez Mari Carmen 228
 Melero Carme 130
 Melero Valentín Paula 288
 Mellado Gazquez A 340
 Mellado Gázquez África 313
 Mellado Soriano Inmaculada 175
 Melnick Ari 68
 Melo Arias AF 137, 342
 Melo Arias Andrés Felipe 326, 378
 Mena Armando 236, 248
 Mena Durán Armando 178
 Mena MP 74
 Mena Santana Ana María 379, 384
 Mena Santano AM 273, 369
 Mena Santano Ana María 208
 Menárguez J 14
 Menárguez Palanca Javier 53
 Mendes Ana Sofia Mendes 226
 Mendez Alba 335
 Méndez JA 94
 Mendoza Martínez A 163, 383
 Mendoza Martínez Ana 136
 Menéndez Cuevas M 145
 Menéndez Cuevas Marina 326, 338, 378
 Menéndez De Paz Guy 238
 Menendez-Cuevas M 370
 Menéndez-Jandula Barbara 325
 Mercadal S 94, 295
 Mercadal Vilchez S 86
 Merchan Brayan 80
 Merchan B 215
 Merchán Brayan 99, 122
 Merchán Muñoz B 267, 380
 Merchán Muñoz Beatriz 265, 308, 314, 338, 340, 377, 382
 Merchan Ruiz Brayan 124, 252
 Merchan Ruiz Brayan Marcel 249
 Meriem Kara 33
 Merino A 320
 Merino Anna 203
 Merino González Anna 197
 Mesa Lorenzo María del Carmen 375
 Mesa Lorenzo MC 232, 361
 Mesa Morales Z 270
 Mesa Simón Beatriz 357
 Mesa Tudel A 315
 Mesa Tudel Alba 18
 Meseguer Martinez Elena 70, 185
 Meseguer Naturil Rut 90, 177
 Mestre-Durán Carmen 29, 92, 128
 Mezquita Lucía 258
 Mezquita Romero Lucía 157
 Miguel Ángel Moreno 283
 Miguel García Cristina 2
 Miguel Llorente Dunia 347
 Miguel Maria João 346
 Miguel-Ángel Sanz 217
 Miguel-García C 100
 Miklos Egedy 97
 Millacoy Austenrritt Dina Pamela 373
 Millán-Salvador JM 170
 Min Hui Wang 97
 Miñana Barrios Marta 119
 Miñana Antonia 116
 Mingot Castellano M Eva 104
 Mingot Castellano María Eva 105, 157
 Mingot Castellano ME 166
 Minguela Alfredo 69, 133, 180
 Minnema M 310
 Miramón F 389
 Miranda Carolina 211
 Miranda Castillo Carolina 7, 387
 Miranda Estíbaliz 89
 Miranda Margarida 346
 Miranda Pinzón Nayibe 273
 Miras Calvo Fátima 351
 Mirás Fátima 251
 Misiewicz-Krzeminska Irena 65
 Mitjavila F 8

- Mitroi C 235
 Mitxelena Ezeiza Josune 373
 Moatassim De La Torre Youssef 181
 Modesto Caballero MC 286
 Modrego Javier 63, 73
 Mojal S 12
 Molero Antonieta 99, 100, 102, 119, 240, 241, 247, 248
 Molero Labarta T 186
 Móles-Poveda Paula 275
 Molina Angel 203
 Molina Blanca 196
 Molina Borrás Angel 197
 Molina Hurtado José Ramón 221
 Molina P 24
 Molina Patricia 27
 Molina-Borrás A 320
 Mollejo Villanueva Manuela 48
 Mompel Olga 236, 248
 Monge-Escartín I 74
 Moñiz Ana 98
 Monsalvo Silvia 16
 Montalbán C 44
 Montalvo Minerva 294
 Montaña Perez Albert 27
 Montañés Gracia Maria Ángeles 194, 345
 Montañés Maria Angeles 168
 Monteagudo Emilio 282
 Montejano Ortega Laura 161, 162
 Montero Cuadrado Isabel 364
 Montero Cuadrado María Isabel 258
 Montero Martín L 386
 Montes A 227, 235
 Montes Gaisán Carmen 271
 Montes Gonzalo María Carmen 262
 Montes Moreno S 291
 Montesinos Fernández P 81, 86, 170
 Montesinos Fernández Pau 4, 118, 174
 Montesinos P 94
 Montesinos Pau 86, 92, 172, 217, 243
 Montilla Quero Concepción 183
 Montolio Baselga Elena 175
 Montolio Chiva Sara 27
 Montoro Gómez J 245
 Montoro Gómez Julia 244
 Montoro Julia 100, 119, 240, 241, 243
 Montoro María Julia 19, 99, 205, 247, 248
 Montoro-Lorite Mercedes 261
 Montoro-Lorite Mercedes 59, 60, 61
 Montoya Morcillo Maria Carmen 301
 Montoya Morcillo María del Carmen 145
 Monzón Muñoz Francisco José 373
 Mora A 370
 Mora Alba 225
 Mora Argumanez M 267, 380
 Mora Argumánz Marta 265, 308, 314, 338, 340, 377, 382
 Mora Casado A 137, 342
 Mora Casterá E 245
 Mora Casterá Elvira 172
 Mora E 3, 115, 169
 Mora Elvira 21, 102, 103, 243
 Mora Pujades Jorge 25
 Mora Rillo Marta 128
 Moraleda Jiménez JM 109, 111, 146, 147, 383
 Moraleda Jiménez José María 317
 Moraleda JM 72
 Moraleda José María 360
 Moraleja Alonso Lucía 10
 Morales Ana 142
 Morales Camacho M Rosario 364
 Morales Camacho Rosario 315
 Morales Curbelo Alejandro 36
 Morales Curbelo A 186, 350
 Morales Curbelo Alejandro 42, 256, 274, 296, 311, 360
 Morales Fernández María Luz 85
 Morales María Luz 73, 253
 Morales R 206
 Morales Ruiz Ylenia 297, 358, 365
 Morales Sanz Dolores 314, 377
 Morales Sanz María Dolores 265, 308, 347, 382
 Morales Sanz MD 267, 380
 Moratalla Lopez L 270
 Moratalla Lucía 98
 Moreau Philippe 76, 77
 Morell García Daniel 340
 Morello González Daniela 170
 Moreno Carbonell Marta 306
 Moreno Atanasio Carol 25, 276
 Moreno Belmonte MJ 146, 383
 Moreno Beltrán ME 191
 Moreno Carbonell M 181, 222, 354, 368
 Moreno Carbonell Marta 194, 345
 Moreno Chulilla José Antonio 255
 Moreno DF 74
 Moreno Gamiz M 237
 Moreno Gemma 113
 Moreno Jalón Diana 225
 Moreno Jiménez Gemma 28, 46, 112, 158, 219, 260, 285
 Moreno Jimenez Gemma Maria 95, 126
 Moreno Laura 84, 253
 Moreno M 295
 Moreno Miriam 295
 Moreno Ramírez Sara 48, 147, 154
 Moreno Risco Belen 379
 Moreno Risco M^a Belen 376
 Moreno Risco María Belén 304
 Moreno Risco MB 384
 Moreno T 232, 361
 Moreno Vega Melania 21, 254
 Moreno Velázquez Miriam 302, 303
 Moreno Víctor 98
 Moreno-Castaño AB 24
 Moreno-Castaño Ana Belen 27
 Moreno-Jiménez G 164
 Morente Constantín Estefanía 118, 181, 182, 334, 357
 Moret Puig Carla 210
 Morgades de la Fe M 86, 328
 Morgades M 215
 Morgades Mireia 277
 Moro Garcia Marco Antonio 179, 352, 353
 Moro M 227
 Moro Marco 130
 Moro-García M 300
 Morote M 169
 Morote Mireya 243
 Morote-Faubel M 81, 170
 Morote-Faubel Mireya 103, 118, 172, 174
 Mosquera Orgueira Adrián 288
 Motta M 309, 310
 Moya Carlota 225
 Moyano Martínez Ana 198
 Mozas P 295
 Mozas Pablo 45, 289, 299
 Mozo del Castillo Y 106
 Mozo del Castillo Yasmina 39
 Mozo Y 39
 Mugertza Berastegi Garazi 203
 Múgica Muñagorri I 269
 Múgica Muñagorri Idoia 356, 373
 Muiña Juárez Begoña 286
 Muiña Juárez Begoña Soledad 149, 151, 239
 Mulligan S 309, 310
 Muncunill Josep 201
 Muñiz Diaz E 161
 Muñiz Eduardo 163
 Muñiz P 14, 23, 26
 Muñiz Paula 16
 Muñiz Sevilla P 114
 Muñoz García M^aCarmen 213
 Muñoz Aura 154
 Muñoz Ballester Julia 378
 Muñoz C 61
 Muñoz Cabello Beatriz 110
 Muñoz Carolina 102
 Muñoz Cristina 142
 Muñoz Gama Ana 48
 Muñoz Gama Ana Maria 154
 Muñoz Gema 282
 Muñoz López Francisco Daniel 183, 208, 379, 384
 Muñoz López María de las Nieves 312
 Muñoz Manuel 385
 Muñoz Marin Luz 177
 Muñoz Martínez Cristina 330
 Muñoz Novas Carolina 101
 Muñoz Pérez Manuel Isidro 208
 Muñoz-García Carmen 217
 Muñoz-Novas Carolina 142, 298
 Muñoz-Valbuena Mp 156
 Munshi Nikhil C 76, 77, 78
 Muntañola A 295
 Muntañola Prat A 315, 363
 Muntañola Prat Ana 381
 Muntion Olave Sandra 240
 Murcia Silvia 318
 Murciano Thais 117
 Murciano-Anton Maria Aranzazu 126, 127
 Muriel García Alfonso 46
 Murillo Ilda 123
 Murillo Laura 117
 Murillo San-Juan Laura 107
 Muro Manuel 133, 180
 Muruzabal Sitges María Jose 198, 200
 Nadal Patricia 27
 Nadeem Omar 144
 Nadeu Ferran 45, 289
 Nagel Inga 9
 Nahi H 38
 Najera Irazu María José 129, 190, 327, 389
 Navajas Laguna Clara 347
 Navarr- Almenzar Begoña 149
 Navarrete Bullon L 186, 350
 Navarrete Bullón Laura 36, 256
 Navarrete M 206
 Navarrete Mayda 247, 248
 Navarro Aguadero Miguel Angel 8, 84
 Navarro Almenza Begoña 317
 Navarro Almenzar B 109, 146, 383
 Navarro Almenzar Begoña 188, 286
 Navarro Ferrando José Tomás 18, 302
 Navarro Irene 228
 Navarro Jose Maria 334
 Navarro José Tomás 243, 284, 295, 299
 Navarro Noguera Samuel 107
 Navarro Ponz Alfons 82
 Navarro Vicente Irene 70
 Navarro Zapata Alfonso 366
 Navarro-Almenzar Begoña 151, 239
 Navarro-Ferrando JT 206
 Navarro-Zapata Alfonso 29, 92
 Navas Elorza Begoña 140
 Naya Daniel 102
 Nebot Muro L 211
 Nguyen-Khac F 227
 Nicolas Garcia Maria Concepcion 179, 352
 Nieto MM 1

- Nieves Alonso Escobar 155
 Nistal Gil Sara 140
 Nomdedéu Guinot Josep 82
 Nomdedeu Josep 80
 Noriega Concepción V 88
 Norin Stefan 71
 Notario C 232, 361
 Notario Mc Donnell Cristina 375
 Nova Cristina 282
 Novelli Canales Silvana 25, 276
 Novo Andrés 92, 218
 Novo García A 86
 Noya-Pereira MS 3
 Nuevo López I 267, 380
 Nuevo López Irene 265, 314, 338, 340, 377
 Nuevo López María Irene 308, 382
 Nufer Melanie 35, 57
 Numerof Robert 104
 Núñez Céspedes 291
 Núñez García Amanda 182, 357, 378
 Núñez Jurado D 191
 Núñez L 235
 Núñez Martín-buitrago Lucía 148
 Núñez-Torrón Stock Claudia 28, 95, 216, 219, 251, 285
- Oancea Ionescu Raluca 350
 Oarbeascoa G 23, 26, 61
 Oarbeascoa Gillen 16, 37, 43, 268
 Oarbeascoa-Royuela G 108
 Ochoa-Fernández B 39
 Ochoa-Fernández Bárbara 93
 Ocio E 133
 Ocio Enrique 64
 Ocio Enrique M 71
 Ocio Enrique María 31, 271, 331
 Ocio San Miguel E 291
 Ocio San Miguel Enrique María 30, 198, 200
 Oiartzabal I 94
 Oiartzabal Ormatégui I 286
 Ojanguren Bergaz JM 237
 Olalla Antolín Ignacio 361
 Olave Rubio MT 368
 Olaverri Danel 82
 Olaverri Mendizabal D 68
 Olga Mompel Porras 178
 Oliva A 232
 Oliva Hernández A 361
 Olivares-Durán María José 73, 139
 Oliveira Ana 304
 Oliveira Ramos Ana 55, 224
 Oliveira Teresa 346
 Olivencia Plaza V 348
 Olivencia Plaza Virginia 213, 278
 Oliver-Caldés A 74
 Oliver-Caldés Aina 60
 Olivier C 100
 Olivier Carmen 217
 Olmos P 23
 Oñate Guadalupe 80
 Oñate Hospital Guadalupe 25, 96
 Ondarra Laida 205
 Onecha de la Fuente Esther 176
 Opat S 309, 310
 Ordás Miguélez Marta 345
 Ordás Miguélez Marta Sofia 194, 306
 Ordás Miguélez MS 181, 222, 354, 368
 Ordoñez Fernández Beatriz 364
 Ordoñez García José Luis 2
 Ordoñez García M 386
 Ordoñez José Luis 131
 Ordoñez Vahi Sofia 202, 205
 Orero Castelló María Teresa 178
- Orero M^a Teresa 236
 Orero María Teresa 248
 Orfao A 56, 86
 Orfao Alberto 1
 Oriol A 72, 133, 309
 Oriol Albert 1, 64, 71, 76, 77, 78, 144
 Oriol Alberto 65
 Orna E 206
 Orna Elisa 205, 284
 Orna Montero E 245
 Orna Montero Elisa 18, 125
 Ortega Acosta MJ 191
 Ortega Herrera Rebeca 240
 Ortega M 227
 Ortega Madueño I 145
 Ortega Margarita 117, 240, 241, 243, 247
 Ortega Nadal Paula 284, 297, 358
 Ortega Sanchez Sandra 104
 Ortega-Hernández Adriana 63, 73
 Ortí G 3
 Orti Guillermo 33, 275, 321
 Orti Pascual Guillem 273
 Ortí Verdet María Consejo 70
 Ortin Font Xavier 249
 Ortín Xavier 243
 Ortiz A 206
 Ortiz Algarra A 218
 Ortiz Algarra Alfonso 41
 Ortiz Gavilan Pilar 90, 177
 Ortiz López Alicia 233, 255, 305
 Ortiz Pareja Macarena 208, 224, 225
 Ortiz-Maldonado Valentín 59, 60, 61, 260, 261, 263
 Ortiz-Martín Javier 209, 390
 Ortiz-Ruiz Alejandra 85
 Ortuño Cabrero A 187
 Ortuño FJ 206
 Ortuño Francisco J 67
 Ortuño Francisco José 22, 101, 299
 Ortuzar Ariana 101
 Osorio Prendes Santiago 225
 Osorio S 114
 Osorio Santiago 229, 230
 Otamendi Goicoechea Isabel 167
 Oteo José Antonio 389
 Owen RG 309, 310
 Oyarzabal Julen 89
- Paciello Maria Liz 63
 Paciello Coronel María Liz 161
 Paciello Mari Liz 79
 Paciello Maria Liz 105
 Padilla Barrio Isabel 351
 Padilla Conejo I 232, 235
 Padilla Conejo Irene 102
 Padilla Jose 116
 Pagán Ortiz Jorge 11
 Paiva B 72, 133
 Paiva Bruno 1, 64, 86, 260
 Pajares Herraiz Ángel Luis 154
 Palacio Carlos 247
 Palacio-García Carlos 117
 Palacios-Berraquero María Luisa 260
 Palacios-Berraquero ML 58, 70
 Palicio Martínez Carolina 132
 Palma Barqueros Verónica 14
 Palma Vallengano A 191
 Palma-Barqueros V 1
 Palomar Muriel MA 145
 Palomera Bernal Luis 233, 255, 305
 Palomera L 72, 133
 Palomera LR 3
 Palomino Danilo 200
- Palomino Danylo 334
 Palomino Mendoza Danylo 141, 262
 Palomino Mosquera Alicia 123
 Palomo M 24
 Palomo M 27
 Palomo Rumschisky Pablo 49, 54, 55, 127, 216
 Palomo T 370
 Panadero Moratalla Francisca 145, 301
 Paner Agne 144
 Panero Ruiz Miriam 185
 Paniagua Zudaire I 269
 Paolo Ghia 97
 Papaleo Natalia 177
 Pardina Echevarría Marta 341
 Pardo Carlos 292
 Pardo Gambarte Laura 371
 Pardo Julian 92
 Pardos-Gea J 8
 Paredes Ruiz Diana 255
 Pariente Cano Aída 183, 193, 195
 Parody Rocio 43
 Parody Rocío 33, 277
 Parra Gabilondo Rafael 224
 Parra Rafael 159, 163
 Parra Salinas Ingrid Magnolia 168, 275
 Parrilla Navamuel Laura 48, 147, 154
 Pascal Marionna 59, 60, 61, 261
 Pascual A 39
 Pascual Adriana 139
 Pascual C 370
 Pascual Cascón María Jesús 37, 43, 208
 Pascual Cascón MJ 273, 369
 Pascual Izquierdo Cristina 104, 105
 Pascual Miguel Bárbara 128
 Pascual-Izquierdo C 325
 Pastor Galán Irene 175
 Patel Payal 76, 78, 287
 Patriarca F 38
 Patricia Walker 97
 Paúl Vidaller P 368
 Paúl Vidaller Pedro José 191
 Paúl Vidaller PJ 390
 Paumard Rodríguez Elena 91, 221, 250, 279
 Payan Pernia Salvador 185, 194
 Payán-Pernia S 191
 Payán-Pernia Salvador 110
 Pedraza Alexandra 27, 123
 Pedreño María 244
 Pedro Olivé Carme 244
 Pedrosa Cláudia 226
 Peláez Pleguezuelos Irene 118
 Peleteiro Raíndo Andrés 288
 Pello Rosa 142
 Peña Cortijo A 137, 342
 Peña Cortijo Ascensión 326
 Peña Felipe 200, 334
 Peña Muñoz Felipe 141, 262
 Peñalver FJ 204, 224
 Peñalver Francisco Javier 139, 333
 Peñalver Párraga Francisco Javier 135, 190, 202
 Peñarrubia María Jesus 47
 Peñarrubia Ponce MJ 135, 266, 342, 359, 389
 Penedo Coello Agustín 238
 Peral Rodrigo Myriam 3
 Peralta Soraya 240, 241
 Perea Durán Granada 177
 Perella Arnal MI 390
 Perera Álvarez María 36
 Perera Álvarez María Del Mar 42, 274
 Perera M 253
 Perera-Álvarez MA 253
 Pérez de Soto I 191
 Pérez A 320
 Pérez Acosta Eva 256

- Pérez Albert 64
 Pérez Alonso Rocío 265
 Pérez Ana 107, 240, 241, 247, 321
 Perez Ariadna 263
 Pérez Bravo Marina 157
 Perez Calle Raul 135
 Pérez Carretero Claudia 2, 131
 Pérez Cases Anna 112, 183, 194
 Pérez Cristina 64
 Pérez De Oteyza Jaime 238
 Pérez Encinas Manuel 15, 21, 123
 Pérez Encinas Manuel Mateo 288
 Perez Fernandez Elia 135
 Pérez Fernández Inmaculada 224
 Pérez García Victor Manuel 6 366
 Pérez González Ana 33
 Pérez González Jose Andrés 134, 281
 Perez Gonzalez S 135, 342, 389
 Pérez Gutiérrez Eva María 134, 281
 Pérez Hurtado JM 39
 Pérez Lamas Lucía 21, 28, 158, 285
 Pérez Latorre Leire 53
 Pérez Layo María Ángeles 233
 Pérez López C 137, 342
 Pérez López E 56
 Pérez López Estefania 262
 Pérez López Olga 4, 344
 Perez M^aangeles 102, 242
 Pérez Maroto Florencio 282
 Pérez Martínez A 106, 218
 Pérez Martínez Antonio 36, 39, 128, 279, 366
 Perez Martinez Ariadna 41, 43, 267
 Perez Martinez C 135, 389
 Perez Martínez M 342, 359
 Pérez Martínez Manuel 8
 Perez Martínez S 359
 Pérez Montaña Albert 340
 Pérez Montes Rocío 361
 Pérez Ortega L 166
 Pérez Ortega Laura 157
 Pérez Ortiz Leonor 284
 Pérez Pedro 178, 236, 248
 Pérez Pérez E 165
 Perez Pinilla Belen 341
 Pérez Raúl 123
 Pérez Raya M 273, 369
 Pérez Raya María 208, 384
 Perez Rodríguez Guillermo 48, 154
 Pérez Saenz M Ángeles 102
 Pérez Sala María 362
 Pérez Salazar Marta 356
 Perez Segura Gloria 13, 101
 Pérez Segura Gloria María 199, 312, 351
 Pérez Seoane Carlos 33
 Pérez Simón José Antonio 4
 Pérez Simón JA 166
 Pérez Simón José Antonio 35, 85, 157, 258, 364
 Pérez Vanesa 282
 Pérez Vázquez Germán 361
 Pérez-Ceballos E 49, 51
 Pérez-Ceballos Elena 299
 Pérez-Corral AM 108
 Pérez-Corral Ana 16
 Pérez-Encinas M 3
 Pérez-Encinas Manuel 92, 217, 218
 Pérez-Fernández Elia 333
 Perez-Galán Patricia 299
 Pérez-Lamas L 164
 Pérez-López R 3
 Pérez-Martínez A 39
 Pérez-Martínez Antonio 29, 92, 93
 Perez-Olmeda Mayte 126, 127
 Pérez-Pinilla Belén 294
 Pérez-Rus G 325
 Pérez-Simón JA 38, 191
 Pérez-Simón José-Antonio 57, 92, 110, 218
 Perez-Valencia AI 74
 Peri Valeria Luciana 358
 Periago Adela 133
 Periago A 180
 Periago Adela 69
 Periago Peralta Adela 149, 151, 286
 Periago Peralta Adela Maria 239
 Perlado Sara 102, 242
 Pernas Alicia 29, 92
 Petrocca Fabio 76
 Pico Rico Lorena 311
 Piedra Sanchez Jordi 177
 Piernas Pontanilla Sonia 177
 Pilar Herrera Pérez 387
 Pimentel Villar MA 337, 391
 Piñana Sánchez Jose Luis 41, 267
 Pineda Alberto 243, 284
 Pineda Morón A 328
 Pineda-Lucena Antonio 89
 Pino M 24
 Pino Marc 27
 Pinochet Almonacid Sebastian Esteban 313
 Pinzón S 291
 Piris Miguel A 290
 Piris Miguel Angel 242, 360
 Piris Villaspesa Miguel 46, 101, 216, 219
 Planell Picola Nuria 119
 Planes Francisco 82
 Planes Francisco J 68
 Planes Pedreño FJ 68
 Plaza López EM 165
 Plaza M 39
 Plaza Vázquez P 145
 Polo Rodríguez Isabel 307
 Polo Zarzuela M 137, 342
 Polo Zarzuela Marta 378
 Pomares Helena 243
 Pomares Marín H 245
 Pomares Marín Helena 215
 Ponce Navarro A 340
 Ponce Navarro Alejandro 313
 Ponga Palacio Cristina 203
 Pons Veronica 159, 163
 Portal López I 328
 Portero Itxaso 142
 Portilla Raquel 331
 Post Sean M 8
 Powell Jr Daniel J 79
 Poza Santaella M 209
 Poza Maria 72
 Poza Santaella M 87, 150, 187
 Poza Santaella María 143, 161, 162, 199, 246, 312, 323, 343
 Pozas Mañas MA 266, 319
 Pozas Mañas Miguel Angel 372, 388
 Pozas María 251
 Pradillo Fernández Virginia 140
 Pratcorona Marta 80, 82
 Prats C 206
 Prats Martín Concepción 4, 315, 364
 Preciado González Cristina 351
 Presa María 292
 Prieto del Prado Miguel Ángel 349
 Prieto Elena 142
 Prieto García L 56
 Prieto Laura 262
 Prieto Martínez Pablo 148
 Prieto Sánchez MT 111
 Prior Carmona Ana Victoria 110
 Prisma Montserrat Hernández Pérez 387
 Priti Patel 97
 Privette Lisa M 290
 Prosper Cardoso F 68
 Prosper Cardoso Felipe 119, 244
 Prosper F 70
 Prósper F 58, 59
 Prósper Felipe 42, 68, 82, 86, 89, 99, 100, 119, 240, 241, 260
 Provenio Andrea 201, 247
 Puchol Ana 139
 Puchol Crespo Ana 275, 367
 Puente López P 383
 Puente Pomposo M 237
 Puerta Fonollá P 150
 Puerta JM 3
 Puertas Borja 262, 334
 Puertas Martínez Borja 141, 263
 Puig Morón Noemi 141
 Puig N 72, 133
 Puig Noemi 1
 Puig Noemí 66, 334
 Puiggros A 227
 Puiggros Anna 22, 130
 Pujante Fernández Sandra 2
 Pujet Juan Guiomar 281
 Pujol Escobar Núria 351
 Puyuelo Benito Alba 148
 Queipo de Llano María Paz 80
 Queiruga Parada Javier 128
 Queizan Jose Antonio 47, 131
 Quero González Palmira 154
 Quijada Álamo Miguel 2, 131
 Quiñones Rocés T 245
 Quiñones Rocés Teresa 210
 Quintela D 215, 295
 Quintela David 277, 295
 Quintela Vélchez D 245
 Quintela Vélchez David 18, 303
 Quiros Caso Covadonga 4, 179
 Quirós V 204
 Quiroz Cervantes K 386
 Quispe Cuba Edson Ivan 373
 Quwaider Dalia 65
 Rafael Ramos Fernandez de Soria 155
 Raje Noopur 76, 78
 Raje Noopur S 77
 Rambaldi Alessandro 76, 77
 Ramil López Guillermo 96
 Ramírez L 8, 12
 Ramírez María José 21
 Ramírez Orellana Manuel 366
 Ramírez Payer Angel 224
 Ramirez Sánchez M^a José 272
 Ramirez Serrano José Luis 125
 Ramírez-Labrada Ariel 92
 Ramos Cillán S 222
 Ramos de Ascanio Victoria 298
 Ramos F 100
 Ramos Fdez de Soria Rafael 376
 Ramos Fernandez de Soria R 384
 Ramos Fernández de Soria Rafael 304, 379
 Ramos Fernando 19, 92, 174, 218
 Ramos M Ángeles 131
 Ramos Ortega F 232, 235
 Ramos Ortega Fernando 244
 Ramos R 44
 Ramos-Ascanio Victoria 142
 Ramos-Campoy S 227
 Ramos-Campoy Silvia 130
 Ranera Novellón Laura 111, 112, 194
 Rapado Inmaculada 246, 251, 253

- Rapado Martínez I 87, 209
 Rapado Martínez Inmaculada 176
 Raposo Puglia Jose Angel 355
 Raptis Anastasios 144
 Raya Corbacho Minerva 18
 Raya JM 206
 Raya Jose Maria 123, 205 293, 294
 Raynero Mellado Roberto 192
 Rebelo Luís 346
 Recasens Flores Maria Del Valle 168
 Recasens Flores V 245, 354
 Recasens Flores Valle 194, 345
 Recio Isabel 92, 217, 218
 Redondo Izal AM 269
 Redondo Izal Ana Margarita 356
 Redondo M 59, 70
 Redondo Margarita 260
 Redondo Vaquero Noelia 351
 Redondo Velao Sara 25, 276
 Redondo-Sánchez Daniel 73, 139
 Reece Donna 76
 Reece Donna E 77
 Regadera Gonzales Ana Isabel 157
 Regueiro A 39
 Regueiro Garcia Alexandra 39
 Reguera JL 38
 Reguera Ortega Juan Luis 35, 57, 263
 Reguilón Gallego Laura 19, 299
 Reina Purificación 254
 Reinoso Segura M 38
 Reinoso Segura Marta 4
 Relinque Vilalta Jesus 27
 Rello Varas Luis 194
 Remacha Sevilla Angel F 111, 112, 183, 193, 194, 195, 326
 Remigia María J 180
 Remigia Pellicer María José 175
 Renedo Gancedo M 336
 Resano Abárzuza Miguel Ángel 373
 Restrepo Correa Juan 355
 Restrepo J 211
 Reverter JC 320
 Revilla N 1
 Revuelta Herrero José Luis 137
 Rey Bea 334
 Rey Beatriz 200
 Rey Bua Beatriz 102
 Rey-Búa B 171
 Reyes Cristian David 293
 Reyes Paula 294
 Reyes Rodriguez Violeta 135
 Reyes-Palomares Armando 85
 Ribas García María Paz 70, 185
 Ribera J 94
 Ribera JM 215
 Ribera Josep Maria 277, 284, 295, 304
 Ribera Santasusana JM 86, 245, 328
 Ribera Santasusana José María 55
 Ribera Santasusana Josep Maria 18, 125, 302, 303
 Ribera Santasusana, JM 94
 Ribrag Vincent 71
 Ricard Andrés María Pilar 190, 202
 Ricard Andres Pilar 135
 Ricard María Pilar 205
 Ricard MP 206
 Ricard Pilar 101, 333
 Richardson Paul G 144
 Rifon J 58, 59, 70
 Rifón José 260, 275
 Rifón José J 42
 Rifón José Juan 82, 260
 Rifón Roca José 37
 Rigolin Gian Matteo 131
 Rincón Ferrari M^a Rosario 376
 Rincón Ferrari MR 384
 Rincón Ferrari Rosario 304
 Río Paula 79
 Ríos R 72, 133
 Rios Rafael 1, 65, 72
 Ríos Rull P 232, 361
 Ríos-Tamayo Rafael 73, 139
 Rioseras B 300
 Riquelme Rosa 116
 Risco Gálvez Irene 157
 Rivas Estabén Irene 233, 255, 305
 Rivas Juan Pedro 318
 Rivas Luque Marta 181
 Rivas-Delegado Alfredo 45, 289, 299
 Rivera Caravaca José Miguel 17
 Rivera Garcia Pilar 185
 Rivera J 1
 Rivera José 19
 Rivera Pozo José 14
 Rivera Sergio 107
 Rivera-Caravaca JM 51, 75
 Rivero Eugenia 313
 Rivero Andrea 45, 289, 299
 Rives Susana 59, 60, 261
 Robaina Sánchez E 253
 Robaina Sanchez EL 350
 Robles de Castro D 286
 Robles Marinas Verónica 364
 Roca Espiau Mercedes 313
 Roch Nerea 322
 Rochas López Sara 20
 Rodellar José 203
 Ródenas I 206
 Ródenas Isabel 205
 Rodríguez Lefler C 354
 Rodrigo Álvarez Esther 238
 Rodríguez Barquero Pedro Antonio 374
 Rodríguez Luaces Marta 55
 Rodríguez Alén Agustín 147, 154, 192
 Rodríguez Arbolí Eduardo 4
 Rodríguez Barbosa José Ignacio 35
 Rodríguez Barquero Pedro Antonio 185, 307, 316
 Rodríguez Delgado Jose 311
 Rodríguez Fernández Alicia 160, 213, 224, 306, 324, 344
 Rodríguez García JA 232, 235
 Rodríguez Gil Alfonso 35
 Rodríguez Gil Ma 270
 Rodríguez Gutierrez Juan Francisco 202, 205
 Rodríguez Hidalgo Andrea 154
 Rodríguez Iglesias Irene 131
 Rodríguez Jiménez AI 191
 Rodríguez Jiménez Ana Isabel 183
 Rodríguez Juan Nicolás 131
 Rodríguez Lefler C 181, 222, 368
 Rodríguez Lefler Carmen 194, 306, 345
 Rodríguez M 370
 Rodríguez Marta 290
 Rodríguez Martín Eulalia 46
 Rodríguez Medina Carlos 36, 284, 360
 Rodríguez Nancy 258
 Rodríguez Nevado I 384
 Rodríguez Nuñez Rosa María 335, 374
 Rodríguez R 370
 Rodríguez Salmerón Esther 351
 Rodríguez Sánchez Alberto 2, 131
 Rodríguez Sara del Mar 64
 Rodríguez Sevilla Juan Jose 124, 252
 Rodríguez Solanilla Belén 345
 Rodríguez Torres Nancy 35, 57
 Rodríguez Vicente Ana E 2, 131
 Rodríguez Vicente Ana Eugenia 131
 Rodriguez Vigil Carmen 107
 Rodríguez Villa Antonia 221
 Rodríguez-Macías Gabriela 92
 Rodríguez-Alén A 1
 Rodríguez-Barranco Miguel 73, 139
 Rodríguez-Caravaca Gil 333
 Rodríguez-Diaz S 58, 59, 70
 Rodríguez-Díaz Saray 260
 Rodríguez-García Alba 63, 73, 85
 Rodríguez-García María 197
 Rodríguez-Gil Alfonso 57
 Rodríguez-Gutiérrez Juan-Ignacio 92, 218
 Rodríguez-Izquierdo Antonia 52
 Rodríguez-Lobato Gerardo 60
 Rodríguez-Lobato LG 24, 74
 Rodríguez-Lobato Luis Gerardo 214, 261
 Rodríguez-López S 291
 Rodríguez-Luaces Marta 304
 Rodríguez-Macías G 114
 Rodríguez-Macías Gabriela 218
 Rodríguez-Madoz JR 58, 59, 70
 Rodríguez-Madoz Juan Roberto 260
 Rodríguez-Márquez P 58, 59, 70
 Rodríguez-Márquez Paula 260
 Rodríguez-Medina Carlos 92, 217, 218
 Rodríguez-Mora Sara 126, 127
 Rodríguez-Otero P 58, 59, 70
 Rodríguez-Otero Paula 64, 76, 78, 144, 260, 287
 Rodríguez-Pinilla Socorro Maria 242
 Rodríguez-Rivera María 130
 Rodríguez-Ruiz Teresa 73, 139
 Rodríguez-Salazar María José 293, 294
 Rodríguez-Santiago Benjamín 111
 Rodríguez-Sevilla JJ 44, 291
 Rodríguez-Sevilla Juan José 51, 98
 Rodríguez-Veiga R 94
 Rodríguez-Veiga Rebeca 92, 172, 218
 Rogríguez González M 220
 Roig Mónica 178, 236, 248
 Rojas Contreras Rafael 33, 221
 Rojas Ricardo Elizabetha A 65
 Roldán Elisa 33, 43, 247, 321, 329
 Roldán Galiacho V 237, 286
 Roldan Galiacho Veronica 180, 344
 Roldán Galván Elisa 273
 Roldán Santiago Ernesto 46
 Roldán V 51, 75
 Roldán Vanessa 17
 Roldán Verónica 205
 Roldán-Benítez Trinidad 139
 Roldán-Galiacho V 206
 Roldan-Perez Alicia 217
 Rollón Simón Noelia 147, 154
 Romaguera Eva 27
 Roman Barbero Alejandro 154
 Roman Bravo David 124, 252
 Román D 291
 Román Losada Francisco Xoxé 153
 Roman Luz Gema 200, 334
 Román Molano Luz Gema 141, 262
 Romero Aguilar A 270
 Romero Ana Belén 36
 Romero Antonio 98
 Romero Barbero Alejandro 48
 Romero Juan Pablo 82, 119
 Romero Khoury Cristina 297, 365
 Romero Macias Juan Ramon 145, 301
 Romero Orcajada Maria Jose 286
 Romero Orcajada Maria José 149, 151, 239, 286
 Romero Quezada L 390
 Romero Samuel 52, 228
 Romón José Íñigo 331
 Roncero Vidal Josep Maria 303

- Ropero Gradilla Paloma 3, 20, 190
 Ros Raquel 318
 Ros Teresa 340
 Rosa Durán María 366
 Rosa Rosa Juanma 176
 Rosa-Rosa Juan Manuel 65
 Rosado B 370
 Rosado Belen 211, 242
 Rosado Sierra Belen 387
 Rosell A 3
 Rosiñol Dachs Laura 40, 65
 Rosiñol L 72, 74, 133
 Rosiñol Laura 1, 64, 65
 Rossell Ana 21
 Rouco Raquel 121
 Rovira Jordina 304
 Rovira M4 24
 Rovira Montserrat 27, 261
 Rovira Solé J 211
 Rovira Solé Jordina 55, 303, 355
 Rovira Tarrats Montserrat 40
 Rowe Everton 76, 77, 78
 Rozman Jurado María 123
 Rozman M 320
 Rubio Antonio 360
 Rubio Araceli 131, 174
 Rubio Dolores 159
 Rubio Lopes-García Lucía 28, 95, 219
 Rubio M 8
 Rubio Martínez Araceli 233
 Rubio Sanchez Vicente 355
 Rueda Camino José Antonio 7
 Rufián Laura 253
 Rufián Vázquez Laura 176
 Ruiz Anaís 313
 Ruiz Antonio 347
 Ruiz Blasco Belen 180
 Ruiz Calderón Antonio 347
 Ruiz de Gopegui Rosa María 281
 Ruiz de Lobera Martínez Noemí 327, 389
 Ruiz Gema 360
 Ruiz Gutiérrez Mónica 361
 Ruiz Heredia Yanira 176
 Ruiz JC 115
 Ruiz Maciá José Antonio 317
 Ruiz Marcos Francisco Miguel 145
 Ruiz Mercado M 191
 Ruiz Minguez MA 328
 Ruiz Nuño María Concepción 208
 Ruiz Vegas Anaís 273
 Ruiz-Camps Isabel 321
 Ruiz-Heredia Yanira 65, 72
 Ruiz-Pace Fiorella 248
 Ruz-Caracuel Beatriz 93
- Saavedra Gerosa Silvana 25
 Saavedra Gerosa Silvana Daniela 276
 Sabell S 61
 Sáez Adolfo 127
 Saez Borja 42, 82
 Sáez de Cámara Alvarez Andrea 203
 Sáez Marín Adolfo Jesús 219, 251
 Sáez Marín Adolfo Jesús 195
 Saez Ochoa Borja 119
 Sáez Pomares T 218
 Sáez Pomares Tomás 267
 Sainz Juan 98
 Saiz-Rodríguez Miriam 217
 Salamanca Cuenca Araceli 205, 212, 213, 272, 278
 Salamero García Olga 82, 273
 Salamero Olga 33, 80, 240, 241, 321
 Salar A 44, 291
- Salar Antonio 51, 99, 122, 299
 Salas Gay Queralt 40
 Salas Hernández Francisco 91, 250, 279
 Salaverria Itziar 9
 Saldaña Moreno Raquel 272, 278
 Saldaña R 94
 Salgado R 115
 Salgado Rocio 102, 207
 Salgado Rocío Nieves 242
 Salido Fierrez E 109
 Salido Fierrez Eduardo 188
 Salido Fierrez EJ 111
 Salido Marta 99, 130
 Salinas J Antonio 107
 Salvador Osuna C 181
 Salvatierra Calderón Gabriela 7
 Salvatierra Calderon Maria Gabriela 387
 Salvatierra Gabriela 211
 Sampol A 215
 Sampol Antonia 27, 37, 43, 80, 82, 201, 261
 Sampol Mayol Antonia 247, 281, 340
 San Andrés Corral Cristina 316
 San Gerardo Pardo Antonia Inmaculada 311
 San José Alonso P 328
 San José Silvia 98
 San José-Enériz E 68
 San José-Enériz Edurne 89
 San Julián Mikel 99, 100, 119
 San Martin Patxi 82, 100
 San Martin-Uriz P 58, 59, 70
 San Martin-Uriz Patxi 99, 119, 260
 San Miguel Izquierdo Jesús F 65
 San Miguel Jesús F 64, 65, 68, 260
 San Miguel JF 72, 133
 San-Miguel Jesús 64, 76, 77
 San-Miguel Jesus F 1
 Sánchez A 232
 Sánchez Angela 163
 Sánchez Antón María Piva 373
 Sánchez Bazán I 369
 Sánchez Bazán Irene 33, 208
 Sánchez Blanco José Javier 299
 Sánchez Calero-Guillarte J 386
 Sánchez Cristina 211
 Sánchez de Toledo Josep 117
 Sánchez Escamilla Miriam 30
 Sanchez Fernández M^a Soledad 104
 Sánchez Fresneda María Norberta 137
 Sánchez García Jana 112, 183, 194
 Sánchez García Joaquín 33, 91, 221, 250, 290
 Sánchez Hernández Alberto 141
 Sánchez Iglesias JM 269
 Sánchez Iglesias Jose Manuel 356, 373
 Sánchez Inmaculada 66
 Sanchez Jaen Maria 145, 301
 Sanchez Javier 242
 Sánchez Llorca Paula 157
 Sánchez M Ángeles 163
 Sánchez Martínez Luis 3
 Sanchez Matías Sara 335
 Sanchez Milagros 242
 Sánchez Moreno Guacimara 134, 281
 Sánchez Munárriz Jon 199
 Sánchez Muñoz R 340
 Sánchez P 75
 Sánchez Pérez Ricardo 176
 Sánchez Pilar 67
 Sánchez Pina JM 150, 209
 Sanchez Pina José 323
 Sánchez Pina José María 176, 255
 Sanchez Prieto Irene 185, 186
 Sánchez Quintana A 361
 Sánchez Raga José María 340
 Sánchez Ramírez José Manuel 140
- Sanchez Ricardo 72
 Sánchez Ricardo 85, 253
 Sánchez Romero Irene 347
 Sánchez Salinas Andrés 317
 Sánchez Sosa Santiago 256
 Sánchez Tornero Adrián 113, 260, 293
 Sánchez Vadillo I 383
 Sánchez Villalobos M 109, 146, 147, 383
 Sánchez Villalobos María 188, 317
 Sánchez Villares Inmaculada 174
 Sánchez Zapardie Elena 128
 Sánchez-Blanco JJ 49, 51
 Sánchez-Escamilla Miriam 31, 271
 Sánchez-Godoy P 204, 224
 Sánchez-Godoy Pedro 139
 Sánchez-González B 44, 291
 Sanchez-González Blanca 51
 Sánchez-Guijo Fermín 21, 240, 262
 Sánchez-Maldonado José Manuel 198
 Sánchez-Pérez María José 73, 139
 Sánchez-Pina José M 73, 72, 73
 Sánchez-Pina José María 253
 Sánchez-Real J, Hernández -Sánchez A 100
 Sánchez-Ruiz Carla 33, 240, 241, 273
 Sánchez-Sánchez MJ 217
 Sánchez-Sánchez Rocío 73, 139
 Sánchez-Sosa Santiago 254
 Sanchez-Tornero De La Cruz Adrian 95, 112, 126
 Sancho Cia José 55
 Sancho Cia Juan Manuel 302, 303
 Sancho González Ignacio 119
 Sancho JM 295
 Sancho Juan Manuel 295, 304
 Sancho Val Luis Ignacio 233
 Sanford Jill 76
 Sangil Betriu A 315
 Sanjuan Alejandra 243
 SanJuan-Pla A 81, 170
 SanJuan-Pla Alejandra 103, 118, 172, 174
 SanMartin Uriz Patxi 119
 Santacatalina Roig Enric 267
 Santaliestra Tomas M 363, 381
 Santana Santana G 253
 Santana Santana Guillermo 256
 Santiago Alonso R 315
 Santiago Balsera Marta 172
 Santiago Balsera M 169
 Santiago Balsera Marta 101, 103, 174
 Santiago M 115
 Santiago Marta 228, 243
 Santiago-Balsera M 81, 170
 Santiago-Balsera Marta 118
 Santoja Raquel 313
 Santos Montero Ana Belen 340
 Santos Carbajal Nazly 210
 Santos Domínguez AB 380
 Santos Mínguez Sandra 2
 Santos Montero Ana Belén 265, 267, 308, 314, 338, 377, 382
 Santos Rodriguez Marisabell 149, 151, 239, 286
 Santos-Mínguez S 100
 Sanz Cristina 123
 Sanz G 169
 Sanz Guillermo 19, 102, 118, 172, 228, 243
 Sanz Jaime 37
 Sanz Miguel-Ángel 92, 172, 218, 243
 Sanz Rekalde L 220
 Sanz Ruperez Alejandro 238
 Sanz Santillana G 81
 Sanz Santillana Guillermo 103, 244
 Sanz-Lobo I 156
 Sanz-Villanueva L 14, 23, 26
 Sarasquete M Eugenia 174

- Sarasquete Maria Eugenia 47, 66
 Sargas C 115, 169
 Sargas Claudia 243
 Sargas Simarro C 81
 Sargas Simarro Claudia 118, 172, 174
 Sargas-Simarro C 170
 Sarrá Escarré J 211
 Sarra Escarré Josep 303
 Sarra Josep 355
 Sastre Ana 282
 Saumell Silvia 117, 205, 240, 241, 247, 248
 Sayas Lloris Maria Jose 185
 Sayas María-José 217
 Schoumans Jacqueline 130
 Schoumans J 227
 Schuler Esther 125
 Schwartz Juana 37
 Seabra Patrícia 226
 Sebastián Elena 196, 282, 283
 Sebrango A 204, 224
 Segado Torres Alejandra 138, 140
 Segura Diaz A 350
 Segura Díaz Adrián 15, 254, 256
 Segurana A 320
 Sempere Amparo 228
 Sempere Talens Amparo 4
 Sendín Martín Vanesa 7
 Senent L 169
 Senent Leonor 101, 103, 118, 205, 228
 Senín Alicia 148
 Senín Magán Alicia 302
 Senin María Alicia 295
 Seri Cristina 101
 Seri-Merino Cristina 217
 Serma Muñoz María José 188
 Serra Ferrer Marta 111, 112, 183, 193, 194, 195, 326
 Serrano Alcalá Alicia 170
 Serrano Alfons 172
 Serrano Chacón María Dolores 157
 Serrano Claudia 360
 Serrano D 166
 Serrano G 58
 Serrano Gómez Laura 364
 Serrano Gonzalo Irene 325
 Serrano Guillermo 100, 119
 Serrano Jara C 109, 146, 147, 383
 Serrano Jara Claudia 317
 Serrano Josefina 86, 92, 218, 290
 Serrano Juana 102, 242
 Serrano Laura Milena 335
 Serrano López Josefina 33, 91, 221, 250
 Serrano López Juana 7, 80, 290
 Serrano Mariana 159
 Serrano Martinez Ana 145, 301
 Serrano Picazo Luis 145, 365
 Serrano Sandra 63
 Serroukh Ahlam 139
 Servera Negre G 383
 Setoain Xavier 59
 Sevilla Julián 196, 282, 283
 Sevivas T 1
 Shah Nina 72, 76, 77, 78, 287
 Siebert Reiner 9
 Siegel David 76, 77, 78
 Sienes Bailo P 354
 Sienes Bailo Paula 194
 Sierra Gil Jordi 276
 Sierra Gil Jorge 25, 96
 Sierra J 215
 Sierra Jorge 33, 80, 82, 322
 Sierra Magdalena 200
 Sierra-Aisa C 1
 Silva Hernández M 106
 Silvestre Cristobal A 266
 Silvestre Cristóbal LA 319
 Silvestre Ramona 148
 Simoes Catia 86
 Simón Muñoz Ana M 2
 Sirvent Maialen 64
 Sisinni L 39
 Sisinni Luisa 29, 36, 39, 279
 Sissini L 106
 Sitges Arriaga Marta 210
 Smucler Simonovitch Alicia 225
 Sobas Marta 15
 Sobrino Martínez J 328
 Sola Lapeña Carlos 389
 Sola Aparicio Elena 7, 387
 Sola Elena 211
 Sola M 49
 Sola Soto M 165
 Sola Torres Maria José 351
 Solán Blanco L 222
 Solán Blanco Laura 371
 Solan Laura 207
 Solanich X 8
 Solano Carlos 43, 128
 Solano Ramos Fernando 64
 Solano T 24
 Solano Vercet C 218
 Solano Vercet Carlos 41, 90, 175, 267
 Solé Francesc 9, 19, 99, 100
 Solé Rodríguez María 104
 Soler García MH 165
 Soler-Espejo E 49, 51, 75
 Soler-Espejo Eva 67
 Solsona Maria 282
 Solsona Moix Eulàlia 351
 Solves Alcaina Pilar 70
 Somolinos De Marcos N 336
 Soria Bernat 128
 Soria JM 12
 Soria Saldise Elena 364
 Soriano Teresa 159
 Sorigue M 295
 Sorigué Marc 295
 Sorigué Tomás Marc 18, 302
 Soto Carlos 101, 102, 207, 242
 Soto- Ramirez Maria F 69
 Soto-Ramirez Maria D 180
 Soto-Ramirez Maria F 133
 Souto JC 12
 Souto Ramos Ana Isabel 153
 Steegman JL 3
 Steegmann Olmedillas Juan Luis 21
 Steven Coutre 97
 Stewart JP 47
 Stoica Cornelia 254
 Straub Jan 71
 Strefford Jonathan 9
 Strigkos George 42
 Stuckey R 253
 Stuckey Ruth 15, 254, 256
 Suañez Aranzazu 1 27
 Suárez Cabrera Alexia 296, 311
 Suarez Julia 229
 Suárez Lledó Maria 40
 Suárez Marcos Nora 378
 Suarez-Cabrera A 253
 Suárez-González J 14, 23, 114
 Suarez-Lledo Maria 27
 Suberviola Borja 331
 Subirá D 380
 Subirá Dolores 314, 377
 Subirá Pérez Dolores 265, 340
 Subirá Pérez María Dolores 308, 382
 Such E 115, 169
 Such Esperanza 101, 118, 172, 228, 243
 Such Taboada E 81, 170
 Such Taboada Esperanza 103, 174
 Suñe Guillermo 79
 Sureda A 72
 Sureda Anna 64, 65, 277, 292, 304, 318, 354
 Sureda Balari Anna 55, 215, 303
 Tabares Elizabeth 159, 163
 Taboada Alameda Francisco 132
 Talam Forcadell C1 211
 Talam Carne 355
 Talam Carmen 148
 Talam Forcadell Carne 249
 Talegón M 235
 Talha Munir 97
 Tallón Inma 105
 Tallón Ruiz Inma 160
 Tam CS 309, 310
 Tamariz-Amador L Esteban 64
 Tamayo Alonso P 56
 Tamayo Pilar 47, 262
 Tamayo Rodríguez Ibai 155
 Tamayo Velasco A 135, 342, 359, 389
 Tani M 310
 Tapia Gustavo 295
 Tapia Martín Manue 284
 Tapia Martín Manuel 297
 Tapia Melendo Gustavo 302, 303
 Tapia Torres M 253
 Tapia Torres María 254
 Tarifa Manel 159
 Tassies D 320
 Tatón-Vega Barbara 241
 Tazón Bárbara 247
 Tazón Vega Barbara 15
 Tazón Vega B 187
 Tazón-Vega Barbara 117, 240
 Tedeschi A 309, 310
 Tegner Jesper 119
 Teixidó Montserrat 313
 Tejada Chavez Christian 157
 Tejerina Picado Francisco 53
 Tenorio Feixas P 232
 Tenorio Freixas Pablo 375
 Tenorio Nuñez María 113, 285
 Tenorio Nuñez María Concepción 112, 158, 260
 Tenorio Nuñez MC 164
 Tenorio P 361
 Termini Rosalinda 64
 Terol Castera Maria José 224, 225
 Terol María José 299
 Teruel AI 133
 Teruel Ana I 180
 Teruel Ana Isabel 299
 Teruel R 115
 Teruel-Montoya Raúl 102, 120
 Thomlimson Alonso Leticia 197
 Tolosa Muñoz Alejandra 185
 Tolosa Ridao C 315, 363, 381
 Tong Sandra 104
 Toribio S 171
 Tormo Díaz M 86, 218
 Tormo Díaz Mar 82, 90, 175, 244
 Tormo Díaz MM 245
 Tormo M 100, 206, 215
 Tormo Mar 19, 80, 86, 92, 165, 218, 243
 Torralba M 267
 Torramadé-Moix S 24
 Torramadé-Moix Sergi 27
 Torre Carrera C 386

- Torreadell Montserrat 59, 60
 Torrent A 94
 Torrent Albert 94
 Torrent Anna 43, 277, 284
 Torrent Catarineu A 86
 Torrents Albert 243
 Torrents David 9
 Torres Carrete JP 88
 Torres López Andrea 373
 Torres Lourdes 148
 Torres Macias Monica Lisseth 145, 365
 Torres Melissa 37
 Torres Monserrat 127
 Torres Montserrat 126
 Torres Ochando Melissa 36
 Torres Ochando Melissa Karina 42, 274
 Torres Ruíz Raúl 14
 Torres Varona Juan 335, 364
 Torres-Miñana Laura 172
 Touzeau Cyrille 144
 Tovar N 74
 Trejos Carvajal Diana Margarita 145, 365
 Trelles Martínez Roberto 135, 190, 202, 333
 Trigg Andrew 287
 Trigo Fernanda 218
 Triguero Ana 123
 Triplett Brandon 36
 Triquell Mercè 322
 Triviño JC 23
 Tmeny M 309, 310
 Trocóniz Iñaki F 64
 Truppel-Hartmann Anna 76, 77, 78
 Tugues Albert 313
 Turesson Marcus 144
 Tuset Andujar Esperanza 210
 Tuset Esperanza 19, 243
- Ugalde Laura 79
 Uranga Cecilia 92
 Urbano Ispizua Álvaro 40, 59, 60, 61, 261
 Urbina Prieto Raquel Adriana 387
 Urbina Raquel 211
 Uría Oficialdegui L 106
 Uria Oficialdegui Maria Luz 39
 Uria-Oficialdegui M Luz 107
 Uribe Barrientos Marisol 178
 Uribe L 361
 Uribe Marisol 236, 248
 Uribe Morales L 232
 Urrutia Andoni 102
 Urrutia Rodríguez S 266
 Urrutia Rodríguez Sara Yolanda 372
 Urrutia Rodríguez SY 319
- Vagace Valero JM 384
 Vagace Valero Jose Manuel 332, 376
 Vagace Valero José María 304, 379
 Vahi María 217
 Valcárcel David 33, 99, 100, 102, 119, 240, 241, 247, 248, 321
 Valcarcel Ferreiras David 244, 273
 Valcárcel García LV 68
 Valcárcel Luis V 68
 Valdez Fernández Noelia 362
 Valenciano Martínez Susana 185, 186
 Valeri Antonio 63, 79
 Valero M 94
 Valero Nuñez Marta 157
 Valero Tena Esther 313
 Valero-Arrese L 106
 Valiña Amado Laura 340
 Vall-Llobera Ferran 249
- Vall-llobera Calmet F 86, 315, 363, 381
 Vall-llobera Calmet Ferran 82
 Vall-Llobera Ferran 80
 Vallansot R 3
 Vallansot RO 211
 Vallansot Rolando 52, 355
 Valle Rosado Iván 85
 Valle Díaz de la Guardia Ana María 139
 Valle-Simón Paula 93
 Vallejo Juan Carlos 43
 Vallés Carboneras Ana 112, 158, 260, 285
 Vallés-Carboneras A 164
 Valverde Templado Almudena 183
 Vázquez-Manrique R 170
 Vara Miriam 105
 Vara Pampliega M 109
 Vara Pampliega Miriam 102, 189
 Varea Calero D 384
 Varea Calero Daniela 332
 Varea Díaz Sara 238
 Varea Sara 105
 Varela Ferro Tamara 27
 Varela Gómez MR 88
 Varettoni M 309
 Vasco-Mogorrón Adela 133
 Vasco-Mogorrón Maria 69, 180
 Vasco-Mogorrón María A 133
 Vásquez-Rodríguez M 370
 Vater Inga 9
 Vázquez de Castro Alberto 331
 Vazquez I 291
 Vázquez iria 65
 Vazquez Lourdes 43
 Vázquez Ramo A 267, 380
 Vazquez Ramo Alejandro 265, 308, 314, 338, 340, 377, 382
 Vazquez Rodríguez Irene 257, 301
 Vázquez Rodríguez MC 386
 Vega Suárez Leddy Patricia 30
 Vegas Sánchez María Carmen 7
 Veiga Vaz A 186, 350
 Velarde López de Ayala Pilar 317
 Velasco Alberto 102, 139, 142, 211
 Velasco de Cos Guillermo 198
 Velasco Estevez Maria 8, 84
 Velasco Maria 333
 Velasco P 1
 Velasco Pablo 117
 Velasco Rodríguez Diego 7
 Velasco Valdazo Alberto Eterio 387
 Velasco-Rodríguez D 370
 Velázquez Kennedy Kyra 28, 95, 112, 158, 219, 251, 260, 285
 Velázquez-Kennedy K 164
 Vélez Patricia 21, 122
 Ventura López Laura 170
 Vera Guerrero E 87, 209
 Vera Guerrero Elena 143, 161, 162, 312, 323, 343
 Verdesoto Silvia 304
 Verdugo Cabeza De Vaca M^a Victoria 213
 Verdugo Cabeza De Vaca Victoria 205, 355
 Vergara Casamar Sara 18
 Verge Monclús Alba 351
 Versha Banerji 97
 Vicario Jose Luis 128, 283
 Vicent A 94
 Vicent Ana M^a 243
 Vicent Castellò A 211
 Vicent Castello Ana 355
 Vicente A 169
 Vicente Ana 228, 244
 Vicente Ana Isabel 205
 Vicente Eva 313
- Vicente García Vicente 11, 14
 Vicente García V 165
 Vicente V 3, 49, 51, 75, 206
 Vicente Vicente 17, 19, 22, 67, 116, 120
 Victorino Jesús 121
 Vicuña Andrés Isabel 104, 168, 367
 Vicuña Isabel 139
 Vidal F 8, 12
 Vidal Laso Rosa 7
 Vidal Manceñido María Jesús 131
 Vidal Manceñido MJ 232, 235
 Vidal María Jesús 131
 Vidan Estévez Julia María 104
 Vidriales Belen 47
 Vidriales Belén 200
 Vidriales María-Belén 217
 Vidriales Vicente María Belen 4
 Viejo Aurora 105
 Viejo Llorente A 163
 Viejo Llorente Aurora 167
 Vigon Lorena 126, 127
 Viguria Alegría María Cruz 373
 Viguria Alegría MC 269
 Viguria M^a Cruz 260
 Viguria María Cruz 261
 Viguria MC 59, 70
 Vila Bou Jordi 210
 Vilalta N 12
 Vilas Zornoza Amaia 99, 100, 119, 260
 Vilas-Zornoza A 58, 70
 Vilches A, Blanco MJ 370
 Villa Velazquez Maria Isabel 185
 Villacampa Guillermo 321
 Villalba Marta 329
 Villalobos Prego MT 315
 Villalobos Prego T 363
 Villalon Blanco Lucia 135
 Villalón Blanco Lucía 190, 202
 Villalón L 94
 Villalón Lucía 333
 Villamon Eva 243
 Villamón Ribate Eva 90, 177
 Villamor Neus 45, 61, 289, 299
 Villanueva Forero Miguel 224
 Villar Sara 86
 Villareal Jasson 354
 Villarreal Hernández Jasson 55, 215
 Villarrubia Espinosa Jesús 46, 216, 219
 Villarubia Jesus 101
 Villegas Martínez 20
 Villegas da Ros Carolina 323
 Villegas Martínez Ana 3
 Vilorio Marqués Laura 102, 356
 Viñado Solanas Ana Cristina 119
 Viñado Ana Cristina 42, 82
 Vinuesa Hernando José Manuel 255
 Vivanco Gomez Maria Jose 180
 Vives Polo Susana 215
 Vives S 215
 Vives Susana 80, 82, 86, 92, 217, 218, 284
 Vives-Corróns Joan-Lluis 184
 Vizcaya Jesús Alberto 262
- Wahlin BE 310
 Wang Julie 76, 77
 Weisel Katja 76
 William G Wierda 97
 Winsnes Espen Arnesen 335, 374
 Wojciech Jurczak 97
 Wolf Jeff 72
 Wong Sandy W 72

Xavier LE Boulevard Chollet 387	Yeguas Bermejo Ana 4	Zamora Gómez Marcos 192
Xercavins Valls M 315	Yépez Espinales Valeria Beatriz 154, 183	Zamora L 115
Xicoy B 3	Yus Cebrián Flor 233	Zamora Lurdes 355
Xicoy Blanca 19, 21, 102, 243, 249	Yuste Maria 242	Zamora Plana Lurdes 125
Xicoy Cirici B 245, 328	Yuste Platero María 7	Zamora Plana L 245
Xicoy Cirici Blanca 18, 125		Zamora Plana Lourdes 18
Yahyaoui Macías R 191	Zabalegui Goicoechea Ascension 167	Zamora Plana Lurdes 249
Yair Herishanu 97	Zafón Elisenda 243	Zapata Bautista Rocío 317
Yakoub-Agha Ibrahim 76, 77	Zafra Torres Denis 323	Zapata-Martínez Laura 19
Yañez Lucrecia 43	Zagrean Damaris 167, 279	Zato Hernandez Esther 135
Yañez San Segundo Lucrecia 30, 31, 97, 271	Zalba Marcos Saioa 104, 167	Zeberio Izaskun 52
Yanguas Bayona Juan Ignacio 373	Zaldumbide Dueñas L 237	Zhang Xiaorui 8
Ye Jin 119	Zamanillo Herrero I 150	Zinzani PL 309
Yébenes Manuel 91	Zamanillo Herrero Irene 161, 162, 246, 323, 343	Zubicaray Josune 196, 282, 283
Yebra Fernandez Eva 48, 154	Zamanillo Herreros I 87, 187, 209	Zudaire M 94
Yeguas Ana 200	Zamanillo Herreros Irene 143, 162, 199, 312	Zudaire Ripa M 269
Yeguas Bermejo A 56	Zamanillo Irene 72, 251	Zudaire Ripa Maria Teresa 275
		Zúñiga Ángel 243