



EUROPEAN  
HEMATOLOGY  
ASSOCIATION

# haematologica

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

**LX Congreso Nacional de la Sociedad Española  
de Hematología y Hemoterapia  
Granada, España, 11-13 octubre, 2018**

**ABSTRACT BOOK**

ISSN 0392-6188

Volume 103  
OCTOBER  
2018 | **s2**

**LX Congreso Nacional de la Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia  
Granada, España, 11-13 de octubre, 2018**

**COMITÉ ORGANIZADOR**

**PRESIDENTE**

*Manuel Jurado Chacón*

**VICEPRESIDENTE**

*Laura Entrena Ureña*

**VOCALES**

*M.<sup>a</sup> Dolores Fernández Jiménez*

*Paloma García Martín*

*Almudena García Ruiz*

*Pilar Garrido Collado*

*Pablo González Navarro*

*Pedro González Sierra*

*Francisca Hernández Mohedo*

*Elisa López Fernández*

*Pilar López Garrido*

*Lucía Moratalla López*

*Zoraida Mesa Morales*

*Jorge Palacios Rodríguez*

*Eva M.<sup>a</sup> Pérez Gutiérrez*

*José Manuel Puerta Puerta*

*Rafael Ríos Tamayo*

*Ana Beatriz Rivera Ginés*

*Antonio Romero Aguilar*

**ABSTRACT BOOK**

**LX Congreso Nacional de la Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia  
Granada, España, 11-13 de octubre, 2018**

**COMITÉ CIENTÍFICO**

**PRESIDENTA DEL COMITÉ CIENTÍFICO DE LA SEHH**

*José Luis Díez Martín*

**VOCALES**

*Carmen Albo López*

*Cristina Arbona Castaño*

*Leonor Arenillas Rocha*

*Beatriz Arrizabalaga Amuchástegui*

*Dolores Caballero Barrigón (coordinadora del Programa Educativo)*

*Inmaculada de las Heras Fernando*

*Fátima de la Cruz Vicente*

*José Luis Díez Martín*

*Blanca Espinet Solà*

*Patricia Font López*

*Isabel Krsnik Castelló*

*Mi Kwon*

*Ana Marín Niebla*

*M.ª Teresa Molero Labarta*

*Blanca Xicoy Cirici*

**PRESIDENTE DEL COMITÉ CIENTÍFICO DE LA SETH**

*José Mateo Arranz*

**VOCALES**

*Maribel Díaz Ricart*

*Jordi Fontcuberta Boj*

*José Ramón González Porras*

*Víctor Jiménez Yuste*

*José Mateo Arranz*

*Pilar Medina Badenes*

*Vanessa Roldán Schilling (coordinadora del Programa Educativo)*

**ABSTRACT BOOK**

# **LX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia**

**Granada, España, 11-13 de octubre, 2018**

## **JUNTA DIRECTIVA DE LA SEHH**

### **PRESIDENTE**

*Jorge Sierra Gil*

### **VICEPRESIDENTE 1.º**

*Pascual Marco Vera*

### **VICEPRESIDENTE 2.º**

*Ramón García Sanz*

### **SECRETARIA GENERAL**

*Carmen García Insausti*

### **SECRETARIO ADJUNTO**

*Joaquín Sánchez García*

### **TESORERO**

*Rafael Martínez Martínez*

### **CONTADOR**

*Cristina Pascual Izquierdo*

### **VOCALES**

*Marta Morado Arias*

*Carolina Moreno Atanasio*

*José Ángel Hernández Rivas*

*Valentín Cabañas Perianes*

*José Tomás Navarro*

*Ana Batlle López*

*Ángela Figuera Álvarez*

*M.ª Teresa Molero Labarta*

### **EXPRESIDENTES DE LA SEHH**

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

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

**LX Congreso Nacional de la Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia  
Granada, España, 11-13 de octubre, 2018**

**JUNTA DIRECTIVA DE LA SETH**

**PRESIDENTE**

*José A. Páramo Fernández*

**VICEPRESIDENTE**

*Javier Corral de la Calle*

**VICEPRESIDENTE**

*Víctor Jiménez Yuste*

**SECRETARIO**

*José Mateo Arranz*

**TESORERA**

*Pere Domènech Santasusana*

**VOCALES**

*Pilar Medina Badenes*

*Dolors Tàssies Penella*

*Silvia Navarro Rosales*

*Antonio Moscardó Martínez*

*Josune Orbe Lopategui*

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

*José Ramón González Porras*

**EXPRESIDENTES DE LA SETH**

*Vicente Vicente García*

*Pascual Marco Vera*

*Justo Aznar Lucea*

*Franciso Javier Batlle Fonrodona*

*Antonio López Borrasca*

*Fernando Martínez Brotons*

*Carlos Villaverde Grote*

*Miquel Rutllant Bañeres*

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

## Granada, España, 11-13 de octubre, 2018

### SESIÓN PLENARIA

session 1.	SP-001.	Síndromes Linfoproliferativos Crónicos . . . . .	1
session 2.	SP-002.	Tratamientos Antitrombóticos . . . . .	2
session 3.	SP-003.	Leucemias Agudas . . . . .	2
session 4.	SP-004.	Gammapatías Monoclonales . . . . .	3
session 5.	SP-005.	Conceptos Básicos en Hemostasia . . . . .	4
session 6.	SP-006.	Terapia Celular . . . . .	5

### ORAL PRESENTATION

session 1.	CO-001-CO-022.	Linfomas . . . . .	6
session 2.	CO-023-CO-037.	Leucemias . . . . .	21
session 3.	CO-038-CO-061.	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos . . . . .	31
session 4.	CO-062-CO-079.	Biología Hematológica: Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular . . . . .	47
session 5.	CO-080-CO-090.	Síndromes Linfoproliferativos Crónicos . . . . .	59
session 6.	CO-091-CO-098.	Síndromes Mieloproliferativos Crónicos . . . . .	67
session 7.	CO-099-CO-106.	Síndromes Mielodisplásicos . . . . .	73
session 8.	CO-107-CO-117.	Laboratorio, Gestión y Banco de Sangre . . . . .	78
session 9.	CO-118-CO-131.	Gammapatías Monoclonales . . . . .	84
session 10.	CO-132-CO-138.	Terapia Celular . . . . .	93
session 11.	CO-139-CO-145.	Eritropatología . . . . .	98

### PÓSTER

session 1.	PC-001-PC-045.	Gammapatías Monoclonales . . . . .	103
session 2.	PC-046-PC-053.	Gestión y Banco de Sangre . . . . .	126
session 3.	PC-054-PC-079.	Banco de Sangre y Práctica Transfusional . . . . .	131
session 4.	PC-080-PC-107.	Biología Hematológica: Cultivos, Citometría, Citogenética, Biología Molecular . . . . .	145
session 5.	PC-108-PC-135.	Eritropatología . . . . .	160
session 6.	PC-136-PC-137.	Insuficiencia Medular y Síndromes Mielodisplásicos . . . . .	174
session 7.	PC-138-PC-153.	Síndromes Mielodisplásicos . . . . .	176
session 8.	PC-154-PC-169.	Laboratorio y Terapia Celular . . . . .	185
session 9.	PC-170-PC-199.	Leucemias Agudas . . . . .	194
session 10.	PC-200-PC-203.	Leucemias . . . . .	211
session 11.	PC-204-PC-147.	Síndromes Linfoproliferativos Crónicos . . . . .	214
session 12.	PC-230-PC-251.	Síndromes Mieloproliferativos Crónicos . . . . .	230
session 13.	PC-252-PC-298.	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos . . . . .	242
session 14.	PC-299-PC-305.	Trastornos Hematológicos de Origen Inmune . . . . .	270
session 15.	PC-306-PC-341.	Linfomas . . . . .	274
session 16.	PC-342-PC-361.	Miscelánea . . . . .	296

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

## Granada, España, 11-13 de octubre, 2018

### **PUBLICACIÓN**

session 1.	PB-001-PB-013.	Gammapatías Monoclonales . . . . .	306
session 2.	PB-014.	Gestión y Organización . . . . .	312
session 3.	PB-015-PB-023.	Banco de Sangre y Práctica Transfusional . . . . .	313
session 4.	PB-024-PB-026.	Eritropatología . . . . .	317
session 5.	PB-027-PB-028.	Insuficiencia Medular . . . . .	319
session 6.	PB-029-PB-030.	Laboratorio Básico y Automatización en Hematología . . . . .	320
session 7.	PB-031-PB-044.	Leucemias Agudas . . . . .	321
session 8.	PB-045-PB-070.	Linfomas . . . . .	329
session 9.	PB-071-PB-076.	Síndromes Linfoproliferativos Crónicos . . . . .	343
session 10.	PB-077-PB-082.	Síndromes Mielodisplásicos . . . . .	346
session 11.	PB-083-PB-096.	Síndromes Mieloproliferativos Crónicos . . . . .	350
session 12.	PB-097-PB-098.	Terapia Celular . . . . .	358
session 13.	PB-099-PB-104.	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos . . . . .	360
session 14.	PB-105-PB-109.	Trastornos Hematológicos de Origen Inmune . . . . .	363
session 15.	PB-110-PB-124.	Miscelánea . . . . .	366

### **Author Index**

.....	375
-------	-----

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

## Granada, España, 11-13 de octubre, 2018

### SESIÓN PLENARIA

## Síndromes Linfoproliferativos Crónicos

SP-001

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS Y RESULTADOS DE PACIENTES CON LEUCEMIA DE LINFOCITOS GRANDES GRANULARES Y SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO CRÓNICO DE CÉLULAS NK

Rivero A., Magnano L., Jiménez L., López Guerra M., Colomer D., Bastidas G., Mozas P., Baumann T., Martínez Trillos A., Rivas Delgado A., Delgado J., Giné E., López Guillermo A., Villamor N., Matutes E.

Hospital Clínic Barcelona

**Introducción:** La leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG-T) y el síndrome linfoproliferativo crónico de células NK (SLPC-NK) son entidades poco frecuentes caracterizadas por una expansión clonal de linfocitos T citotóxicos o células NK, respectivamente. Se manifiestan principalmente con citopenias y suelen asociarse a enfermedades autoinmunes o neoplásicas. Hasta un tercio de los casos presenta mutaciones del gen *STAT3*. Aunque la conducta terapéutica no está bien definida, los inmunosupresores son los fármacos de elección cuando existe indicación de tratamiento. Hay pocas series en la literatura que describan estas entidades. El objetivo del presente estudio fue analizar las características clínico-biológicas y el impacto del estado mutacional de *STAT3* en una serie amplia de pacientes.

**Métodos:** Se incluyeron ciento nueve pacientes (M/H, 61/48; edad mediana 68 años) diagnosticados de LLGG-T (n=77) o SLPC-NK (n=32) entre 1993 y 2017 en una única institución. El diagnóstico se realizó de acuerdo a la clasificación de la OMS (2017). La clonalidad de linfocitos T y de las células NK fue determinada analizando la cadena beta y/o gamma del receptor de célula T por PCR y el patrón de KIRs por inmunofenotipo, respectivamente. El estado mutacional del gen *STAT3* se determinó por secuenciación directa de los exones 20 y 21. Se analizaron las principales características clínico-biológicas, el impacto de las mutaciones de *STAT3*, el tratamiento y la supervivencia de estos pacientes.

**Resultados:** Las características clínico-biológicas de los pacientes se detallan en la Tabla. La mediana de linfocitos totales y linfocitos grandes granulares al diagnóstico fue de  $3,9 \times 10^9/L$  y  $1,52 \times 10^9/L$ , respectivamente. La neutropenia fue la manifestación hematológica más frecuente (n=60) y fue grave únicamente en un 3% de los casos. Frecuentemente, estas entidades se asociaron a otras enfermedades como hepatías (32%), tumores sólidos (16%) y enfermedades autoinmunes (17%). El gen *STAT3* se encontró mutado en 19 casos (20%). Las mutaciones más frecuentes fueron Y640F y D661Y. El análisis de las principales características de los pacientes según el estado mutacional de *STAT3* mostró que aquellos con *STAT3* mutado presentaban más frecuentemente anemia ( $p=0,02$ ) y neutropenia ( $p=0,002$ ), así como mayor linfocitosis ( $p=0,04$ ) y niveles elevados de LDH sérica ( $p=0,008$ ). Sólo 16 pacientes (LLGG-T n=10; SLPC-NK n=6) requirieron tratamiento. El metotrexato fue el fármaco más utilizado en primera línea, con una tasa de respuesta hematológica completa del 25%. Tras una mediana de seguimiento de 5 años, 6 pacientes fallecieron. La supervivencia global a los 5 años fue del 92% (IC 95%: 86-98) sin observarse diferencias respecto al estado mutacional de *STAT3*.

**Conclusiones:** La LLGG-T y el SLPC-NK son entidades poco frecuentes cuyas principales manifestaciones son las citopenias. La presencia de

mutaciones de *STAT3* se asocia a formas más sintomáticas de la enfermedad, con citopenias marcadas. En la actualidad, los tratamientos disponibles consiguen bajas tasas de respuesta, por lo que son necesarias nuevas terapias en estos enfermos.

Tabla 1. Características clínico-biológicas de los pacientes con LLGG-T y SLPC-NK.

Características	n=109
Sexo (M/H)	61/48
Edad mediana (rango)	68 (26-92)
Diagnóstico (OMS 2017), n (%)	
LLGG-T	77 (70)
SLPC-NK	32 (29)
Síndromes, n (%)	
Linfocitos $\times 10^9/L$ , mediana (rango)	3,9 (0,7-20,2)
LDH $\times 10^3 U/L$ , mediana (rango)	1,52 (0,13-18,98)
Manifestaciones hematológicas, n (%)	
- Neutrófilos $< 2,5 \times 10^9/L$	60 (55)
- Neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/L$	3 (3)
- Hemoglobina $< 120 g/L$	30 (28)
- Hemoglobina $< 85 g/L$	5 (5)
- Plaquetas $< 130 \times 10^9/L$	18 (17)
- Plaquetas $< 50 \times 10^9/L$	3 (3)
LDH $> 450 U/L$ , n (%)	23 (20)
Enfermedad autoinmune, n (%)	19 (17)
Hepatopatía, n (%)	33 (30)
- Gammapatía monoclonal	17 (16)
- LNH	10 (9)
- SMD/LMA	5 (4)
- Otras	3 (3)
Tumores sólidos, n (%)	17 (16)
Trazamiento alérgico, n (%)	7 (6)
Trazamiento diagnóstico, n (%)	3 (3)
Inmunofenotipo LLGG-T, n (%)	
- CD8 <sup>+</sup> CD4 <sup>-</sup>	34/77 (70)
- CD8 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	16/77 (21)
- CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup>	4/77 (5)
- CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	3 (4)
Infiltración BMO, n (%)	22/25 (88)
- Intersticial	15/22 (68)
- Intravascular	2/22 (9)
- Otras	5/22 (23)
Mutación <i>STAT3</i> , n (%)	19/95 (20)
- Y640F	8/19 (42)
- D661Y	8/19 (42)
- Otras	3/19 (16)
Tratamiento, n (%)	16/309 (13)
- Metotrexato	12/16 (75)
- Ciclofosfamida	1/16 (6)
- Clotrimazol A	2/16 (13)
- CHOP	1/16 (6)
Respuesta, n (%)	
- Respuesta hematológica completa	4/16 (25)
- Respuesta hematológica parcial	4/16 (25)
- No respuesta	7/16 (44)
- No datos	1/16 (6)

LNH: linfoma no Hodgkin; LMA: leucemia mieloide aguda; SMD: síndrome mielodisplásico, BMO: biopsia de médula ósea, CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; LGG: linfocitos grandes granulares; respuesta hematológica completa: normalización de citopenias; respuesta hematológica parcial: mejoría de las citopenias sin alcanzar la normalización.



## Tratamientos Antitrombóticos

### SP-002

#### ANÁLISIS DE CM352 VERSUS CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO EN MODELOS EXPERIMENTALES DE HEMORRAGIA ASOCIADOS A ANTICOAGULANTES ORALES

Navarro Oviedo M.<sup>1</sup>, Salicio M.<sup>1</sup>, Rabal O.<sup>1</sup>, Zandio B.<sup>2</sup>, Oyarzabal J.<sup>1</sup>, Páramo J.A.<sup>3</sup>, Muñoz R.<sup>4</sup>, Orbe J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), <sup>2</sup>Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Navarra, <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, <sup>4</sup>Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Navarra/Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Navarra

**Introducción:** La hemorragia intracraneal (HIC) es la complicación más temida de los anticoagulantes orales con tasas de mortalidad del 40-65%. El empleo de los anticoagulantes orales directos (ACODs), anti-trombina y anti-Fxa, se ha asociado a una reducción del riesgo de HIC [HR=0,48 (0,39-0,59)]. No existen estrategias para la reversión del efecto de ACODs inhibidores del FXa. Se ha sugerido que las metaloproteasas (MMPs) están implicadas en el sistema coagulación-fibrinolisis. Disponemos de un inhibidor de MMPs (CM352) capaz de controlar el sangrado en modelos experimentales de hemorragia. Se ha determinado el efecto anti-hemorrágico del CM352 en presencia de warfarina y rivaroxabán así como el papel de la MMP10 en un modelo experimental de HIC.

**Métodos:** Se ha utilizado el modelo de hemorragia en cola y el de HIC inducido por colagenasa en ratones salvajes (C57/Bl6J) anticoagulados con warfarina (oral, 2mg/Kg, 24 h) y rivaroxabán (oral, 3 y 10mg/Kg, 1h antes de la hemorragia). El tratamiento con CM352 (1mg/Kg) o salino se realizó 5 min antes de la escisión de la cola y se determinó el tiempo de sangrado. En el modelo de HIC, el tratamiento con CM352 (1mg/Kg) y Concentrado de Complejo Protrombínico (CCP, 500 UI/Kg) se realizó 30 min después de la inyección de colagenasa (0,3 U) y se analizó el volumen de hemorragia a las 24 h mediante tinción con diaminobencidina. Se incluyeron los animales con un INR=2,3-5 y una actividad anti-Fxa< 3 mU. Finalmente, se realizó el modelo de HIC en ratones deficientes en MMP10 (Mmp10<sup>-/-</sup>). También se midieron los niveles plasmáticos de IL-6 como marcador de inflamación sistémica a las 24 h.

**Resultados:** El tratamiento con CM352 redujo un 75% y un 60% el tiempo de sangrado en los animales anticoagulados con rivaroxabán (p<0,001) y warfarina (p<0,01). En el modelo de HIC, el CM352 fue tan eficaz como el CCP reduciendo el volumen del hematoma en los animales anticoagulados con rivaroxabán (p=0,001). El tratamiento con CCP redujo el volumen del hematoma en presencia de rivaroxabán y warfarina (p<0,01 y p<0,05). Finalmente, los ratones Mmp10<sup>-/-</sup> presentaron un menor volumen del hematoma (5,7±1,4 vs 3,8±2,0mm<sup>3</sup>, p=0,041) y menores niveles de IL-6 (33,8±9,0 vs 21,8±5,8pg/mL, p=0,036) que no se modificaron tras el tratamiento con CM352.

**Conclusiones:** La inhibición de MMPs con CM352 es efectiva en el control de la hemorragia leve en presencia de warfarina y rivaroxabán, y muy efectiva en la HIC inducida por rivaroxabán. Este efecto beneficioso es dependiente de la inhibición de la MMP10, por lo que proponemos la MMP10 como un factor clave en el control clínico de la hemorragia aguda asociada a anticoagulantes.

**Financiación:** Ministerio de Economía y Competitividad PI15/O1807, Programa de la Unión Europea FEDER; Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH); Gobierno de Navarra (02/2015) y Fundación Patrimonio Praga.

## Leucemias Agudas

### SP-003

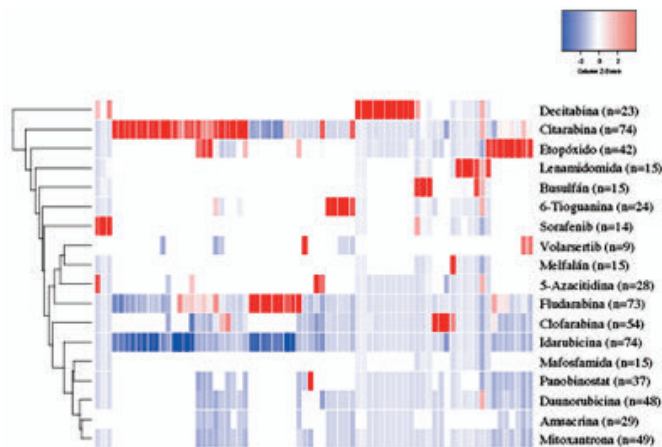
#### ESTUDIO DEL PERFIL MUTACIONAL Y CORRELACION DE RESPUESTA A TESTFARMACOLÓGICO EX VIVO, EN EL DIAGNÓSTICO DE LA LMA

Onecha de la Fuente E.<sup>1</sup>, Ruiz-Heredia Y.<sup>2</sup>, Linares Gómez M.<sup>1</sup>, Rojas J.<sup>2</sup>, Ballesteros J.<sup>2</sup>, Llop García M.<sup>3</sup>, Rapado I.<sup>4</sup>, Sánchez Vega L.<sup>4</sup>, Gallardo Delgado M.<sup>4</sup>, Barragán González E.<sup>3</sup>, Montesinos Fernández P.<sup>3</sup>, Martínez López J.<sup>4</sup>, Ayala Díaz R.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>CNIO, Madrid, <sup>2</sup>Vivia Biotech, Madrid, <sup>3</sup>Hospital La Fe, Valencia, <sup>4</sup>Hospital 12 Octubre, Madrid

**Introducción:** La información combinada del perfil mutacional mediante NGS y la respuesta a ensayos farmacológicos *ex vivo* podrán ser útiles en la clasificación pronóstica de los pacientes con LMA, anticipándose al fracaso terapéutico.

**Métodos:** Se analizó muestras de médula ósea de 190 pacientes de LMA en el diagnóstico tratados según protocolos PETHEMA: esquema 3+7 (n=149), esquema Fluga (n=26), soporte (n=6), y ensayos clínicos (n=18). El perfil mutacional se estudió mediante NGS (*Ion Torrent Proton*) usando un panel de 32 genes (región codificante completa) implicados en patologías mieloides: ASXL1, CBL, DNMT3A, EPOR, ETV6, EZH2, FLT3, HRAS, IDH1, IDH2, JAK2, KDM6A, KIT, KRAS, SH2B3, KMT2A, MPL, NRAS, PHF6, PRPF40B, PTEN, RUNX1, SF1, SF3A1, SF3B1, SRSF2, TET2, TP53, U2AF1, VHL, ZRSR2 y CALR. 74 de los 190 pacientes se analizaron mediante el test farmacológico *ex vivo*, usando una plataforma automatizada basada en citometría de flujo, *PharmaFlow*, testando 8 concentraciones seriadas de drogas antineoplásicas. El análisis de NGS se realizó mediante RUBioSeq. Las diferencias de medias de los experimentos *ex vivo* se realizó con el test no paramétricos. El análisis de supervivencia se realizó mediante Kaplan-Meier (log rank). Los parámetros farmacodinámicos obtenidos fueron: E<sub>0</sub>= nivel basal, E<sub>max</sub>=eficacia y EC<sub>50</sub>= potencia. Los datos de EC<sub>50</sub> fueron normalizados fijando E<sub>max</sub>=1, generando así un modelo optimizado y comparable donde siempre se alcance el efecto máximo, amortiguando la variabilidad individual y experimental entre fármacos.



**Figura 1. Mapa de respuesta a fármacos.**

Representación de los pacientes por filas y los fármacos ensayados por columnas: Decitabina (n=23), Citarabina (n=74), Etopósido (n=42), Lenamidotida (n=15), Busulfán (n=15), 6-thioguanina (n=24), Sorafenib (n=14), Volasertib (n=9), Melfalán (n=15), 5-azacitidina (n=28), Fludarabina (n=73), Clofarabina (n=54), Idarubicina (n=74), Mifosfamida (n=15), Panobinostat (n=37), Daunorubicina (n=48), Amsacrina (n=29) y Mitoxantrona (n=49).

**Figura 1.**

**Resultados:** Las curvas dosis respuesta muestran que los pacientes son más sensibles a idarubicina (EC<sub>50media</sub>=0,05) y panobinostat (EC<sub>50media</sub>=0,03), mientras que los fármacos a los que se asocia peor respuesta son decitabina (EC<sub>50media</sub>=4693) y busulfán (EC<sub>50media</sub>=525). Se detectó una alta variabilidad de respuesta entre los distintos fármacos por cada paciente, destacando un grupo de pacientes con peor respuesta a citarabina y alta respuesta a Idarubicina (Figura 1). Se observaron diferencias significativas entre pacientes mutados y no mutados en función de respuesta a fármacos (Tabla 1). Mediante Kaplan-Meier se selecciona-

ron marcadores de pronóstico adverso en pacientes con mutaciones en TP53 (HR=2,9;p<0,001), U2AF1 (HR=4,1;p=0,001), KMT2A (HR=3,1;p=3.12), EZH2 (HR=2,4;p=0,027) y ETV6 (HR=2,9;p=0,037).

Tabla 1.

	Gen	Ida	Eto	Dauno	6-thio	5-aza	Pan	Mit	Ams
Mayor sensibilidad	KMT2A	0,051	0,048						
	FLT3-SNV				0,055	0,011			0,030
	FLT3-ITD			0,0005			0,035		0,056
	NPM1							0,042	0,014
Menor sensibilidad	TP53			0,027				0,059	
	U2AF1				0,048				0,029
	EZH2	0,021		0,041				0,041	

Tabla 1. Diferencias de medias de EC<sub>50</sub> entre grupos de pacientes mutados y no mutados. Se representa p valor cuyas diferencias de media entre grupos son significativas. Ida=Idarubicina, Eto=Etoposido, Dauno=Daunorubicina, 6-thio=6-thioguanina, 5-aza=5-azacitidina, Pan=Panobinostat, Mit=Mitoxantrona y Ams=Amsacrina.

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

**Financiación:** Estudio financiado por el ISCIII (PI13/02387-PI16/01530).

## Gammopatías Monoclonales

### SP-004

#### EFICACIA DE LA INHIBICIÓN SIMULTÁNEA DE LAS PROTEÍNAS ANTI-APOPTÓTICAS MCL-1 (S63845) Y BCL-2 (VENETOCLAX) EN MIELOMA MÚLTIPLE

Esperanza M.A.<sup>1</sup>, San-Segundo L.<sup>1</sup>, Hernández-García S.<sup>1</sup>, González-Méndez L.<sup>1</sup>, Martín-Sánchez M.<sup>1</sup>, Mogollón P.<sup>1</sup>, Díaz-Tejedor A.<sup>1</sup>, Benayas B.<sup>1</sup>, Schoumacher M.<sup>2</sup>, Banquet S.<sup>2</sup>, Kraus-Berthier L.<sup>2</sup>, Kloos I.<sup>2</sup>, Halilovic E.<sup>3</sup>, Maacke H.<sup>4</sup>, Gutiérrez C.N.<sup>1</sup>, Mateos M.V.<sup>1</sup>, Páino T.<sup>1</sup>, Garayoa M.<sup>1</sup>, Ocio M.E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca (IBSAL). Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CSIC-USAL), Salamanca, Spain, <sup>2</sup>Institut de Recherches Servier, Suresnes, France, <sup>3</sup>Novartis Institutes for Biomedical Research, Cambridge, MA, United States, <sup>4</sup>Novartis Institutes for Biomedical Research, Basel, Switzerland.

**Introducción:** Venetoclax, un inhibidor de BCL-2, ha demostrado recientemente ser eficaz en mieloma múltiple (MM), principalmente en pacientes con la translocación t(11;14). Sin embargo, MCL-1, otro miembro de esta misma familia, parece ser más importante en la patogénesis del MM. El objetivo principal de este trabajo es estudiar la eficacia y el mecanismo de acción de S63845, un nuevo inhibidor de MCL-1 (MCL1i), actualmente en evaluación en ensayos fase I, solo y en combinación con venetoclax (BCL2i), en modelos preclínicos *in vitro* e *in vivo* de MM.

**Métodos:** S63845 fue proporcionado por Servier. La actividad *in vitro* de MCL1i y de BCL2i solos y en combinación fue evaluada sobre diferentes líneas celulares de MM. El índice de combinación (IC) fue calculado con el software Calcsyn utilizando MTT. Cuatro líneas celulares con diferente sensibilidad a MCL1i (MM.1S, JLN3, KMS12-BM y NCI-H929) fueron elegidas para los estudios de mecanismo. Los efectos sobre la apoptosis y el ciclo celular se evaluaron por citometría de flujo. Los niveles de expresión de las proteínas de la familia BCL-2 se analizaron por western blot. El mecanismo de acción se estudió mediante ensayos de inmunoprecipitación. Finalmente, los estudios *in vivo* se realizaron utilizando un modelo de plasmocitoma subcutáneo en ratones CB17-SCID y un modelo diseminado en ratones BRG.

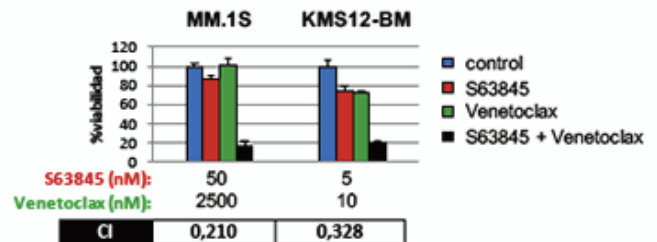


Figura 1.

**Resultados:** S63845, mostró un fuerte efecto anti-tumoral dependiente de la dosis en las nueve líneas celulares de mieloma, con IC<sub>50</sub> a las 48 horas entre 2.6 y 465 nM. La sensibilidad a S63845 fue independiente de las alteraciones genéticas y la expresión basal de los diferentes miembros de la familia BCL-2. Aunque el co-cultivo con células mesenquimales estromales aumentó la expresión de MCL1, S63845 permaneció activo en estas condiciones. El tratamiento con S63845 no produjo cambios en el ciclo celular, pero sí provocó la permeabilización de la membrana mitocondrial induciendo así muerte celular por apoptosis. S63845 no modificó significativamente los niveles de MCL-1 u otras proteínas de la familia BCL-2 en las líneas celulares MM.1S y KMS12-BM. Sin embargo, experimentos de inmunoprecipitación realizados en las líneas celulares MM.1S, JLN3, NCI-H929 y KMS12-BM mostraron que S63845 impedía la interacción MCL-1/BIM. Además, se observó un incremento compensatorio de la interacción BCL-2/BIM en las dos líneas celulares menos sensibles, MM.1S y JLN3, tratadas con S63845, lo que sugiere un mecanismo de escape de estas células. Por otro lado, el inhibidor de BCL-2 venetoclax ejerció el efecto contrario, inhibió la interacción BCL-2/BIM e incrementó de manera compensatoria la unión de MCL1 a BIM. Atendiendo a estos resultados, nos planteamos la hipótesis de que la inhibición simultánea de las interacciones MCL-1/BIM y BCL-2/BIM podría

resultar en una significativa potenciación de cada uno de los fármacos. Así, la combinación de S63845 (MCL1i) + venetoclax (BCL2i) fue muy sinérgica obteniéndose IC entre 0.1 y 0.4 en las líneas celulares MM1S, JJN3, KMS-12.BM y NCI-H929. Además, la triple combinación incluyendo dexametasona mostró una sinergia aún mayor que la del doble tratamiento en MM.1S y JJN3 (IC<0.06 y IC<0.2, respectivamente). Estas combinaciones están siendo evaluadas actualmente en dos modelos murinos de MM, uno de plasmocitoma subcutáneo y otro diseminado.

**Conclusiones:** Nuestros datos preclínicos demuestran la potente actividad de la combinación de los inhibidores de MCL1 y BCL2 en el MM y proporcionan la base para el desarrollo clínico de una combinación muy prometedora para pacientes con MM.

**Financiación:** Este proyecto ha sido apoyado por Novartis Pharmaceuticals y financiado por los proyectos GRS 1604/A/17, ISCIII-FIS PI15/00067 y ISCIII-FIS PI15/02156.

## Conceptos Básicos en Hemostasia

### SP-005

#### IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LA ANOMALÍA DE TRÁFICO INTRACELULAR DE LA FORMA VARIANTE DE ANTITROMBINA OCASIONADA POR LA DELECCIÓN (C.1332\_1336) DELAAGAG QUE GENERA UN EXTREMO CARBOXY-TERMINAL DISTINTO

Toderici M.<sup>1</sup>, Bravo-Pérez C.<sup>1</sup>, De la Morena-Barrio M.E.<sup>1</sup>, Chambers J.E.<sup>2</sup>, Marciniak S.J.<sup>2</sup>, Vicente V.<sup>1</sup>, Corral J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CIBERER, Murcia., <sup>2</sup>Cambridge Institute for Medical Research, Cambridge, Reino Unido

**Introducción:** La delección C.1332\_1336 delAAGAG en el gen *SERPINC1*, identificada en 5 familias españolas con deficiencia de antitrombina (AT) y episodios recurrentes de trombosis, produce niveles de proteína en plasma inferiores a los esperados en portadores (40%). Estos resultados podrían explicarse por una ganancia de función o dominancia negativa de esta variante, efecto que debe producirse intracelularmente. Sabiendo que el retículo endoplásmico (RE) juega un papel clave en el control del plegamiento y en el tráfico intracelular de proteínas, el objetivo de nuestro estudio fue caracterizar la respuesta de estrés del RE asociada con la expresión de esta variante empleando nueva metodología de análisis subcelular y funcional.

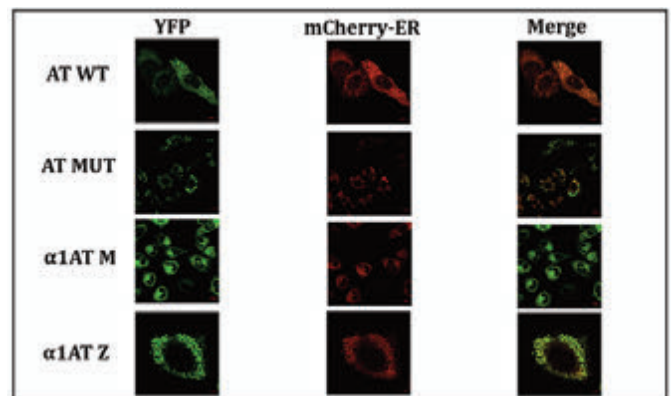


Figura 1.

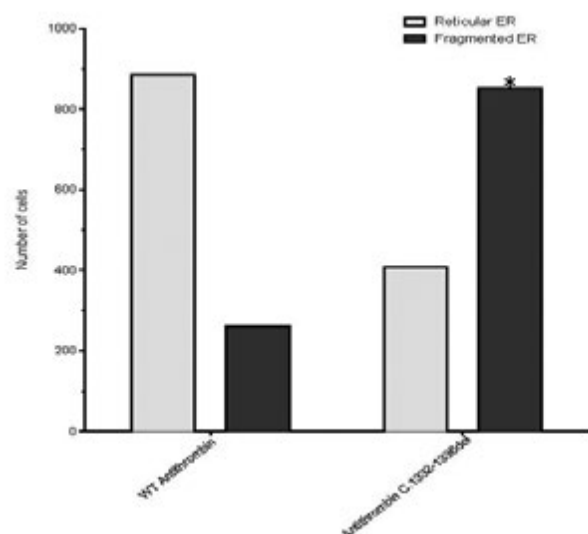


Figura 2.

**Métodos:** Las secuencias de *SERPINC1* que codifica la AT silvestre y mutada se clonaron, empleando la técnica Gibson Assembly, en un plásmido con un trazador fluorescente (Yellow Fluorescent Protein -YFP-)

## Terapia Celular

SP-006

### RESULTADOS DEL ENSAYO CLÍNICO CART19-BE-01 SOBRE EL USO DE CÉLULASARI-0001 (CÉLULAS CART19 A3B1:CD8:4-1BB:CD3Z) EN PACIENTES ADULTOS Y PEDIÁTRICOS CON NEOPLASIAS CD19+ RECAÍDAS/REFRACTARIAS

Delgado J.<sup>1</sup>, Rives S.<sup>2</sup>, Ortiz-Maldonado V.<sup>1</sup>, Caballero-Baños M.<sup>1</sup>, Castellà M.<sup>1</sup>, Boronat A.<sup>1</sup>, Garcia Rey E.<sup>3</sup>, Baumann T.<sup>1</sup>, Torreadell M.<sup>2</sup>, Cid J.<sup>1</sup>, Lozano M.<sup>1</sup>, Llanos C.<sup>2</sup>, Bataller A.<sup>1</sup>, Oliver A.<sup>1</sup>, Castro P.<sup>1</sup>, Jordan I.<sup>2</sup>, Alonso Saladríguez A.<sup>2</sup>, Esteve J.<sup>1</sup>, Canals J.M.<sup>4</sup>, Trias E.<sup>3</sup>, Yagüe J.<sup>1</sup>, Urbano Ispizua A.<sup>1</sup>, Juan M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic, Barcelona, <sup>2</sup>Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona, <sup>3</sup>Banc de Sang i Teixits, <sup>4</sup>Universitat de Barcelona

**Introducción:** El pronóstico de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA), linfoma no Hodgkin (LNH) o leucemia linfocítica crónica (LLC) recaído/refractario es adverso, especialmente en los pacientes que ya han recibido un trasplante hematopoyético, ya sea autólogo (autoTPH) o alogénico (aloTPH). En el último lustro se han desarrollado diversas construcciones de receptores antigénicos quiméricos frente al antígeno CD19 (CAR19) con unos resultados muy prometedores en estos pacientes. De hecho, dos de ellas (tisa-cel y axi-cel) ya han sido aprobadas por la FDA para el tratamiento de LLA y LNH.

**Métodos:** El ensayo clínico CART19-BE-01 fue aprobado por la AEMPS en Mayo/2017 (clinicaltrials.gov NCT03144583). Los criterios de inclusión abarcaban LLA, LNH o LLC CD19+ refractaria/recaída sin opciones terapéuticas. El ensayo incluía pacientes pediátricos (excluyendo lactantes) y adultos hasta 80 años. La afectación del SNC se permitía a menos que fuera franca (CNS3). El objetivo primario del estudio era la seguridad del procedimiento, y los objetivos secundarios la tasa de respuestas y su duración (supervivencia libre de progresión), así como la supervivencia de las células ARI-0001 in vivo.

**Resultados:** Con fecha de junio/2018 hemos incluido 27 pacientes en el estudio. De esos, hemos realizado la linfoaféresis a 26 y hemos procesado las células de 24, aunque de momento solo se las hemos infundido a 17. Los diagnósticos de estos 17 pacientes eran LLA en 13, LNH en 3 y LLC en 1. La edad mediana era 23 (extremos 3-54) años y el 35% de los pacientes eran mujeres. De los 13 pacientes con LLA, 12 habían recaído tras aloTPH, mientras que los 3 pacientes con LNH habían recaído tras autoTPH. Tras acondicionamiento con fludarabina (90 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida (900 mg/m<sup>2</sup>) infundimos 0.5-5 x10<sup>6</sup> células ARI-0001/kg. Hemos observado 4 (23%) casos de síndrome de liberación de citocinas (SLC) grave y mortalidad relacionada con el procedimiento en 2 (SLC y colitis pseudomembranosa). No hemos tenido neurotoxicidad grave ni casos de edema cerebral. De los 13 pacientes con LLA 11 alcanzaron RC con EMR negativa (2 fallecieron precozmente), pero 1 de ellos ha recaído posteriormente (seguimiento mediano de 127 días). En los pacientes con LNH/LLC hemos documentado RC en 2. Los otros 2 pacientes no respondieron y han fallecido por su linfoma.

**Conclusiones:** El tratamiento con células ARI-0001 es eficaz con una tasa de respuestas del 84% en LLA y del 50% en LNH/LLC, aunque con un seguimiento corto. También observamos casos de SLC grave en el 23% de los pacientes y una mortalidad relacionada con el procedimiento del 12%, por lo que es importante una monitorización muy cuidadosa.

**Financiación:** Proyecto ARI, Fundació Gloria Soler, ISCIII, CatSalut

separado por una secuencia de unión (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>3</sub>. Los plásmidos con inserto, silvestre y mutado, se secuenciaron y se transfectaron en células CHO (Chinese Hamster Ovary) usando Lipofectamina LTX. Para visualizar el tráfico de proteínas secretadas a través de la célula, contranfectamos las células con el plásmido mCherry-ER que contiene un marcador del RE acoplado a un fluoróforo diferente. Este sistema permite realizar el estudio con células vivas, sin ningún tipo de intervención que pueda artefactuar los resultados. Las imágenes fueron tomadas usando un sistema life cell imaging mediante microscopía confocal (Zeiss LSM780, Cambridge UK) y la fluorescencia se cuantificó empleando el Software Zen Blue. El análisis estadístico se realizó mediante el Test exacto de Fisher considerando significación estadística p<0.05.

**Resultados:** El 76,5% de las células transfectadas con el plásmido YFP-AT silvestre mostraban un RE reticular normal (Figuras 1 y 2), con una expresión moderada y uniforme de la YFP-AT (verde) que colocalizaba con el marcador de RE mCherry-ER (rojo). Además, se observaba la expresión de YFP-AT en el aparato de Golgi (Figura 1). En contra, 24h tras la transfección con el vector YFP-AT mutada, un 67,5% de las células transfectadas presentaban un cambio significativo en la morfología del RE, que quedaba fragmentado y dilatado (Figuras 1 y 2). La AT mutada formaba, además, inclusiones en el interior del RE, colocalizándose con el mCherry-ER, pero sin alcanzar el aparato de Golgi (Figura 1). Esta expresión y morfología celular era muy similar a la observada para la variante Z de  $\alpha$ 1-antitripsina, una mutación que causa polimerización y retención intracelular de esta serpina (Figura 1).

**Conclusiones:** El sistema empleado en este estudio permite evaluar la ultraestructura del RE así como la localización subcelular y el tráfico intracelular de proteínas secretadas en células vivas. Como era esperable, la AT silvestre se localiza en un RE reticular y Golgi, lo que refleja un tráfico celular eficaz. En cambio, la expresión de una variante con extremo C-terminal diferente, resultado de la delección C.1332\_1336 de IAAGAG en el gen *SERPINC1* provoca la fragmentación del RE posiblemente por la acumulación de oligómeros de AT mutada en su interior. La proteína mutada no alcanza el aparato de Golgi, lo que explica la deficiencia de AT en los portadores de esta mutación.

# ORAL PRESENTATION

## Linfomas

CO-001

### PROYECTO RELINF: REGISTRO PROSPECTIVO EPIDEMIOLÓGICO DE NEOPLASIAS LINFÓIDES EN ESPAÑA, UN ESTUDIO DEL GRUPO GELTAMO

Bastos Oreiro M.<sup>1</sup>, Prat M.<sup>2</sup>, Panizo C.<sup>3</sup>, Gonzalez Barca E.<sup>4</sup>, Rivas A.<sup>5</sup>, González de Villambrosia S.<sup>6</sup>, Córdoba R.<sup>7</sup>, Gonzalez P.<sup>8</sup>, Martín A.<sup>9</sup>, Bello López J.L.<sup>10</sup>, Gutiérrez A.M.<sup>11</sup>, Terol M.J.<sup>12</sup>, Iserte Terrer L.<sup>13</sup>, Perez Ceballos E.<sup>14</sup>, Gomez Prieto P.<sup>15</sup>, Salar Silvestre A.<sup>16</sup>, Luzardo Henríquez H.<sup>17</sup>, Vidal M.J.<sup>18</sup>, García Belmonte D.<sup>19</sup>, Ramírez Sánchez M.J.<sup>20</sup>, Infante M.<sup>21</sup>, Balsalobre P.<sup>22</sup>, Sanchez M.<sup>22</sup>, Caballero D.<sup>9</sup>, López Guillermo A.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hospital G. U. Gregorio Marañón. Instituto de investigación sanitaria Gregorio Marañón, <sup>2</sup>Hospital Universitario Mutua de Tarrasa, <sup>3</sup>Clínica Universitaria de Navarra, <sup>4</sup>ICO Duran y Reinalds(Bellville), <sup>5</sup>Hospital Clínico de Barcelona, <sup>6</sup>Hospital Marqués de Valdesillas, <sup>7</sup>Fundación Jimenez Díaz, <sup>8</sup>Hospital Virgen de las Nieves, <sup>9</sup>Hospital Clínico de Salamanca, <sup>10</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago, <sup>11</sup>Hospital Son Espases, <sup>12</sup>Hospital Clínico de Valencia, <sup>13</sup>Hospital Arnau de Vilanova Lleida, <sup>14</sup>Hospital Morales Messeguer, <sup>15</sup>Hospital Universitario La Paz, <sup>16</sup>Hospital del Mar, <sup>17</sup>Hospital Dr. Negrín, <sup>18</sup>Hospital de León, <sup>19</sup>Hospital de la Zarzuela, <sup>20</sup>Hospital de Jerez de la Frontera, <sup>21</sup>Hospital Infanta Leonor, <sup>22</sup>Coordinación GELTAMO

**Introducción:** Los linfomas son un grupo heterogéneo de patologías con un cuadro clínico y morfológico junto a características inmunofenotípicas y citogenéticas que los agrupan en distintas entidades. Existen diferencias regionales y raciales en su incidencia y distribución. Debido a la falta de registros epidemiológicos de linfoma en España, en 2014 el Grupo GELTAMO inicia un registro prospectivo con el objetivo de determinar la incidencia y distribución de linfomas en España

**Materiales y Métodos:** Se diseñó una plataforma *online* para el registro prospectivo. A todos los centros del grupo GELTAMO que expresaron su intención para participar en el estudio se les otorgó un usuario y una contraseña para acceder a la plataforma. El inicio de la recolección de datos fue en enero de 2014. Desde entonces, todos los pacientes diagnosticados con neoplasmas linfoides según la clasificación de la OMS de 2008 se están registrando consecutivamente en la plataforma. El corte de datos para este análisis se realizó en Mayo de 2018. Las variables a recopilar son: código alfanumérico, referencia hospital, sexo, fecha de nacimiento, diagnóstico, fecha de diagnóstico, participación en ensayo clínico, estado y fecha del último seguimiento.

tramos: neoplasias de precursores de células B/T 89 casos, neoplasias de células B maduras (LNH-B) 8349 casos, neoplasias de células T y NK maduras (LNH-T/NK) 652 casos, linfoma de Hodgkin (LH) 1305 casos y trastornos linfoproliferativos post-trasplante (SLPT) 32 casos. (Figura 2). Como era de esperar, dentro de los LNH-B, el linfoma B difuso de células grandes y el linfoma folicular fueron las entidades más frecuentes (31% y 26% respectivamente) (Tabla 1). Se registraron 1002 pacientes con linfoma marginal (12% de los LNH-B) fueron registrados, distribuidos en los subtipos nodal (302, 3.6%), extranodal (433, 5.2%) y esplénico (267, 3.2%) (Tabla 1). Entre los T/NK-NHL, los más frecuentes fueron los linfomas periféricos T (155, 23%) y linfomas anaplásicos (ALK+ 53 (8%), ALK- 39 (5.9%). Entre los LH, el subtipo clásico representó 93.7% de los casos, siendo la esclerosis nodular la variante más frecuente (60.4%) (Tabla 1). Entre los grupos de SLPT, 63% tenía subtipo monomórfico. En un número no despreciable de pacientes, no se pudo especificar el subtipo histológico, 39 casos de LNH B, 45 casos de LH y 13 casos de LNH T. Esto se debió principalmente al tipo de biopsia (aguja gruesa), problemas técnicos o ausencia de técnicas de diagnóstico específicas.

Tabla 1.

NEOPLASIAS B MADURAS	n	%	NEOPLASIAS T MADURAS	n	%
NO DISPONIBLE	39	0,53	NO DISPONIBLE	13	2,36
LLC / LL	1301	16,37	LEUCEMIA PROLIFERATIVA T	17	3,09
LEUCEMIA PROLIFERATIVA B	17	0,23	LLCL	14	6,17
LINFOMA MARGINAL ESPLÉNICO	267	3,64	LEUCEMIA NK AGRESIVA	5	0,91
TRICLUCLEMIA	51	0,70	LT SISTEMICO DE LA INFANCIA EBV+	3	0,54
WALDENSTRÖM	221	3,01	LINFOMA TIPO HYDRA VACCINIFORME	0	0,00
PLASMOCIOMA SOLITARIO	4	0,05	LEUCEMIA LINFOMA T DEL ADULTO	12	2,18
PLASMOCIOMA EXTRAÓSEO	2	0,03	LINFOMA NK/T NASAL	38	6,90
LINFOMA MALT	433	5,90	LINFOMA T ASOCIADO A ENTEROPATÍA	15	2,90
LINFOMA MARGINAL NODAL	302	4,12	LINFOMA T HEPATOSPLÉNICO	9	1,63
LINFOMA FOLICULAR	1929	26,29	LINFOMA T TIPO PANICULITIS SUBCUTÁNEA	2	0,36
L CUTANEO PRIMARIO CENTROFOLICULAR	63	0,86	MYCOSIS FUNGOIDES	66	11,98
LINFOMA DEL MANTO	445	6,07	SÍNDROME DE SÉZARY	21	3,81
LBOCG NOS	2269	31,26	PAPULOSIS LINFOMATOIDE	29	5,26
LBOCG RICO EN LINFOCITOS	70	0,95	PCALCL	16	2,90
LINFOMA B PRIMARIO DE SNC	121	1,65	SO-TCL	4	0,73
PRIMARIO CUTANEO TIPO PIERNA	23	0,31	LINFOMA T PERIFÉRICO NOS	155	28,13
LBOCG CON INFLAMACIÓN CRÓNICA	6	0,08	LINFOMA T ANGIOHISTIOBLÁSTICO	109	19,78
GRANULOMATOSIS LINFOMATOIDE	6	0,08	ALCL ALK+	53	9,62
MEDIÁSTICO PRIMARIO	111	1,51	ALCL ALK-	39	7,08
LINFOMA B INTRAVASCULAR	8	0,11			
LINFOMA B DE CÉLULAS GRANDES ALK+	6	0,08	LINFOMA DE HODGKIN		
PLASMOBLÁSTIC LYMPHOMA	40	0,51	NO DISPONIBLE	32	2,86
LINFOMA DE CAVIDADES	14	0,19	LH: ESCLEROSIS NODULAR	790	66,96
LBOG HYIB-ASOCIADO A MCD	6	0,08	LH: CELULARIDAD MIXTA	292	26,07
BURKITT	144	1,96	LH: RICO EN LINFOCITOS	89	7,95
INTERMEDIO LBOCG/BURKITT	128	1,74	LH: DEPLECIÓN LINFOCITARIA	18	1,61
INTERMEDIO LBOCG/LH	30	0,41	LH PREDOMINIO LINFOCITO NODULAR	79	7,05

Tabla 1. Distribución por subtipos histológicos: neoplasias B maduras, neoplasias T maduras y linfoma de Hodgkin

**Conclusiones:** Este es el primer registro prospectivo para conocer la incidencia y distribución de linfomas en España. Estudiar la epidemiología local es esencial para optimizar el uso de los recursos, diseñar ensayos clínicos e identificar entidades minoritarias. Nuestras incidencias están en concordancia con las reportadas previamente en otros países occidentales. Actualmente, estamos adaptando nuestra plataforma a la nueva clasificación de la OMS 2016.

CO-002

### DISCREPANCIA ENTRE HISTOLOGÍA Y CITOMETRÍA DE FLUJO (CMF) EN EL ESTUDIO DE MÉDULA ÓSEA (MO) AL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B (LDCGB)

Martín Moro F., Piris Villaespesa M., García-Cosío Piqueras M., Villarrubia Espinosa J., Marquet Palomanes J., Lario Arribas A., Rodríguez Martín E., Calbacho Robles M., García García I., Michael Fernández B.M., Martínez-Geijo Román C., Velázquez Kennedy K., Sanz Rupérez A., Moreno Jiménez G., López Jiménez F.J.

Hospital Universitario Ramón y Cajal

**Introducción:** El estudio de MO al diagnóstico del LDCGB es esencial para su estadiaje. Pocos trabajos han comparado los hallazgos histológicos de la biopsia de MO (BMO) con los del análisis por CMF del aspirado medular. En ocasiones existe discrepancia entre los resultados de ambas técnicas, lo que genera debate acerca del estadiaje y del significado pronóstico en estos casos.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de LDCGB durante un periodo de cuatro años (2014-2017), con los siguientes objetivos: 1) dividir los casos en grupos según el resultado histológico y de la CMF de MO al diagnóstico y describir las características de cada

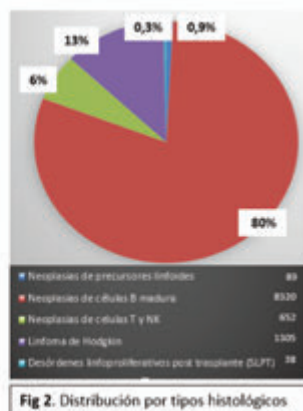
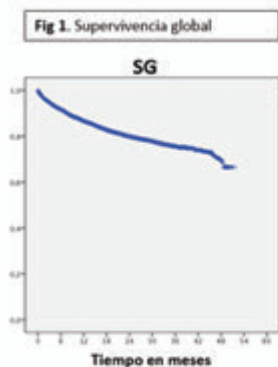


Figura 1. y Figura 2.

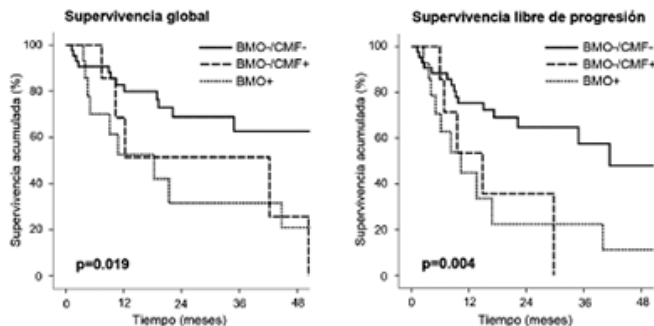
**Resultados:** Desde 2014 hasta enero de 2018, se han registrado 10436 pacientes en 56 centros hospitalarios diferentes en toda España. La mediana de seguimiento de los pacientes vivos fue de 18 meses. La supervivencia global de la serie global a los 2 años meses fue del 79%. La edad media fue 51 años (r: 37-70). La distribución por género fue del 51% de hombres y el 49% de mujeres. Distribuido por tipos histológicos encon-

grupo, con especial hincapié en los casos discrepantes; 2) analizar las diferencias en la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) entre los grupos. El análisis estadístico se ha realizado mediante el programa SPSS (Kaplan Meier para la supervivencia y Chi-cuadrado de Pearson para el resto de comparaciones).

**Tabla 1. Características clinicobiológicas al diagnóstico del LDCGB. ECOG: escala del Eastern Cooperative Oncology Group; IPIa: Índice Pronóstico Internacional ajustado a la edad; LDH: lactato deshidrogenasa; ns: no significativo; PET-FDG: tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa.**

Características clinicobiológicas al diagnóstico de LDCGB (n=67)				
Variables	BMO-/CMF- n=43	BMO-/CMF+ n=10	BMO+ n=14	P
Edad mediana (extremos), años	65 (35-85)	66 (51-84)	68 (32-79)	ns
Sexo				ns
Masculino, n (%)	22 (51.2)	6 (60)	9 (64.3)	
Femenino, n (%)	21 (48.8)	4 (40)	5 (35.7)	
ECOG				ns
< 2, n (%)	37 (86)	8 (80)	13 (92.9)	
≥ 2, n (%)	6 (14)	2 (20)	1 (7.1)	
Ann Arbor				0.001
I, n (%)	9 (20.9)	0 (0)	1 (7.1)	
II, n (%)	15 (34.9)	1 (10)	0 (0)	
III, n (%)	10 (23.3)	4 (40)	0 (0)	
IV, n (%)	9 (20.9)	5 (50)	13 (92.9)	
Síntomas B				ns
No, n (%)	21 (48.8)	4 (40)	6 (42.9)	
Sí, n (%)	22 (51.2)	6 (60)	8 (57.1)	
LDH				ns
Normal, n (%)	20 (46.5)	4 (40)	2 (14.3)	
Elevada, n (%)	23 (53.5)	6 (60)	12 (85.7)	
IPIa riesgo				0.001
Bajo, n (%)	21 (48.8)	1 (10)	0 (0)	
Intermedio-bajo, n (%)	14 (32.6)	3 (30)	3 (21.4)	
Intermedio-alto, n (%)	5 (11.6)	6 (60)	10 (71.5)	
Alto, n (%)	3 (7)	0 (0)	1 (7.1)	
PET-FDG (médula ósea)				0.001
Negativo, n (%)	24 (55.8)	3 (30)	4 (28.6)	
Positivo, n (%)	0 (0)	1 (10)	4 (28.6)	

**Resultados:** Se analizaron 67 casos, que se dividieron en tres grupos: 43 (64.2%) histología y CMF negativas (BMO-/CMF-), 10 (14.9%) histología negativa y CMF positiva (BMO-/CMF+) y 14 (20.9%) histología positiva (BMO+). Los 14 casos con BMO+ presentaban CMF positiva, salvo 2 con resultado no valorable. Las características clinicobiológicas de cada grupo al diagnóstico de LDCGB se presentan en la Tabla 1. En el grupo BMO-/CMF+ la mediana de infiltración por CMF fue del 0.66% (0.1-2.9) y 4/10 pacientes presentaron inmunofenotipo discordante entre MO y otra localización anatómica con enfermedad demostrada por histología. De haber considerado la infiltración de MO como positiva en todos los casos BMO-/CMF+ el estadiaje habría cambiado en 5/10 pacientes. El tratamiento de primera línea fue homogéneo entre los tres grupos. La mediana de seguimiento fue de 17 meses, con una SG del 72% a los 12 meses y del 58% a los 24 meses. La SLP fue del 66% a los 12 meses y del 52% a los 24 meses. En el análisis por poblaciones (Figura 1), el grupo BMO-/CMF- presentó una SG mayor que el grupo BMO-/CMF+ y que el grupo BMO+ (82% vs 69% vs 53% a los 12 meses y 69% vs 52% vs 31% a los 24 meses, respectivamente. p=0.019). La SLP fue mayor en el grupo BMO-/CMF- respecto del grupo BMO-/CMF+ y del grupo BMO+ (75% vs 53% vs 43% a los 12 meses y 65% vs 35% vs 21% a los 24 meses, respectivamente. p=0.004). No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia al comparar el grupo BMO-/CMF+ con los grupos BMO-/CMF- y BMO+ de forma independiente.



**Figura 1. SG y SLP de los pacientes con LDCGB por grupos según la infiltración de MO al diagnóstico.**

**Conclusiones:** En nuestra serie, se demostró que el grupo BMO-/CMF- presentaba una supervivencia (SG y SLP) superior a los grupos BMO-

/CMF+ y BMO+. No se demostró diferencia significativa en la supervivencia entre el grupo BMO-/CMF+ y el grupo BMO+. Dichos resultados se deberían contrastar en estudios prospectivos. Sería interesante valorar la posibilidad de considerar como enfermedad extranodal la presencia de infiltración mínima de MO por CMF con histología negativa al diagnóstico de LDCGB.

**CO-003**

**INCLUSIÓN DE VARIABLES DEL HEMOGRAMA Y BETA-2-MICROGLOBULINA EN UN NUEVO ÍNDICE PRONÓSTICO EN LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B: EXPERIENCIA DEL GRUPO ESPAÑOL DE LINFOMA Y TRASPLANTE AUTÓLOGO (GELTAMO)**

Bento L.<sup>1</sup>, Díaz López A.<sup>2</sup>, Barranco G.<sup>2</sup>, Martín Moreno A.M.<sup>2</sup>, Baile M.<sup>3</sup>, Martín A.<sup>3</sup>, Sancho J.M.<sup>4</sup>, García O.<sup>4</sup>, Rodríguez M.<sup>5</sup>, Sánchez P.J.M.<sup>5</sup>, Novelli S.<sup>6</sup>, Salar A.<sup>7</sup>, Bastos M.<sup>8</sup>, Rodríguez Salazar M.J.<sup>9</sup>, González de Villambrosia S.<sup>10</sup>, Córdoba R.<sup>11</sup>, Del Campo R.<sup>12</sup>, Luzardo H.<sup>13</sup>, García D.<sup>14</sup>, Hong A.<sup>15</sup>, Abrisqueta P.<sup>16</sup>, García J.F.<sup>2</sup>, Rodríguez J.<sup>2</sup>, Montalbán C.<sup>2</sup>, Gutiérrez A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Son Espases, <sup>2</sup>IdISBa, <sup>3</sup>MD Anderson Cancer Center, <sup>4</sup>Hospital Clínico Universitario Salamanca, <sup>5</sup>IBSAL, <sup>6</sup>CIBERONC, <sup>7</sup>Hospital German Trias i Pujol, <sup>8</sup>Hospital Universitario 12 Octubre, <sup>9</sup>Hospital Sant Creu i Sant Pau, <sup>10</sup>Hospital del Mar, <sup>11</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, <sup>12</sup>Hospital General Universitario Canarias, <sup>13</sup>Hospital Marqués de Valdecilla, <sup>14</sup>Fundación Jiménez Díaz, <sup>15</sup>Hospital Son Llàtzer, <sup>16</sup>Hospital Dr. Negrín, <sup>14</sup>Hospital Zarzuela, <sup>15</sup>Hospital General Lanzarote, <sup>16</sup>Hospital Vall D'hebron

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

**Tabla 1.**

	Serie global
Mediana Edad (rango)	64 (18-91)
Sexo M/F (%)	501 (50%) / 495 (50%)
ECOG PS >1	289 (30%)
Estadio Ann Arbor III-IV	612 (61%)
Síntomas B	386 (39%)
LDH elevada	561 (58%)
> 1 afectación extranodal	183 (18%)
Masa bulky	301 (32%)
Beta-2-microglobulina elevada	442 (49%)

**Materiales y Métodos:** A partir de la base nacional del Proyecto GELTAMO-IPI se seleccionaron aquellos pacientes con LDCGB homogéneamente tratados con R-CHOP±radioterapia y con las variables de estudio disponibles. Los valores del hemograma fueron estandarizados utilizando los rangos de referencia de normalidad para equipararlos entre centros y sistemas de medición automática. Los análisis de supervivencia fueron estimados con el método de Kaplan-Meier. Las comparaciones entre variables de interés se realizaron a través de la prueba de Log-Rank

y el análisis multivariante con regresión de Cox. Los puntos de corte de las variables cuantitativas del hemograma fueron calculados a través de MAXSTAT. El nuevo índice se generó considerando los resultados del modelo multivariante para supervivencia libre de progresión (SLP) y los hazard ratio de cada variable.

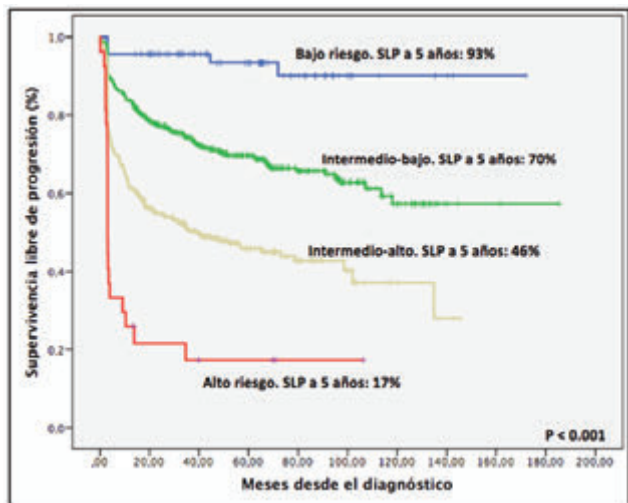


Figura 1.

**Resultados:** Se analizaron retrospectivamente 992 pacientes diagnosticados de LDCGB. La mediana de seguimiento fue de 55 meses (12-185). Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 1. En el estudio multivariante, la edad, ECOG, estadio, masa bulky, B2M, RDW y ratio linfocitos/monocitos (RLM) fueron variables significativamente independientes para SLP. Con estas variables se generó un nuevo índice pronóstico incluyendo la edad categorizada en tres grupos (18-64, 65-80 y >80) con 0,1 y 2 puntos, ECOG>3-4 con 2 puntos, estadio III-IV, masa bulky, B2M elevada, RLM<2.25 y RDW>0.96 con 1 punto cada uno para un máximo de 9. Este nuevo score fue capaz de mejorar la discriminación de un grupo de muy mal pronóstico con una SLP a los 5 años del 17% (Figura 1) versus 45% R-IPI, 52% NCCN-IPI, 32% R-TS, 29% GELTAMO-IPI y una SG a los 5 años del 20% (Figura 2) versus 59% R-IPI, 46% NCCN-IPI, 45% R-TS, 40% GELTAMO-IPI.

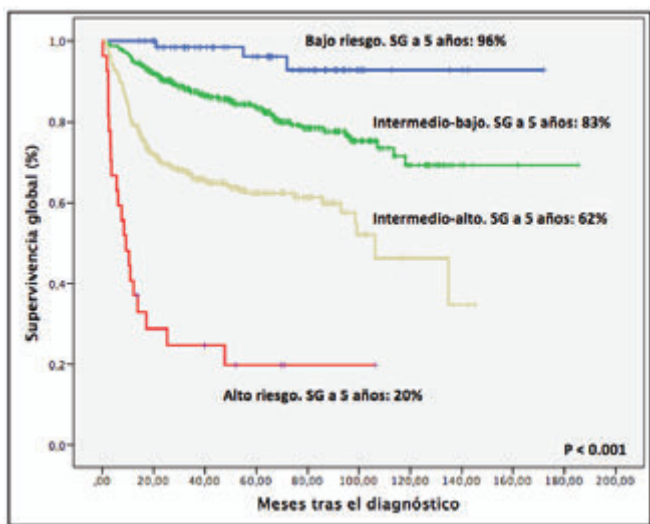


Figura 2.

**Conclusiones:** Presentamos un nuevo índice pronóstico, que incluye variables fácilmente obtenibles del hemograma (RLM y RDW) y la B2M. Este índice fue capaz de discernir un subgrupo de muy mal pronóstico tanto para SLP como para SG en comparación con los índices ya conocidos. Este score se podría mejorar con la inclusión de otros factores tanto biológicos como de imagen.

CO-004

ANÁLISIS DE EXPRESIÓN GÉNICA EN LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES MEDIANTE PLATAFORMA NANOSTRING EN MUESTRAS PARAFINADAS

Serrano Lopez J.<sup>1</sup>, Martínez Losada M.D.C.<sup>2</sup>, Serrano J.<sup>2</sup>, Dorado Pardo E.J.<sup>1</sup>, Arqueros V.<sup>2</sup>, Sanz A.<sup>2</sup>, Sanchez Garcia J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Imibic, <sup>2</sup>Hospital Universitario Reina Sofía

**Introducción:** El Linfoma B Difuso de Células Grandes (LBDCG) constituye 30% de los Linfomas. Dentro de LBDCG existen dos subtipos moleculares, Centro-Germinal (GCB) y Célula B Activada (ABC). Para el grupo ABC con peor pronóstico hay en marcha ensayos clínicos para testar eficacia de nuevos fármacos. La mutación-L265P en gen MYD88 en la vía NF-κB, dentro de los subtipos ABC, empeora el pronóstico. Los algoritmos basados en inmunohistoquímica (IHQ) para la asignación de subtipos de LBDCG son poco reproducibles, siendo el análisis de expresión génica (AEG) el gold-standard para la correcta clasificación. El AEG está limitado por la necesidad de material criopreservado en fresco y el amplio panel de genes requerido. Recientemente se ha descrito AEG en muestras parafinadas y un array de baja densidad en Plataforma Nanostring, que permitiría estudiar todos los casos.

Tabla 1.

Variable	N=64	
Mediana edad (rango, años)	68.5 (33-90)	
>65 años	39	60.9%
Sexo (M/H)	31/33	48.4% / 51.6%
Estado Ann Arbor		
1	11	17.20%
2	11	17.20%
3	15	23.40%
4	27	42.20%
Síntomas B	19	29.70%
IPI		
1	16	25.00%
2	18	28%
3	23	35.90%
4	7	10.90%
Tratamiento QT primera Línea		
R-CHOP	54	84.30%
Dosis Reducidas R-CHOP	10	16.60%
Radioterapia Adyuvante	18	28.20%
Respuesta Final Tto		
RC	50	78.10%
RPI/Refractario	7-4	10.9%-6.3%
NE	3	4.70%
AUTO-TPH	6	9.40%
Recalida	12	18.80%
Exitus	16	25.00%

**Objetivos:** Analizar el perfil de expresión génica en plataforma Nanostring en una cohorte de 64LBDCG-NOS (Tabla 1), empleando muestras conservadas en parafina. Los hallazgos fueron correlacionados con las variables clínicas y en los subtipos ABC se analizó la presencia de mutación L265P MYD88.

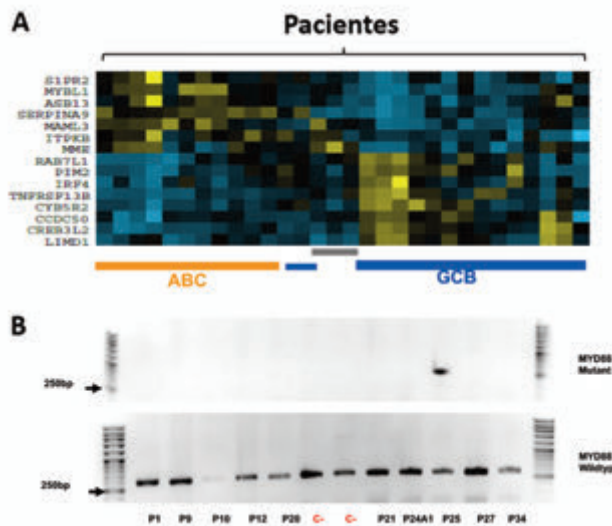


Figura 1.

**Métodos:** Se realizó la extracción de ácidos nucleicos (RNA/DNA) de muestras parafinadas de biopsia ganglionar (Kit AllPrep-Qiagen), siendo

el RNA total (500 ng) hibridado con un panel de 20 genes (Tabla 2). La reacción fue procesada en nCounter™ Prep Station y los datos de expresión génica se adquirieron en el nCounter™ Digital Analyzer de alta resolución. El análisis bioinformático, se llevo a cabo mediante el algoritmo LST (Lymphoma Subtyping Test) de Nanostring y la representación visual de los datos se realizó en el software nSolver 4.0. Posteriormente, se analizó la presencia de la mutación L265P-MYD88 en subtipos ABC mediante AS-PCR (Allelic-Specific PCR) y secuencia de cebadores específicos. El producto amplificado fue visualizado y cuantificado en Chemigenious-2/Software Gene-tools 5.

**Resultados:** Realizamos el AEG en plataforma Nanostring de las muestras de LBDCG incluidos en el estudio y un 49% fueron clasificados dentro del subgrupo GCB, un 40% tuvieron un perfil molecular ABC, y el 10% fueron no clasificables (Figura 1A). Sin embargo, aplicando el algoritmo Inmunohistoquímico de Hans (basado en BCL2/BCL6/CD10/MUM1) el 63% eran ABC mientras que un 33% eran GCB. Comparando el algoritmo molecular y el IHQ, encontramos discrepancia en la asignación de subtipo en 30% de los pacientes. En esta serie inicial de validación, el subtipo molecular no muestra asociación estadísticamente significativa con las variables clínicas al diagnóstico: Edad, R-IPi, Estado Ann-Arbor, Síntomas B. Por último, estudio de AS-PCR en los pacientes con subtipo ABC identificamos 11% de casos con la mutación L265P MYD88 (Figura 1B).

Tabla 2.

Tabla 2. Genes diana incluido en el estudio plataforma Nanostring.		
Genes	Nombre del gen Completo	Número de Acceso
ASB13	Ankyrin Repeat And SOCS Box Containing 13	NM_024701.3
CCDC50	Coiled-coil Domain Containing 50	NM_174908.3
CREBB3L2	CAMP-responsive Element-Binding Protein 3-Like Protein2	NM_001253775.1
CYB5R2	Cytochrome B5 Reductase 2	NM_016229.3
IRF4	Interferon Regulatory Factor 4	NM_002460.1
ITPKB	Inositol-Triphosphate 3-Kinase B	NM_002221.3
LIMD1	LIM domains Containing 1	NM_014240.2
MAML3	Mastermind like transcriptional coactivator 3	NM_018717.4
MME	Membrane metalloendopeptidase	NM_000902.2
MYBL1	MYB Proto-oncogene like 1	XM_034274.14
PIM2	Pim-2 Proto-oncogene, Serine/Threonine Kinase	NM_006875.2
RAB7L1	Member Ras Oncogenen Family like-1	NM_015361.2
S1PR2	Sphingosine-1-phosphate Receptor 2	NM_001135664.1
SERPINA9	Serpin Family A Member 9	NM_004230.2
TNFRSF13B	TNF Receptor Superfamily Member 13B	NM_012452.2
Genes Para la normalización		
ISY1	ISY1 Splicing factor Homolog	NM_020701.2
R3HDM1	R3H Domain Containing 1	NM_015361.2
TRIM56	Tripartite Motif Containing 56	NM_030961.1
WDR55	WD Repeat Domain 55	NM_017706.4
UBXN4	UBX Domain Protein 4	NM_014607.3

**Conclusiones:** La plataforma Nanostring permite la asignación del subtipo GCB/ABC en LBDCG empleando un set de 20 genes y muestras de biopsia conservadas en parafina. El subtipo molecular es independiente en nuestra serie de las variables clínicas al diagnóstico. La rápida identificación de subtipos GCB/ABC y de la presencia de mutación L265P-MYD88 permite el diseño de tratamientos personalizados para este grupo de LBDCG de peor-pronóstico.

**Financiación:** Proyecto Innovación Junta de Andalucía PIN-0364-2016; Beca AAHH-2016 y Celgene.

**CO-005**

**ESTUDIO LONGITUDINAL DEL PERFIL MUTACIONAL DEL LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B (LDCGB) MEDIANTE ANÁLISIS DE DNA CIRCULANTE**

Rivas-Delgado A.<sup>1</sup>, Enjuanes A.<sup>2</sup>, Nadeu F.<sup>3</sup>, Magnano L.<sup>3</sup>, Dlouhy I.<sup>1</sup>, Mozas P.<sup>1</sup>, Rovira J.<sup>1</sup>, Bastidas G.<sup>1</sup>, Osuna M.<sup>3</sup>, Martín S.<sup>3</sup>, Balague O.<sup>1</sup>, Baumann T.<sup>1</sup>, Delgado J.<sup>1</sup>, Villamor N.<sup>3</sup>, Campo E.<sup>1</sup>, Giné E.<sup>1</sup>, López-Guillermo A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínico de Barcelona, <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), <sup>3</sup>Unidad de Hematopatología, Servicio de Anatomía patológica, Hospital Clínico de Barcelona

**Introducción:** El LDCGB es una neoplasia con gran heterogeneidad clínico-biológica y cuyo perfil mutacional ha demostrado ser importante en la evolución de los pacientes. El DNA circulante (ctDNA) corresponde a fragmentos de DNA que se desprenden al torrente sanguíneo por las células tumorales tras la apoptosis, por lo que representan una fuente accesible y a tiempo real para la identificación de mutaciones, el análisis de la evolución clonal y de los mecanismos genéticos de resistencia. El

objetivo de este estudio es analizar las variaciones del perfil mutacional en el momento del diagnóstico, tras el tratamiento y en la recidiva en el LDCGB. Se presentan datos preliminares de 12 enfermos.

**Métodos:** Se incluyeron 12 pacientes (H/M 4/8; edad mediana 46 años) diagnosticados de LDCGB en un solo centro entre 2016 y 2017 según los criterios de la OMS. Todos los pacientes recibieron tratamiento con inmunoterapia, tras el cual 6 alcanzaron RC y 2 RP, mientras que 3 tuvieron progresión de la enfermedad y en 1 la respuesta no fue evaluable. La extracción del ctDNA se realizó a partir de 1-2 ml de plasma de sangre periférica recogida en tubos PAXgene Blood ccfDNA (Qiagen). Se obtuvieron muestras tanto al diagnóstico como en la recaída o progresión en aquellos pacientes refractarios o recaídos tras inmunoterapia. Así mismo, se realizó la extracción de DNA de las biopsias (fijadas en formol e incluidas en parafina) al diagnóstico y en la recaída en los casos disponibles. A partir de 10-20 ng de ctDNA y 150 ng de DNA de la biopsia se construyeron las librerías con la metodología ThruPLEX Tag-Seq + Captura SureSelectXT para realización de estudios de secuenciación en la plataforma MiSeq (Illumina) mediante un panel diseñado de 115 genes.

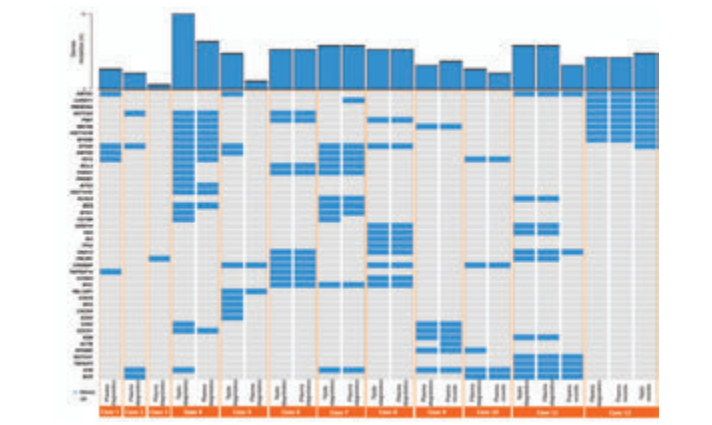


Figura 1.

**Resultados:** Se obtuvo ctDNA de todos los pacientes al diagnóstico y de 4 casos refractarios o en recaída tras el tratamiento, con una mediana de 31 ng (extremos: 10-210 ng). En todos los casos se pudo detectar al menos una mutación, con un número mediano de mutaciones por muestra de 10 (extremos: 1-24 mutaciones). En 5 de los 7 casos con muestra simultánea de tejido y sangre periférica se detectó un número similar de mutaciones con los mismos genes implicados. En los dos casos restantes el número de mutaciones en el ctDNA fue inferior a las obtenidas en tejido (figura). Los genes más frecuentemente mutados fueron EP300, ATM, CREBBP, KMT2D, NOTCH2, PIM1 y TET2. En los cuatro casos con muestra de ctDNA al diagnóstico y en la recaída o progresión, se pudo observar cambios en la frecuencia alélica de las mutaciones o la aparición de nuevas mutaciones (figura 1).

**Conclusiones:** Los datos preliminares del uso de ctDNA en pacientes con LDCGB indican que hay una excelente correlación con la información obtenida en tejido y que puede ser un método en tiempo real para evaluar la evolución clonal y la aparición de clones resistentes al tratamiento.

**CO-006**

**LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE EN POBLACIÓN ANCIANA: EXPERIENCIA EN EL MANEJO Y TRATAMIENTO EN EL HOSPITAL DE LEÓN**

Delgado-Sillero I.P., Escalante F., Fernández-Ferrero S., González P., Sánchez-Cousido L.F., García-Palomo A., Ramos F., Rodríguez-García J.A. Hospital de León

**Introducción:** El linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) suele presentarse en la 5ª-6ª década de la vida, aumentando su incidencia con la edad. El tratamiento estándar a cualquier edad es quimioterapia con R-CHOP. Dado que el colectivo anciano no suele estar correctamente representado en los ensayos clínicos, nuestro propósito es analizar el beneficio del tratamiento, así como la discontinuidad y el impacto en la supervivencia.



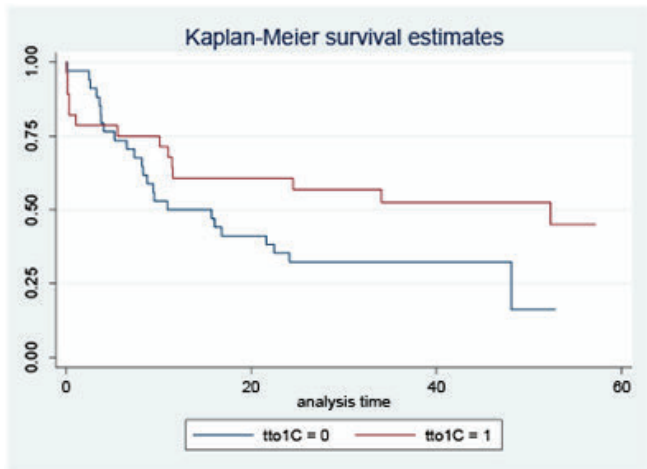


Figura 1.

**Materiales y Métodos:** Hemos analizado los pacientes diagnosticados de LBDCG mayores de 65 años, durante los años 2013,2014 y 2015 en el Hospital de León. Hemos incluido aquellos con confirmación histológica y diagnóstico inicial. Hemos excluido aquellos pacientes que no llegaron a ser valorados por Hematología en una primera visita y se descartó tratamiento de entrada.

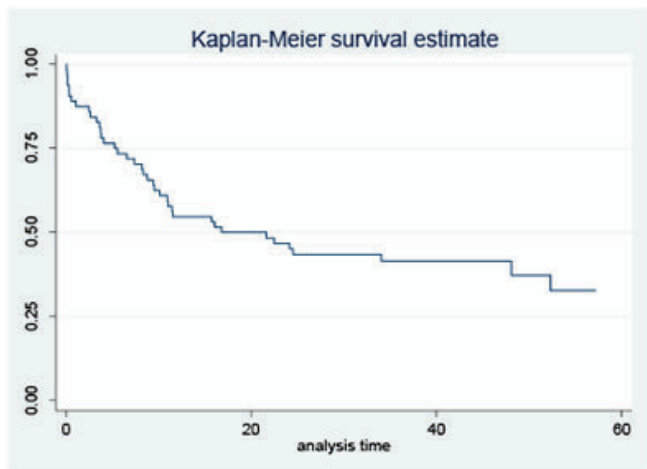


Figura 2.

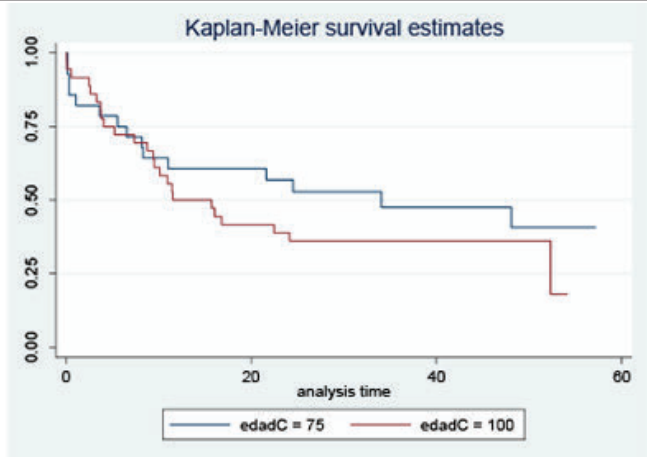


Figura 3.

**Resultados:** Se trata de una muestra de 65 pacientes. La edad media fue 75 años. El 64% eran varones. Aproximadamente un 30% presentaban un estadio IV en el momento del diagnóstico. Los principales esquemas

empleados fueron R-CHOP (28 pacientes), R-CEOP (11) y R-miniCHOP (8). 10 pacientes presentaron toxicidad grado 4, falleciendo 1 de ellos tras recibir el 1º ciclo. El 70% completó al menos 4 ciclos de tratamiento. Aquellos que recibieron R-CHOP frente al resto, experimentaron mejor mediana de supervivencia global (SG) (43 vs 10 meses), aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos (HR=0,56; p=0,095 IC 95%=0,28-1,1), probablemente por el tamaño muestral. (Fig 1). Un 45% presentó respuesta completa, un 20% respuesta parcial y un 10% no respondió al tratamiento. 6 pacientes fallecieron tras iniciar el tratamiento, siendo la causa principal la enfermedad oncológica. La mediana de SG de la muestra fue de 15 meses (Fig 2). No objetivamos diferencias estadísticamente significativas en SG entre los pacientes >o≤75 años, independientemente del tratamiento que recibieran (Fig 3).

**Conclusiones:** En la práctica clínica habitual, la edad juega un papel relevante en la decisión terapéutica del LBDCG. En nuestro centro la mayoría de los pacientes reciben tratamiento quimioterápico, con aceptable tolerancia, y beneficio en supervivencia. Por lo tanto, existe beneficio del tratamiento activo independientemente de la edad. En todo caso, dada la prevalencia de la población anciana actual, se necesitan más estudios de investigación en esta línea.

**CO-007**

**VALIDACIÓN DEL RIESGO DE RECAÍDA EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) MEDIANTE EL CNS-IPi EN EL LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA B GRANDE (LDCBG) TRATADO CON R-CHOP: ESTUDIO DEL GRUPO GELTAMO**

Franch Sarto M.<sup>1</sup>, Garcia Calduch O.<sup>1</sup>, Baile González M.<sup>2</sup>, Martín Garcia-Sancho A.<sup>2</sup>, Garcia Pallarols F.<sup>3</sup>, Salar Silvestre A.<sup>3</sup>, Gutiérrez Garcia A.M.<sup>4</sup>, Bastos Oreiro M.<sup>5</sup>, Rodriguez Salazar M.J.<sup>6</sup>, González de Villambrosia S.<sup>7</sup>, Méndez López A.M.<sup>7</sup>, Zato Hernandez E.<sup>8</sup>, Cordoba Mascuñano R.<sup>9</sup>, Martin Moreno A.M.<sup>10</sup>, Díaz López A.<sup>10</sup>, Luzardo Henriquez H.D.<sup>11</sup>, Garcia Belmonte D.<sup>12</sup>, Hong A.<sup>13</sup>, Moreno Velázquez M.<sup>1</sup>, Peñalver Parraga E.J.<sup>14</sup>, Montalban Sanz C.<sup>10</sup>, Sancho Cia J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras. Badalona, <sup>2</sup>Hospital Universitario and IBSAL, Salamanca, <sup>3</sup>Hospital del Mar, Barcelona, <sup>4</sup>Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, <sup>5</sup>Hospital Gregorio Marañón, Madrid, <sup>6</sup>Hospital Universitario de Canarias. Canarias, <sup>7</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, <sup>8</sup>Hospital General de Segovia, Segovia, <sup>9</sup>Fundación Jiménez Díaz, Madrid, <sup>10</sup>MD Anderson Cancer Center, Madrid, <sup>11</sup>Hospital Universitario de Gran Canarias Dr Negrín. Las Palmas de Gran Canaria, <sup>12</sup>Hospital la zarzuela. Madrid, <sup>13</sup>Hospital de Lanzarote. Lanzarote, <sup>14</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

**Introducción:** La recaída/progresión en SNC en LDCBG ocurre con una incidencia aproximada del 5% y se asocia con mal pronóstico. Recientemente se ha publicado el índice pronóstico de recaída en SNC (CNS-IPi), que incluye las variables del IPI, además de la afectación renal y/o suprarrenal, y estratifica 3 grupos de riesgo: bajo (RB, 0-1 puntos), intermedio (RI, 2-3) y alto (RA, 4-6), con incidencias de recaída/progresión en SNC a los 2 años del 0.6%, 3.4% y 10%, respectivamente. El objetivo de este estudio fue validar el CNS-IPi en una serie de LDCBG de hospitales del grupo GELTAMO.

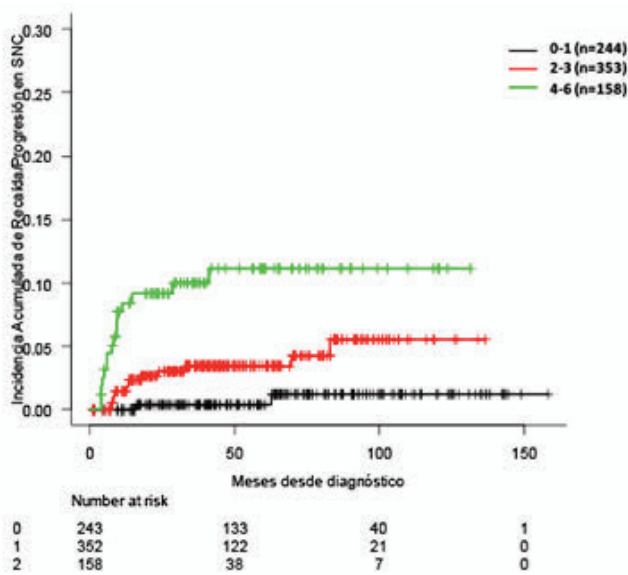
**Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con LDCBG tratados con R-CHOP sin infiltración en SNC al diagnóstico. Se han recogido datos clínico-biológicos y factores de riesgo para recaída en SNC. Asimismo, se registró si recibieron profilaxis frente a la recaída en SNC, así como la presencia de recaída en SNC y su tratamiento y evolución.

**Resultados:** Entre 1999 y 2014 se incluyeron 797 pacientes, 51% mujeres, edad mediana 65 años (extremos 18-91). Al diagnóstico presentaban estadio avanzado un 62%, LDH elevada 54%, afectación extranodal 60%, >1 afectación extranodal 18%, IPI intermedio-alto 24% y alto 19%, infiltración renal 3%, suprarrenal 3%, médula ósea 13%, mama 1%, testicular 1% y epidural 1%. Se indicó profilaxis del SNC en 176 pacientes (intratecal en 134 pacientes [76%], metotrexato sistémico en 5 [2%], no especificado en 12 [6%]). Con una mediana de seguimiento de 4 años (extremos 0.1-14), se objetivó recaída en SNC en 34 pacientes (4.3%): aislada en SNC en 74% y sistémica+SNC en 26%. La recaída fue parenquimatosa en 53%, leptomeníngea en 38%, y leptomeníngea+parenquimatosa en 9%. El tiempo diagnóstico-recaída en SNC fue de 9.6 meses (extremos 4-83), con 18 pacientes (53%) recaídos en ≤ 12 meses. Se pudo calcular el CNS-IPi en 755/797 pacientes: 244 (32%) RB,

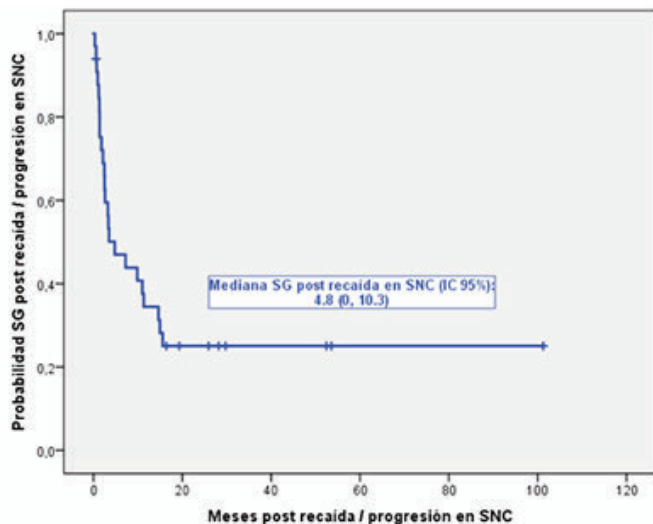
353 (47%) RI y 158 (21%) RA, con incidencia acumulada de recaída/progresión en SNC a los 2 años de 0.4%, 3% y 9%, respectivamente (Tabla 1, Figura 1). De los pacientes con recaída en SNC (n=34) se administró tratamiento con terapia intratecal y/o altas dosis de metotrexato en 14 pacientes (42%), radioterapia en 11 pacientes (33%), y paliativo en 8 pacientes (24%). La SG tras la recaída en SNC fue de 4,8 meses (Figura 2).

**Tabla 1. Comparativa entre los estudios realizados de la incidencia de recaída o progresión en SNC a los 2 años, según el índice CNS-IPI.**

	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL)	0.6% (IC95% 0-1.2) (n= 1002, 46.3%)	3.4% (IC95% 2.2-4.4) (n= 896, 41.4%)	10% (IC95% 6.3-14.1) (n= 263, 12.3%)
British Columbia Cancer Agency (BCCA)	0.8% (IC95% 0.2-1.4) (n= 436, 30.8%)	3.9% (IC95% 1.5-4.3) (n= 694, 46.2%)	12% (IC95% 5.7-14.3) (n= 344, 23%)
Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO)	0.4% (IC95% 0-2) (n= 244, 32%)	3% (IC95% 2-5) (n= 353, 47%)	9% (IC95% 5-14) (n= 158, 21%)



**Figura 1. Incidencia acumulada de recaída/progresión en SNC según CNS-IPI agrupado.**



**Figura 2.**

**Conclusiones.** En esta serie, la frecuencia y el tipo de recaída en SNC fueron similares a las descritas en la bibliografía (algo más frecuentes en el primer año, aisladas en SNC y parenquimatosas). El CNS-IPI identificó, como en la serie original, 3 grupos de riesgo para la recaída/progresión en SNC, por lo que es una herramienta útil para la identificación de dicho riesgo.

**CO-008**

**CARACTERIZACIÓN DE LAS RECAÍDAS TARDÍAS EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B**

Raheja P.<sup>1</sup>, Bobillo S.<sup>1</sup>, García T.<sup>2</sup>, Iserte L.<sup>2</sup>, Castellví J.<sup>1</sup>, Varela A.<sup>1</sup>, Pérez González A.<sup>1</sup>, Jiménez M.<sup>1</sup>, Iacoboni G.<sup>1</sup>, Marín Niebla A.<sup>1</sup>, Carpio C.<sup>1</sup>, Lopez A.<sup>1</sup>, Gironella M.<sup>1</sup>, Abrisqueta P.<sup>1</sup>, Bosch F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, <sup>2</sup>Hospital Universitari Arnau de Vilanova

**Introducción:** El pronóstico de los pacientes con linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) ha mejorado desde la introducción del rituximab. Sin embargo, hasta un 30%-40% de los pacientes serán refractarios o presentarán una recaída de la enfermedad. Las recaídas tardías (RT), definidas arbitrariamente como aquellas que ocurren tras 2 años del diagnóstico, son infrecuentes y se han asociado con un mejor pronóstico en algunos trabajos. Por otro lado, no está claro si las RT están relacionadas con el linfoma inicial o representan un linfoma *de novo*. Con el objetivo de caracterizar estos pacientes, se han revisado retrospectivamente las características clínicas y biológicas de una serie de enfermos diagnosticados de LDCGB en dos centros y tratados de manera homogénea con combinaciones que contenían rituximab.

**Tabla 1. Características de los pacientes en el momento del diagnóstico.**

Variables	Todos n (%)	Recaída tardía n (%)	Recaída precoz n (%)	p
Numero, n	97	42 (43)	55 (57)	
Mediana de edad, años (rango)	67 (23-86)	66 (23-86)	68 (30-85)	
Varón	45 (46)	22 (52)	23 (42)	0.31
ECOG (n=91)				0.18
0-1	73 (79)	35 (85)	37 (74)	
2-3	19 (21)	6 (15)	13 (26)	
Estadio Ann Arbor				0.2
I-II	24 (25)	13 (31)	11 (20)	
III-IV	73 (78)	29 (69)	44 (80)	
Masa voluminosa (≥7cm)	19 (20)	8 (14)	13 (25)	0.18
Síntomas B	33 (34)	11 (26)	22 (40)	0.1
LDH sérica (n= 81)				0.012
Elevada	60 (74)	21 (60)	39 (85)	
Normal	21 (26)	14 (40)	7 (15)	
IPI score (n=91)				0.008
0-2	38 (42)	23 (58)	15 (29)	
3-5	53 (58)	17 (42)	36 (71)	
Enfermedad extranodal	61 (63)	27 (64)	34 (62)	0.8
Infiltración de la médula ósea	23 (24)	5 (12)	18 (33)	0.017
Tratamiento de primera línea				0.68
R-CHOP		34 (81)	47 (85)	
R-EPOCH		6 (14)	7 (13)	
Otros		2 (5)	1 (2)	
Radioterapia	19 (20)	9 (21)	10 (18)	0.69

**Métodos:** Se identificaron todos los pacientes diagnosticados de LDCGB entre los años 2003 y 2016 que hubiesen recaído tras haber obtenido una respuesta completa a una primera línea con inmunoterapia. Se analizaron sus características clínico-biológicas incluyendo la relación clonal mediante el reordenamiento del IGH entre el linfoma inicial y la recaída. Se definieron como tardías las recaídas tras más de 24 meses desde el diagnóstico.

**Resultados:** Noventa y siete de 853 pacientes (11%) presentaron una recaída de la enfermedad, 42 (43%) de ellos de forma tardía. La mediana de edad al diagnóstico de los pacientes con RT fue de 66 años (rango, 23-86). Las características clínicas al diagnóstico de los pacientes con recaídas están recogidas en la tabla 1. Al diagnóstico, los pacientes con RT tenían de forma más frecuente un índice pronóstico internacional bajo o intermedio (n=23; 58%) (p=0.008), lactato deshidrogenasa sérica normal (n=14; 40%) (p=0.01), y ausencia de infiltración de la médula ósea (n=37; 88%) (p=0.017) comparado con los pacientes que recaían de forma precoz. En el momento del diagnóstico inicial, 12 de las 27 RT (44%) tenían un fenotipo centro germinal y 15 (56%) no centro germinal determinado por el algoritmo de Hans. En las RT, la mediana de tiempo

desde el diagnóstico hasta la recaída fue de 4,4 años (rango 2-11) y 17 pacientes (17%) recayeron tras más de 5 años del diagnóstico inicial. Veinte pacientes con RT (47%) realizaron tratamiento de rescate con esquemas intensivos y 15 (35%) se consolidaron con un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Los pacientes con RT alcanzaron mayor tasa de respuestas completas (n=24; 62%) con el tratamiento de rescate que los pacientes con recaída precoz (n=22; 41%) (p=0.047). Con una mediana de seguimiento de 27 meses (rango, 6 meses-12 años), la supervivencia libre de evento a los dos años para los pacientes con RT y recaída precoz fue de 38% [95% IC, 23-54%] y de 31% [95% IC, 19-44%] (p=0.3), mientras que la supervivencia global a los dos años de la recaída fue de 57% [95% IC, 39-71%] y 42% [95% IC, 29-55%] respectivamente (p=0.36) (figura 1).

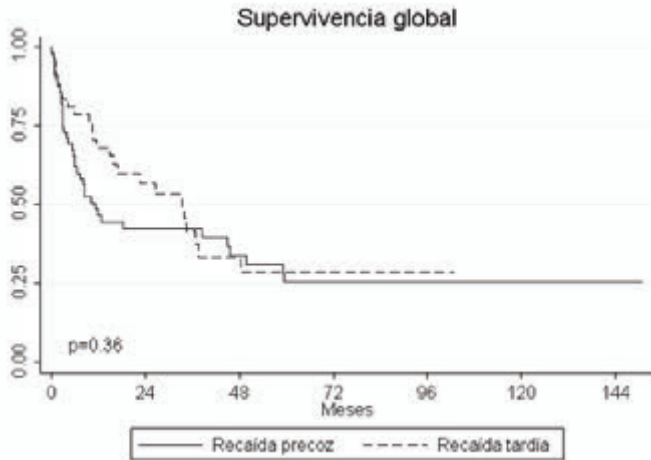


Figura 1. Supervivencia global de todos los pacientes desde la recaída.

**Conclusiones:** Los pacientes que recaen de forma tardía tienen con mayor frecuencia factores de buen pronóstico en el momento del diagnóstico y responden mejor al tratamiento de rescate. Sin embargo, en nuestra serie y con un punto de corte de dos años no observamos diferencias en supervivencia desde la recaída entre los pacientes que recaen de forma tardía y precoz. Los resultados del estudio de relación clonal entre el linfoma inicial y a la recaída se presentarán en el congreso.

**CO-009**

**CARDIOTOXICIDAD TEMPRANA POR ANTRACICLINAS EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN: ANÁLISIS DE UN REGISTRO PROSPECTIVO (CARDIOTOX) EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ**

Gómez P.<sup>1</sup>, López T.<sup>2</sup>, Moreno M.<sup>2</sup>, Valbuena S.<sup>2</sup>, Humala K.<sup>1</sup>, López A.<sup>1</sup>, Rodríguez O.<sup>3</sup>, Casado G.<sup>4</sup>, Buño A.<sup>3</sup>, López-Sendón J.L.<sup>2</sup>, Canales M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz, <sup>2</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz, <sup>3</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Paz, <sup>4</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz

**Introducción:** Los regímenes con antraciclinas son el estándar de tratamiento de 1ª línea en la mayoría de los LNH, constituyendo la cardiotoxicidad (CT) su principal limitación. El objetivo de este estudio es evaluar de forma prospectiva la incidencia de CT, tanto clínica como por criterios ecocardiográficos, durante el primer año tras el inicio de tto., su relación con factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y monitorización mediante parámetros analíticos y ecográficos.

**Métodos:** En este análisis se incluyen 77 pacientes (entre 19 y 88 años) con LNH tratados en 1ª línea con protocolos que incluyen doxorubicina entre los años 2012 y 2015, incluidos en un registro prospectivo (CARDIOTOX) en el Hospital Universitario La Paz. Los siguientes parámetros: troponina I (cTnI), troponina hs-cTnT, NT pro-BNP, fracción de eyección (FEVI), fracción de eyección 3D (FE3D) y strain longitudinal (SLG) se recogieron en una visita basal, a las 3 semanas de iniciar el tto, a los 3 meses, a los 6 meses y al año. La CT fue definida como la reducción de al menos un 10% de la FEVI respecto al valor basal y siendo esta inferior al límite normal, establecido en un 53%.

Tabla 1.

Características	Pacientes (N=77)	%
Sexo	Masculino 35	45,5%
	Femenino 42	54,5%
Antecedentes de enfermedad cardiovascular	NO: 70	90,9%
	SI: 7	9,1%
Consumo de tabaco	NO: 55	72,4%
	SI: 21	27,6%
Hipertensión arterial	NO: 54	70,1%
	SI: 23	29,9%
Diabetes	NO: 69	89,6%
	SI: 8	10,4%
Hipercolesterolemia	NO: 59	76,6%
	SI: 18	23,4%

Tabla 2.

Diagnóstico	N	%
LNHBDCG	32	41,6
LNH B FOLICULAR	21	27,3
LNH B MANTO	7	9,1
LNH T PERIFÉRICO	5	6,5
LNH B ALTO GRADO	3	3,9
LNH B INTERMEDIO	3	3,9
LNH T ANAPLÁSICO	2	2,6
LNH TIPO BURKITT	2	2,6
LINFOMA LINFOBLÁSTICO T	1	1,3
LNH T/NK	1	1,3

Tabla 3.

Tratamiento recibido	N	%
RCHOP	42	54,5
R MINI CHOP	11	14,3
REPOCH	5	6,5
CHOP	4	5,2
BURKIMAB	3	3,9
CHOEP	3	3,9
BRCAP	2	2,6
HYPERCVAD	2	2,6
RCHOEP	2	2,6
RHYPERCVAD	1	1,3
RMAXICHOP	1	1,3
MINICHOP	1	1,3

**Resultados:** La incidencia de CT durante el 1º año fue del 13% (N=10). 4 de estos casos asociaron síntomas de insuficiencia cardiaca, además de por ecografía. La media hasta su aparición fue de 165 días y la mediana

de 180 días. En 6 de los casos se recuperó la FEVI tras iniciar tto con IECAs y/o betabloqueantes. En cuanto a la asociación de CT con FRCV solo el consumo de tabaco presentó tendencia a la significación. Tras el análisis de los parámetros en cada visita se observa que, en la visita de los 6 meses, cuando se produce la CT hay un aumento estadísticamente significativo del NT pro-BNP y disminución del SLG con respecto a los casos en los que no se produce. Paradójicamente en la visita inicial se observa un aumento estadísticamente significativo del NT pro-BNP en los pacientes que posteriormente presentan CT. No se encontró relación entre los FRCV o patología cardíaca previa que justifique este aumento, por lo que deberá validarse con el análisis del resto de la serie.

**Conclusiones:** La incidencia de CT temprana es frecuente tras el tratamiento con antraciclinas. La monitorización mediante eco nos permite detectarla de forma precoz, permitiendo así instaurar medidas terapéuticas que impidan un fallo cardíaco irreversible. Se confirma de esta forma que la aproximación multidisciplinar es básica en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de esta complicación. Los datos presentados deberán validarse cuando se realice el análisis de la serie completa de pacientes incluida en nuestro registro.

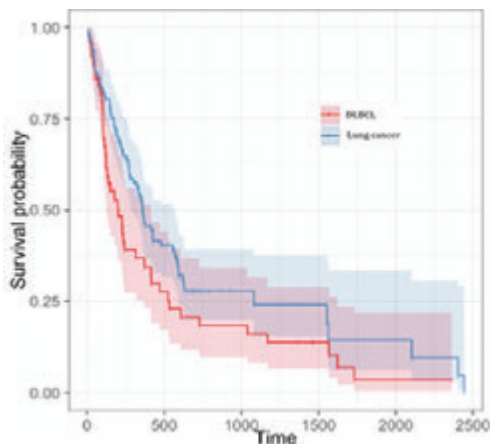
**CO-010**

**INDICACIÓN DE CUIDADOS PALIATIVOS EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN: COMPARACIÓN CON NEOPLASIAS SÓLIDAS**

Morais Bras L.R.<sup>1</sup>, Fernández de Dios L.<sup>2</sup>, Fernández Morán E.<sup>3</sup>, García Martínez S.<sup>3</sup>, Castañón Fernández C.<sup>1</sup>, Alonso Álvarez S.<sup>1</sup>, Colado Varela E.<sup>1</sup>, Bernal del Castillo T.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, <sup>2</sup>Departamento de medicina, Universidad de Oviedo, <sup>3</sup>Departamento de medicina, Universidad de Oviedo

**Introducción:** El pronóstico del Linfoma no Hodgkin (LNH) agresivo una vez ha ocurrido una recaída tras primera línea con CHOP o R-CHOP en pacientes no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es infausto, con una expectativa de vida de 6 meses. Una vez producida la recaída y de acuerdo con los estándares actuales de cuidados al final de la vida (CFV), estos pacientes deberían recibir cuidados paliativos (CP) de manera temprana, integrados en el cuidado oncológico estándar. Sin embargo, evidencia reciente muestra un exceso de agresividad en los cuidados en esta población en comparación con las neoplasias sólidas. Se pretende comparar los CFV en pacientes con LDCBG y cáncer de pulmón no microcítico en estadios III y IV en un hospital terciario e identificar factores relacionados con la indicación tardía o no indicación de CP.



**Figura 1.**

**Métodos:** Pacientes: se incluyeron todos los pacientes diagnosticados en nuestro centro desde 2016 de cáncer no microcítico de pulmón en estadios III y IV como población control o cohorte 1. En la cohorte 2, se incluyeron los pacientes diagnosticados de LNH agresivos en recaída no candidatos a TAPH. Los datos se muestran como porcentaje o mediana (rango intercuartílico). Las comparaciones univariantes de los principales indicadores de agresividad de CFV entre las dos cohortes se han realizado mediante Chi-cuadrado o test de Wilcoxon. La supervivencia glo-

bal se calculó desde el diagnóstico de la recaída del LNH y del cáncer de pulmón a la muerte o al último seguimiento utilizando curvas de Kaplan-Meier y test de log-rank.

**Tabla 1. Características principales. Los datos se presentan como mediana y rango intercuartílico o número y porcentaje.**

	LNH N=51	Cáncer pulmón N=98	p
Edad	73 (69-76)	64 (59-71)	<0.001
Sexo, varón	24 (47)	67 (68)	0.02
Índice de comorbilidad			
0-2	33 (64)	54 (55)	<0.34
≥3	18 (35)	44 (45)	
ECOG			
0	22 (43)	5 (5)	<0.001
1	19 (37)	66 (67)	
2	8 (16)	19 (19)	
≥3	1 (2)	8 (8)	
Registro preferencias tratamiento	5 (10)	74 (75)	< 0.001
Discusión sobre pronóstico	4 (8)	82 (84)	< 0.001
Pacientes con ingreso en hospital	44 (86)	69 (70)	0.05
Número de ingresos en hospital	2,5 (1,75-5)	2 (1-3)	0.03
Días de ingreso en hospital	23,5 (14,5-49,3)	14 (6-24)	< 0.001
Paliativos domiciliarios	7 (14)	47 (48)	< 0.001
Dependencia transfusional en 2 últimos meses de vida	14 (28)	3 (3)	<0,0001
Número transfusiones 2 meses antes del éxitus	10 (7-17)	6 (5-8)	< 0.001
Días entre última QT-éxitus	59 (28-145)	41 (18-81)	0.28

**Tabla 2. Lugar de fallecimiento.**

Lugar éxitus	LNH N=43	Cáncer pulmón N=70	P
Domicilio	28 (65)	42 (60)	<0.001
Hospital	10 (23)	20 (29)	
Hospicio	5 (12)	8 (11)	

**Resultados:** Desde el 1 de octubre de 2004 al 1 de agosto de 2017 se incluyeron 51 pacientes con LNH agresivos en recaída no candidatos a TAPH y 98 pacientes con cáncer de pulmón. La edad mediana al diagnóstico fueron 73 (69-76) y 63 años (59-71) respectivamente (p<0.001). El sexo masculino fue más frecuente en el cáncer de pulmón (68% vs 47%, p=0,02), el índice de comorbilidad de Charlson fue similar en las dos cohortes. El ECOG fue significativamente mejor en los pacientes con LNH. Las principales características de las dos cohortes se muestran en la tabla 1. Un 92% de los pacientes con LNH recibieron CHOP con o sin rituximab (según fueran de línea B o T) como primera línea de tratamiento. En la recaída todos los pacientes excepto 2 recibieron quimioterapia. Ningún paciente fue incluido en ensayo clínico. La supervivencia para los pacientes con LNH fue significativamente menor que en cáncer de pulmón (227 días [123-414] vs 360 [283-566] días respectivamente, p=0,047) Figura 1. La discusión entre paciente y el médico sobre el pronóstico y alternativas de tratamiento se documentó en un 8% de pacientes con LNH en contraposición con un 85% de pacientes con cáncer de pulmón (p<0.001). Los pacientes con LNH permanecieron ingresados en más días en comparación con los pacientes con cáncer de pulmón (23,5[14,5-49,3] vs 14[6-24] días, p<0.001). El 14% de los pacientes con LNH fue derivado a la unidad de CP frente a un 48% de pacientes con cáncer de pulmón (p<0.001). No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que recibió quimioterapia en los últimos 14 días de vida entre ambas cohortes. Una mayor proporción de pacientes con LNH presentaron dependencia transfusional en los 2 últimos meses de vida (28% vs 3%, p<0.0001). Respecto al lugar de fallecimiento, os pacientes con linfoma fallecieron más frecuentemente en el hospital en comparación con los pacientes con cáncer de pulmón (65% vs 28% p<0,001).

**Conclusiones:** Los CP son raramente prescritos en los pacientes con LNH en recaída, lo que conduce a una mayor agresividad en los tratamientos, y a una calidad subóptima de los cuidados al final de la vida en esta población. Para mejorar esta situación es clave mejorar el proceso

de información entre médico-paciente y hacer partícipe al paciente del proceso de toma de decisiones.

**CO-011**

**EXPRESIÓN DE PD1/PDL1 EN EL LINFOMA POST TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO Y DE ÓRGANO SÓLIDO**

Corrochano M.<sup>1</sup>, Novelli S.<sup>1</sup>, Fumagalli C.<sup>2</sup>, Mozos A.<sup>2</sup>, Caballero A.<sup>1</sup>, García-Cadenas I.<sup>1</sup>, Sierra J.<sup>1</sup>, Briones J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**Introducción:** El síndrome linfoproliferativo post-trasplante (SLP-PT) es un trastorno heterogéneo potencialmente mortal que se produce después de un trasplante de órgano sólido (TOS) o un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH). La inmunosupresión (IS) y la reactivación del virus de Epstein-Barr (VEB) son factores clave en su patogénesis. La proteína de muerte celular programada-1 (PD-1) es un receptor que se encuentra en las células T e inhibe su función cuando se une con su ligando PD-L1 o PD-L2. Ciertos tumores evaden la vigilancia inmune del linfocito T aumentando la expresión de PD-L1. El bloqueo de PD-1/PD-L1 puede restaurar la supresión tumoral mediada por células T convirtiéndose en una potencial terapia para esta patología.

**Objetivos:** Describir la expresión de PD1, PDL1 y LAG3 en las células tumorales e intra-tumorales en una serie retrospectiva de pacientes diagnosticados de un SLP-PT y relacionar dicha expresión con parámetros clínicos.

**Materiales y métodos:** Se recogieron todos los casos de SLP-PT diagnosticados en nuestro centro entre el año 2004 y el 2017. Se realizó una revisión morfológica para su clasificación según WHO 2016. Se hizo la tinción por inmunohistoquímica de PD1, PDL1 y LAG-3 según lo establecido en estudios previos. Se analizaron variables demográficas, clínicas y patológicas de forma descriptiva y se buscó asociación entre ellas y los datos de inmunohistoquímica.

**Resultados:** Se recogieron 18 pacientes con SLP-PT. Sus características principales se resumen en la tabla 1.

**Tabla 1. Características de la población.**

Variables		Frecuencia (n=18)	Porcentaje (%)
Edad	48 años (mediana)	(Extremos 24-69)	
Genero	Hombre	10	56%
Tipo de trasplante	Renal	3	17%
	Cardíaco	5	27%
	Hepático	1	6%
	Renal y cardíaco	1	6%
	Hematopoyético	8	44%
Inmunosupresión post trasplante	Inhibidor de la calcineurina (IC)	11	61%
	IC + Mitofofenolato	6	33%
	Sin inmunosupresión	1	6%
Días desde el trasplante al diagnóstico del SLP	Total	21 meses (mediana)	(1-242)
	Órgano sólido	84 meses (mediana)	(7-242)
Tipo histológico	Hematopoyético	3 meses (mediana)	(1-108)
	Lesiones tempranas	1	5%
	Polimorfo	8	34%
	Monomorfo	10	56%
	Esporádico	1	5%

La mediana de seguimiento desde el diagnóstico del SLP-PT fue 10 meses (0-157). Su manejo consistió, en la mayoría de casos, en la retirada de la IS y Rituximab (60%) con la adición en una menor proporción de quimioterapia o radioterapia. La supervivencia global en la mediana de seguimiento fue del 55% (95%IC, 30-75%). La respuesta global fue del 50% (n=9) (8 remisiones completas, 1 remisión parcial), sólo 8 (44%) pacientes permanecen vivos. La tabla 2 resume el perfil de inmunohistoquímica de los SLP-PT.

**Tabla 2. Perfil de expresión y EBER de SLP-PT.**

	Positivo	CD20	CD79a	CD10	CD30	BCL2	BCL6	LMP1	EBER
Monomorfo (n=10)	80%	70%	10%	80%	70%	30%	50%	80%	
Polimorfo (n=6)	67%	63%	0	100%	84%	0	50%	63%	
Esporádico (n=1)	100%	100%	0	100%	100%	0	100%	100%	
Lesiones tempranas (n=1)	100%	0	0	100%	0	0	0	100%	

La media de la expresión de Ki67 fue del 88% (40-100%) y la de CD30 del 28% (0-80%). La expresión de PDL1 fue valorable en 17 casos, casi la totalidad de las lesiones expresaban PDL1 (82%) en las células tumorales con una media de expresión del 60% (5-100%). En 3 casos también se detectó expresión intratumoral. La media de expresión de PDL1 en estos casos fue 46% (30-60%), dos de ellos eran de tipo histológico monomorfo y uno de ellos polimorfo. Se pudo valorar la expresión de PDL1 en 3 de los 4 casos de SLPT de tipo histológico monomorfo no asociado a VEB; la media de expresión de PDL1 en estos casos fue de 26% (5-60%). La expresión de PD1 fue valorable en todos los casos y estuvo presente en las células tumorales en el 67% de las lesiones; la media de expresión fue del 13% (1-60%). No se expresó LAG-3 en ningún caso.

**Conclusiones:** El SLP-PT tiene una mortalidad elevada y la terapia actual ofrece una tasa de respuestas inferior al 50%. La expresión de PDL1 y PD1 en la mayor parte de estos tumores abre una potencial diana terapéutica para mejorar los resultados del tratamiento.

**CO-012**

**EVOLUCIÓN DEL CUADRO CLÍNICO, RIESGO DE TRANSFORMACIÓN HISTOLÓGICA (TH) Y SEGUNDA NEOPLASIAS, Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR (LF) A LO LARGO DE TRES DÉCADAS: EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO**

Mozos P.<sup>1</sup>, Magnano L.<sup>2</sup>, Rivas-Delgado A.<sup>1</sup>, Rivero A.<sup>1</sup>, Ortiz-Maldonado V.<sup>1</sup>, Bastidas G.<sup>1</sup>, Dlouhy I.<sup>1</sup>, Rovira J.<sup>1</sup>, Giné E.<sup>1</sup>, Baumann T.<sup>1</sup>, Delgado J.<sup>1</sup>, Villamor N.<sup>2</sup>, Campo E.<sup>2</sup>, López-Guillermo A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínic de Barcelona, <sup>2</sup>Unidad de Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona

**Introducción:** El LF es el linfoma indolente más frecuente. Aunque el riesgo de recaída es elevado, la supervivencia global (SG) es muy prolongada, en particular desde el uso de rituximab. Los pacientes con recaída precoz tras el tratamiento o con TH a linfoma agresivo constituyen un grupo de pronóstico mucho más adverso. Existen escasas series en la bibliografía que describan la evolución histórica de los pacientes con LF.

**Objetivos:** Analizar las características clínico-biológicas y evolutivas (respuesta al tratamiento, riesgo de TH y segundas neoplasias y supervivencia) en pacientes con LF a lo largo de las tres últimas décadas.

**Tabla 1.**

Fecha de diagnóstico	Total (n=586)	1985-1994 (n=111)	1995-2004 (n=210)	2005-2015 (n=265)	p
Edad mediana (extremos)	57 (23-93)	55 (24-99)	54 (23-93)	60 (25-99)	0.004
Sexo masculino (%)	45	49	45	43	NS
Grado histológico (II) (%)	84	91	87	81	NS
ECOG ≥2 (%)	8	17	9	3	<0.001
Estadio IV Ann Arbor (%)	61	57	62	62	NS
LDH sérica elevada (%)	21	26	17	22	NS
S2-microglobulina sérica elevada (%)	44	43	32	54	<0.001
FLIPI de alto riesgo (%)	24	36	18	24	0.002
Tratamiento que incluye rituximab en alguna línea (%)	64	15	56	90	<0.001
RC / RCu (%)	64	43	65	72	<0.001
SLP a 10 años (%)	34	13	27	49	<0.001
SG a 10 años (%)	65	45	69	71	<0.001
Recaídas precoces (%)	36	55	40	25	<0.001
Riesgo de transformación histológica a 10 años (%)	12	17	11	8	0.042
Riesgo de segunda neoplasia a 10 años (%)	13	10	12	15	NS
Causas de muerte (%)					
Progresión del linfoma	51	64	53	38	
Complicaciones del tratamiento	12	7	14	13	
Neoplasias sólidas secundarias	14	10	16	15	<0.001
Neoplasias hematológicas secundarias	4	3	3	4	
Otras/desconocida	19	16	14	30	

**Métodos:** Se seleccionaron 586 pacientes (edad mediana 57 años; 264 H/ 322 M) diagnosticados entre 1985 y 2015 de LF con grado histológico I, II o IIIA en un único centro. Se excluyeron los casos de LF grado IIIB, aquellos que tenían componente de LBDCG al diagnóstico y los LF primarios cutáneos o intestinales. Se generaron tres grupos de pacientes según la época del diagnóstico: 1985-1994 (n=111), 1995-2004 (n=210) y 2005-2015 (n=265). Se estudiaron dichos grupos para describir las prin-

cipales variables clínicas y biológicas, así como la evolución de los pacientes en cuanto a supervivencia libre de progresión (SLP), SG, TH, riesgo de segundas neoplasias y causas de muerte.

**Resultados:** En la tabla se detallan las principales variables iniciales y evolutivas para los tres grupos históricos. Los pacientes diagnosticados entre 1985 y 1994 tenían peor estado general, FLIPI de más alto riesgo y no recibieron rituximab como parte del tratamiento inicial. La tasa de respuesta completa (RC) o RC no confirmada (RCu) aumentó significativamente en las sucesivas décadas. La mediana de SLP y SG de toda la serie fue de 4,3 y 17,6 años, respectivamente. Tanto la SLP (mediana en años 1,83; 3,08 y 8,83 para los tres grupos) como la SG (mediana en años 7,8; 19,7 y no alcanzada) mejoraron progresivamente a lo largo del tiempo (figura). La probabilidad de recaída precoz (<2 años) y el riesgo de TH disminuyeron progresivamente, mientras que no se observó diferencia significativa en la aparición de segundas neoplasias (figura). Por último, la proporción de pacientes fallecidos por progresión del linfoma también disminuyó significativamente.

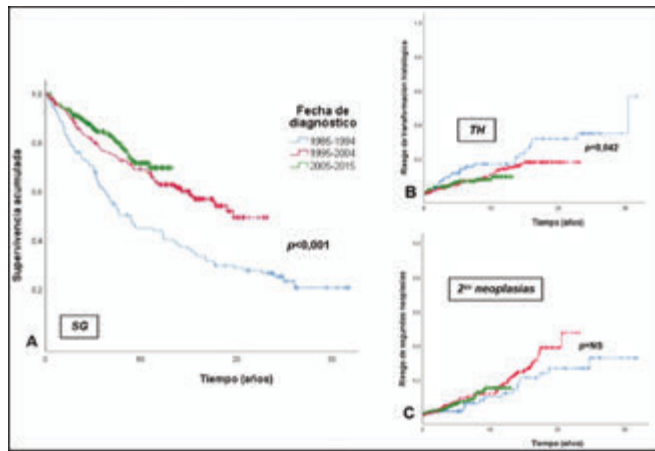


Figura 1.

**Conclusiones:** En los últimos 30 años se ha asistido a una significativa mejoría en la evolución de los pacientes con LF, con disminución progresiva de las recaídas precoces y de la TH y un claro aumento de la SLP y SG.

**CO-013 ESTUDIO MOLECULAR DE LA EVOLUCIÓN CLONAL DE LINFOMA FOLICULAR A LINFOMA AGRESIVO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

García Álvarez M.<sup>1</sup>, Alonso Álvarez S.<sup>2</sup>, Prieto Conde I.<sup>1</sup>, Jiménez C.<sup>1</sup>, Sarasquete A.M.E.<sup>1</sup>, Chillón M.C.<sup>1</sup>, Medina A.<sup>1</sup>, Balanzategui A.<sup>1</sup>, Antón A.<sup>1</sup>, Maldonado R.<sup>1</sup>, Hernández-Ruano M.<sup>1</sup>, Arnés-Moreta E.<sup>1</sup>, Marín L.<sup>1</sup>, González de la Calle V.<sup>1</sup>, Puig N.<sup>1</sup>, Gutiérrez N.<sup>1</sup>, Vidriales B.<sup>1</sup>, Rodríguez M.<sup>3</sup>, Martín A.<sup>1</sup>, García Sanz R.<sup>1</sup>, González M.<sup>1</sup>, Caballero M.D.<sup>1</sup>, Alcoceba M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, España, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, HUCA-Oviedo, España, <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, España

**Introducción:** El linfoma folicular (LF) es el linfoma no-Hodgkin indolente más frecuente en los países occidentales. Durante su evolución, el LF puede transformarse en un linfoma agresivo (LFt), generalmente linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), presentando un pronóstico desfavorable. Aunque se conoce el perfil genético del LF, existen pocos estudios que analicen la evolución del clon tumoral en distintos episodios de la enfermedad.

**Objetivos:** Estudiar el perfil genético de pacientes con LFt en el momento del diagnóstico, recaída y transformación con el fin de evaluar el patrón de evolución clonal durante el curso de la enfermedad.

**Pacientes y Métodos:** Se incluyeron 9 pacientes de un único centro con diagnóstico de LF grados I, II o IIIa que experimentaron transformación histológica confirmada a LDCBG, de los que se disponía de 21 muestras representando distintos episodios de la enfermedad (diagnóstico, n=6; progresión, n=6; transformación, n=9), así como muestra germinal en

cada caso (Figura 1). En todos los casos se confirmó previamente la relación clonal entre las muestras pareadas LF-LFt mediante secuenciación del reordenamiento VDJ siguiendo el protocolo BIOMED2. Se estudió la región codificante de 66 genes mediante un panel de secuenciación masiva de diseño propio basado en tecnología de captura (*NimbleGen SeqCap Target Enrichment*, Roche). La secuenciación, análisis primario y secundario se realizaron en un MiSeq (Illumina). La anotación y filtrado de variantes se llevó a cabo con la plataforma *BaseSpace Variant Interpreter* de Illumina, considerando aquellas con un número de lecturas superior a 100x y frecuencia mínima de lecturas con la variante (VAF) del 5%.

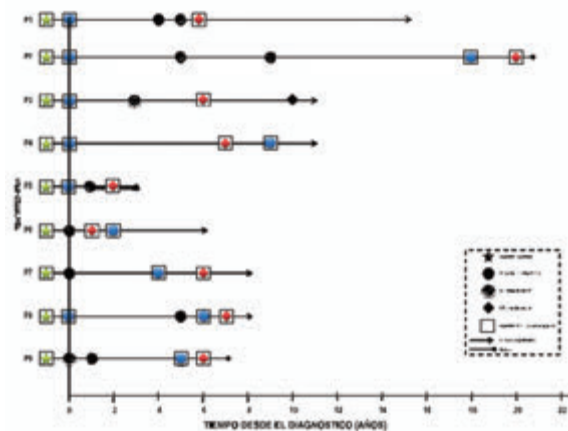


Figura 1.

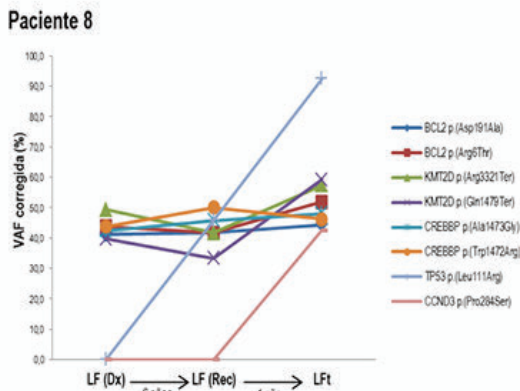


Figura 2.

**Resultados:** Tras la anotación y filtrado de variantes, se observaron 94 variantes no sinónimas distribuidas entre 12 de los 66 genes estudiados. En todos los casos hubo un elevado número de variantes compartidas entre las muestras pareadas LF-LFt, afectando principalmente a genes involucrados en regulación de la cromatina (*CREBBP*, 78%, y *KMT2D*, 78%), confirmando su papel como eventos tempranos en la patogénesis del LF. Mutaciones en *TP53* (4/9 casos), *CCND3* (2/9 casos), *CD79B* (1/9 casos) y *BRAF* (1/9 casos) se adquirieron en la evolución, por lo que fueron exclusivas en la biopsia de la transformación. En el caso de *TP53*, estas mutaciones también se identificaron en 2/3 casos (67%) en los que se pudo estudiar la recaída previa a LFt (Figura 2).

**Conclusiones:** Nuestros resultados en 9 pacientes con muestras pareadas LF-LFt demuestran la presencia de mutaciones estables y dominantes presentes en todos los casos al diagnóstico y en la transformación de la enfermedad, apoyando la teoría de evolución clonal a partir de un clon progenitor común (CPC) "rico" en mutaciones. Estudiar las muestras de recaídas previas a LFt es importante para discriminar entre alteraciones propias de la transformación y aquellas adquiridas durante la progresión tumoral. Este estudio debe ser considerado preliminar, precisando su confirmación en una cohorte mayor.

RD12/0036/0069, PS09/01382, CB16/12/00233, PI15/01393, CAS102 P17, GLD17-00334, ERDF-Innocampus-CEI-2010-1-0010.

**CO-014**

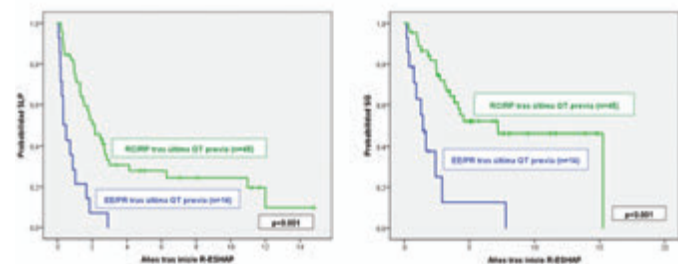
**R-ESHAP NO ES EFICAZ COMO TRATAMIENTO DE RESCATE EN EL LINFOMA FOLICULAR REFRACTARIO: RESULTADOS DE UN ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICÉNTRICO DEL GRUPO GELCAB**

Muntañola Prat A.<sup>1</sup>, García Calduch O.<sup>2</sup>, Baumann T.<sup>3</sup>, Caballero González A.C.<sup>4</sup>, Sánchez González B.<sup>5</sup>, Salar Silvestre A.<sup>5</sup>, Mercadal Vilchez S.<sup>6</sup>, Escoda Teigell L.<sup>7</sup>, Soler Campos J.A.<sup>8</sup>, Iserte Terrer L.<sup>9</sup>, Canet Maldonado M.<sup>1</sup>, Julià Arenas M.<sup>1</sup>, Sorigué Tomás M.<sup>2</sup>, López-Guillermo A.<sup>3</sup>, Sancho Cía J.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>H. Universitari Mútua de Terrassa, <sup>2</sup>IC-IJC-Hospital Germans Trias i Pujol Badalona, <sup>3</sup>H. Clínic i Provincial de Barcelona, <sup>4</sup>H. de la Santa Creu i Sant Pau, <sup>5</sup>H. del Mar, <sup>6</sup>H. Duran i Reynals - ICO Hospitalet, <sup>7</sup>H. Joan XXIII Tarragona, <sup>8</sup>H. Parc Taulí Sabadell, <sup>9</sup>H. Arnau de Vilanova Lleida

**Introducción:** Aunque el linfoma folicular (LF) es una enfermedad potencialmente incurable caracterizada por sucesivas recaídas, no existe un tratamiento estándar para los pacientes recaídos o refractarios. Las combinaciones de quimioterapia que incluyen platino son una de las pautas más empleadas, pero hay pocos trabajos publicados al respecto. El objetivo de nuestro estudio fue analizar la eficacia de la pauta de quimioterapia R-ESHAP en pacientes con LF recaído o refractario.

**Pacientes y Métodos:** Entre enero-2000 y diciembre-2016 80 pacientes con LF de 9 centros pertenecientes al GELCAB recibieron R-ESHAP en primera o sucesivas recaídas. Los ciclos de R-ESHAP se administraban cada 4 semanas y el número total de ciclos fue decidido por cada investigador. Los pacientes con transformación histológica y los que recibieron un TPH se incluyeron en el estudio.



**Figura 1.** SLP y SG en función de la QMT previa a R-ESHAP.

**Resultados:** La mediana de edad fue de 50 años (extremos 24-67) y el 79% (n=63) eran varones. En el momento de recibir R-ESHAP, el 85% de pacientes tenía un estadio avanzado, el 28% presentaba una masa bulky y el 40% una LDH elevada. El FLIPI era bajo, intermedio o alto en el 28%, 33% y 39% de los pacientes respectivamente. R-ESHAP fue administrado como tratamiento de rescate en la 1ª recaída en 45 casos (56%), en la 2ª en 23 (29%) y en ≥3ª recaída en 12 (15%). En 17 pacientes se constató la transformación histológica a un LDCG-B y se excluyeron del primer análisis. Respecto a los 63 pacientes restantes, 47 fueron considerados en recaída/progresión precoz al tratamiento de 1ª línea (recaída/progresión en los 24 meses desde el diagnóstico, POD24). La tasa de RG fue del 77% (47/63), con un 46% de RC (28/63). No pudo establecerse relación entre las características clínicas en el momento del R-ESHAP y la respuesta obtenida. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes POD24 y no-POD24 y la respuesta a R-ESHAP (RG del 72% vs 93%, p=0,109 y RC del 43% vs 57%, p=0,336, respectivamente). Las medianas de SG y de SLP fueron de 3,8 años y de 1,5 años. Al analizar la eficacia de R-ESHAP según la respuesta a la quimioterapia previa, se objetivó que los pacientes no refractarios (≥RP, n=45) presentaban mayor tasa de RC con R-ESHAP respecto a los refractarios (n=14) (RC del 57% vs 15%, respectivamente, p=0,009), así como mejor SG (mediana de 7,2 vs 1,4 años, p<0,0001), y SLP (mediana de 2,1 vs 0,3 años, p<0,0001). En los LF transformados (n=17), R-ESHAP logró RG del 47% (24% de RC), con una mediana de SG de 1,3 años y una mediana de SLP de 0,3 años.

**Conclusiones:** En esta serie, R-ESHAP no fue eficaz en el LF refractario a la quimioterapia previa, independientemente de la respuesta al tratamiento inicial y de las características clínicas. Estos resultados apoyan el uso de nuevos fármacos en este subgrupo.

**CO-015**

**EVALUACIÓN DE LA INCIDENCIA DE SEGUNDAS NEOPLASIAS SECUNDARIAS A TERAPIAS CON BENDAMUSTINA**

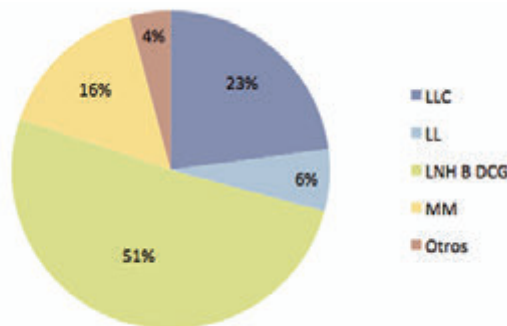
Martinez Frances A.<sup>1</sup>, Romera Martinez M.<sup>1</sup>, Gutierrez-Meca Maestre D.P.<sup>1</sup>, Martinez Penella M.<sup>2</sup>, Ibañez Garcia J.<sup>1</sup>, Martinez Garcia A.B.<sup>1</sup>, Iturbe Hernandez T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sº Hematología. H.U.SªLucía, <sup>2</sup>Sº Farmacia. H. U. Sª Lucía

**Introducción:** El empleo de bendamustina como tratamiento para distintas neoplasias linfoides ha demostrado una mayor tasa de respuestas que esquemas clásicos aunque con una toxicidad elevada que no ha permitido demostrar mejoras en la supervivencia global frente a estos esquemas. El objetivo de este estudio es evaluar la tasa de segundas neoplasias secundarias al tratamiento con bendamustina en la población de pacientes de un centro hospitalario con 667 camas y 283.000 habitantes como población de referencia.

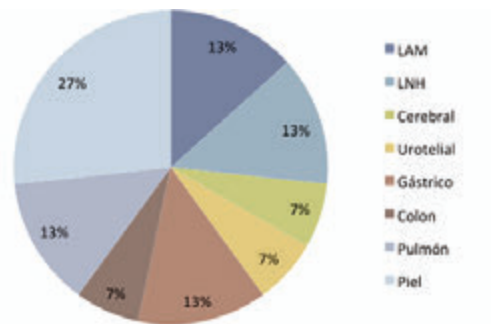
**Métodos:** Se han revisado los pacientes tratados con Bendamustina en el Hospital Santa Lucía de Cartagena entre el 01/01/2012 y el 31/12/2017. De estos pacientes se ha evaluado el diagnóstico, las líneas previas, el diagnóstico de segundas neoplasias y la supervivencia de los mismos.

**Resultados:** Se han evaluado un total de 96 pacientes tratados con Bendamustina, 54% de varones, con una mediana de edad de 73 años. El diagnóstico de base se distribuye así (Figura 1): leucemia linfática crónica / linfoma linfocítico (LLC/LL) 28 (29%), mieloma múltiple (MM) 15 (16%), 2 linfomas T, 1 linfoma Hodgkin, 1 granulomatosis linfomatoide, el resto (51%) otros linfomas no hodgkin (LHN). La mediana de líneas previas a la administración de bendamustina es de 1 (rango 0-5). El esquema más empleado es rituximab-bendamustina (79%) y la mediana de 5 ciclos administrados por paciente.



**Figura 1.** Frecuencia de diagnósticos.

Con una mediana de seguimiento de 20 meses, se han objetivado 15 segundas neoplasias malignas (16% de los pacientes), 4 de origen cutáneo, 4 hematológicas y 7 tumores sólidos (figura 2). Se observa una mediana de 25,5 meses desde el inicio del tratamiento con bendamustina hasta el diagnóstico de la segunda neoplasia.



**Figura 2.** Frecuencia de segundas neoplasias. LAM: leucemia mieloblástica aguda.

Se ha observado una mortalidad del 46% en el seguimiento de estos pacientes. La principal causa de mortalidad ha sido la progresión de la enfermedad de base (0), con sólo 3 casos de fallecimiento debido a la neoplasia secundaria, todos ellos debidos a neoplasias hematológicas. Figura 3.

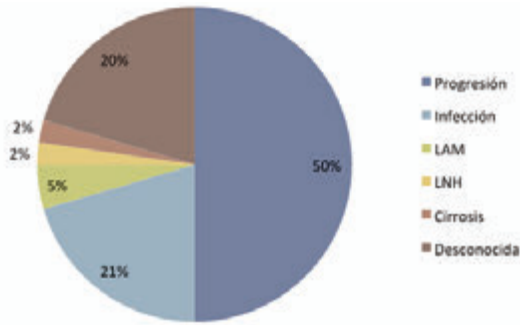


Figura 3. Causas de exitus.

**Conclusiones:** A pesar de una frecuencia importante de segundas neoplasias en la población tratada con bendamustina, la principal causa de mortalidad en estos pacientes ha sido su enfermedad de base, sin una mortalidad relevante debida a este tipo de diagnóstico. Las segundas neoplasias son un efecto secundario a tener en cuenta fundamentalmente en los pacientes con una expectativa de vida prolongada (superior a dos años), en los que estas puedan suponer una complicación relevante, tras una posible curación de la enfermedad de base, aunque considerando que la mediana de supervivencia de los tumores originales es inferior a la mediana de aparición de segundas neoplasias, es un problema asumible

**CO-016**

**EL LINFOMA T/NATURAL KILLER (NK) EXTRANODAL, TIPO NASAL, EN ESPAÑA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO UTILIZADO Y PRONÓSTICO ESTUDIO DEL GRUPO ESPAÑOL GELTAMO**

González-Barca E.<sup>1</sup>, Bello J.L.<sup>2</sup>, Panizo C.<sup>3</sup>, Monter A.<sup>4</sup>, Córdoba R.<sup>5</sup>, Gómez P.<sup>6</sup>, Bastos M.<sup>7</sup>, González de Villambrosia S.<sup>8</sup>, Sayas M.J.<sup>9</sup>, Luzardo H.D.<sup>10</sup>, Viguria M.C.<sup>11</sup>, Pérez de Oteya J.<sup>12</sup>, Roig M.<sup>13</sup>, Cabezudo E.<sup>14</sup>, Oña R.<sup>15</sup>, Queizán J.A.<sup>16</sup>, Encuentra M.<sup>17</sup>, López A.<sup>18</sup>

<sup>1</sup>Institut Català d'Oncologia Hospitalet, IDIBELL, Universidad de Barcelona, Barcelona, <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, <sup>3</sup>Clinica Universidad de Navarra, IdiSNA, Pamplona, <sup>4</sup>Hospital de Sant Pau, Barcelona, <sup>5</sup>Fundación Jimenez Díaz, Madrid, <sup>6</sup>Hospital La Paz, Madrid, <sup>7</sup>Hospital Gregorio Marañón, Madrid, <sup>8</sup>Hospital Marques de Valdecilla, Santander, <sup>9</sup>Hospital Dr Peset, Valencia, <sup>10</sup>Hospital Dr Negrín Las Palmas, Gran Canaria, <sup>11</sup>Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, <sup>12</sup>Hospital Universitario Sanchinarro, Madrid, <sup>13</sup>Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, <sup>14</sup>Hospital Sant Joan de Deu de Manresa, Barcelona, <sup>15</sup>Hospital MD Anderson, Madrid, <sup>16</sup>Hospital General de Segovia, <sup>17</sup>Institut Català d'Oncologia Hospitalet, IDIBELL, Barcelona, <sup>18</sup>Hospital Valle de Hebron, Barcelona

**Introducción:** El linfoma T/natural Killer (NK) extranodal, tipo nasal (LTNKE-TN), se asocia a la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB). Se diagnostica fundamentalmente en Asia y Sudamérica / Centroamérica. Su incidencia en los países occidentales es muy baja, por lo que hay poca información sobre la forma de presentación, el manejo y la evolución de estos pacientes en nuestro medio. El objetivo de este trabajo es analizar las características clínicas, el tratamiento utilizado y la evolución de los pacientes diagnosticados de LTNKE-TN en España.

**Pacientes y Métodos:** Estudio observacional retrospectivo. Entre los años 2000-2016 se identificaron 56 pacientes con LTNKE-TN en 16 centros españoles. Las curvas de supervivencia se realizaron por el método de Kaplan-Meier y se compararon utilizando el método de Log-Rank. Variables incluidas en el análisis de factores pronósticos: raza, sexo, edad, sinusitis previa, localización nasal, estadio Ann Arbor,  $\geq 2$  localizaciones extranodales, ECOG, síntomas B, LDH, beta2-microglobulina, albúmina y proteína C reactiva. El análisis multivariante se realizó mediante el modelo de regresión de Cox.

**Resultados:** Las características clínicas al diagnóstico se resumen en la tabla 1. Recibieron tratamiento 52 pacientes: quimioterapia (QTP) 24 (46%), QTP + radioterapia (RDT) 25 (48%), RDT sola 3 (6%). Mediana de dosis de RDT fue 50 Gy. QTP con dosis altas de L-Asparaginasa (SMILE / Sandwich): 18 (36%), CHOP/CHOP-like: 25 (50%) y regímenes intensivos (ICE/PROMACE): 5 (10%). Trasplante de precursores hematopoyéticos en 9 (8 auto/1 alo). Se pudo evaluar la respuesta en 48 pa-

cientes [PET/TC: 21 (44%)]: RC 25 (52%), RP 6 (13%), progresión 17 (35%). Con una mediana de seguimiento de los pacientes vivos de 37 meses, la mediana de supervivencia global (SG) y de supervivencia libre de progresión (SLP) fue 14,3 meses (95% IC 8,9-19,6). Causas de muerte: progresión 25 (71%), toxicidad 7 (20%), neoplasias secundarias 3 (9%). Los factores que influyeron de forma significativa en la SG fueron: edad  $\geq 60$  a, localización extra-nasal, Ann Arbor III-IV, síntomas B, ECOG 2-4, LDH elevada, beta2-microglobulina elevada y albúmina baja. En el análisis multivariante se incluyeron todas las variables anteriores excepto la beta 2-microglobulina y la albúmina (no estaban recogidos en muchos pacientes), y las variables que predijeron una peor SG fueron: síntomas B (OR 2,9, 95% IC 1,3-6,6, p=0,009) y estadio de Ann Arbor III-IV (OR 2,4, 95% IC 1,1-5,3, p=0,03). Se observó una tendencia a mejor SG en los pacientes tratados con dosis altas de L-Asparaginasa (p=0,09) (figura 1).

Tabla 1. Características clínicas al diagnóstico.

	n (%)
Edad mediana (límites)	51 (23-89)
Raza:	
- Caucásica	42 (75)
- Hispánica	12 (21)
- Asiática / Negra	2 (4)
Sexo varón	32 (57)
Sinusitis previa	13 (23)
Afectación:	
- Nasal	27 (49)
- Nasal y extranasal	17 (31)
- Extranasal	11 (20)
Infiltración de médula ósea	6 / 49 (12)
Ann Arbor I/II	31 / 53 (57)
Síntomas B	16 / 55 (29)
$\geq 2$ localizaciones extranodales	20 / 53 (38)
ECOG 0-1	36 / 50 (72)
LDH elevada	21 / 49 (43)
Beta2- microglobulina elevada	13 / 31 (42)
Proteína C-reactiva elevada	14 / 24 (58)
Albúmina baja	17 / 30 (57)

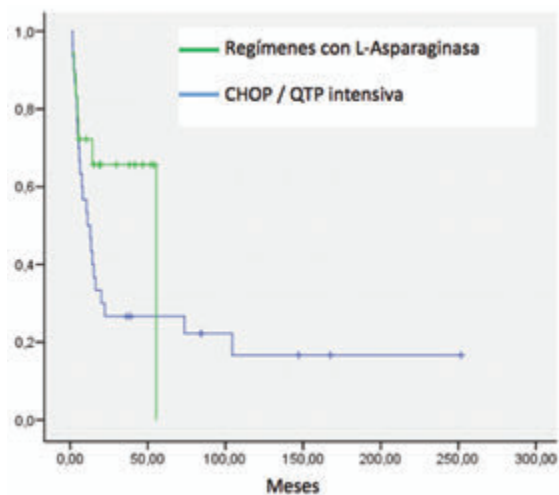


Figura 1. Supervivencia global según el tratamiento inicial recibido.

**Conclusiones:** En esta serie de pacientes diagnosticados en España de LTNKE-TN, la mayoría eran de raza caucásica, la mediana de edad al diagnóstico fue de 50 a, y una cuarta parte tenían historia previa de sinusitis crónica. La supervivencia fue muy baja, la mayoría fallecieron por progresión del linfoma. La enfermedad en estadios avanzados y la presencia de síntomas B predijeron una peor supervivencia. Aunque es necesario más seguimiento, el tratamiento con dosis altas de L-Asparaginasa podría mejorar estos resultados.



**CO-017**

**CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T (CTCL) TRATADOS CON EL ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI-CCR4 MOGAMULIZUMAB VS VORINOSTAT: RESULTADOS DEL ESTUDIO FASE 3 MAVORIC**

Caballero Barrigón D.<sup>1</sup>, Ortiz Romero P.<sup>2</sup>, Resto de investigadores del grupo MAVORIC<sup>3</sup>

<sup>1</sup>H. Universitario, Salamanca, <sup>2</sup>H. 12 de Octubre, Madrid, <sup>3</sup>varios centros de EU, USA, Japón y Australia

**Introducción:** Los Linfomas Cutáneos de Células T (CTCL, *por sus siglas en inglés*), son un grupo de linfomas no-Hodgkin causantes de una significativa morbilidad que afecta negativamente en la Calidad de Vida (QoL, *por sus siglas en inglés*) de los pacientes que la padecen, especialmente aquellos con *Sézary Syndrome* (SS).

**Métodos:** MAVORIC es un extenso estudio multicéntrico, Fase III, comparativo entre mogamulizumab (MOGA) vs vorinostat (VOR) en pacientes con CTCL en estadio IB-IV, que habían recibido  $\geq 1$  terapia sistémica fallida. El objetivo primario del estudio fue la Supervivencia Libre de Progresión (PFS, *por sus siglas en inglés*). Se midió la QoL a través de cuestionarios validados, tales como Skindex-29, Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G), y EuroQoL-5D-3L (EQ-5D-3L). Los resultados de Skindex-29 y FACT-G, se presentan a continuación. Se utilizó un modelo longitudinal de los subdominios Síntomas, Funcional y QoL, a través de variables especificadas previamente usando un modelo longitudinal mixto. Se evaluaron el Umbral de Cambio Significativo (*Meaningful Change Threshold*, MCT, *en inglés*), así como el cambio categórico por grupo en el tiempo. El tiempo hasta un empeoramiento clínicamente significativo en los síntomas se definió usando la distribución de las diferencias en el umbral mínimamente-importantes.

**Resultados:** Se aleatorizó a 372 pacientes (186 en cada brazo del estudio). MOGA mostró una mejora funcional y en los síntomas con diferencias en Skindex-29 para los Síntomas (Ciclos 3, 5, y 7;  $p < 0,05$ ), y Funcional (Ciclos 3 y 5;  $p < 0,05$ ). El porcentaje de pacientes que mostraron una mejora de al menos el MCT desde el estado basal fue significativamente mayor para MOGA vs VOR en Skindex-29 para los Síntomas en el Ciclo 3 (61.1% vs 45.3%), Ciclo 5 (64.5% vs 42.4%), Ciclo 7 (67.1% vs 47.5%), y Ciclo 11 (84.1% vs 50.0%), y en el Skindex-29 Funcional en el Ciclo 5 (54.3% vs 28.8%). Se observaron asimismo diferencias significativas a favor de MOGA en el FACT-G *Physical Well-Being scale* (Ciclos 1, 3, y 5;  $p < 0,05$ ), y una mayor proporción de pacientes declinaron a favor de MOGA (en al menos el MCT) vs VOR en el Ciclo 1 (19.3% vs 34.7%), Ciclo 3 (17.4% vs 42.9%), Ciclo 5 (13.1% vs 43.3%), y Ciclo 7 (15.9% vs 37.5%). El tiempo medio para el empeoramiento de los síntomas en el Skindex-29 fue de 27,4 meses para MOGA vs 6,6 meses para VOR. En pacientes con SS, el tiempo medio para el empeoramiento de los síntomas fue favorable para MOGA ( $p < 0,005$ ) en todos los dominios del Skindex-29. En pacientes con *Mycosis Fungoides* (MF), el tiempo medio para el empeoramiento de los síntomas en el Skindex-29 no varió entre los diferentes brazos del estudio.

**Conclusiones:** MOGA mostró una mejora significativa vs VOR en los parámetros Síntomas, Funcional y QoL de los pacientes con CTCL que participaron en el estudio MAVORIC, en los distintos espacios de tiempo. Aquellos pacientes con una mayor carga sintomática y problemas funcionales fueron los que mostraron una mayor mejora en la QoL gracias a MOGA.

**Declaración de patrocinio:** El estudio MAVORIC fue financiado por Kyowa Kirin, Inc.

**CO-018**

**ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL (EMR) EN LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO (LCM): APLICACIÓN DE ASO-QPCR Y NEXT-GENERATION SEQUENCING EN 32 CASOS DEL ENSAYO CLÍNICO GELTAMO IMCL-2015**

Medina A.<sup>1</sup>, Jiménez C.<sup>1</sup>, Sarasquete M.E.<sup>1</sup>, Alcoceba M.<sup>1</sup>, González-Barca E.<sup>2</sup>, Terol M.J.<sup>3</sup>, García-Álvarez M.<sup>1</sup>, Prieto-Conde I.<sup>1</sup>, Chillón C.<sup>1</sup>, González-de la Calle V.<sup>1</sup>, Muntañola A.<sup>4</sup>, Casanova M.<sup>5</sup>, Marín A.<sup>6</sup>, Grande C.<sup>7</sup>, López-Jiménez J.<sup>8</sup>, De la Cruz F.<sup>9</sup>, González M.<sup>1</sup>, Martín A.<sup>1</sup>, Giné E.<sup>10</sup>, García-Sanz R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca, <sup>2</sup>ICO L'Hospitalet, <sup>3</sup>Hospital Clínico de Valencia, <sup>4</sup>Hospital Mutua de Terrassa, <sup>5</sup>Hospital Costa del Sol de Marbella, <sup>6</sup>Hospital Vall d'Hebrón, <sup>7</sup>Hospital 12 de Octubre, <sup>8</sup>Hospital Ramón y Cajal, <sup>9</sup>Hospital Virgen del Rocío, <sup>10</sup>Hospital Clínic de Barcelona

**Introducción:** La detección y cuantificación de EMR constituye una herramienta específica y sensible para determinar el grado de respuesta al tratamiento de los pacientes con LCM. La PCR alelo-específica (ASO-qPCR) es la técnica de referencia para el estudio de la EMR, pero tanto la Citometría de Flujo (CMF) como la secuenciación de nueva generación (NGS) se ofrecen como alternativas. En este trabajo hemos evaluado la ASO-qPCR y un panel comercial de NGS (Lymphotrack®, Invivoscribe, San Diego, CA) para valorar su aplicabilidad en el contexto del ensayo clínico GELTAMO IMCL-2015 (NCT02682641).

**Métodos:** Se han reclutado 32 pacientes de los que se han extraído 125 muestras al diagnóstico (n=46, 31 SP y 15 MO) y cada 6 meses durante su seguimiento (n=79). Tras determinar el porcentaje de infiltración tumoral por CMF, se caracterizó el reordenamiento clonotípico en las muestras de inclusión mediante amplificación BIOMED-2 y secuenciación Sanger. Posteriormente se diseñaron primers específicos para cada paciente, con los que se analizaron las muestras de seguimiento por ASO-qPCR. Alternativamente, casos para los que no se realizó CMF, o en los que no se pudo caracterizar el reordenamiento clonotípico o diseñar un primer eficiente, fueron analizados por LymphoTrack, con un input mínimo de 50 ng de DNA en las muestras basales y 650 ng en las de seguimiento, más 1 uL de DNA a modo de spike-in.

**Resultados:** De 23 pacientes en los que por CMF se detectaron células con inmunofenotipo compatible con LCM, se detectó clonalidad VDJH por PCR en 21 (92%), para después caracterizar el reordenamiento clonotípico por Sanger. Gracias al análisis por NGS, se pudo identificar el reordenamiento clonotípico y determinar el porcentaje de infiltración en otros 9 casos más (30/32 casos en total, 93.7%). En los dos casos restantes no se detectó infiltración tumoral en MO y/o SP por CMF o NGS. El diseño de la curva estándar fue efectivo y permitió el estudio por ASO-qPCR en 24/30 casos (n=52 muestras), mientras que en 4 casos (n=10 muestras) los primers no funcionaron adecuadamente o la curva estándar no cumplía los criterios mínimos. Por ello, en lugar de ASO-qPCR se empleó NGS para el análisis de las correspondientes muestras de seguimiento.

**Conclusiones:** El uso de estrategias de NGS como LymphoTrack es válido y útil para el análisis de EMR en pacientes con LCM. Ello permite superar muchas de las limitaciones de la secuenciación Sanger y ASO-qPCR, especialmente en términos de aplicabilidad y sensibilidad. Este estudio permitirá aplicar estrategias moleculares de PCR a casi todos los pacientes con LCM en los que su uso se considere beneficioso para el seguimiento clínico.

**CO-019**

**ANÁLISIS DE LOS PATRONES DE DISEMINACIÓN Y LA RELACIÓN CLONAL EN LAS DIFERENTES LOCALIZACIONES EN LINFOMAS MALT MULTIFOCALES**

Condom Esteve M.<sup>1</sup>, Fernández Calvo D.<sup>2</sup>, Climent Esteller F., Varela Rodríguez M., Hernández-Gañán J.<sup>3</sup>, Carro Arostegui I.<sup>1</sup>, Aguilera Gómez C.<sup>1</sup>, Mercadal Vélchez S.<sup>1</sup>, González-Barca E.<sup>4</sup>, Sureda Balari A.<sup>1</sup>, Domingo Domènech E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals. Barcelona, <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona., <sup>3</sup>Servicio de Radiología, Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona., <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals. Barcelona.

**Introducción:** Un 25% de los linfomas MALT gástricos y hasta un 50% de los extragástricos presentan una afectación diseminada o multifocal. En la práctica clínica se suele asumir que las neoplasias linfoides con afectación de múltiples localizaciones provienen todas de un mismo origen. Sin embargo, existe poca evidencia en este sentido en cuanto a los linfomas MALT. Concretamente, hay poca literatura publicada en referencia a la relación clonal en las distintas localizaciones de los linfomas MALT diseminados.

**Objetivos:** Analizar la relación clonal en las distintas localizaciones de los linfomas MALT diseminados.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de linfoma MALT entre 2009 y 2017 de nuestra institución. Se seleccionaron aquellos con afectación en más de una localización, incluyendo la afectación multiorgánica y la afectación múltiple dentro de un solo órgano o sistema (p. ej, afectación pulmonar bilateral); se excluyeron aquellos con afectación cutánea politópica exclusiva. Se recogieron datos sobre las características demográficas y clínicas de los pacientes. La clonalidad

se estudió mediante PCR de las IGH (FR 3, 2 y 1) e IGH en las localizaciones con muestras disponibles, y posteriormente éstas se compararon entre ellas.

Tabla 1.

Nº paciente	Sexo	Edad al diagnóstico	Localizaciones primarias y clona	Tratamiento	Localización de la recada y clona	Meses de seguimiento y estado
1	F	52	Enfitema (A) Estómago (A) Médula ósea (A)	R-F		24, RC
2	M	55	Estómago (A) Adenopectia (A)	R-F		9, RP
3	M	60	Gástrica salival (A) Estómago (A)			ND
4	F	68	Órbita (A)	RT	Pulmón derecho (B)	31, RC
5	F	63	Gástrica salival (A) Mama izquierda (A)	R-F		28, RC
6	F	58	Parotida izquierda (A) Mama derecha (A)	R		28, RC
7	F	70	Gástrica salival Adenopectia (A)	R	Adenopectia (A)	32, EE
8	M	40	Estómago (A) Pulmón derecho (A)	R-B		88, RC
9	F	77	Órbita derecha (A)	RT	Partes blandas (no) (B)	110, RC
10	M	78	Parotida izquierda (A) Médula ósea* Adenopectia (B)	R-CHOP		7, RC
11	F	72	Meninge (A) Hueso (costilla) (A) Adenopectia (A)	R-F		10, ECT
12	M	71	Pulmón derecho (A) Pulmón izquierdo (A) Médula ósea (A) Adenopectia (A)	R-F		43, RC
13	F	44	Mama izquierda (A) Médula ósea* Pulmón izquierdo (A) Estómago (A)	R-B		75, MLAG
14	M	47	Duodeno (A)	CHOP	Duodeno (A) Estómago (A)	46, MLAG
15	M	38	Duodeno (A) Estómago (A)	R-F	Duodeno (A)	12, EP

Tabla 1. Características clínicas

\*No biopsia; †Policlonal; ‡Clonalidad no evaluada. (A) Mama clona, (B) clona distinta; F, femenino; M, masculino; Tr, tratamiento; RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial; ND, no disponible; EE, enfermedad estable; EP, enfermedad progresiva; ECT, en curso de tratamiento; MLAG, muerte por linfoma de alto grado; R, rituximab; R-F, rituximab-flutasterina; R-B, rituximab-bendamustina.

**Resultados:** Ochenta pacientes se diagnosticaron de linfoma MALT durante el periodo de estudio; de éstos 27 tenían una enfermedad diseminada. 14 eran mujeres y 13 hombres, con una edad media de 60 años (rango 38-84). En 19 la afectación multifocal fue sincrónica y en 8 metacrónica. La localización primaria afectada más frecuentemente fue el pulmón (9 muestras de 5 pacientes), seguida del estómago (7 muestras de 6 pacientes) y la órbita (5 muestras de 3 pacientes). Los patrones de diseminación más habituales fueron: de la localización primaria a adenopectias (n=8), a médula ósea (n=6), al órgano contralateral o dentro del mismo sistema (3 pacientes con afectación pulmonar bilateral, 2 pacientes con diseminación dentro del tracto digestivo). El análisis de la clonalidad se realizó en 52 muestras de 24 pacientes. Se pudo comparar la clonalidad en 16 pacientes. De éstos, once (69%) tenían la misma clona y cinco (31%) tenían clonas distintas.

**Conclusiones:** Un 34% de los linfomas MALT de nuestra serie presentaron afectación de más de una localización, diseminándose preferentemente a ganglios y a médula ósea. El análisis de la clonalidad en las distintas localizaciones detectó clonas distintas en un tercio de los casos. Ésta es la serie más numerosa que compara la clonalidad en linfomas MALT.

**CO-020**

**LA MUTACIÓN XPO1 E571K ES UN HALLAZGO FRECUENTE EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN**

Navarro-Bailón A., Jiménez C., Alonso-Álvarez S., Antón A., Chillón M.C., Alcoceba M., García-Álvarez M., Prieto I., Medina A., González de la Calle V., González M., Sarasquete M.E., García-Sanz R. Hospital Universitario de Salamanca. CIBERONC tumores hematológicos

**Introducción:** El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia hematológica derivada de los linfocitos B de centro germinal cuya caracterización genética es complicada debido a la pequeña proporción (<1%) de células malignas en el tejido tumoral. La Exportina-1 (XPO1) es una proteína transportadora nuclear, sobre-expresada en muchos tumores malignos, en la que recientemente se ha descrito una mutación (p.E571K) en el linfoma B difuso de células grandes mediastínico primario y LH. Nuestro

objetivo fue determinar la mutación XPO1 E571K en muestra tumoral de pacientes con LH mediante PCR digital (dPCR) y correlacionarla con sus características clínico-biológicas.

**Métodos:** Evaluamos muestras de biopsia de 89 pacientes adultos con LH al diagnóstico. La mutación XPO1 E571K se analizó mediante dPCR en una plataforma QX200 (Bio-Rad, Hercules, CA) empleando primers y sondas Taqman® según Camus *et al* (Haematologica 2016). Para establecer el límite de blanco / especificidad de la técnica (LoB) analizamos 21 muestras *wild-type* (WT) procedentes de donantes sanos. El límite de detección se estableció mediante dilución seriada de ADN mutado (línea celular U-H01) en ADN-WT. El análisis estadístico se hizo con el software IBM® SPSS® Statistics Software.

**Resultados:** El LoB de la técnica permitió establecer 0.1% como punto de corte para discriminar muestras positivas (portadoras de la mutación E571K) vs WT. En base al análisis de las diluciones seriadas, la técnica alcanzó un nivel de sensibilidad de 0,0085%. La mutación XPO1 E571K e detectó en 26 de los 89 casos (29%), con una carga media de mutación de 0.57% (rango 0.1-10.4). Las características de los pacientes mutados vs no mutados se resumen en la Tabla 1. No se encontraron diferencias importantes entre ambos grupos si bien, los pacientes con la mutación XPO1 E571K presentaron mayor edad (p=0.042) y mayor afectación abdominal (p=0.008). Cabe destacar que el 70% de los estadios Ann Arbor (III-IV) presentaron la mutación (p=0.01). Este dato se confirmó al distribuir de los pacientes según el índice pronóstico Hasenclever, con un 42% de pacientes mutados entre los Hasenclever ≥3 vs 20% mutados entre los Hasenclever <3 (p=0.048). Otro hallazgo interesante es la detección de la mutación en todos los subtipos histológicos, aunque los 2 casos de con depleción linfocítica fueron WT. No hubo diferencias estadísticamente significativas en respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Table 1. Características clínicas y biológicas de pacientes mutados frente a no mutados

Variable	XPO1 E571K			p	
	Todos	Mutado (%)	No mutado (%)		
Edad (años)	<45	49 (55%)	11 (48%)	0.042	
	≥45	27 (30%)	15 (52%)		
Subtipo histológico	Predominio linfocítico	7 (10%)	4 (18%)	3 (8%)	
	LH clásico	66 (90%)	18 (82%)	48 (94%)	
	Celularidad mixta	8 (11%)	3 (14%)	5 (10%)	
	Ectodermia nodular	51 (70%)	13 (59%)	38 (74%)	
	Depleción linfocítica	2 (3%)	0 (0%)	2 (4%)	
Ries en linfocitos	5 (7%)	2 (9%)	3 (6%)		
Estadio Ann Arbor	I-II	39 (53%)	7 (30%)	32 (63%)	0.01
	III-IV	36 (47%)	16 (70%)	19 (37%)	
Hasenclever	<3	35 (53%)	7 (30%)	28 (51%)	0.048
	≥3	31 (47%)	13 (56%)	18 (39%)	
ECOG	<1	22 (48%)	3 (23%)	19 (38%)	0.036
	≥1	24 (52%)	10 (77%)	14 (42%)	
Afectación abdominal		34 (48%)	16 (73%)	18 (38%)	0.008
	Respuesta a tratamiento	Completa	64 (88%)	17 (81%)	
	No completa	6 (8%)	4 (19%)	2 (4%)	
	Muerte antes de evaluación	3 (4%)	0 (0%)	3 (6%)	
Porcentaje libre de progresión a 5 años			86%	87%	
Porcentaje vivo a 5 años			71%	68%	

**Conclusiones:** La PCR digital es una herramienta sensible y específica para determinar la mutación XPO1 E571K en muestras de biopsia de pacientes con LH. Dicha mutación está presente en el 29% de los casos con LH. La presencia de esta mutación se correlaciona con edad avanzada y estadios III-IV así como con una mayor frecuencia de afectación abdominal. No se observó correlación con el pronóstico de los pacientes.

**CO-021**

**MTV Y TLG AUMENTAN EL VALOR PREDITIVO NEGATIVO DE LA PET INTERMÉDIA EN LINFOMA DE HODGKIN**

García Ribeiro T., Barbosa Marques A., Ferreira G., Tavares M., Castro C., Lobo J., Loureiro B., Pereira D., Chacim S., Domingues N., Espírito Santo A., Martins A., Moreira I., Oliveira I., Viterbo L., Moreira C., Mariz M.

Intituto Português de Oncologia - Porto

**Introducción:** La terapéutica disponible para el Linfoma de Hodgkin (LH) permite altas tasas de curación por lo que la limitación de la toxicidad terapéutica se convierte en uno de los principales objetivos. La realización de la tomografía por emisión de positrones (PET), después de 2 a 4 ciclos de quimioterapia (PET intermedia, PETi), puede representar una herramienta importante para el reconocimiento precoz de respuesta favorable al tratamiento. El resultado de la PET se clasifica según una escala visual cualitativa de 5 puntos (5-PS), que presenta limitaciones relacionadas con la reproducibilidad de los resultados entre observadores. En este sentido, han surgido estrategias alternativas como parámetros volumétricos de medición de la actividad metabólica, por ejemplo el volumen metabólico tumoral (MTV) y el índice de glicólisis total de las lesiones (TLG), que permiten caracterizar la carga tumoral total. Estos parámetros no están incluidos en la práctica clínica actual.

Tabla 1.

	5-PS (1, 2, 3, vs. 4, 5)	ΔMTV (91.9% vs. > 91.9%)	ΔTLG (98.3% vs. > 98.3%)
SENSIBILIDAD	10% (IC 95%[0.25-44.5])	70% (IC 95%[41.9-93.3])	70% (IC 95%[41.9-93.3])
ESPECIFICIDAD	90% (IC 95%[88.5-99.5])	83% (IC 95%[80.9-92.5])	83.5% (IC 95%[81.4-92.1])
VALOR PREDICTIVO NEGATIVO	83% (IC 95%[81.3-87.3])	93% (IC 95%[93.7-97.2])	92.8% (IC 95%[93.3-97.1])
VALOR PREDICTIVO POSITIVO	50% (IC 95%[37-93.6])	46.7% (IC 95%[29.3-65])	43.8% (IC 95%[27.6-61.6])

**Objetivos:** Comparar la clasificación del resultado de la PETi según la 5-PS con la variación del MTV e TLG (ΔMTV y ΔTLG) entre la PET al diagnóstico y la PETi en la predicción del *outcome* de los pacientes con LH.

**Métodos:** Estudio retrospectivo realizado en nuestro centro, en donde se analizaron 99 pacientes diagnosticados de LH entre 2012 y 2016. De la muestra, 58 presentaban PET al diagnóstico y PETi disponibles. La mediana de seguimiento fue de 46,5 meses. Se utilizaron las curvas *receptor-operating-characteristics* y el índice Youden para determinar el mejor valor de corte que define el resultado de la PETi como negativo o positivo, según ΔMTV y ΔTLG.

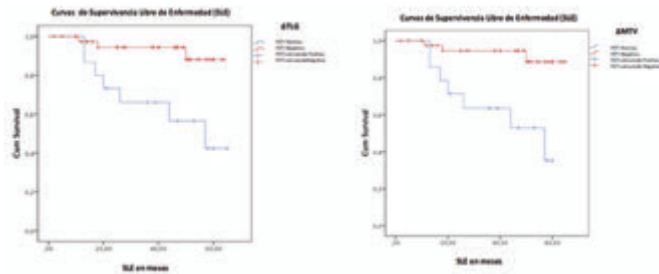


Figura 1.

**Resultados:** La PETi fue considerada positiva cuando se obtuvo 4 o 5 puntos en la 5-PS, ΔMTV menor que 91.9% o ΔTLG menor que 98.3%. De acuerdo con estos criterios, sólo 2 pacientes presentaron PETi[5-PS] positiva (uno con persistencia de la enfermedad), por otro lado, utilizando PETi[ΔMTV] y PETi[ΔTLG], 15 y 16 respectivamente, obtuvieron resultado positivo (7 de ellos con persistencia o recidiva de la enfermedad). Estos parámetros revelaron mayor sensibilidad en la interpretación del PETi en comparación con la 5-PS (70% para ΔMTV y ΔTLG respectivamente, y 10% para la 5-PS). Por lo tanto, el ΔMTV y el ΔTLG presentan valores predictivos negativos elevados (93% y 92.8% respectivamente frente al 85% para la 5-PS), pero un valor predictivo positivo inferior (46.7% y 43.8% respectivamente frente al 50% para la 5-PS). Los pacientes con PETi[ΔMTV] y PETi[ΔTLG] positiva o negativa presentaron curvas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) con diferencia estadísticamente significativa (35.3% y 42.4% frente a 88.7% y 88.1%, respectivamente, p<0.01), a los 60 meses de seguimiento. La SLE de los pacientes con PETi [5-PS] negativa fue de 73.8%.

**Conclusiones:** Los parámetros ΔMTV y ΔTLG discriminan mejor a los pacientes con buena respuesta terapéutica, por lo que un resultado negativo en la PETi puede argumentar la decisión de desescalada terapéutica. Por otro lado, un resultado positivo alerta sobre la posibilidad de ausencia de respuesta y riesgo de recidiva. Se necesitan más estudios para dilucidar mejor estos aspectos.

CO-022

PERFILES DE PERSONALIDAD EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN

Roso-Bas F.<sup>1</sup>, Alonso-Llobregat L.<sup>1</sup>, Bento L.<sup>1</sup>, Sánchez B.<sup>2</sup>, García P.<sup>2</sup>, Vallespir C.<sup>1</sup>, Radó F.<sup>1</sup>, Salar A.<sup>2</sup>, Gutiérrez A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Son Espases, <sup>2</sup>Hospital del Mar

**Introducción:** Hay evidencias clínicas en onco-hematología de la existencia de características de personalidad diferenciales en los pacientes con linfoma de Hodgkin (LH). En este trabajo se analizan los rasgos de personalidad tanto generales como patológicos de personas con LH. No existe ningún estudio publicado que haya analizado los perfiles de personalidad de estos pacientes.

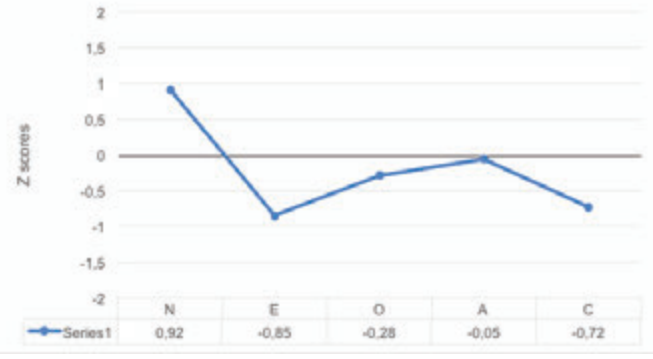


Figura 1. Perfil general de personalidad en la muestra LH tomando como normativos los valores del baremo de población general española.

**Métodos:** Considerando que la personalidad es relativamente estable a lo largo del ciclo vital, se realizó un estudio multicéntrico (Hospital del Mar, Hospital Son Espases) y retrospectivo incluyendo todos los casos diagnosticados de LH desde 2007 hasta la actualidad en el rango de edad entre 18 y 75 años. Mediante cuestionarios validados se midieron los rasgos de personalidad generales (NEOFFI) y patológicos (PID-5) junto a otras variables que se consideran relevantes como potenciales confusores.

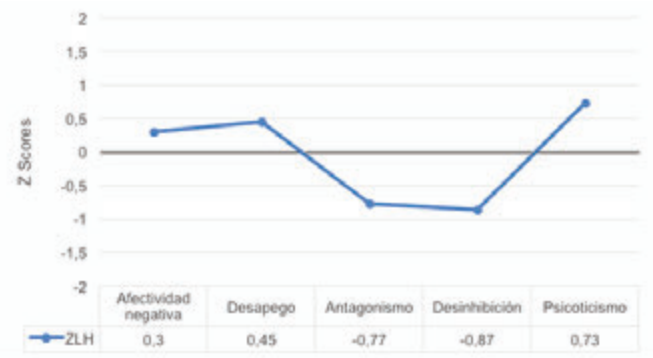
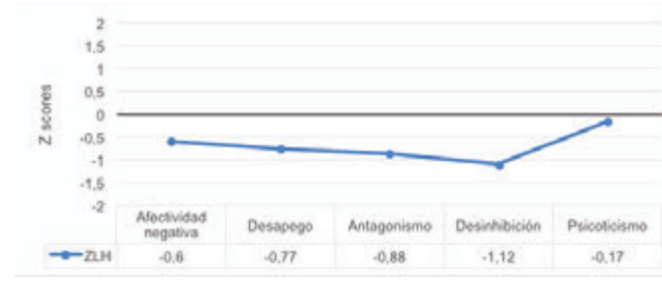


Figura 2. Perfil patológico de personalidad en la muestra LH tomando como normativos los valores de la muestra española sin patología mental.

**Resultados:** Hasta el momento se incluyeron 67 casos, aunque el estudio permanece abierto actualmente. La mediana de edad fue de 32 años (19-59), 53% varones, 59% estadio AA III-IV y 25% IPS mayor de 2. Todos fueron tratados con ABVD y el 79% obtuvo remisión completa sin recaída posterior. Se presentan las gráficas con las puntuaciones z de los perfiles de personalidad. En cuanto a los rasgos generales, destaca la alta puntuación en neuroticismo y las bajas puntuaciones en extraversión y responsabilidad frente a los valores medios de la población general sin patología mental (Figura 1). Respecto a los rasgos patológicos, destaca un bajo antagonismo y desinhibición y alto psicoticismo de la muestra con LH frente a los valores medios de la población general sin patología mental (Figura 2). Finalmente, comparando la muestra de LH con una muestra con patología mental, se observa que todos los rasgos patológicos están por debajo de los valores medios, excepto el psicoticismo que converge con el valor medio (Figura 3). El 19,4 % de nuestra serie pre-

senta patología psiquiátrica, siendo casi el doble de la incidencia descrita en Baleares (10.5%) y Cataluña (11.1%).



**Figura 3. Perfil patológico de personalidad en la muestra LH tomando como normativos los valores de la muestra española con patología mental.**

**Conclusiones:** Estos resultados preliminares constituyen la primera descripción de la presencia de rasgos diferenciales de personalidad en pacientes con LH. En el área de rasgos generales de personalidad destaca un mayor neuroticismo, una mayor introversión y una menor responsabilidad. Con respecto a los rasgos patológicos se observó un alto psicoticismo equiparable al presente en la muestra de referencia con patología mental.

## Leucemias

### CO-023

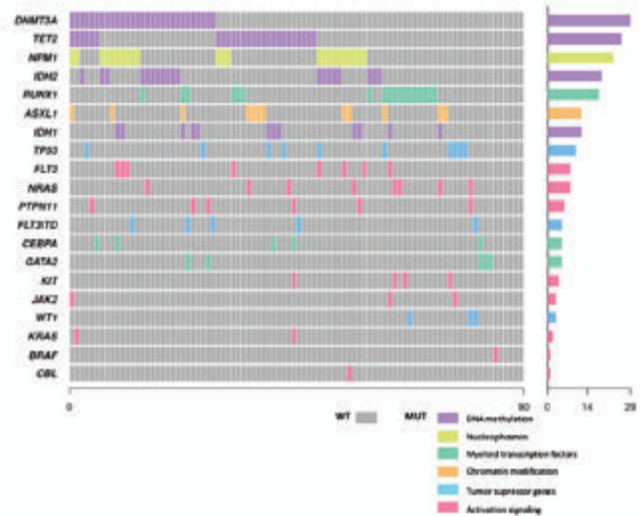
#### VALOR CLÍNICO AÑADIDO DEL SCREENING SISTEMÁTICO DE MUTACIONES MEDIANTE NEXT-GENERATION SEQUENCING (NGS) EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

Lopez-Guerra M., Guijarro F, Díaz-Beyá M., Esteban D., Rozman M., Colomer D., Esteve J.

Hospital Clínic

**Introducción:** En los últimos años, la descripción de nuevas mutaciones recurrentes en la leucemia mieloide aguda (LMA), algunas de ellas con claro valor diagnóstico y pronóstico, ha obligado a incorporar paneles de NGS en la rutina asistencial para una caracterización molecular óptima de los pacientes. Sin embargo, las implicaciones clínicas proporcionadas por esta caracterización más precisa en el manejo de los enfermos con LMA todavía no se han analizado con detalle.

**Métodos:** Se caracterizaron molecularmente 90 pacientes (42% mujeres y 58% hombres; edad mediana: 65.5 años [19,63]) diagnosticados en nuestro centro de LMA durante 2016 y 2017 (64 *de novo*, 23 secundarias). El estudio molecular se realizó mediante el panel de NGS Ion Ampliseq AML Research Panel (ThermoFisher Scientific), que analiza 19 genes recurrentemente mutados en LMA. La presencia de duplicación interna en tándem en el gen *FLT3* (*FLT3-ITD*) se analizó mediante PCR y análisis de fragmentos.



**Figura 1- Genes mutados identificados por NGS en LMA al diagnóstico**

**Figura 1.**

**Resultados:** Del total de casos de LMA analizados con el panel de NGS, en la mayoría de ellos (94.4%) se detectó al menos una mutación, siendo la media de mutaciones por caso de 2.2. A nivel funcional, las mutaciones más frecuentes en nuestra serie fueron en genes relacionados con la metilación del DNA, como *DNMT3A* (32.2%), *TET2* (28.9%) e *IDH2* (21.1%); además de *NPM1* (25.5%) y *RUNX1* (20%) [Figura 1]. A nivel diagnóstico, el hallazgo de una alteración en *RUNX1* permitió la reclasificación de 13 casos de LMA *de novo* sin alteraciones citogenéticas recurrentes en la nueva categoría provisional de la OMS de LMA con mutación en *RUNX1*. Por otra parte, la identificación de mutaciones en genes como *ASXL1*, *RUNX1* y *TP53* permitió estratificar a 24 pacientes con citogenética de riesgo intermedio según la clasificación MRC (Grimwade D. *et al*, Blood 2010) en el grupo de riesgo adverso según la clasificación de la European LeukemiaNet 2017 (Döhner H. *et al*, Blood 2017). A nivel terapéutico, el estudio por NGS de determinadas mutaciones dirigió a dianas terapéuticas: midostaurina en el tratamiento de primera línea en pacientes con mutaciones en *FLT3-TKD* (12 casos) y enasidenib en 4 pacientes con mutaciones de *IDH2*. Además, el "screening" de mutaciones de *TP53* fue necesario para la inclusión de pacientes con LMA refractaria o en recaída en ensayos basados en inhibidores de MDM2 (5

casos). La caracterización genómica mediante NGS también permitió el análisis del origen y evolución clonal en la recaída en 6 pacientes con muestras pareadas de las dos fases de la enfermedad. En otro caso, el análisis simultáneo de médula ósea y un tumor extramedular (sarcoma granulocítico en cérvix) permitió demostrar el mismo origen clonal al identificar las mismas mutaciones en ambos tejidos (*ASXL1* y *TET2*).

**Conclusiones:** La determinación del perfil mutacional de la LMA mediante NGS proporciona una información clínica relevante en términos de diagnóstico, pronóstico y elección del tratamiento, por lo que su implementación en la rutina asistencial debe considerarse altamente recomendable.

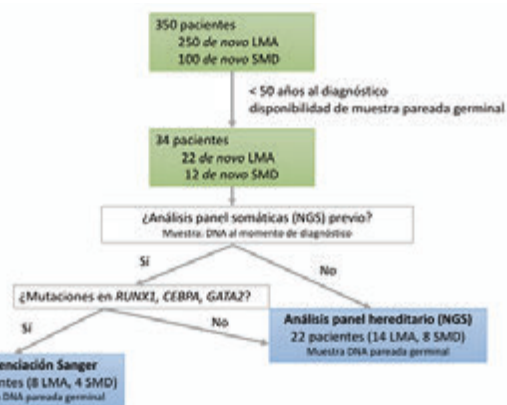
**CO-024**

**CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOIDES HEREDITARIAS MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA**

Pardo-Lorente N.<sup>1</sup>, Ibáñez M.<sup>2</sup>, Liquori A.<sup>3</sup>, Zúñiga A.<sup>4</sup>, Morat-Peiró A.<sup>5</sup>, Company D.<sup>6</sup>, Boluda-Navarro M.<sup>6</sup>, Sargas C.<sup>6</sup>, Llop M.<sup>7</sup>, Avetisyan G.<sup>1</sup>, González-Romero E.<sup>1</sup>, Sanjuan-Pla A.<sup>1</sup>, Martínez-Valiente C.<sup>1</sup>, Morote-Faubel M.<sup>1</sup>, Barragán E.<sup>7</sup>, Sanz G.<sup>8</sup>, Such E.<sup>8</sup>, Cervera J.<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hematología, IIS La Fe, Valencia, ES, <sup>2</sup>Servicio de Hematología. HUyP La Fe, Valencia, ES. CIBER de Oncología (CIBERONC), <sup>3</sup>Grupo de Investigación en Hematología, IIS La Fe, Valencia, ES. CIBER de Oncología (CIBERONC), <sup>4</sup>Unidad de Genética, HUyP La Fe, Valencia, ES, <sup>5</sup>Unidad de Hemostasia y Trombosis, HUyP La Fe, Valencia, ES, <sup>6</sup>Grupo de Investigación en Hematología, IIS La Fe, Valencia, ES., <sup>7</sup>CIBER de Oncología (CIBERONC). <sup>8</sup>Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia, ES., <sup>9</sup>Servicio de Hematología. HUyP La Fe, Valencia, ES. CIBER de Oncología (CIBERONC), <sup>9</sup>CIBER de Oncología (CIBERONC). Unidad de Genética, HUyP La Fe, Valencia, ES.

**Introducción:** Los síndromes hereditarios mieloides malignos (HMMS) son un grupo de trastornos hematológicos de base germinal, dentro del cual se incluye a los síndromes mielodisplásicos (SMD) y leucemias mieloides agudas (LMA) familiares. Debido a los avances en NGS, se han identificado alteraciones germinales en un grupo de genes asociados a estas neoplasias hereditarias en una frecuencia superior a la esperada. De hecho, en la revisión de 2016 de la clasificación de la OMS de neoplasias mieloides y LA, se ha añadido una nueva categoría incluyendo los casos germinales. Las guías clínicas actuales recomiendan, por tanto, estudiar a todos los pacientes con LMA/SMD y con sospecha de predisposición hereditaria. Por ello, el objetivo del proyecto es evaluar la frecuencia de alteraciones germinales en los LMA/SMD familiares.



**Figura 1. Proceso de selección de pacientes para el estudio.**

**Métodos:** Se diseñó un panel de genes utilizando el sistema SureDesign Custom Design Tool para estudiar simultáneamente un conjunto de genes asociados a los HMMS en una cohorte de 350 pacientes con LMA/SMD, de los cuales se seleccionaron 34 (< 50 años) para este estudio (Figura 1). El análisis se realizó en la muestra de DNA del momento de diagnóstico y en la muestra pareada germinal. La preparación de librerías y el enriquecimiento se realizó según el protocolo SureSelect<sup>QXT</sup> Automated Target Enrichment (Agilent) y la secuenciación, en una plataforma MiSeq. Seguidamente, se analizaron todas las variantes (coverage>20, MAF<2%), teniendo en cuenta la información obtenida de

bases de datos (ClinVar, COSMIC y Varsome) y de los predictores *in silico* (SIFT, Polyphen, Human Splicing Finder, SPANR y FATHMM-XF), y se categorizaron: benigna (B), probablemente benigna(PB), variante de significado incierto (VUS), probablemente patogénica(PP) o patogénica(P).

**Resultados:** Se encontraron un total de 21 variantes exónicas (15 *mis-sense* y 6 sinónimas) con un VAF de 40-60% en 15 de los 34 pacientes (Tabla 1). Los genes afectados fueron: *ANKRD26*, *ATG2B*, *BRCA1*, *BRCA2*, *ETV6*, *GATA2*, *RUNX1*, *SRP72* y *TP53*. Tras el análisis, 10 se categorizaron como PB, 6 como VUS, 3 como PP y 2 como P. Dentro de los dos últimos grupos se identificó una mutación en *TP53* (c.404G>T); dos mutaciones en *RUNX1* (c.497G>A, c.418A>G), de ellas la segunda no descrita, pero con predicción patogénica; una mutación en *GATA2* (c.920G>T); y una mutación en *BRCA2* (c.9371A>G) no descrita, pero con predicción desfavorable. Además, se encontraron 56 variantes en regiones UTR (23 PB y 33 VUS) y 11 intrónicas (8 PB y 3 VUS).

**Tabla 1. Mutaciones potencialmente germinales encontradas en la cohorte de pacientes**

Paciente	Diagnóstico	Gen	Mutación	VAF	Categorización
1	LMA	ETV6	c.871A>G p.R291G	47%	VUS
2	LMA	ATG2B	c.4584C>T p.P152E+	44%	PB
	LMA	ATG2B	c.1956T>C p.S652+	47%	PB
	LMA	BRCA2	c.3119G>A p.S1040N	42%	PB
3	LMA	BRCA2	c.2883G>A p.Q361+	44%	PB
5	LMA	SRP72	c.58C>T p.R20W	50%	PB
	LMA	SRP72	c.1803G>A p.G60I+	48%	PB
6	LMA	ATG2B	c.1360G>A p.V454M	51%	VUS
7	LMA	ANKRD26	c.3655G>A p.V1219I	42%	PB
	LMA	ATG2B	c.1956T>C p.S652+	47%	PB
8	LMA	GATA2	c.920G>T p.R307L	49%	PP
	LMA	BRCA2	c.8629G>A p.E2877K	47%	VUS
15	SMD	RUNX1	c.418A>G p.S140G	52%	PP
	SMD	BRCA2	c.5744C>T p.T1915M	48%	PB
16	SMD	ATG2B	c.12G>A p.P4+	50%	PB
17	SMD	ATG2B	c.6148C>T p.G2056+	53%	VUS
18	SMD	TP53	c.404G>T p.C135F	57%	P
21	LMA	BRCA2	c.6100C>T p.R2034C	49%	PB
	LMA	BRCA2	c.9371A>G p.N3124S	46%	PP
25	LMA	RUNX1	c.497G>A p.R166Q	44%	P
27	LMA	RUNX1	c.737C>T p.T246M	47%	VUS
34	LMA	RUNX1	c.179C>T p.A60V	54%	VUS

**Conclusiones:** La frecuencia de alteraciones potencialmente germinales fue del 44%. La detección temprana de estos casos familiares es crucial en la elección del tratamiento más adecuado, en la selección de donantes para un eventual trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y para la mejora del manejo clínico y atención médica de estos pacientes y familiares.

**Financiación:** Estudio financiado por las ayudas FEDER (CIBERONC (CB16/12/00284)), Instituto de Salud Carlos III: PI16/00665, PI16/011113, PT17/0015/0043; la Consellería de Educación, Cultura y Deporte: PROMETEOII/2015/008, AECC: Becas doctorales en Oncología.

**CO-025**

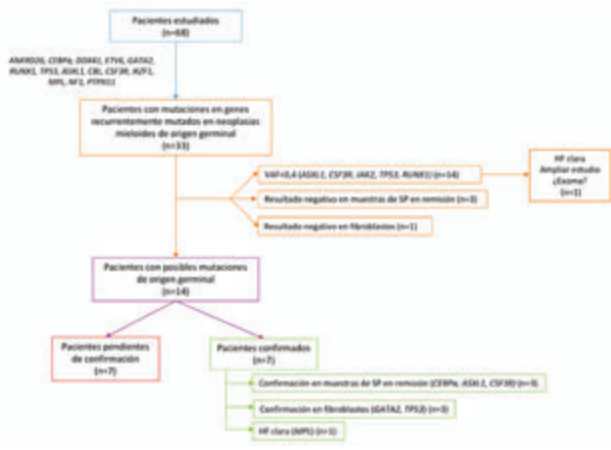
**DETECCIÓN DE MUTACIONES EN LA LÍNEA GERMINAL DE PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOIDES MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA**

Andrés-Zayas C.<sup>1</sup>, Suárez-González J.<sup>2</sup>, Dorado N.<sup>1</sup>, Carbonell D.<sup>2</sup>, Rodríguez-Macías G.<sup>3</sup>, Chicano M.<sup>2</sup>, Muñoz P.<sup>3</sup>, Bastos M.<sup>2</sup>, Kwon M.<sup>3</sup>, Balsalobre P.<sup>3</sup>, Díez-Martín J.L.<sup>2</sup>, Buño I.<sup>3</sup>, Martínez-Laperche C.<sup>2</sup>

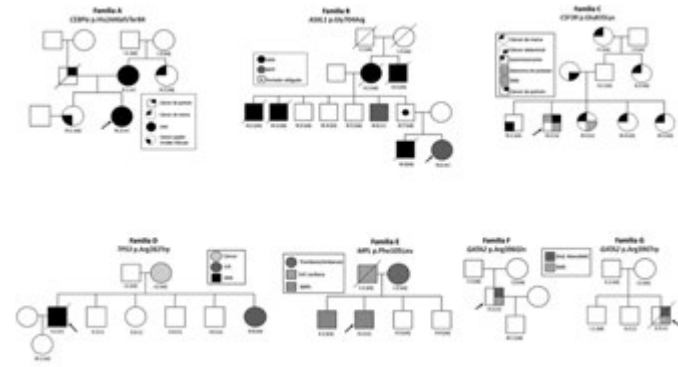
<sup>1</sup>Unidad de Genómica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón

**Introducción:** Las nuevas técnicas de secuenciación masiva han permitido detectar diferentes alteraciones moleculares en línea germinal asociadas con el desarrollo de neoplasias. El objetivo del estudio es el de caracterizar mutaciones constitucionales con predisposición al desarrollo de enfermedades onco-hematológicas en pacientes diagnosticados con neoplasias mieloides (NM).

**Material y Métodos:** Se realizó el estudio de un panel que incluye genes de predisposición al desarrollo de LMA/SMD (MyeloidNeoplasm-GenesSGkit;SistemasGenómicos) mediante secuenciación masiva (MiSeq; Illumina) en 68 pacientes con NM en el momento del diagnóstico (Figura 1). El origen germinal de aquellas variantes con una frecuencia alélica en torno a 0,5 se confirmó mediante secuenciación Sanger en muestras de fibroblastos o sangre periférica (SP) del paciente en remisión. En aquellos casos en los que se detectó alguna variante germinal se amplió el estudio a los familiares.



**Figura 1. Proceso de detección de pacientes con mutaciones germinales en genes de predisposición al desarrollo de neoplasias mieloides.** (Abreviaturas: HF: historia familiar; SP: sangre periférica).



**Figura 2. Familias con variantes de predisposición al desarrollo de neoplasias hematológicas.** (Abreviaturas: LMA: leucemia mieloblástica aguda; MFP: mielofibrosis primaria; SMD: síndrome mielodisplásico; LLA: leucemia linfoblástica aguda; SMPc: síndrome mieloproliferativo crónico).

**Resultados:** De los 68 pacientes, 33 presentaban mutaciones en genes recurrentemente mutados. 19 fueron descartados por ser mutaciones adquiridas (VAF<0,4; resultado negativo en SP en remisión o en fibroblastos; Figura 1). Finalmente, se confirmaron 7 casos (10,3%) con mutaciones en línea germinal en los siguientes genes: *CEBPa*, *ASXL1*, *CSF3R*, *TP53*, *MPL* y *GATA2*. La mediana de edad al diagnóstico fue de 41 años (20-73) y un 71% (5/7) presentaban antecedentes familiares onco-hematológicos (Figura 2). Las mutaciones en *CEBPa* (p.His24Alfs-Ter84) y *TP53* (p.Arg282Trp) han sido descritas previamente en otras familias. El origen germinal de ambas mutaciones se confirmó en SP en remisión de la paciente (A.III.2) y de su madre (A.II.1) en el caso de *CEBPa* y en fibroblastos del probando (D.II.1) en el caso de *TP53*. Esta última se analizó en 4 hermanos, resultando 2 de ellos positivos (D.II.4; D.II.5) y otros 2 negativos (D.II.2; D.II.3) para la mutación. La mutación detectada en *ASXL1* (p.Gly704Arg), que segrega con la enfermedad en la familia B, se ha descrito como alteración somática y se ha confirmado en una muestra de la paciente (B.IV.2) en remisión. La variante detectada en *CSF3R* (p.Glu835Lys), no ha sido descrita previamente, pero se localiza en una región *hot spot* del gen y segrega con la enfermedad en la familia C. El paciente con la variante en *MPL* (p.Phe105Leu) presenta antecedentes de trombocitosis y síndromes mieloproliferativos (Familia E), la variante no ha sido descrita pero se localiza en una zona *hot spot*.

En los pacientes F.II.1 y G.II.3 se confirmó el origen germinal de las mutaciones en *GATA2* en fibroblastos (p.Arg396Gln y p.Arg396Trp, respectivamente). Ambas relacionadas con el desarrollo de síndrome MonoMAC. Las mutaciones de origen germinal tienen asociadas otras alteraciones en el momento del diagnóstico (Figura 3).

	A.III.2	B.IV.2	B.III.6	C.III.2	D.II.1	E.II.2	F.II.1	G.II.3
<b>Citogenética</b>	NR	NR						
<b>Implicados en metilación DNA</b>								
<i>DNMT3A</i>								
<i>TET2</i>								
<b>Genes relacionados con la transcripción</b>								
<i>CEBPa</i>								
<b>Modificadores de la cromatina</b>								
<i>ASXL1</i>								
<b>Spliceosoma</b>								
<i>ZRSR2</i>								
<i>SF3B1</i>								
<b>Factores de transcripción</b>								
<i>RUNX1</i>								
<i>GATA2</i>								
<b>Reparación del daño celular</b>								
<i>TP53</i>								
<b>Citoquinas</b>								
<i>CSF3R</i>								
<b>Factor de crecimiento</b>								
<i>MPL</i>								
<b>Total de mutaciones</b>	2	1	2	6	1	1	1	1

■ Cariotipo normal    ■ Trisomía del 21    ■ Mutaciones germinales  
■ Trisomía del 8    ■ Cariotipo complejo    ■ Mutaciones somáticas

**Figura 3. Perfil genético de pacientes con neoplasias mieloides de origen germinal.** (Abreviaturas: NR: no realizado).

**Conclusiones:** En la cohorte de pacientes estudiada, el número de NM de origen germinal coincide con lo descrito en la literatura. El panel utilizado permite identificar de forma adecuada a estos enfermos, con la importancia que conlleva para la selección del donante y el consejo genético a los portadores. Idealmente las mutaciones deberían ser confirmadas en otro tejido como fibroblastos o muestras no tumorales. Aquellas familias que presenten resultados negativos en el análisis del panel de genes pero con una clara agregación familiar, deberán realizarse el mismo seguimiento que los pacientes positivos y serían candidatos al estudio del exoma o genoma completo. La implementación de la secuenciación masiva a la práctica asistencial permitirá identificar nuevos síndromes de predisposición al desarrollo de NM y definir en profundidad los ya conocidos.

**CO-026**

**EL IMMUNOCHIP® IDENTIFICA MÚLTIPLES GENES ASOCIADOS CON EL RIESGO A DESARROLLAR LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

Sainz J.<sup>1</sup>, Lupiáñez Muñoz C.B.<sup>1</sup>, Badiola González J.<sup>2</sup>, Martínez Bueno M.<sup>1</sup>, Sánchez Maldonado J.M.<sup>1</sup>, Moratalla López L.<sup>2</sup>, Springer J.<sup>3</sup>, Romero Aguilar A.<sup>2</sup>, González Sierra P.<sup>2</sup>, García A.<sup>2</sup>, Hernández P.<sup>2</sup>, Loeffler J.<sup>3</sup>, Einsele H.<sup>3</sup>, Lass-Flörl C.<sup>4</sup>, Cuenca Estrella M.<sup>5</sup>, Alcázar Fuoli L.<sup>5</sup>, Lackner M.<sup>4</sup>, Vázquez L.<sup>6</sup>, López Fernández E.<sup>2</sup>, Ríos Tamayo R.<sup>2</sup>, Jurado Chacón M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>GENYO. Centro de Genómica y Oncología, PTS Granada, España, <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España, <sup>3</sup>Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik II, Würzburg, Alemania, <sup>4</sup>Division of Hygiene and Medical Microbiology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria, <sup>5</sup>Centro Nacional de Microbiología, Madrid, España, <sup>6</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

**Introducción:** La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad hematológica caracterizada por la infiltración de la médula ósea con células hematopoyéticas anormales y poco diferenciadas. A pesar del avance en el conocimiento de los mecanismos moleculares de la LMA y la clasificación de los pacientes en grupos de riesgo en base a factores genéticos, existe todavía poca información sobre como se desencadena la enfermedad.

**Objetivo:** El objetivo de nuestro estudio fue analizar el impacto de 124.093 polimorfismos de un único nucleótido (SNPs) situados en 186 genes del sistema inmune sobre el riesgo a desarrollar LMA.

**Métodos:** La población de estudio incluyó 314 pacientes de LMA (excluyendo M3) y 787 controles que se genotiparon con el Immunochip® de Illumina.

**Resultados:** Tras filtrar los datos siguiendo protocolos estándares de calidad identificamos 16 regiones del genoma fuertemente asociadas con el riesgo de desarrollar LMA (en torno a  $10^{-6}$ ). Estas regiones incluían genes con funciones muy relevantes en la modulación de la respuesta inmune celular y vías pro-inflamatorias (IL23R, TLR7, IL6R, CCR3 y CCR2) pero además en genes relacionados con la función de las células madre hematopoyéticas, el ciclo celular, la inestabilidad genómica, la vía EGFR, el envejecimiento y la muerte celular y la oncogénesis (CCNT2-AS1, CCNT2, MCM6, Evi5, USP34, RAB3GAP1, ZRANB3, PTPRK, GPX4 y CACNA1C). Estos resultados están en línea con estudios previos que han mostrado la implicación del TLR7, IL6 y el eje CCL2/CCR2 en el desarrollo de LMA. El TLR7 está sobre-expresados en LMA y parece tener un papel importante en el escape inmunológico lo que sugiere un potencial papel de sus agonistas en inmunoterapia (Smits *et al.* 2010). Por otro lado, estudios previos han demostrado que los receptores de IL6 e IL23 (IL6R e IL23R) así como el eje CCL2/CCR2 está sobre-expresado en células de LMA y los niveles de expresión de estos receptores correlacionan de forma evidente con el grado de progresión de la enfermedad (Burger *et al.* 2013) y el control del tráfico celular y la proliferación (Macanas *et al.* 2017). De forma similar el CCR3, una quemoquina implicada en la proliferación de las células leucémicas, también ha sido recientemente sugerida como un potencial marcador en ciertos tipos de LMA (LMA-M4) (Bruserud *et al.* 2007). Finalmente, nuestros resultados están además en consonancia con estudios previos que han demostrado que Evi5 está sobre-expresado en LMA y está implicado en la prevención del agotamiento de las células madre causada por la deficiencia de Runx1, un gen mutado e inactivado con frecuencia en LMA. Por otro lado, mientras que USP34 parece ser un regulador activo de la vía de Wnt que ha sido relacionado con la regulación de las células madre y la proliferación, CCNT2, CCNT2-AS1 y CACNA1C han sido implicados en la regulación del ciclo celular.

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que variaciones genéticas en genes que modulan el sistema inmune o vías tan importantes como la vía Wnt/b-catenina y el ciclo celular están asociados con el desarrollo de LMA.

mos del protocolo CETLAM-2012 a los 2 años fue de  $83\pm4\%$  y  $49\pm6\%$ . La estratificación según ELN 2017 mostró una clara capacidad de discriminación del pronóstico, siendo esta el único factor con valor independiente en el estudio multivariado (SG a los 2 años de  $87\pm7\%$ ,  $67\pm14\%$  y  $46\pm9\%$ , respectivamente). En particular, diez pacientes con LMA-RUNX1 recibieron tratamiento intensivo. A excepción de un paciente que murió de forma precoz, todos alcanzaron RC1 (90%). Siete pacientes consolidaron la respuesta con un aloTPH, de los cuales 4 permanecen libres de enfermedad con un seguimiento mediano de 17 meses, dos han fallecido por NRM y un paciente falleció tras recaída a los 6 meses del aloTPH. Los dos pacientes que no recibieron aloTPH en RC1 presentaron recaída al año del diagnóstico. Todo ello se traduce en una SG al año y 2 años del  $80\pm13\%$  y  $38\pm19\%$ , con una tendencia inferior a la del resto de enfermos ( $p=0.064$ ; Figura 1). La SLE fue del  $80\pm13\%$  al año y del 0% a los dos años. El pronóstico de la LMA-RUNX1 fue comparable al de la categoría de riesgo adverso ELN 2017.

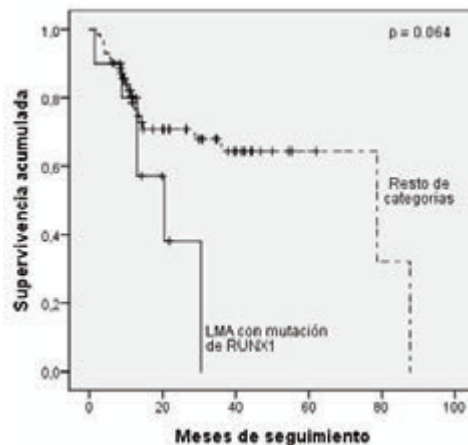


Figura 1.

**CO-027**

**LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON MUTACIÓN DE RUNX1: CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES Y PRONÓSTICO**

Guijarro F., López-Guerra M., Díaz-Beyá M., Esteban D., Rozman M., Esteve J.

Hospital Clínic de Barcelona

**Introducción:** La clasificación de enfermedades hematológicas de la OMS 2016 reconoce como entidad provisional la LMA definida por la presencia de mutaciones en el gen *RUNX1* y ausencia de características definitorias de otras categorías (LMA-RUNX1). Se ha clasificado dentro del grupo de pronóstico desfavorable de la ELN 2017, pero existen pocos estudios centrados en su análisis.

**Métodos:** Se ha realizado screening sistemático de mutaciones de *RUNX1* en nuestro centro desde 2016, tras la aplicación del panel de NGS Ion Ampliseq AML Research Panel (*ThermoFisher Scientific*) (n=82). Para el análisis del impacto pronóstico, se han comparado los enfermos con LMA-RUNX1 que recibieron tratamiento intensivo con intención curativa con el resto de pacientes incluidos en el protocolo CETLAM-12 en nuestro centro (n=81).

**Resultados:** Se identificaron 17 pacientes con mutaciones en el gen *RUNX1*, presentando cuatro de ellos dos mutaciones en el mismo gen, compatible con mutación bialélica del gen. El perfil de mutaciones incluyó 13 mutaciones *missense*, 4 *nonsense* y 4 *frameshift*, distribuidas a lo largo de todo el gen. En 3 pacientes se halló la mutación c.167T>C, que afecta al dominio de transactivación. La frecuencia alélica fue en 3 casos muy elevada (>80%), sugiriendo un fenómeno de pérdida de heterocigosidad. En 12 casos se detectaron mutaciones concomitantes (2,53 genes mutados por paciente) en *TET2* (n=5), *DNMT3A* (n=4), *IDH2* (n=3) y *FLT3* (n=3), y con menor frecuencia, en *GATA2*, *KIT*, *NRAS*, *ASXL1*, *CEBPA*, *WT1* y *JAK2*. Característicamente, no encontramos mutaciones en *NPM1* ni *TP53*. Todos los pacientes, excepto uno con monosomía del cromosoma 7, se correspondían con la categoría de riesgo intermedio según la clasificación ELN 2010 (11 cariotipos normales, cuatro pacientes con anomalías adicionales de riesgo intermedio) y fueron reclasificados a la categoría de riesgo adverso de ELN 2017. La SG y SLE de los enfer-

**Conclusiones:** La LMA-RUNX1 reúne un perfil mutacional y citogenético característico. La clasificación en riesgo desfavorable según ELN 2017 probablemente define mejor su pronóstico que ELN 2010 o aquellas basadas en la citogenética. Se requiere una mayor casuística para determinar si la consolidación de la respuesta con un aloTPH en RC1 puede revertir el mal pronóstico de esta categoría.

**Anexos:** Abreviaturas utilizadas en el texto:

- OMS: Organización Mundial de la Salud
- ELN: European LeukemiaNet
- NGS: Next generation sequencing
- SG: Supervivencia global
- SLE: Supervivencia libre de evento
- RC1: Remisión completa tras el primer ciclo de tratamiento
- aloTPH: Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos
- NRM: Non relapse mortality; complicación no relacionada con el procedimiento

**CO-028**

**CARACTERIZACIÓN FOSFOPROTEÓMICA DE LA RESISTENCIA EN LMA: MEK COMO UNA NUEVA DIANA PARA POTENCIAR LA RESPUESTA A ITKS**

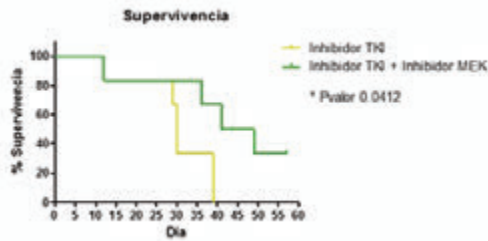
Morales M.L.<sup>1</sup>, Arenas A.<sup>1</sup>, Ortiz-Ruiz A.<sup>1</sup>, Leivas A.<sup>1</sup>, Rapado I.<sup>1</sup>, Rodríguez-García A.<sup>1</sup>, Castro N.<sup>2</sup>, Zagorac I., Quintela-Fandino M., Gómez-López G., Gallardo M.<sup>1</sup>, Ayala R.<sup>1</sup>, Linares M.<sup>1</sup>, Martínez-López J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Hematología Traslacional, Hospital 12 de Octubre - CNIO, Madrid, España, <sup>2</sup>Grupo de Hematología Traslacional, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

**Introducción:** La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad altamente heterogénea, ocasionada como consecuencia del desorden clonal de las células madre hematopoyéticas. Aunque su panorama molecular se ha caracterizado extensamente, aún no existen terapias que eviten las múltiples recaídas en la enfermedad (~ 50%), siendo necesario optimizar los tratamientos para superar/evitar el desarrollo de resistencias. La presencia de mutaciones en el dominio yuxtamembrana del re-

ceptor FLT3 (30%) está asociada a refractariedad y recaída, por lo que la terapia más prometedora sería inhibir simultáneamente FLT3 y otras rutas pro-supervivencia. En este trabajo, se han analizado combinaciones farmacológicas *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* en LMA.

**Métodos:** Los mecanismos de resistencia a inhibidores tirosina quinasa (ITKs) se estudiaron *in vitro* en la línea celular MOLM-13 (FLT3<sup>WT/ITD</sup>) tras exponerla a dosis crecientes de sorafenib, o a altas dosis del fármaco durante 48 horas, y recolectar las células vivas y proliferativas previo marcaje con CFDA y AnexinaV. Los análisis de fosfoproteoma se llevaron a cabo por LC-MSMS tras enriquecimiento por IMAC o mediante técnicas de western blot. Los ensayos de sensibilidad a fármacos se realizaron mediante el test de viabilidad celular WST8 durante 48 o 72 horas de tratamiento *in vitro* o *ex vivo* respectivamente. La eficacia de los tratamientos y los efectos de sinergia se analizaron con los programas GraphpadPrism y CalcuSyn. Los experimentos de supervivencia comparando terapia simple con ITKs y combinada con el inhibidor de MEK, trametinib, se realizaron en ratones NSG injertados con la línea celular OCI-AML3 (FLT3<sup>WT</sup>).



M.L. y J.M.L. han contribuido equitativamente. M.L. ha disfrutado de una ayuda del Ministerio de Economía y Competitividad (FPDI-2013-16409) y disfruta de una ayuda de investigación de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, y M.L.M. ha disfrutado de una ayuda para estudios postobligatorios Universitarios del Ministerio De Educación, Cultura y Deporte (REF-91442). Este estudio ha sido financiado por el proyecto P116/01530.

**Figura 1.** El uso combinado del ITK midostaurina y el inhibidor de MEK trametinib ha mejorado significativamente la supervivencia *in vivo* en modelos NSG de LMA.

**Resultados:** La vía ERK1/2 está sobreactivada tras el tratamiento continuado con sorafenib en un paciente de LMA-FLT3+, lo que se confirma en las células MOLM-13 resistentes a sorafenib. El inhibidor de MEK, trametinib, presenta un valor de IC50 alrededor de 2.5 nM en ésta línea celular, tanto en cultivos sensibles como resistentes a sorafenib. Las combinaciones de trametinib con tres ITKs (sorafenib, pazopanib y midostaurina) muestran sinergias fuertes (CI<0.5). Los niveles de inhibición de rutas implicadas en resistencia a ITKs (PI3K, STAT5, ERK1/2 y MAPK14) han sido analizados por western blot, y la combinación de trametinib con midostaurina es la única que inhibe todas ellas. Dicha combinación también ha resultado ser eficaz y sinérgica en la línea celular OCI-AML3, y en 5 muestras de LMA FLT3<sup>WT</sup> *ex vivo*, con valores de IC50 entre 0.2 µM-0.9 µM para midostaurina y 3 nM-29 nM para trametinib, y valores de CI<0.5. Finalmente, esta terapia combinada respecto a la terapia simple con ITKs ha mejorado significativamente la supervivencia *in vivo* en modelos murinos de la enfermedad, como se muestra en la figura 1.

**Conclusiones:** En conclusión, mostramos evidencias preclínicas de que la combinación de un ITK, en concreto midostaurina, con un inhibidor de MEK, como trametinib, es un régimen de tratamiento eficaz para LMA. Estos datos concuerdan con los resultados comunicados previamente de la combinación de trametinib y pazopanib en ensayos clínicos para otros tipos tumorales.

#### CO-029

##### LA INHIBICIÓN DE LA RUTA DE HEDGEHOG DISMINUYE LA POBLACION DE CÉLULAS MADRE LEUCÉMICAS QUIESCENTES EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Arenas A., Láinez D., Serrano del Castillo C., Salgado R., Blas C., Atance M., López L.J.L., Llamas P., Alonso-Domínguez J.M.

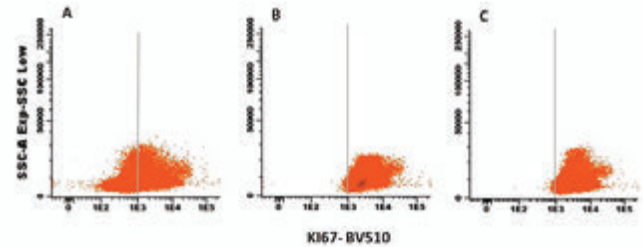
Fundación Jiménez Díaz

**Introducción:** La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad clonal con una reducida expectativa de vida debido a una alta tasa de re-

caídas. Una de las explicaciones es que las células madre leucémicas (CML) escapan a la acción de la quimioterapia convencional porque se encuentran en estado quiescente. Se han propuesto varios mecanismos que regulan su quiescencia, sin embargo, parece que el papel fundamental lo desarrollan las vías de señalización Notch y Hedgehog (Hh). El objetivo de este estudio es comprobar si la inhibición farmacológica de las vías Notch y Hh disminuye el porcentaje de CML quiescentes. De esta manera, las CML se sensibilizarían a los tratamientos quimioterápicos y podría disminuirse la alta tasa de recaídas de la LMA.

**Métodos:** Se estudió la potencia de los inhibidores de la ruta de Notch (BMS-906024 (B24), inhibidor de la  $\gamma$ -secretasa), de la ruta de Hh (BMS-833923 (B23), inhibidor de SMO; GANT61, inhibidor de GLI), así como de la citarabina (AraC) mediante sus curvas dosis respuesta. También se estudió su comportamiento sinérgico en combinación con AraC calculando el índice de combinación (CI) de cada una de ellas. Finalmente se estudió el efecto de B23 y B24 sobre la quiescencia de las CML (CD34+CD38-) de médula ósea de dos pacientes diagnosticados de LMA mediante citometría de flujo. Se consideraron células quiescentes aquellas que resultaron negativas para el marcaje de KI67.

**Resultados:** AraC fue el fármaco más potente (IC50=4,055 µM) seguido de los inhibidores de la ruta de Hh (IC50 B23=5,041 µM; IC50 GANT61=7,042 µM) sobre la línea celular OCI-AML3. Por el contrario, el inhibidor de la  $\gamma$ -secretasa (B24) no mostró ningún efecto. Por otro lado, se encontró que la combinación 0.8 µM AraC más 8 µM B23 era la más sinérgica (CI=0,53; 15% de fracción afectada). Posteriormente se analizó el efecto del inhibidor de SMO, B23, sobre la quiescencia de las CML de dos pacientes diagnosticados de LMA. B23 consiguió eliminar las células quiescentes (KI67-) en uno de los casos, incluso en presencia de AraC (figura 1); mientras que en el otro, el inhibidor de SMO disminuyó el porcentaje del 90,77% al 79,77%.



**Figura 1.** Expresión de KI-67 en células CD34+CD38- tratadas *ex vivo* con DMSO (A), B23 (B) y con la combinación de B23 y AraC (C) en una muestra de médula ósea de un paciente de LMA.

**Conclusiones:** El uso de inhibidores de SMO para el tratamiento de la LMA es prometedor porque aumenta la sensibilidad de las células leucémicas a la quimioterapia y facilita su acción al reducir el porcentaje de CML quiescentes. Esto podría significar una disminución de la probabilidad de recaída en pacientes con LMA tratados con inhibidores de Hh y para su confirmación es necesario el aumento del número de casos estudiados.

**Financiación:** Este trabajo está financiado parcialmente por la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia.

#### CO-030

##### INHIBIDORES DE LA ISOCITRATO DESHIDROGENASA MUTADA (MIDH), IVOSIDENIB O ENASIDENIB, EN COMBINACIÓN CON AZACITIDINA (AZA) EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

Montesinos P.<sup>1</sup>, Di Nardo C.D.<sup>2</sup>, Stein A.S.<sup>3</sup>, Stein E.M.<sup>4</sup>, Fathi A.T.<sup>5</sup>, Schuh A.C.<sup>6</sup>, Odenike O.<sup>7</sup>, Kantarjian H.M.<sup>2</sup>, Stone R.M.<sup>8</sup>, Collins R.<sup>9</sup>, Martinelli G.<sup>10</sup>, Arnan M.<sup>11</sup>, Wu B.<sup>12</sup>, Zhang V.<sup>13</sup>, Gong J.<sup>13</sup>, MacBeth K.J.<sup>14</sup>, Vyas P.<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España, <sup>2</sup>The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, <sup>3</sup>City of Hope Comprehensive Cancer Center, Duarte, CA, <sup>4</sup>Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Weill Cornell Medical College New York, NY, <sup>5</sup>Massachusetts General Hospital, Boston, MA, <sup>6</sup>Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, Toronto, CA, <sup>7</sup>University of Chicago Medicine Comprehensive Cancer Center, Chicago, IL, <sup>8</sup>Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, <sup>9</sup>University of Texas Southwestern Medical Center, Texas, <sup>10</sup>University of Bologna, Bologna, Italy,



<sup>11</sup>ICO-Hospital Duran i Reynals, <sup>12</sup>Barcelona, Spain, <sup>13</sup>Agios Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA, <sup>14</sup>Celgene Corporation, Summit, NJ

**Introducción:** Ivosidenib (IVO; AG-120) y Enasidenib (ENA; AG-221) son inhibidores orales de las proteínas mIDH2 y mIDH1. *In vitro*, las combinaciones de inhibidores de mIDH + AZA promueven la diferenciación celular y la apoptosis. Presentamos los resultados de un estudio Fase 1b/2 aún en marcha, en pacientes (pts) con leucemia mieloide aguda de nuevo diagnóstico (LMA-ND) tratados con inhibidores de mIDH + AZA (NCT02677922).

**Métodos:** Pts adultos con LMA-ND mIDH, no elegibles para tratamiento (Tto) intensivo se tratan con 500 mg de IVO (mIDH1) continuo ó 100 ó 200 mg diarios de ENA (mIDH2), más 75 mg/m<sup>2</sup> x 7 días de AZA en ciclos repetidos de 28 días. Las respuestas se definen según los criterios IWG 2003 para LMA.

**Resultados:** En el momento del corte de datos (1 de Septiembre de 2017), 17 pts habían recibido IVO 500 mg (n=11) o ENA 100 mg (3) o 200 mg (n=3) + AZA en la fase 1b del estudio; 11 pts continuaban en el estudio. IVO: la mediana de edad era 76 años. La mediana del número de ciclos de Tto fue 3 (rango 1-13). Tres pts discontinuaron el Tto, 2 de ellos debido a progresión de la enfermedad (PE). Los acontecimientos adversos (AA) descritos en ≥4 pts (cualquier grado) incluyeron náuseas (n=8), estreñimiento (6), fatiga (5) y diarrea (4). Los AA hematológicos grado 3-4 (Tabla) ocurrieron con una frecuencia similar a los comunicados con AZA en monoterapia. Los AA graves en >1 pt fueron neutropenia febril (n=2, cada uno). Ocho de los 11 pts respondieron, incluyendo 4 remisiones completas (RC). ENA: la mediana de edad fue 68 años. La mediana del número de ciclos de Tto fue 9 (rango 1-13). Tres pacientes discontinuaron el Tto, 2 de ellos debido a PE. Los AA (cualquier grado) más frecuentes fueron náusea e hiperbilirrubinemia (n=4, cada uno). Los AA graves en >1 pt fueron pirexia, aumento de la bilirrubina y neumonía (n=2, cada uno de ellos). Cuatro de los 6 pacientes respondieron, incluyendo 2 RC.

**Tabla 1. AA hematológicos grado 3-4.**

	IVO 500mg + AZA (n=11)	ENA 100mg + AZA (n=3)	ENA 200mg + AZA (n=3)
	n	n	n
Hematológicos			
Trombopenia	1	0	1
Anemia	2	0	1
Neutropenia febril	2	0	1
Neutropenia	1	0	2
Descenso del recuento linfocitario	0	0	1
Descenso del recuento leucocitario	0	0	1

**Conclusiones:** Los esquemas de inhibidores de mIDH + AZA fueron generalmente bien tolerados en pts con ND-LMA. La mayoría de los AA fueron eventos gastrointestinales (GI) grado 1-2 y aumentos de bilirrubina indirecta relacionados con ENA debido a la inhibición no-específica UGT1A1. Las tasas de respuesta son alentadoras. La inclusión de pacientes de la Fase 1b se completó a finales de 2017; se presentará una actualización de los datos de los 23 pts con IVO y de los 6 pts con ENA, además de los cambios longitudinales en las frecuencias de las variantes alélicas de mIDH. La inclusión de pts continúa en la Fase 2 de este estudio (ENA + AZA) y en el estudio Fase 3 AGILE de IVO + AZA (NCT03173248).

**CO-031**

**SEGURIDAD A LARGO PLAZO DE INOTUZUMAB OZOGAMICINA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA RESISTENTE O EN RECAÍDA INCLUIDOS EN EL ENSAJO CLÍNICO FASE 3 INO-VATE**

Ribera Santasusana J.M.<sup>1</sup>, De Angelo D.J.<sup>2</sup>, Cassaday R.<sup>3</sup>, Martinelli G.<sup>4</sup>, Stock W.<sup>5</sup>, Stelljes M.<sup>6</sup>, Gökbuget N.<sup>7</sup>, Advani A.<sup>8</sup>, O'Brien S.<sup>9</sup>, Liedtke M.<sup>10</sup>, Merchant A.<sup>11</sup>, Wang T.<sup>12</sup>, Vandendries E.<sup>13</sup>, Marks D.I.<sup>14</sup>, Jabbour E.<sup>15</sup>, Kantarjian H.<sup>16</sup>

<sup>1</sup>Institut Català, <sup>2</sup>Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Josep Carreras Research Institute, Barcelona, Spain, <sup>3</sup>Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA, <sup>4</sup>University of Washington School of Medicine and Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA, <sup>5</sup>Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori, Meldola (FC), Italy, <sup>6</sup>University of Chicago, Chicago, IL, USA, <sup>7</sup>Universitätsklinikum Münster, Germany, <sup>8</sup>Goethe University, Frankfurt, Germany, <sup>9</sup>Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute,

Cleveland, OH, USA, <sup>10</sup>University of California, Irvine Medical Center, Orange, CA, USA, <sup>11</sup>Stanford Cancer Institute, Stanford, CA, USA, <sup>12</sup>University of Southern California, Los Angeles, CA, USA, <sup>13</sup>Pfizer, Inc, Groton, CT, USA, <sup>14</sup>Pfizer, Inc, Cambridge, MA, USA, <sup>15</sup>University Hospitals Bristol, Bristol, United Kingdom, <sup>16</sup>University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

**Introducción:** En el ensayo clínico INO-VATE los pacientes tratados con inotuzumab ozogamicina (InO) vs quimioterapia estándar (SC) tuvieron tasas de remisión significativamente mayores y una supervivencia global (SG) más larga, con una reducción del riesgo de muerte del 23% (Kantarjian *et al*, NEJM 2016). Se presentan los resultados de seguridad a largo plazo de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) resistente o en recaída (R/R) que recibieron InO como tratamiento de rescate en el ensayo INO-VATE.

**Métodos:** La metodología del estudio fue publicada previamente. Los adultos con LLA CD22+ en primer o segundo rescate fueron aleatorizados 1:1 a InO (n=164) o SC (n=162). Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes. Se presentan los datos correspondientes al seguimiento hasta 4 de enero de 2017.

**Resultados:** Los pacientes que recibieron InO tuvieron una mediana de 3 ciclos de tratamiento (rango 1-6), mientras que los del brazo de SC recibieron una mediana de 1 ciclo (rango 1-4). Los acontecimientos adversos (AA) y las tasas de AA graves fueron similares en los dos brazos, aunque se administraron más ciclos de InO que de SC (Tabla). Las tasas de AA grado 3-4 fueron más altas con SC, mientras que ocurrieron más AA de grado 5 con InO frente a SC (6% frente a 2%); 5 casos (3%) presentaron enfermedad venooclusiva (EVO). Más pacientes en el brazo de InO suspendieron el tratamiento debido a AA, sobre todo infecciones (10 [6%] incluyendo neumonía y sepsis), trastornos hepatobiliares (7 [4%]) o trastornos hematológicos incluyendo las citopenias (5 [3%]). En la rama de SC, las interrupciones fueron con mayor frecuencia por infecciones (6 [4%]) o trastornos hematológicos (3 [2%]). Se produjeron más AA hepáticos (de cualquier grado) con InO vs SC: 83 (51%) frente a 52 (36%), incluida la EVO (23 [14%] frente a 3 [2%]). Cinco casos de EVO se produjeron durante el tratamiento con InO, mientras que los demás casos de ambos grupos Ino y SC, se produjeron después del trasplante de progenitores hematopoyéticos. Se observó un menor porcentaje de muertes con InO: 131 (80%) frente a 126 (88%) en el brazo de SC. Con InO fallecieron menos pacientes por LLA: 80 (49%) vs 100 (70%) para SC.

**Tabla 1.**

	AA emergentes durante el tratamiento (TEAA)		TEAA relacionados con el tratamiento	
	InO (n=164)	SC (n=143)	InO (n=164)	SC (n=143)
AA totales	2023	2112	764	980
Pacientes con AA, n (%)	163 (99)	143 (100)	144 (88)	130 (91)
AA graves	85 (52)	72 (50)	52 (32)	42 (29)
AA Grado 3-4	147 (90)	138 (97)	114 (70)	114 (80)
AA Grado 5	26 (16)	18 (11)	9 (6)	3 (2)
Acciones posteriores al AA, n (%):				
Interrupciones	31 (19)	11 (8)	15 (9)	6 (4)
Reducciones de dosis	5 (3)	3 (2)	4 (2)	1 (1)
Discontinúaciones	72 (44)	17 (12)	51 (31)	12 (8)
Discontinúaciones temporales	3 (2)	1 (1)	3 (2)	0
* reducciones de dosis				

**Conclusiones:** Los datos de seguridad del informe final del ensayo clínico INO-VATE son consistentes con los datos previos que también muestran una eficacia superior (mayor supervivencia) de InO vs SC. Las discontinuaciones y las reducciones de dosis de InO se debieron principalmente a los AA. Estos datos sugieren que para optimizar los resultados se necesita una vigilancia estrecha y un protocolo de tratamiento y/o de prevención de los eventos más frecuentes como la EVO y las infecciones.

**CO-032**

**ACLARAMIENTO INADECUADO DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA/MEDIBLE (ERM) EN LA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (LMA) CON MUTACIÓN DE NPM1: PREDICCIÓN DEL RIESGO E INTERVENCIÓN ANTICIPADA**

Bataller A.<sup>1</sup>, Díaz-Beyá M.<sup>1</sup>, Garrido A.<sup>2</sup>, Vives S.<sup>3</sup>, Tormo M.<sup>4</sup>,

Arnan M.<sup>5</sup>, Salamero O.<sup>6</sup>, Vall-llovera E.<sup>7</sup>, López Guerra M.<sup>1</sup>, Pratcorona M.<sup>2</sup>, Zamora L.<sup>3</sup>, Villamon E.<sup>4</sup>, Oliver A.<sup>1</sup>, Nomdedéu J.F.<sup>2</sup>, Colomer D.<sup>1</sup>, Brunet S.<sup>2</sup>, Sierra J.<sup>2</sup>, Esteve J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona, <sup>2</sup>Hospital de Sant Pau i la Santa Creu, Barcelona, <sup>3</sup>Hospital Germans Trias i Pujol, ICO Badalona, <sup>4</sup>Hospital Clínic Universitario de Valencia, <sup>5</sup>Hospital Duran i Reynals, ICO L'Hospitalet de Llobregat, <sup>6</sup>Hospital Vall d'Hebrón Barcelona, <sup>7</sup>Hospital Mútua de Terrassa

**Introducción:** Los pacientes con LMA y mutación de *NPM1* (LMA *NPM1*mut) del grupo favorable de la clasificación *European Leukemia Net* (ELN) no obtienen un beneficio evidente del trasplante alogénico (AloTPH) en primera remisión completa. En estos pacientes el seguimiento de la ERM tiene capacidad de predicción de recaída y supervivencia. Por ello, el protocolo CETLAM-12 propone una intervención precoz en los pacientes sin un aclaramiento adecuado o que presentan reaparición de ERM tras la quimioterapia de consolidación (fracaso molecular, FM). Este estudio pretende analizar el pronóstico y los factores predictivos del FM.

**Pacientes y métodos:** Se incluyó a pacientes con LMA *NPM1*mut del grupo favorable de la clasificación de la ELN en remisión completa (RC) tras la quimioterapia de inducción, incluidos en el protocolo de tratamiento CETLAM-12. El FM se definió como el incremento de *NPM1* mutada durante la consolidación, la falta de respuesta molecular tras la quimioterapia de consolidación (ratio *NPM1*mut/*ABL* >0.05) o la recaída molecular posterior tras haber alcanzado una RC molecular.

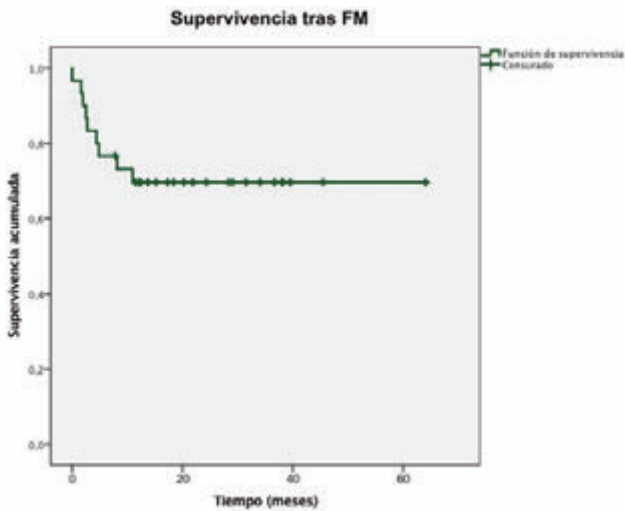


Figura 1. Supervivencia de los pacientes tras el FM.

**Resultados:** Se incluyeron 74 pacientes (37 mujeres; edad mediana 57 años, extremos 20-71). Se identificaron 30 casos de FM: 9 durante el tratamiento de consolidación y 21 en el seguimiento posterior. La mediana de tiempo desde la RC al FM fue de 8,6 meses (2-43). Se adoptaron distintas estrategias de tratamiento anticipado: quimioterapia con régimen basado en dosis altas de AraC y aloTPH posterior (n=12, 40%), aloTPH directo (n=7, 23%), quimioterapia únicamente (n=6, 20%) u observación sin intervención (n=4, 13%). Un paciente falleció antes del tratamiento de rescate. Tras la quimioterapia de rescate 11/18 alcanzaron la respuesta completa molecular, 6/7 tras el AloTPH directo y 10/12 tras quimioterapia seguido de AloTPH. Con una mediana de seguimiento de 26 meses (1-62), la supervivencia global y supervivencia libre de evento de toda la cohorte a los 2 años fue de 86% ( $\pm 4,2$ ) y 55% ( $\pm 6,3$ ) respectivamente. En los pacientes que experimentaron un FM, la supervivencia a los 2 años tras dicho evento fue del 70% ( $\pm 8,4$ ) (figura 1). Tras el AloTPH se produjeron 3 muertes por causas relacionadas con el trasplante y dos recaídas, ambas revertidas con quimioterapia y maniobras de inmunoterapia. Adicionalmente se investigaron factores predictivos del FM. Es destacable que la carga tumoral después del tratamiento de inducción fue mayor en los pacientes que presentaron posteriormente FM (0,9% vs 0,09%,  $p < 0,05$ ). Además, la reducción de la carga tumoral inicial  $\geq 0,05\%$  tras la inducción (ratio *NPM1*/*ABL* post-inducción/ratio *NPM1*/*ABL* al diagnóstico) discriminó dos grupos de pacientes con un riesgo de FM distinto (supervivencia libre de FM 73 $\pm$ 9% [proporción <0.05%] vs 31 $\pm$ 10% [proporción  $\geq 0,05\%$ ];  $p = 0,001$ ; figura 2).

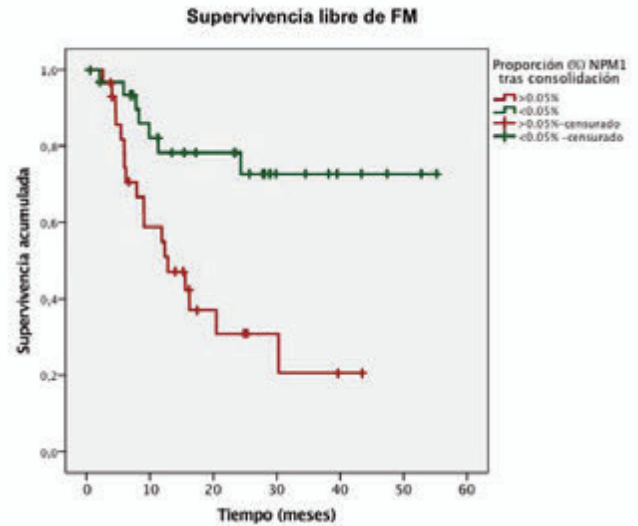


Figura 2. Supervivencia libre de FM según proporción de carga tumoral tras la inducción.

**Conclusiones:** Los pacientes con LMA *NPM1*mut de riesgo favorable presentan una supervivencia global buena, si bien la proporción de pacientes con persistencia o recaída molecular no es despreciable. En estos últimos, una estrategia de tratamiento precoz basada en aloTPH permite rescatar una proporción significativa de estos pacientes. Por último, la reducción de carga tumoral tras la inducción permite identificar casos con alto riesgo de FM, lo que permitiría diseñar una estrategia de rescate de forma precoz.

#### CO-033

##### LA MONITORIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL (EMR) MEDIANTE NGS CONFIERE VALOR PRONÓSTICO

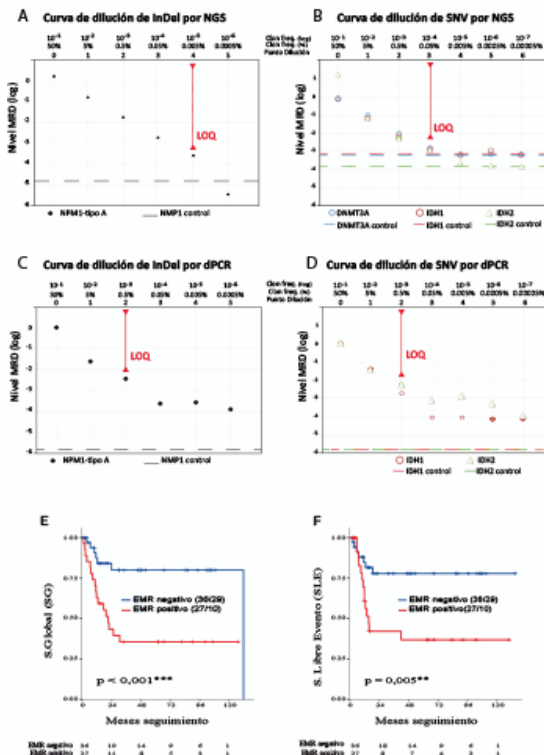
Onecha De La Fuente E.<sup>1</sup>, Linares Gómez M.<sup>2</sup>, Rapado I.<sup>2</sup>, Ruiz-Heredia Y.<sup>2</sup>, Martínez-Sánchez P.<sup>2</sup>, Juárez-Rufián A.<sup>2</sup>, Cedena Romero T.<sup>2</sup>, Pratcorona Canela M.<sup>2</sup>, Pérez Oteyala J.<sup>3</sup>, Herrera P.<sup>4</sup>, García Vela J.A.<sup>5</sup>, Magro Mazo E.<sup>6</sup>, Anguita E.<sup>7</sup>, Figuera Álvarez A.<sup>8</sup>, Riazia R.<sup>9</sup>, Martínez-Barranco P.<sup>10</sup>, Barragán González E.<sup>11</sup>, Montesinos Fernández P.<sup>12</sup>, Nomdedeu Guinot J.<sup>12</sup>, Gallardo Delgado M.<sup>13</sup>, Martínez López J.<sup>2</sup>, Ayala Díaz R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CNIO, Madrid, <sup>2</sup>Hospital 12 Octubre, Madrid, <sup>3</sup>Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, <sup>4</sup>Hospital Sanchinarro, Madrid, <sup>5</sup>Hospital Ramon y Cajal, Madrid, <sup>6</sup>Hospital de Getafe, Madrid, <sup>7</sup>Hospital Príncipe de Asturias, Madrid, <sup>8</sup>Hospital Clínico San Carlos, Madrid, <sup>9</sup>Hospital de la Princesa, Madrid, <sup>10</sup>Hospital Severo Ochoa, Madrid, <sup>11</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, <sup>12</sup>Hospital La Fe, Valencia, <sup>13</sup>Hospital Sant Pau, BCNHospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

**Introducción:** Un alto porcentaje de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) que alcanzan remisión completa (RC) finalmente recaen debido a la persistencia de clones patológicos no detectables por métodos convencionales, qPCR y citometría de flujo (CMF).

**Objetivos:** Desarrollo de un método basado en secuenciación dirigida de alta profundidad, preciso y reproducible para la monitorización de EMR en pacientes con LMA.

**Métodos:** Se diseñó y validó técnica y clínicamente, un nuevo método de detección y cuantificación de clonotipos portadores de mutaciones en los genes *NPM1*, *IDH1/2* y/o *FLT3-SNV*. La validación técnica fue realizada mediante NGS y en comparativa a la digital PCR (dPCR) y la validación clínica tomando 106 muestras en RC (post-inducción, post-consolidación) de 63 pacientes con LMA tratados según protocolos PETHEMA. En un primer paso se identificó el perfil genético en el diagnóstico mediante NGS (Ion Torrent System), usando un panel propio de 32 genes asociados a patologías mieloides, *NPM1* fue estudiado por qPCR. Posteriormente, se evaluaron las alteraciones encontradas al diagnóstico en muestras en RC mediante un protocolo original, primers específicos y pipeline bioinformático personalizado de NGS.



A, curvas de dilución 10X para la medición de sensibilidad de NGS para el modelo en InDels (NPM1), usando ADNg (OCI-AML3) de partida mutado al 50% en NPM1-tipo A (R2=0,98); o para el modelo en SNV (B), usando ADNg (OCI-AML3) de partida mutado al 50% en DNMT3A (R2=0,98) y DNAG comercial mutado al 50% en IDH1 o IDH2, (R2=0.91, R2=0.98, respectivamente). Las mismas curvas de dilución 10X fueron usadas para evaluar la sensibilidad mediante dPCR en NPM1 (C, R2=0.98); y para SNV (D, R2=0.91 en IDH1 y R2=0.98 en IDH2). Las barras verticales rojas indican el LOQ, del inglés limit of quantification. Análisis de SG (E) y SLE (F) en pacientes LMA estratificados acorde a niveles de EMR por NGS. El número de pacientes censurados relativo a cada grupo y en número de riesgo está indicado.

**Figura 1. Validación técnica y validación clínica del método basado en NGS.**

**Resultados:** El método por NGS alcanzó una sensibilidad de 10<sup>-4</sup> para SNV y 10<sup>-5</sup> para InDels (calibración con curvas de sensibilidad/especificidad), pudiéndose ser aplicable en pacientes que porten cualquier mutación (86% en nuestra serie). Las curvas de calibración analizadas por dPCR alcanzaron una sensibilidad del 10<sup>-3</sup> para SNV/InDels, siendo el método basado en NGS más sensible para evaluar EMR (Figura 1A–D). El análisis de supervivencia desveló que tener EMR positivo por NGS está asociado con menor supervivencia libre de evento (SLE, hazard ratio[HR]=3,4; p=0,005) y global (SG; HR 4,2;p<0,001) (Figura 1). El análisis de regresión de COX multivariable mostró que tener EMR positiva por NGS es factor independiente asociado a riesgo de muerte (HR=4,54;p =0,005) y el único que confiere riesgo de recaída (HR=3,76;p =0,012) (Figura 1E–F). Los datos de EMR de nuestra serie evaluados por técnicas convencionales, CMF y qPCR, muestran diferencias entre grupos EMR positivo/negativo, sin embargo no alcanza en ningún caso significancia estadística: mediante CMF: SG (p=0.193) y SLE (p=0.117), mediante qPCR–NPM1: SG (p=0.212) y SLE (p=0.086).

**Conclusiones:** El método basado en NGS simplifica y estandariza la evaluación de EMR con alta sensibilidad y reproducibilidad en LMA. Alcanzando mejores resultados como criterio pronóstico que los datos obtenidos por qPCR o CMF. Y podría ser incorporado en protocolos clínicos.

**Financiación:** Financiado por ISCIII (PI13/02387) y Fundación Cris contra el cáncer.

**CO-034 IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE LINFOCITOS INFILTRANTES DE TUMOR (TIL) CON EFECTO CITOTÓXICO ANTITUMORAL (CTL) EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

García-Guerrero E.<sup>1</sup>, Sánchez-Abarca L.I.<sup>2</sup>, Hernández-Díaz P.<sup>1</sup>,

Domingo E.<sup>1</sup>, Ramos L.T.<sup>1</sup>, Barvado M.V.<sup>1</sup>, Bejarano-García J.A.<sup>1</sup>, Medrano M.<sup>1</sup>, Rodríguez-Gil A.<sup>1</sup>, Gonzalez-Campos J.A.<sup>1</sup>, Caballero-Velázquez T.<sup>1</sup>, Pérez-Simón J.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto Biomedicina Sevilla/ Hospital Universitario Virgen del Rocío, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Salamanca

**Introducción:** La inmunoterapia con linfocitos T citotóxicos (CTL) específicos de tumor es un área de intenso desarrollo que ha mostrado su eficacia en diversos tumores como el melanoma, donde estudios pioneros permitieron identificar la existencia de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs). En cambio, no hay evidencia de la existencia de TILs con efecto citotóxico antitumoral en leucemias agudas. Los métodos para aislar CTL anti-tumorales se basan en ensayos de producción de citoquinas y multímeros solubles. Sin embargo, la necesidad de conocer *a priori* el antígeno tumoral es el principal factor limitante. Para abordar este vacío tecnológico, hemos desarrollado un nuevo método para identificar TILs y obtener CTL anti-tumorales en leucemia aguda sin la necesidad de conocer *a priori* el antígeno tumoral, para lo que nos basamos en la estabilidad de las interacciones entre células diana y linfocitos T específicos (García-Guerrero E. *et al*, PlosOne2016). Esta unión estable linfocito T: célula diana puede identificarse mediante citometría de flujo.

**Métodos:** Se analizaron muestras de sangre periférica o médula ósea de pacientes con LMA. Los blastos obtenidos en el momento del diagnóstico se marcaron con PKH (o combinación de AcMo específicos) y se cocultivaron (17 h) con células T del paciente. Las células T se marcaron con anti-CD3APC y aquellas específicas de tumor fueron seleccionadas mediante sorter FACSaria Fusion basándonos en un mayor FSC/SSC así como su positividad para ambos marcadores, PKH y CD3 (formación de “dobletes” estables entre la célula leucémica y el CTL). Se realizaron análisis funcionales de los CTL capaces de generar uniones estables con células diana como citotoxicidad, activación y liberación de citoquinas.

**Resultados:** Se identificaron células T capaces de formar “dobletes” en sangre periférica de n=10 donantes y n=6 pacientes de LMA en un rango de 1% a 6%. Esta fracción se componía de una mayor proporción de células CD8+ en comparación con aquellas células T que no formaban uniones estables con las células diana (n= 6; p<0.001). Además, se evidenció un mayor porcentaje de células efectoras que presentaban actividad citotóxica específica frente a las células leucémicas (n=6; p=0,0029) y que expresaban marcadores de activación tras co-cultivarse con células diana (n=3; p=0,0053). Además, los cultivos mixtos de células diana con linfocitos T capaces de formar “dobletes” *versus* aquellos que no formaban uniones estables, presentaban un incremento en la cantidad de IFN $\gamma$  e IL-2 (n=3; p=0,0001). Finalmente también fuimos capaces de identificar TILs en la médula ósea de pacientes con LMA al momento del diagnóstico (n=3), con una media de 2.9% TILs. En conjunto, estos datos muestran que es posible identificar mediante citometría células T capaces de formar uniones estables con las células diana (“dobletes”) tanto en sangre periférica como médula ósea de pacientes con LMA. Estas células tienen una actividad citotóxica antileucémica específica.

**Conclusiones:** Demostramos por primera vez la existencia de CTL funcionales específicos de tumor pudiéndose ser identificados y seleccionados utilizando “Tecnología de Dobletes” en pacientes diagnosticados con LMA, tanto en sangre periférica como en médula ósea (TILs).

**CO-035 IMPACTO PRONÓSTICO DE LAS MUTACIONES GENÉTICAS EN LA RUTA DE RASEN PACIENTES CON LAL-B**

Montaño A.<sup>1</sup>, Forero M.<sup>2</sup>, Hernández-Sánchez J.M.<sup>1</sup>, Rodríguez-Vicente A.E.<sup>1</sup>, Lumbreras E.<sup>1</sup>, Martín M.<sup>1</sup>, Miguel C.<sup>1</sup>, Santos S.<sup>1</sup>, Martín-Martín A.<sup>1</sup>, Prieto T.<sup>1</sup>, Fuster J.L.<sup>3</sup>, De las Heras N.<sup>4</sup>, García de Coca A.<sup>5</sup>, Camos M.<sup>6</sup>, Sierra M.<sup>7</sup>, Dávila J.<sup>8</sup>, Vargas M.<sup>9</sup>, Queizán J.A.<sup>10</sup>, Labrador J.<sup>11</sup>, Martínez J.<sup>12</sup>, González T.<sup>8</sup>, Riesco S.<sup>13</sup>, Hernández-Rivas J.M.<sup>14</sup>, Benito R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IBSAL, IBMCC, Universidad de Salamanca, CSIC, Centro de Investigación del Cáncer (CIC), Salamanca, España., <sup>2</sup>Colegio de ciencias biológicas (GICBUPTC grupo de investigación), Universidad pedagógica y tecnológica de Colombia (UPTC), Colombia., <sup>3</sup>Departamento de pediatría oncohematológica-Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España., <sup>4</sup>Departamento de Hematología - Hospital Virgen Blanca, León, España., <sup>5</sup>Departamento de Hematología - Hospital Clínico de Valladolid, Valladolid, España., <sup>6</sup>Laboratorio

de Hematología - Hospital Universitario Sant Joan de Deu - Esplugues de Llobregat, España., <sup>7</sup>Complejo Sanitario de Zamora, Zamora, España., <sup>8</sup>Departamento de Hematología - Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España., <sup>9</sup>Departamento de Hematología - Hospital Jario, Asturias, España., <sup>10</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia - Complejo Sanitario de Segovia, Segovia, España., <sup>11</sup>Departamento de Hematología - Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España., <sup>12</sup>Departamento de Hematología - Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España., <sup>13</sup>Departamento de Pediatría - Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España., <sup>14</sup>IBSAL, IBMCC, Universidad de Salamanca, CSIC, Centro de Investigación del Cáncer (CIC), Salamanca, España., Departamento de Hematología - Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

**Introducción:** La leucemia aguda linfoblástica (LAL-B) es una neoplasia que puede presentarse tanto en niños como en adultos, siendo más frecuente en la infancia (80%). A pesar del aumento en la tasa de supervivencia, el 20% de los casos pediátricos continúan cayendo. Por ello, la identificación de anomalías asociadas a mal pronóstico es clave para mejorar la estratificación de los pacientes. La implementación en los últimos años de la NGS, y con ello, del análisis simultáneo de múltiples genes, facilita el estudio de las vías de señalización clave en la evolución de la LAL, como la ruta de TP53/RB, JAK/SAT y RAS. Algunas de estas rutas como la de RAS son altamente tratables, pudiendo proporcionar nuevas terapias dirigidas necesarias para los casos que recaen.

**Objetivos:** Estudio mutacional de las rutas de señalización implicadas en la fisiopatología de LAL-B mediante secuenciación masiva de amplicones.

**Métodos:** Un total de 156 muestras con LAL-B fueron analizadas al diagnóstico o previas al tratamiento. Todos los pacientes fueron tratados de acuerdo con los protocolos PETHEMA y SEHOP. Los valores de enfermedad mínima residual (EMR) fueron evaluados en más del 70% de los casos. La secuenciación se llevó a cabo mediante un panel de amplicones (Illumina) que permitió el análisis de 52 genes con importancia en la LAL-B.

**Resultados:** 1) El 84,4% de los pacientes presentaban al menos 1 mutación. Los genes más frecuentemente mutados fueron genes implicados en la ruta de RAS (KRAS (17,5%); NRAS (14,6%) y PTPN11 (10,7%)), además de otros como STAG2 (10,7%), JAK2 y JAK3 (9,7%). Se encontraron diferencias entre niños y adultos. En niños, las mutaciones más recurrentes fueron en KRAS (28,3%), NRAS (19,6%), JAK3 y STAG2 (13%). Mientras que, en adultos, los genes más frecuentemente mutados fueron TP53 (14%), JAK2 (12,3%), NRAS, PAX5 y PTPN11 (10,5%). 2) Las mutaciones en la vía de RAS fueron frecuentemente detectadas en pacientes BCR-ABL1 negativos (p=0,001). El análisis univariante de supervivencia en la serie completa de pacientes con LAL-B mostró que, los pacientes con mutaciones en NF1 presentaban una menor OS (p=0,006), EFS (p=0,017) y RFS (p=0,017); los pacientes con mutaciones en BRAF se asociaban a una menor EFS (p=0,032) y RFS (p=0,019); los pacientes con mutaciones en TP53 se asociaban con una menor OS (p=0,001), EFS (p=0,005) y RFS (p=0,001); las mutaciones en JAK2 presentaban una EFS (p=0,034) y RFS (p=0,017) más cortas; mientras que, las mutaciones en genes reguladores epigenéticos y modificadores de la estructura de la cromatina (SETD2, PHF6, IDH2, EZH2 y CREBBP) mostraban una menor OS (p=0,05). En el análisis multivariante de la serie completa de pacientes con LAL-B, las mutaciones en genes involucrados en la vía de RAS se mantuvieron como factor de riesgo independiente con una menor OS (HR=11,583; p=0,015), EFS (HR=11,310; p=0,006) y RFS (HR=24,718; p=0,002) en el caso de NF1, y unas menor RFS (HR=12,03; p=0,032) en BRAF. Por otro lado, las mutaciones en TP53 y JAK2 también se mantuvieron como factor de riesgo independiente asociados a una menor EFS (HR=10,439; p=0,047) (HR=4,598; p=0,018) y a una menor RFS en el caso de TP53 (HR=13,830; p=0,034).

**Conclusiones:** Las mutaciones en los genes NF1 y BRAF de la ruta de RAS podrían ser consideradas como nuevos marcadores asociados con mal pronóstico en la LAL-B.

**Financiación:** JP-AECC (Salamanca), SA085U16; PI15/01471; CIBERONC CB16/12/00233; UNOENTRECIENMIL y FEHH. **Palabras clave:** Leucemia aguda linfoblástica (LAL), análisis mutacional, vía de señalización de RAS, pronóstico.

**CO-036**

**RESULTADOS FINALES DEL PROTOCOLO LAL-RI08 PARA ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES (AAJ) CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA (LAL) DE RIESGO ESTÁNDAR (RE)**

Ribera Santasusana J.M.<sup>1</sup>, Morgades de la Fe M.<sup>1</sup>, Montesinos Fernández P.<sup>2</sup>,

Martínez Carballeira D.<sup>3</sup>, Tomo Díaz M.<sup>4</sup>, Gil Cortés C.<sup>5</sup>, Barba Suñol P.<sup>6</sup>, González Campos J.<sup>7</sup>, García Boyero R.<sup>8</sup>, Guàrdia Sanchez R.<sup>9</sup>, Pedreño Miñana M.<sup>10</sup>, Mercadal Vilchez S.<sup>11</sup>, Novo García A.<sup>12</sup>, Hernández Rivas J.M.<sup>13</sup>, Bergua Burgués J.<sup>14</sup>, Amigo Lozano M.L.<sup>15</sup>, Vall-llovera Calmet F.<sup>16</sup>, Cervera Calvo M.<sup>17</sup>, Martínez Sánchez F.<sup>18</sup>, Martino Bufarull R.<sup>19</sup>, Calbacho Robles M.<sup>20</sup>, García Guiñon A.<sup>21</sup>, Vives Polo S.<sup>1</sup>, Feliu Frasnado E.<sup>1</sup>, Orfao de Matos Correia e Vale A.<sup>22</sup>

<sup>1</sup>ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. Josep Carreras Leukemia Research Institute. Universitat Autònoma de Barcelona., <sup>2</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia., <sup>3</sup>Hospital Universitario Central de Asturias., <sup>4</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia., <sup>5</sup>Hospital General Universitario de Alicante., <sup>6</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona., <sup>7</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla., <sup>8</sup>Hospital Universitario General de Castellón., <sup>9</sup>ICO-Hospital Josep Trueta, Girona., <sup>10</sup>Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia., <sup>11</sup>ICO-Hospital Duran i Reynals, L'Hospitalet de LL., <sup>12</sup>Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca., <sup>13</sup>Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL., <sup>14</sup>Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres., <sup>15</sup>Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia., <sup>16</sup>Hospital Universitari Mútua de Terrassa., <sup>17</sup>ICO-Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona., <sup>18</sup>Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid., <sup>19</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona., <sup>20</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid., <sup>21</sup>Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida., <sup>22</sup>Centro de Investigación del Cáncer (CIC, IBMCC USAL-CSIC), Servicio General de Citometría, Universidad de Salamanca

**Introducción:** Se recomienda tratar a los AAJ con LAL con protocolos pediátricos, pero si hay mal aclaramiento de la enfermedad residual (ER) deberían derivarse a protocolos de LAL de alto riesgo (AR). Los objetivos del protocolo PETHEMA LAL-RI08 (NCT02036489) fueron: 1. Determinar la proporción de AAJ con LAL de riesgo estándar (RE) que pasan a un protocolo de AR debido a mala respuesta citológica o mal aclaramiento de ER; 2. Comparar su pronóstico con el de los que presentan respuesta citológica y aclaramiento estándar de ER; 3. Comparar los resultados del protocolo LAL-RI08 con los del LAL-RI96, que incluía la misma quimioterapia, sin seguimiento de la ER.

**Tabla 1. Supervivencia libre de enfermedad (SLE), supervivencia global (SG) e incidencia acumulada de recaída (IAR) a 5 a. para la serie global, los adolescentes y adultos jóvenes, los pacientes que permanecen en riesgo estándar (RE) y los que son de alto riesgo (AR). Se incluye asimismo comparación entre los protocolos LAL-RI96 y LAL-RI08.**

	N	SG (IC 95%)	N	SLE (IC 95%)	IAR (IC 95%)
Serie global LAL-RI08	85	73% (61% ; 85%) <sup>1</sup>	81	66% (53% ; 79%) <sup>4</sup>	34% (21% ; 46%) <sup>3</sup>
Adolescentes	37	86% (73% ; 99%) <sup>2</sup>	34	53% (35% ; 71%) <sup>5</sup>	41% (15% ; 66%) <sup>6</sup>
Adultos jóvenes	48	62% (44% ; 80%) <sup>2</sup>	47	82% (67% ; 97%) <sup>1</sup>	48% (29% ; 65%) <sup>8</sup>
Pacientes RE	63	79% (67% ; 91%) <sup>4</sup>	63	68% (54% ; 82%) <sup>4</sup>	33% (19% ; 47%) <sup>3</sup>
Pacientes AR	22	53% (22% ; 84%) <sup>4</sup>	18	61% (36% ; 86%) <sup>4</sup>	33% (11% ; 58%) <sup>3</sup>
Serie global LAL-RI96	84	75% (65% ; 85%) <sup>1</sup>	82	69% (58% ; 80%) <sup>4</sup>	31% (21% ; 41%) <sup>3</sup>

<sup>1</sup>p=0,931; <sup>2</sup>p=0,023; <sup>3</sup>p=0,147; <sup>4</sup>p=0,375; <sup>5</sup>p=0,144; <sup>6</sup>p=0,367; <sup>7</sup>p=0,219; <sup>8</sup>p=0,051; <sup>9</sup>p=0,828.

**Pacientes y Métodos:** Se definió LAL-RE en adolescentes (A, edad 15-18 a.) y adultos jóvenes (AJ, 19-29 a.) si reunían los siguientes criterios: leucocitos  $\leq 30 \times 10^9/L$  y ausencia de t(9;22), t(1;19), t(4;11)/11q23. Tratamiento de inducción: vincristina (VCR), prednisona (PDN), daunorubicina (DNR) y asparaginasa (ASP) nativa de *E. coli* durante 4 semanas. A los pacientes (pts) en remisión completa (RC) y ER<0.1% (determinada localmente mediante citofluorometría) se administró un primer ciclo de consolidación (metotrexato [MTX] a altas dosis, ARA-C a dosis intermedias, etopósido y mercaptopurina [MP]), seguido de un segundo ciclo de consolidación/reinducción (VCR, dexametasona, DNR, ciclofosfamida y ASP), mantenimiento-1 (MP and MTX con reinducciones mensuales con VCR, PDN and ASP hasta fin del primer año) y mantenimiento-2 (MP and MTX hasta completar 2 años desde la RC). Los pts con mala respuesta citológica (blastos en MO >10% al día 14 de la inducción) o ER>0.1% en la RC o ER>0.05% en cualquier momento después de la RC se consideraron de AR y se trataron con los protocolos LAL-AR03 o LAL-AR11.

**Resultados:** Entre 2008 y 2018, se incluyeron 104 pts, de los que 85 son elegibles (edad mediana 20 [15-29] a., A: 37 [44%], AJ: 48 [56%], leucocitos 6,8 [0,4; 30] x10<sup>9</sup>/L, LAL de precursores B: 80 [94%]). Se obtuvo la RC en 81/85 pts (95%) y en los 4 restantes la LAL fue resistente. Veintidós pts pasaron a AR (mala respuesta citológica precoz [19], ER>0.1% en la RC [2], enfermedad resistente [1]). De los 63 pts con RE, 17 recayeron, y en el grupo de AR 4 fueron resistentes, 6 recayeron y 1 murió por toxicidad debida al tratamiento. En la Tabla 1 figura la SLE, SG y la incidencia acumulada de recaída (IAR) a 5 a. para la serie global, los A y AJ por separado, los que permanecieron en RE y los que fueron de AR. Únicamente la SG y la IAR de los AJ fueron peores que las de los A.

**Conclusiones:** El 26% de los AAJ con LAL RE son en realidad de AR por mala respuesta citológica precoz o mal aclaramiento de la ER. El tratamiento de estos pts con protocolos de LAL de AR determina que su pronóstico no sea significativamente más desfavorable que el de los que permanecen en RE.

**Financiación:** PI14/01971 FIS, Instituto Carlos III, SGR288 (GRC) Generalitat de Catalunya, y Fundació La Caixa.

**CO-037**

**SCORE DE COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA IDENTIFICA PACIENTES CON LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA CON ALTO RIESGO DE MORTALIDAD PRECOZ**

Infante J., Martins H., Valle S., Vasconcelos Esteves G., Raposo J.  
 Serviço de Hematologia e Transplante de Medula, Hospital de Santa Maria - Lisboa, Portugal

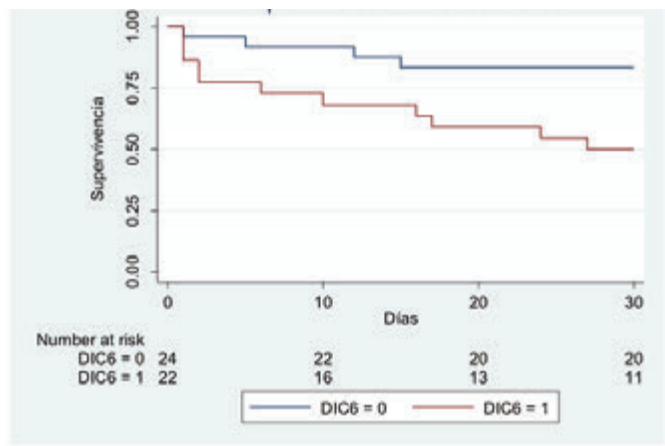
**Introducción:** Después de la revolución en el tratamiento de la Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), la mortalidad precoz asociada primordialmente a la coagulopatía de la enfermedad es en este momento el principal obstáculo para la curación de estos pacientes. El reconocimiento rápido de la enfermedad, el inicio inmediato de ATRA y las medidas de control de la coagulopatía, han disminuido el número de muertes precoces. Sin embargo, la tasa de mortalidad precoz reportada es tan alta como 30%. La identificación temprana de pacientes de alto riesgo de muerte a través de un marcador clínico podría ser una estrategia para disminuir la mortalidad precoz. La puntuación de coagulación intravascular diseminada de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasa (Score CID) es una medida objetiva de coagulopatía intravascular diseminada, pero su utilidad en la LPA aún no está totalmente determinada.

**Objetivos:** Evaluar la capacidad del Score CID para identificar a los pacientes con LPA con una alta probabilidad de muerte en los primeros 30 días después del diagnóstico.

laboratorio, comorbilidades y protocolo de tratamiento para cada paciente. El endpoint primario fue mortalidad precoz, definida como muerte por cualquier causa en los primeros 30 días después del día del diagnóstico.

**Resultados:** En esta cohorte, la tasa de mortalidad precoz fue del 32,6% (n=15) y la tasa de muerte por hemorragia fue del 18,8% (n=9). De las 9 muertes por hemorragia, 6 fueron por hemorragia del sistema nervioso central, 2 por hemorragia alveolar y 1 por hemorragia digestiva alta. Se verificaron 3 muertes derivadas de síndrome de diferenciación y 2 muertes por eventos trombóticos (1 por infarto agudo de miocardio, 1 por tromboembolismo pulmonar). En el análisis univariado, sólo un Score CID≥6 tuvo una asociación significativa con mortalidad en los primeros 30 días (p=0,016). La diferencia entre curvas Kaplan-Meier de supervivencia de acuerdo con Score CID superior o inferior a 6 fue estadísticamente significativa (prueba log-rank con p=0.0184; ver Figura 1). En el análisis univariado de Cox, sólo el Score CID≥6 predijo con significancia mortalidad precoz (HR 3.584221, 95% CI 1.14-11.28, p=0.029), y surgió también como el único predictor independiente de mortalidad en el análisis multivariado. La tasa de incidencia de muerte acumulativa a los 30 días fue de 25,2% en el grupo con Score CID≥6 y 6,3% en el grupo con score <6 (p=0.0105). Excluyendo los 4 pacientes que fallecieron antes de recibir ATRA, el Score CID≥6 se mantiene como predictor independiente de muerte precoz (HR 3.69, p=0.05).

**Conclusiones:** En esta cohorte de pacientes con LPA de nuevo, un score DIC ≥6 al diagnóstico es un predictor independiente de mortalidad precoz, estando asociada a una probabilidad de muerte 4 veces superior en los primeros 30 días a la de los pacientes con score <6. Aunque este hallazgo necesita ser validado en una cohorte mayor, sugerimos que la integración de este score en la evaluación diaria de los pacientes con LPA pueda identificar pacientes que se beneficien de medidas de control de la coagulopatía más agresivas.



**Figura 1. Supervivencia global de pacientes con leucemia promielocítica aguda en los primeros 30 días después del diagnóstico, de acuerdo con Score CID mayor o igual que 6.**

**Métodos:** En este estudio retrospectivo unicéntrico, incluimos 46 pacientes consecutivamente admitidos en nuestro centro entre 2008 y 2018 con diagnóstico de LPA de nuevo, con una mediana de edades de 48 a (intervalo, 17-84). Se calculó el Score DIC para cada paciente, a través del número de plaquetas, tiempo de protrombina, fibrinógeno y D-dímeros del día del diagnóstico. Se han recogido datos demográficos, de



cientes recibieron PLEX, 8 (15%) con cifras por encima de la indicación teórica de  $10 \times 10^3/\text{ml}$  CD34 (rango 10.5-13.5). De los 45 pacientes que reciben PLEX dentro de indicación, la mediana de CD34 en el día 4 es significativamente menor en el grupo BIO (4.8 vs 2.4,  $p:0.02$ ), así como la cifra de CD34 recogidas ( $3.3$  vs  $2.5 \times 10^6/\text{kg}$ ,  $p:0.03$ ), y la tasa de fracaso de movilización final es superior (0 vs 20%,  $p:0.01$ ). En el grupo No PLEX, la mediana de CD34 en día 4 es también significativamente menor en grupo BIO ( $33.4$  vs  $23.7$ ,  $p:0.03$ ). La edad del paciente, la enfermedad de base (linfoma) y el número de líneas de tratamiento recibidas previamente son factores pronósticos negativos de eficacia de movilización, para la población total de pacientes. La utilización previa de BIO en el grupo de pacientes que debieron de recibir PLEX fue el único factor predictivo de fracaso de movilización (OR:10.3(1.3-77.8),  $p:0.02$ ).

**Conclusiones:** en base a nuestros resultados la eficacia del BIO parece ser inferior a la de NEU y se asocia a un menor número de CD34 en día 4 y menor producto final recogido. Además los pacientes que requieren PLEX del grupo BIO con más frecuencia necesitan más de una dosis por lo que el coste final del todo el proceso podría ser incluso superior.

**CO-040**

**ANÁLISIS DE LA RECAÍDA POSTRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOPATÍAS MALIGNAS**

Molina Angulo B., Gonzalez Vicent M., Ruiz Pato J., Sevilla Navarro J., Diaz Perez M.A.

Hospital Niño Jesus

**Introducción:** El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es el único tratamiento válido para aquellas hemopatías malignas de alto riesgo que no responden a la quimioterapia convencional. Sin embargo, pese a la mejora de la supervivencia de esta terapia en los últimos años, la recaída sigue siendo la principal causa de mortalidad en estos pacientes.

**Métodos:** Se ha realizado una revisión retrospectiva de todos los pacientes con hemopatías malignas sometidos a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en el Hospital Universitario Niño Jesús desde el año 1989 hasta el 31 de diciembre de 2015, realizando un análisis univariado y otro multivariado de los factores de riesgo asociados a la recaída y elaborando una escala de riesgo para predecir la recaída posttrasplante en función de los factores presentes.

**Resultados:** Un total de 104 pacientes recayeron después de un alo-TPH, con una incidencia acumulada (IC) de recaída de  $31 \pm 2\%$ . En el análisis multivariado sólo dos variables influyeron en la recaída: la fase de la enfermedad al TPH (fase avanzada vs fase precoz, HR:2.84, IC 95%:1.76-4.57,  $p=0.001$ ) y la presencia de enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc) según la clasificación del NIH (EICH crónica clásica vs no EICH, HR; 0.13 IC 95%: 0.06-0.28,  $p=0.0001$ , EICH de solapamiento vs no EICH, HR:0.16, IC 95%: 0,06-0,51,  $p=0,0001$ ). Aplicando en estos pacientes la escala de riesgo de recaída con las puntuaciones del 1 a 5 en función de la presencia o no de las variables que habían salido estadísticamente significativas en el análisis multivariado, la IC de recaída en aquellos con una puntuación de 5 (sin EICH y trasplantados en fase avanzada) fue del  $70 \pm 5\%$  y en aquellos pacientes con una puntuación de 1 (con EICH crónica y trasplantados en fase precoz) fue tan sólo de  $6 \pm 4\%$ . Además en el estudio de la supervivencia libre de eventos la forma clásica de la EICH crónica fue la única forma de EICH crónica que influye de forma positiva en estos pacientes de forma estadísticamente significativa (EICH crónica clásica SLE:  $82 \pm 5\%$  vs EICH de solapamiento SLE  $28 \pm 8\%$ ,  $p=0,0001$ )

**Conclusiones:** La recaída post alo-TPH en pacientes pediátricos con hemopatías malignas está claramente relacionada con la fase de la enfermedad al trasplante y con el desarrollo de EICH. Por lo tanto, podemos concluir que el efecto injerto contra leucemia (EICL) en estos pacientes va fuertemente ligado a la presencia de EICH crónica según la clasificación del NIH. Además la forma clásica de EICH protege de la recaída siendo la única forma de EICH que repercute en una mejoría de la SLE.

**CO-041**

**TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON LEUCEMIA Y LINFOMA, ACONDICIONADO CON TIOTEPA-BUSULFÁN-FLUDARABINA Y CICLOFOSFAMIDA POSTRASPLANTE: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Benítez Hidalgo O., Díaz Aizpún C., Martín Téllez S., Ortiz Pareja M.,

Gallardo Morillo A.I., García Sola A., Vidales Mancha I., Hurst K., Muñoz Pérez M.I., Pascual Cascón M.J.

Hospital Regional Universitario de Málaga

**Introducción:** Ciclofosfamida (Cy) e irradiación corporal total (ICT) es el estándar de acondicionamiento en la leucemia linfoblástica aguda y en patología linfode con indicación de alotrasplante de PH (aloTPH). Otros esquemas, basados sólo en quimioterapia, pueden ser empleados para evitar la toxicidad a largo plazo y efectos secundarios de la ICT. Además, la posibilidad en la reducción de la dosis hace a estos regímenes más atractivos, especialmente para pacientes con edades avanzadas, comorbilidades o segundos trasplantes. Por otro lado, el uso de Cy posttrasplante (Cy-PT) ha demostrado excelentes resultados como profilaxis de la enfermedad injerto contra receptor aguda y crónica (EICRa y EICRc), tanto en trasplante de donante haploidéntico como idéntico no manipulado.

**SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN DIAGNÓSTICO**

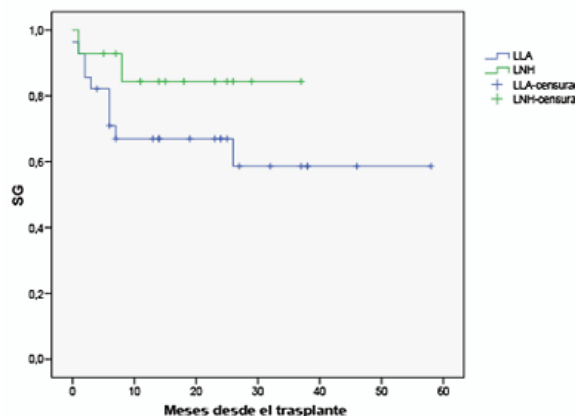


Figura 1.

**Objetivos:** Analizar los resultados del alo TPH en patología linfode en nuestro Centro, con el esquema de acondicionamiento TBF (Tiotepa-Busulfán-Fludarabina) combinado con profilaxis de la EICR con Cy-PT.

**Material y Métodos:** Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y unicéntrico en el que se incluyen pacientes afectados de patología linfode sometidos a aloTPH previo acondicionamiento con TBF e incluyendo Cy como parte de la profilaxis para la EICR.

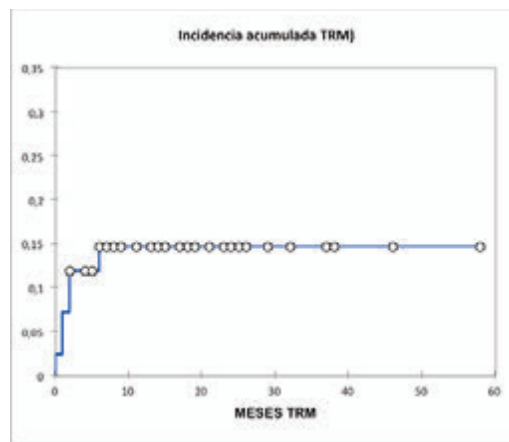


Figura 2.

**Resultados:** Hemos estudiado una serie consecutiva de 42 pacientes (61% varones) con una media de edad al TPH de 43 años (18-68) afectados de LLA-B Ph+ (31%), LLA-B Ph- (26.2%), LLA-T (9%) y LNH (33.3%). Un 52.4% de los pacientes se encontraban en primera remisión completa, y un 19% se había trasplantado previamente. Un 21% presentaban HCTCI >3 y en un 59% el DR index era intermedio. Según el donante: emparentado HLA idéntico (16), haploidéntico (16), no empa-

rentado HLA idéntico (6) o con mismatch (4). Al 43% se le administró un acondicionamiento mieloablatoivo. La Cy fue parte de la profilaxis de la EICR en todos los casos. Un 97% de pacientes injertaron PMN con una media de días de 17.8 (13-29). El injerto de plaquetas fue del 93% con una media de días de 34.2 (8-295). Con una media de seguimiento de 18 meses (IC 95% 13,37-21,96), la supervivencia global (SG) de la serie fue de 66% a los 4 años y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue del 59% a los 4 años. En el grupo de LNH, la SG y SLE fue de 84 % y 71% respectivamente. La incidencia acumulada (IA) de EICRa III-IV fue de 20.1% (IC 95% 10,8-37,3) y de EICRc moderada-grave fue de 29.2% (IC 95% 16 -53,5). La IA de mortalidad relacionada con el trasplante (TRM) fue de 14.7% (IC 95% 0,07 -30,8) y de recaída fue de 30,4% (IC 95% 17 -54,3). Doce pacientes fallecieron. Las causas de muerte fueron recaída (6), EICRa (1), hemorragia alveolar (1), infecciosa (3) y microangiopatía trombótica (1).

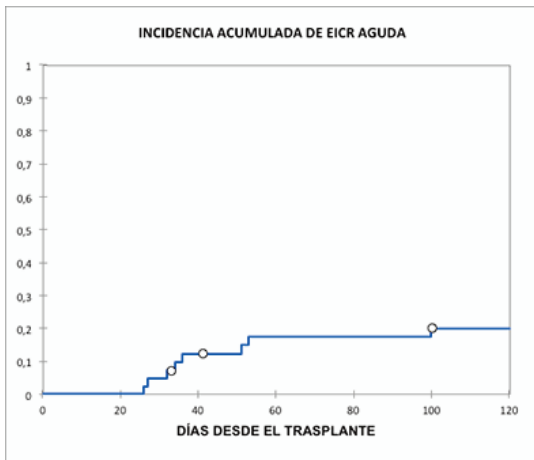


Figura 3.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, la combinación TBF-Cy-PT en pacientes con LLA y LNH, ofrece tasas de respuesta comparables a series con Cy-ICT, con una baja TRM. Por otro lado, el uso de Cy-PT consigue buen control de la EICR sin observar aumento de recaída en esta serie de pacientes.

**CO-042**

**RESULTADOS DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO CON SELECCIÓN CD34+ VS TRASPLANTE ALOGÉNICO NO MANIPULADO EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA Y SÍNDROME MIELODISPLÁSICO**

Barba Suñol P, Roldán Galván E., Fox M.L., Orti Pascual G., Salamero García O., Perez González A., Raheja Makhija P., Ruiz Camps I., Bosch Albareda F., Valcárcel Ferreiras D.

Hospital Universitario Vall d'Hebron

**Introducción:** El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) con selección positiva de células CD34+ (SEL34) permite una depleción intensa de células CD3+ del producto de aféresis, lo que disminuye el riesgo de enfermedad injerto contra receptor (EICR). Los beneficios en términos de mortalidad relacionada con el trasplante o recaída de la enfermedad están por establecer. El objetivo de este trabajo es evaluar la aplicabilidad del aloTPH SEL34 y comparar sus resultados con un grupo control histórico.

**Métodos:** En julio de 2016 se inició en nuestro centro un protocolo asistencial de aloTPH SEL34 en el que se incluyen todos los pacientes con LA o SMD en RC. Los pacientes <50 años con HCT-CI ≤ 3 reciben acondicionamiento mieloablatoivo basado en irradiación corporal total; los ≥ 50 años o con HCT-CI >3 uno basado en quimioterapia (Tabla 1). Todos los pacientes reciben ATG (5-7.5mg/kg) y ninguno inmunosupresores post-TPH. Los pacientes con SEL34 se compararon con controles históricos consecutivos seleccionados por enfermedad y status al trasplante que recibieron un aloTPH no manipulado de sangre periférica en el centro. Éstos recibieron profilaxis farmacológica de EICR basada en inhibidores de calcineurina en combinación con otro agente y ATG (6-7.5mg/kg) en aquellos con donantes HLA 9/10.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Características	Pacientes n=38	Selección CD34+ n=19	Controles n=19
Edad mediana, años (rango)	48(20-71)	46(20-70)	50(30-71)
Sexo masculino, n (%)	16 (42)	8 (42)	8 (42)
Enfermedad de base, n (%)			
LMA	24 (63)	12(63)	12(63)
SMD	9(24)	4(21)	5(26)
LLA	5(13)	3(15)	2(10)
Estatus CMV receptor/donante, n(%)			
Positivo/Positivo	14 (36)	6 (31)	8(42)
Positivo/Negativo	11 (28)	4 (21)	7(36)
Negativo/Positivo	5 (13)	3 (15)	2(10)
Negativo/Negativo	7 (18)	6 (31)	1(5)
Donante			
Hermano HLA 10/10	16 (42)	7 (36)	9 (47)
No emparentado HLA idéntico	11 (28)	6 (31)	5 (26)
No emparentado mismatch	10 (26)	5 (26)	5 (26)
Respuesta completa			
RC1/No tratado	31 (81)	15 (78)	16 (84)
RC2	7 (18)	4 (21)	3 (15)
Acondicionamiento			
CY-TBI-TTP	14(36)	14(73)	0 (0)
BUMELFLU	5(13)	5(26)	0 (0)
BUCY	7(18)	0 (0)	7(36)
TT-FLU-BU	9 (23)	0 (0)	9(47)
CyTBI	3(7)	0 (0)	3(15)
Seguimiento mediano, meses (rango)	12(3-21)	12(3-21)	11(3-20)

NOTA: p>0.05 en todas las variables analizadas excepto en los regimenes de acondionamiento que eran distintos en casos y en controles.

Tabla 2. Comparativa de infecciones y reconstitución inmune entre grupos.

	Selección CD34+ n=19	Controles n=19	p
<b>Mucositis</b>			
Mucositis grado 3-4, n (%)	15 (79)	10 (52)	0.16
Nutrición parenteral, n (%)	8 (44)	0 (0)	0.003
<b>Infección*</b>			
Infección CMV, n (%)	11(58)	7(37)	0.32
2 o más reactivaciones CMV, n(%)	8(42)	4(21)	0.29
Enfermedad por CMV, n (%)	1(5)	1(5)	NA
Otras infecciones virales, n (%)	14(79)	8(42)	0.09
Infección fúngica invasiva, n (%)	1(5)	0(0)	NA
Candidiasis oral, n(%)	2 (5)	1(5)	NA
Infección bacteriana, n(%)	14(79)	10(52)	0.29
Diarrea por <i>C.difficile</i> , n (%)	3 (15)	1(5)	NA
Tuberculosis, n (%)	1(5)	0(0)	NA
Tiempo neutrófilos >0.5x10 <sup>9</sup> /L (días), mediana (rango)	11 (9-22)	14 (10-21)	0.98
Tiempo plaquetas>50x10 <sup>9</sup> /L (días), mediana (rango)	16 (9-42)	13.5 (10-134)	0.34
Reconstitución inmune (x10 <sup>9</sup> /L), mediana (rango)			
Linfocitos totales +60	0.7 (0-3.4)	3.9 (0.2-12.6)	0.054
CD4+ día +60	0.09 (0-0.8)	0.62 (0.1-2.5)	0.008
CD8+ día 60	0.26 (0-2.6)	1.6 (0.1-11.4)	0.14
Linfocitos totales +100**	1.1(0.2-4.5)	1.5(0.2-4.7)	0.36
CD4+ día +100**	0.31 (0-0.8)	0.35(0.2-1.1)	0.59
CD8+ día 100**	0.31 (0-2.6)	1.2(0.1-4.5)	0.30

\*Número de pacientes con la infección. \*\*Los pacientes que han alcanzado el día +100.

**Resultados:** Se incluyeron 38 pacientes (19 SEL34 y 19 controles). No se apreciaron diferencias significativas en las características basales de los grupos (Tabla 1). El seguimiento mediano de los pacientes vivos fue de 12 meses (3-21 meses). La mediana de células CD3+ y de CD34+ injertadas en los pacientes SEL34 fue de 2.3x10<sup>9</sup>/kg y 5.63x10<sup>6</sup>/kg. Los datos de implante se resumen en la tabla 2. Un paciente SEL34 presentó un fallo primario del implante (FPI). Quince (42%) pacientes (5 SEL34 y 10 controles) presentaron EICRa grado 1-4. La incidencia de EICRa grado 2-4 fue del 11% (95% CI 82 – 96) vs 50% (95%CI 38-62), (p=0.008) en los pacientes con SEL34 vs controles. Ningún paciente SEL34 precisó inmunosupresión sistémica por 6 (31%) controles. La incidencia de EICR crónica (EICRc) de cualquier grado fue 0% en SEL34 vs 83% (95% CI



72 – 94) en los controles ( $p < 0.001$ ). Los pacientes con SEL34 requirieron más nutrición parenteral y presentaron una reconstitución inmune más lenta (tabla 2). Dos (11%) pacientes SEL34 vs 3 (16%) controles presentaron una recaída de la enfermedad durante el seguimiento. La supervivencia global (SG) al año fue del 87% [95% CI 79-96 vs 62% [95%CI 48-76],  $p=0.31$ ] (figura 1). Dos pacientes SEL34 (11%) fallecieron durante el seguimiento (infección y FPI) por 5 (26%) en los controles (3 recaídas y 2 EICR).

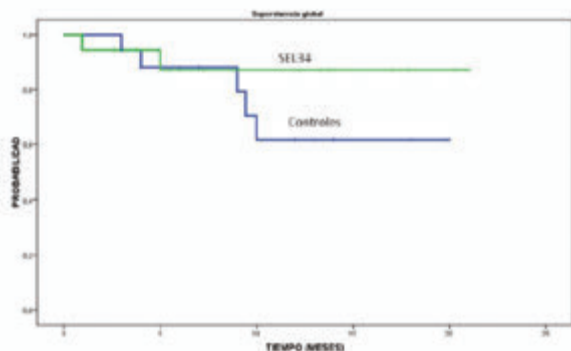


Figura 1. Supervivencia global.

**Conclusiones:** En nuestra cohorte, el aloTPH SEL34 sin inmunosupresión post-TPH presenta menor incidencia de EICR aguda y crónica y similar SG, en comparación con controles de aloTPH sin manipular.

**CO-043**

**SÍNDROME DE PRENDIMIENTO EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLOIDÉNTICO CON CICLOFOSFAMIDA POSTRASPLANTE**

Landete Hernández E., Solán L., Losa A., Dorado N., Serrano D., Balsalobre P., Martínez-Laperche C., Anguita J., Díez-Martín J.L., Kwon M. Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón

**Introducción:** El síndrome de prendimiento (SPr) es una entidad clínica descrita tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) caracterizado por signos y síntomas inflamatorios en el periodo próximo al prendimiento leucocitario. Su incidencia varía en la literatura según los criterios clínicos aplicados para su diagnóstico. El objetivo del estudio fue analizar la incidencia, características, factores de riesgo y el posible impacto del SPr en el trasplante haploidéntico (Haplo-TPH) con ciclofosfamida postrasplante como profilaxis de la enfermedad injerto contra receptor (EICR) en un único centro.

Tabla 1. Características y resultados de los trasplantes.

Número, n	94
Mediana de edad, años (rango)	46 (33-58)
Sexo, mujer (n)/hombre (n)	28/66
Enfermedad de base	
LMA/SMD	38/6
LH/LNH	21/11
LAL	11
Otros	7
Fuente PH SP/MO, n	87/7
Mediana prendimiento de neutrófilos, días (RIC)	17 (15-19)
Mediana de CNT infundidas, $\times 10^9/\text{Kg}$ (RIC)	8,66 (5,81-10,71)
Mediana de seguimiento, meses (rango)	25 (9,2-43,4)
IA recaída a los 2 años, %	26
SG a los 2 años, %	61
SLC a los 2 años, %	47

**Material y Métodos:** Se analizaron retrospectivamente 105 Haplo-TPH consecutivos realizados en 102 pacientes entre 2010 y 2016. Se excluyeron del análisis 11 trasplantes (9 por muerte precoz previa al prendimiento; 2 por fracaso primario del injerto). Se aplicaron los criterios establecidos por Spitzer (excepto el criterio de temporalidad) y Maiolino para definir SPr<sup>1</sup>. Para el análisis estadístico se aplicó el test Chi cuadrado

para la asociación entre SPr y variables cualitativas y el test U de Mann-Whitney para la asociación con el número de células nucleares totales (CNT) y CD34+ infundidas mediante el programa SPSS versión 21.0.

Tabla 2. Características clínicas y analíticas de los pacientes con SPr, n (%).

Fiebre no infecciosa	26 (100%)
Rash	20 (77%)
Ganancia ponderal	15 (58%)
Disfunción hepática	13 (50%)
Diarrea	9 (31%)
Hipoxemia	8 (31%)
Infiltrados pulmonares	8 (31%)
Disfunción renal	6 (23%)
Encefalopatía	0 (0%)
Elevación de PCR*	22 (85%)
<b>Criterios de Síndrome de Prendimiento</b>	
Maiolino (+) Spitzer (+)	14(54%)
Maiolino (+) Spitzer (-)	12(46%)
Maiolino (-) Spitzer (+)	0 (0%)

\*Según criterios CTCAE v4.0

**Resultados:** Las características de los 94 trasplantes se muestran en la tabla 1. Un 27.6% (26/94) de los trasplantes presentó SPr. En los casos con SPr la mediana de tiempo hasta el prendimiento fue de 17 días (RIC, 15-19). La mediana de tiempo del diagnóstico de SPr fue de 17 días (RIC, 14-20). Los síntomas más frecuentes fueron la fiebre (100%) y el rash (77%) (tabla 2). En 5 trasplantes se observó fiebre y rash peri-prendimiento, descartándose SPr considerando la evolución clínica, con diagnóstico final de EICR cutáneo. El 69% de los casos con SPr precisó tratamiento con corticoides sistémicos a dosis altas, con buena evolución en el 78%, mientras que el 23% requirió además soporte intensivo. En el análisis univariante el uso de hermano/a haploidéntico como donante se asoció de forma significativa con el desarrollo de SPr (61% de los casos de SPr;  $p=0.003$ ). La sangre periférica como fuente de progenitores mostró una tendencia a mayor incidencia de SPr (100% de los casos) respecto a la médula ósea ( $p=0.08$ ). No se encontró asociación estadística con el resto de variables analizadas. Se observó una tendencia a mayor incidencia de EICR cutáneo agudo II-IV en los casos con SPr (33% vs 18%;  $p=0.08$ ). No se demostró asociación con EICR crónico, recaída de enfermedad, supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad.

**Conclusiones:** El SPr es una complicación frecuente del trasplante haploidéntico, con una incidencia similar a la descrita en la literatura en el TPH alogénico idéntico. El uso de donante hermano/a haploidéntico y de sangre periférica parece relacionarse con una mayor incidencia de SPr. Los pacientes con SPr muestran tendencia a presentar mayor tasa de EICR cutáneo agudo II-IV. No se ha encontrado asociación entre SPr y supervivencia global postrasplante. Una proporción significativa requiere tratamiento con esteroides sistémicos con buena respuesta en la mayoría de los casos. Sin embargo, en una minoría de casos puede ser un cuadro severo con requerimiento de soporte intensivo, por lo que es fundamental su detección y diagnóstico precoz. El desarrollo de nuevos biomarcadores podría facilitar el diagnóstico diferencial con otras complicaciones propias del postrasplante como la EICR.

**Referencias**

1 E Carreras, Fernández-Avilés F, Silva L, Guerrero M, Fernández de Larrea C, Martínez C, Rosiñol L, Lozano M, Marín P, Rovira M. Engraftment syndrome after auto-SCT: analysis of diagnostic criteria and risk factors in a large series from a single center. Bone Marrow Transplant. 2010 Sep;45(9):1417-22. doi: 10.1038/bmt.2009.363.

**CO-044**

**SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLOIDÉNTICO CON CICLOFOSFAMIDA POSTRASPLANTE**

Solán L.<sup>1</sup>, Landete E.<sup>2</sup>, Losa A., Dorado N., Serrano D., Martínez-Laperche C., Anguita J., Díez-Martín J.L.<sup>3</sup>, Kwon M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón., <sup>2</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Universidad Complutense de Madrid

**Introducción:** El síndrome de liberación de citoquinas (SLC) es una complicación descrita tras el trasplante alogénico haploideéntico (Haplo-TPH). Se trata de una hiperestimulación inmune mediada por los linfocitos T tras la infusión de progenitores hematopoyéticos (PH) que conduce a niveles elevados de citoquinas e inflamación. El objetivo de nuestro estudio fue analizar la incidencia, factores de riesgo y posibles complicaciones relacionadas con el SLC en pacientes sometidos a haplo-TPH no manipulado con altas dosis de ciclofosfamida postrasplante como profilaxis de enfermedad injerto contra receptor (EICR) en un solo centro.

Tabla 1.

Tabla 1. Características y resultados de los trasplantes.	
Número, n	103
Mediana de edad, años (rango)	44 (17-65)
Sexo, mujer(n)/hombre(n)	30/73
Enfermedad de base, n	
LMA /SMD	42/8
LH/LNH	21/12
LAL	12
Otros	8
Fuente PH sp/mo,n	96/7
Mediana CNT infundidas, x10 <sup>8</sup> /kg (rango)	8,66 (0,63-18,77)
Mediana seguimiento, meses(rango)	23 (0,5-85)
IA recaída a los 2 años, %	25
SG a los 2 años, %	57
SLE a los 2 años, %	47

Tabla 2.

Tabla 2. Características del SLC	
Número, n	79
Grados de presentación	
Grado 1, n (%)	74(94)
Grado 2, n (%)	5(6)
Día de presentación	
Día 0, n(%)	39(49)
Día +1, n(%)	26(33)
Día +2, n(%)	2(3)
Día +3, n(%)	11(13)
Día +4, n(%)	1(2)
Características clínicas	
Fiebre, n(%)	79(100)
Náuseas o vómitos, n(%)	38(48)
Aumento de peso, n(%)	24(30)
Rash, n(%)	19(24)
Hipotensión arterial, n(%)	17(22)
Taquicardia, n(%)	9(11)
Hipoxemia	5(6)
Características analíticas*	
Elevación de PCR, (%)	93
Insuficiencia hepática, (%)	28
Insuficiencia renal, (%)	5

\*Según criterios CTCAE v4.0.

**Pacientes y Métodos:** Se analizan de forma retrospectiva y consecutiva un total de 105 haplo-TPH con ciclofosfamida postrasplante en un total de 102 pacientes realizados desde Junio de 2010 hasta Diciembre de 2016. Dos pacientes fueron excluidos, uno de ellos por muerte precoz en el día +1 y otro por falta de información. El SLC ha sido definido y graduado según los criterios de Lee *et al.* publicados en 2014.<sup>1</sup> Para el análisis estadístico se utilizó Chi cuadrado para la asociación de diferentes variables clínicas cualitativas y el SLC y U de Mann-Whitney para la asociación entre SLC y el número de células nucleadas totales (CNT) infundidas mediante el programa SPSS versión 21.0. En los casos con diferencias significativas se calculó, mediante curvas ROC utilizando el programa R v2.15.0, el mejor punto de corte de CNT.

**Resultados:** Las características de los 103 trasplantes analizados se observan en la Tabla 1. El SLC ocurrió en el 77% de los trasplantes (79/103). La aparición de síntomas ocurrió, en el 82% de los pacientes, entre la infusión y las 24h siguientes. Todos los pacientes con SLC presentaron fiebre. La mayoría fue de grado 1. Sólo 5 pacientes mostraron SLC grado 2 con necesidad de una droga vasoactiva, oxigenoterapia (sin

ventilación mecánica) y corticoides a dosis bajas. De los 5 pacientes 4 eran linfomas con trasplante autólogo previo. La fuente de PH de los 5 pacientes fue sangre periférica (SP). No tuvimos casos de SLC grados 3-4. Ningún paciente requirió Tocilizumab. Las características clínicas y analíticas del SLC se muestran en la Tabla 2. En el análisis univariable la utilización de SP se asoció de forma significativa al desarrollo de SLC (p=0.001). No se encontró asociación estadística con otras variables analizadas (enfermedad de base, situación de la enfermedad, producto criopreservado, trasplante autólogo o alogénico previo, tipo de acondicionamiento, edad, sexo o parentesco del donante, CD34 infundidas, etc). Los pacientes que presentaron SLC tenían más CNT infundidas que los que no (mediana (rango): 9.1 (1.17-18.77) vs. 6.9 (0.63-26) x10<sup>8</sup>/kg; p=0.023). Mediante curva de ROC se calculó el mejor punto de corte: 6.02 x10<sup>8</sup>/kg (S 82%, E 47%; p=0.02). La IA de SLC a los 4 días de la infusión de PH en pacientes con CNT mayor de 6.02 x10<sup>8</sup>/kg es del 84% frente a los 53% en los menores (HR 6.6; p=0.0099). Figura 1. Los pacientes que presentan SLC desarrollaron EICH agudo grado II-IV con mayor frecuencia que los que no presentaron SLC (60% vs 28.6%; p=0.012). No se observó asociación con EICH crónico, recaída, SG o SLE. La incidencia acumulada (IA) EICR agudo grado II-IV y III-IV a los 180 días fue del 43% y del 11% respectivamente. La IA de EICR crónico moderado-severo a los 2 años fue del 16%.

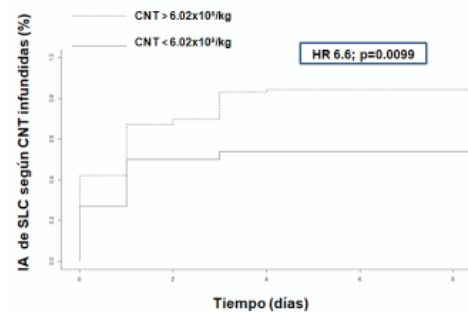


Figura 1. Incidencia SLC según niveles de CNT.

**Conclusiones:** El SLC es una complicación frecuente tras el haplo-TPH. En nuestra experiencia los casos con SLC de grados 3-4 son infrecuentes. La mayoría de casos de SLC remiten tras la ciclofosfamida postrasplante y evolucionan bien con tratamiento sintomático. El número de células infundidas se asocia a mayor SLC. El SLC está asociado a la presentación de EICR grado II-IV.

Referencias

- Lee DW, Gardner R, Porter DL, *et al.* Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome How I Treat Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood. 2014; 124(2):188-195. DOI: 10.1182/blood-2014-05-552729.

CO-045

**CICLOFOSFAMIDA POSTRASPLANTE (CYPT) EN EL TRASPLANTE DE DONANTE NOEMPARENTADO REDUCE LA INCIDENCIA DE EICR GRAVE Y LA EXPOSICIÓN A INMUNOSUPRESORES SIN AUMENTAR LA RECAÍDA**

Ferraz P.<sup>1</sup>, Pereira A.<sup>2</sup>, Jorge A., Suárez-Lledó M., Gutiérrez García G., Fernández-Áviles F., Rosiñol L., Solano T., Llobet N., Ramos C., Rodríguez Lobato G., Marín P., Urbano-Ispizua A., Rovira M., Martínez C.

<sup>1</sup>Unidad de Trasplante Hematopoyético, Servicio de Hematología, Instituto de Hematología y Oncología, Institut d'Investigació Biomèdica Agustí Pi I Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Barcelona, <sup>2</sup>Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, Hospital Clínic, Barcelona

**Introducción:** Las mejoras introducidas en el manejo de las complicaciones inmediatas del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) impactan significativamente en la supervivencia de los pacientes con enfermedades hematológicas. Por ello, la supervivencia libre de recaída y libre de enfermedad injerto contra receptor crónica (SLP-EICRc) son hoy en día el objetivo del trasplante. El uso de donantes no emparentados (DnE) y de progenitores de sangre periférica (PHSP)

son los principales factores de riesgo de EICRc. La CyPT podría ser una excelente opción de prevención en este contexto.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de 73 receptores adultos de aloTPH de DnE con CyPT (Marzo 2015-Abril 2018) en una institución.

**Resultados:** Pacientes con diagnóstico de LAM/LAL 52%, SMD 16%, SLPC 11%, SMPC 16%, AMG 4%, con un *Disease Risk Index* (DRI) intermedio 51%, alto 32% y muy alto 6% y con un índice de comorbilidad >3 en el 44%. Todos los pacientes, salvo 6, recibieron PHSP, siendo el donante HLA idéntico (8/8) en el 37% y 7/8 en el 63%. El 48% de los pacientes recibieron un acondicionamiento mieloablativo y la profilaxis de EICR consistió en CyPT + 1 inmunosupresor (IS) (tacrolimus/ciclosporina o MMF) en 62 casos (85%) o 2 IS (tacrolimus + MMF) en el resto. La mediana a >500 neutrófilos/mcl y >20.000 plaquetas/mcl fueron de 18 (11-30) y 18 (10-47) días, respectivamente. Hubo dos fallos de implante primario. Se observaron 13 casos (18%) de aspergilosis, 20 (27%) de infección bacteriana grave, 5 (7%) de enfermedad citomegálica y 3 de reactivación del VEB (1 SLP). La incidencia acumulada (IA) de mortalidad relacionada con el trasplante al año fue del 20%. La IA de EICR aguda I-IV a 100 días fue del 35%, de EICR III-IV del 10%, y de EICR crónica moderada-grave a 1 año del 11%. La IA de recaída fue del 15% a 2 años. Tras una mediana de seguimiento de 12 meses (2-61), la supervivencia a 2 años global, libre de recaída, y SLP-EICRc fueron del 65%, 62% y 51%, respectivamente. En el análisis univariado no se observaron diferencias en supervivencia en función de identidad HLA, fuente de progenitores, acondicionamiento, 1 vs 2 IS, índice de comorbilidad o DRI. A los 6 y 12 meses postrasplante, el 42% y 73% de los pacientes vivos y en remisión se encontraban sin IS ni prednisona.

**Conclusiones:** El uso de CyPT + tacrolimus es una combinación eficaz en el trasplante de DnE con PHSP que permite igualar resultados en poblaciones con disparidad HLA 7/8 con los 8/8, se asocia a bajas incidencias de EICR aguda y crónica graves y a un elevado número de pacientes libres de tratamiento inmunosupresor de forma temprana, sin perder eficacia en el control de la neoplasia.

**CO-046**

**PROFILAXIS CON DOSIS ALTAS DE CICLOFOSFAMIDA POST-TRASPLANTE FUERA DEL CONTEXTO HAPLOIDÉNTICO (ALO-TIR DE DONANTE COMPATIBLE 9/10 O 10/10 CON ALTO RIESGO DE EICH GRAVE). EVALUACIÓN INICIAL DE LOS RESULTADOS DE UN NUEVO PROTOCOLO E IDENTIFICACIÓN PRECOZ DE ESTRATEGIAS DE MEJORA**

Awol R., García-Cadenas I., Martino R., Esquirol A., Corrochano M., Saavedra S., Granell M., Moreno C., Briones J., Brunet S., Sierra J.

Hospital de Sant Pau

**Introducción:** Fuera del trasplante haploidéntico hay pocos datos con el uso de dosis altas de Ciclofosfamida (PT-Cy) como profilaxis de la EICH, sobre todo tras acondicionamientos de intensidad reducida (aloTIR).

**Material y Métodos:** Este estudio evalúa los resultados de los primeros 28 pacientes receptores de un aloDE o DNE con aloTIR estándar (FluBu o FluMel) que recibieron profilaxis con PT-Cy y un segundo inmunosupresor y tenían riesgo alto de desarrollar EICH grave (diferencia HLA o donante mujer-paciente varón), protocolo instaurado en nuestro centro en enero-2016. El presente análisis forma parte de las normas de seguridad empleadas ante cualquier cambio relevante en nuestra práctica estándar.

**Resultados:** Las características principales de los pacientes se resumen en la *Tabla 1*. La mitad tenían una diferencia HLA con el donante. FluBU/FluMel se emplearon en un 54% y 46% de los casos. El tacrolimus se asoció a la PT-Cy en 26 (93%), 2 recibieron Sirolimus por disfunción renal pre-TPH. Con una mediana de seguimiento de 7 meses, destacan 6 pacientes (21%) que tuvieron un fallo primario de injerto con aplasia prolongada (n=1) o fallo secundario del implante (n=5): 4 con reconstitución hemopoyética autóloga y 1 con aplasia prolongada posterior. Dicha proporción supera el 10% máximo aceptable, por lo que se introdujeron cambios en el protocolo AloTIR con PT-Cy en nuestra programa de TPH a inicios del 2018. 4/6 pacientes con fallo de implante fueron retransplantados con éxito a partir del mismo donante (n=3) o un DE haploidéntico usando la nueva plataforma. En los 22 casos sin fallo de implante, la mediana de injerto granulocitario y plaquetar fue de 23 (12-33) y 21 (10-175) días, respectivamente. Durante la fase de aplasia no aparecieron toxicidades grado III-IV a excepción de mucositis en un 1/5 pacientes y nefrotoxicidad en un caso. La tasa de cistitis hemorrágica grado II-IV fue del 18% (n=2 tóxica, vírica n=3). La mediana de días de hospitalización fue de 36 (24-109). Un 46% de pacientes reactivaron el CMV durante el seguimiento, sin afectación orgánica ni recidiva de la

infección en ningún paciente. La incidencia de EICH grado II-III fue del 27% (IC95%:11-42%), sin grados IV y con sólo un caso de refractariedad a esteroides. Se observaron 6 recidivas (21%), todas en pacientes con DRI alto/muy alto. En total hubo sólo 2 casos de TRM (10%), ambos en pacientes con reconstitución autóloga e infecciones oportunistas mortales. Ningún paciente ha desarrollado hasta la fecha EICHc moderada/grave. Con un seguimiento mediano de 278 días la SG es del 88% y la SLE del 64%. Si bien el limitado número de casos impide identificar factores asociados a fallo de implante, la tasa observada condujo a la inmediata introducción de cambios en el protocolo, algo esencial en el proceso de calidad de un programa de TPH.

**Tabla 1. Características de los pacientes.**

Características (N=28)	n (%)
Edad, mediana (extremos)	57 (39-67)
Varón, n(%)	18 (64.3%)
Enfermedad de base, n (%)	
LMA o SMD	13 (46.4%)
LNH	6 (21.4%)
SMPC	3 (10.7%)
Otros	5 (17.8%)
Enfermedad avanzada al TPH, n (%)	8 (28.6%)
Receptor y Donante CMV seronegativos	5 (17.9%)
Tipo de donante, n(%)	
Hermano HLA idéntico	6 (21.4%)
No emparentado (idéntico o 1 diferencia HLA)	8/14(28.6%/50%)
Índice riesgo EBMT	
Bajo (0-2)/ Intermedio (3-4)	0/26 (57.2%)
Alto (5-6)	12 (42.8%)
Acondicionamiento, n (%)	
Fludarabina-Busulfán (8mg/kg dosis total)	10 (35.7%)
Fludarabina-Busulfán (16mg/kg dosis total)	5 (17.9%)
Fludarabina-Melfalan (75mg/m <sup>2</sup> )	13 (46.4%)
Fuente progenitores: sangre periférica, n (%)	27 (96.4%)
Incompatibilidad ABO mayor, n(%)	7 (25%)
Segundo inmunosupresor asociado, n (%)	
Tacrolimus	26 (93%)
CD34+ infundidas, x32e6, mediana (extremos)	5.1 (3.6-7.2)

Abreviaturas: LMA, leucemia mieloide aguda; SMD, síndrome mielodisplásico; LNH, linfoma no Hodgkin; SMPC, síndrome mieloproliferativo crónico.

**Conclusiones:** La introducción de la PT-Cy en nuevos escenarios requiere ajustes en los esquemas de acondicionamiento habituales. Fuera de ensayos clínicos, es esencial la evaluación continuada de los resultados obtenidos y la aplicación de medidas correctoras para optimizarlos. Somos optimistas y confiamos en que dichos cambios permitirán optimizar los aloTIR con PT-Cy, con el objetivo final de eliminar la EICHa grado IV y la EICHc grave cutánea y pulmonar.

**CO-047**

**TRASPLANTE DE CORDÓN DUAL (HAPLO-CORD) COMPARADO CON TRASPLANTES DE DONANTES ADULTOS NO EMPARENTADOS EN LEUCEMIA AGUDA: ESTUDIO RETROSPECTIVO DE CASOS Y CONTROLES DEL GETH**

Bautista Carrascosa G.<sup>1</sup>, Canals Suris C.<sup>2</sup>, Kwon M.<sup>3</sup>, Sánchez Ortega I.<sup>4</sup>, Regidor Luengo C.<sup>1</sup>, Balsalobre P.<sup>3</sup>, Yáñez L.<sup>5</sup>, Rovira M.<sup>6</sup>, Díez-Martin J.L.<sup>3</sup>, De Laiglesia L.A.<sup>1</sup>, Pérez Simón J.A.<sup>7</sup>, Ferra C.<sup>8</sup>, Sierra J.<sup>9</sup>, Bello J.L.<sup>10</sup>, Herrera-Arroyo C.<sup>11</sup>, Solano C.<sup>12</sup>, Pascual M.J.<sup>13</sup>, Zudaire T.<sup>14</sup>, López Corral L.<sup>15</sup>, Figuera Á.<sup>16</sup>, Heras I.<sup>17</sup>, Sureda A., Cabrera Marín J.R.<sup>1</sup>, Duarte Palomino R.F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, <sup>2</sup>Banc de Sang i Teixits Barcelona, <sup>3</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón Madrid, <sup>4</sup>Institut Català d'Oncologia Duran i Reynals, L'Hospitalet de Llobregat., <sup>5</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, <sup>6</sup>Hospital Universitari Clínic, Barcelona, <sup>7</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, <sup>8</sup>Institut Català d'Oncologia Trias i Pujol, Badalona, <sup>9</sup>Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, <sup>10</sup>H Clínico Universitario, Santiago de Compostela, <sup>11</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, <sup>12</sup>Hospital Clínico Universitario, Valencia,

<sup>13</sup>Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga, <sup>14</sup>Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, <sup>15</sup>Hospital Clínico Universitario, Salamanca, <sup>16</sup>Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, <sup>17</sup>Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia

**Introducción:** El mejor donante para candidatos a Trasplante Hemopoyético Alogénico (aloTPH) sin hermano idéntico está aún por definir. En ausencia de estudios prospectivos randomizados necesitamos más datos para seleccionar la mejor alternativa. Recientemente, Milano y cols (N Engl J Med 2016;375:944-53) han demostrado mejores tasas de recaída y de supervivencia global con trasplante de cordón (UCB) que con donantes adultos no emparentados (DNE), en pacientes con leucemia aguda (LA) y presencia de enfermedad residual previa al trasplante.

**Pacientes y Métodos:** Presentamos un estudio retrospectivo de casos y controles del Grupo Español de Trasplante Hemopoyético y Terapia Celular (GETH), que compara la evolución de receptores de 1º trasplante alogénico por LA de alto riesgo, incluyendo 94 receptores de trasplante de una UCB más células CD34 seleccionadas de un donante auxiliar (Trasplante Dual, Haplo-Cord, HC), comparados en proporción 1:2 con 188 receptores de DNE, pareados para: edad, género, diagnóstico OMS, estatus de la enfermedad al diagnóstico, tiempo del diagnóstico al aloTPH, autoTPH previo, ICT en acondicionamiento, y año del TPH. Los casos de Haplo-Cord incluían 57 hombres (61%) y 37 mujeres (39%), mediana de edad 34 años (16-64), mediana de peso 70 kg (42-111), 51 LMA y 43 LLA, 49 en 1ª RC, 16 en 2ª RC y 29 con enfermedad más avanzada, incluyendo 23 casos en fase visible. AutoTPH previo en 6 casos. La mediana de tiempo entre el diagnóstico y el AloTPH fue de 8.3 meses (2-66).

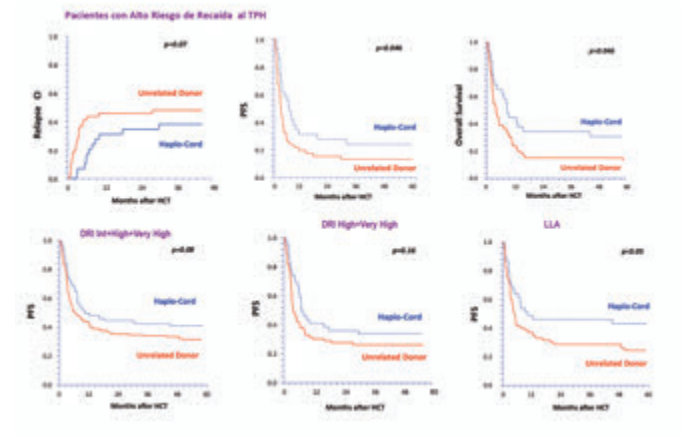


Figura 1.

**Resultados:** Los resultados globales a 6 años fueron similares entre los casos (HC) y los controles DNE para Mortalidad Relacionada con el Trasplante (MRT) (33.0%, 95CI: 24.7-44.0 versus 34.4%, 95CI: 28.1-42.0, respectivamente; n.s.), y mostraban tendencia estadística a favor del Haplo-Cord en tasa de recaída (24.5%, 95CI:17.2-34.9 HC versus 30.7%, 95CI:24.7-38.2 DNE; p=0.135) y Supervivencia Global (SG) (47.7%, 95CI: 37.6-57.8 HC versus 37.0%, 95CI: 29.9-44.0 DNE; p=0.079). Además, la EICR aguda grados II-IV fue significativamente menor en el grupo de Haplo-Cord (12.1% vs 40.7%, p=0.001; 35.8% en idénticos vs 45.6% en controles mismatched), como también fue menor la EICR crónica (29.9% vs 50.0%, p=0.02; 43.6% en idénticos vs 55.8% en controles mismatched). Llamativamente, los pacientes con LA de alto riesgo que se trasplantaron con enfermedad avanzada (3ª RC o mayor, remisión parcial o enfermedad refractaria), tuvieron mejor evolución a los 6 años con Haplo-Cord que con DNE: recaídas 37.9% (95CI: 23.8-60.4) versus 47.8% (95CI: 35.4-64.7), respectivamente (p=0.069), Supervivencia libre de progresión (SLE) 24.1% (95CI: 8.6-39.7) versus 13.0% (95CI: 3.3-22.8), respectivamente (p=0.046), y Supervivencia Global 31% (95CI: 14.2-47.9) versus 13.0% (95CI: 3.3-22.8), respectivamente (p=0.046). Además, los pacientes con LLA se benefician especialmente del uso de Haplo-Cord, ya que su SLE a 6 años fue significativamente mejor comparada con los receptores de DNE (43.6% (95CI: 28.0-59.2) vs 24.4% (95CI: 14.6-34.3); p=0.05).

**Conclusiones:** Es difícil que una sola fuente celular alternativa se demuestre como la mejor en todos los casos en ausencia de donante fami-

liar idéntico. Nuestros datos con Haplo-Cord, coincidiendo con los hallazgos de Milano, sugieren que la fuente de cordón puede conseguir menores tasas de EICR controlando la enfermedad residual, siendo probablemente una fuente celular preferible en los casos de LA con alto riesgo de recaída, especialmente en pacientes con LLA.

**CO-048**

**LA PRESENCIA DE CÉLULAS MESENCQUIMALES SENESCENTES EN EL PERIODO PRECOZ POSTRASPLANTE ALOGÉNICO SE ASOCIA SIGNIFICATIVAMENTE A UNA MAYOR INCIDENCIA DE EICR AGUDA Y UN INCREMENTO DE FAS-LIGANDO SÉRICO**

Rivera D.<sup>1</sup>, Osugui L.<sup>1</sup>, Muntión S.<sup>1</sup>, Alcoceba M.<sup>1</sup>, Rodríguez C.<sup>1</sup>, Ortega R.<sup>1</sup>, Espinosa-Lara N.<sup>1</sup>, Gómez de la Torre A.<sup>1</sup>, Rico A.<sup>2</sup>, López-Parra M.<sup>1</sup>, Redondo A.<sup>1</sup>, Villaron E.<sup>1</sup>, López F.<sup>1</sup>, Preciado S.<sup>1</sup>, Díez Campelo M.<sup>1</sup>, López Corral L.<sup>1</sup>, González M.<sup>1</sup>, Caballero M.D.<sup>1</sup>, Sánchez-Guijo F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL

**Introducción:** Las células estromales mesenquimales (MSC) son un componente fundamental del nicho hematopoyético. En el contexto de un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (alo-TPH), aunque la hematopoyesis se reconstruye a partir de células del donante, el estroma y por tanto las células mesenquimales medulares siguen siendo del receptor. En un estudio preliminar, observamos que algunos pacientes presentan MSC con signos de senescencia en el postrasplante precoz, hallazgo que no había sido descrito ni ha sido estudiado previamente.

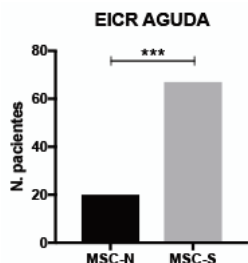
Tabla 1. Características basales y relacionadas al trasplante.

	MSC-N (n=45)	MSC-S (n=91)	P
Edad: receptor / donante, media	44 / 45	50 / 42	0.54 / 0.09
Sexo: Hombre / Mujer, (%)	31 (68) / 14 (31)	48 (53) / 43 (47)	0.05
Diagnóstico: (%)			
Leucemia mieloblástica aguda / Síndrome mielodisplásico	14 (31) / 9 (20)	49 (54) / 9 (9)	0.01 / 0.06
Neoplasia mielomonofáscular crónica	4 (9)	4 (3)	0.29
Leucemia aguda linfoblástica	4 (9)	10 (11)	0.70
Linfoma no Hodgkin / Linfoma de Hodgkin	6 (13) / 1 (3)	10 (11) / 2 (3)	0.69 / 0.46
Mieloma múltiple	3 (7)	7 (8)	0.86
Aplasia medular / Otras	2 (4) / 3 (7)	0 (0) / 1 (1)	0.52
HCT-Cl, media	0.8	0.9	0.93
Estatus de la enfermedad pre trasplante, (%)			
Remisión completa	22 (49)	83 (90)	0.30
Respuesta parcial	10 (22)	17 (19)	0.62
Enfermedad Activa	13 (29)	21 (23)	0.56
Línea de tratamiento previa: <2 / >2, (%)	33 (73) / 12 (27)	59 (64) / 32 (36)	0.31
Trasplante previo: Si / No, (%)	7 (15) / 38 (85)	25 (27) / 66 (73)	0.12
Autólogo / Alogénico, (%)	9 (21) / 2 (5)	19 (21) / 7 (8)	0.20 / 0.47
Tipo de donante, (%)			
Emparentado	14 (32)	40 (44)	0.15
No emparentado	21 (46)	32 (35)	0.19
Haplodividente	10 (22)	19 (21)	0.85
Fuente del donante: SP / MD / SC, (%)	42 (93) / 3 (7) / 0 (0)	80 (88) / 8 (9) / 1 (1)	0.07
Tipo de acondicionamiento, (%)			
Mitoblástico / Intensidad reducida	23 (51) / 22 (49)	37 (40) / 54 (59)	0.24
Profilaxis de EICR, (%)	19 (42) / 10 (22)	43 (47) / 27 (30) / 21 (23)	0.19
Tazo-Razo / Tazo-BTX / Tazo-MMF	19 (42) / 20 (45) / 10 (22)	43 (47) / 27 (30) / 21 (23)	0.19
Dosis de células infundidas, media	6.8	6.8	0.58
CD34 x10 <sup>6</sup> /Kg	6.5	6.5	0.18
Día de acondicionamiento, media	18 / 20	18 / 18	0.26 / 0.25
Neutrofilos: 0.5 / 1.5 x10 <sup>9</sup> /L	15 / 21	14 / 19	0.82 / 0.26 / 0.57
Plaquetas: 20 / 50 / 100 x10 <sup>9</sup> /L	36 (80) / 9 (20)	84 (92) / 7 (7)	0.03
Quilometros en MD: Completo / Mixto (%)	22	22	
Día de quimioterapia, media			
Eritropoyesis: Normal / Disminuida / Discreta / Ausente	33 (73) / 2 (4) / 10 (22) / 0 (0)	74 (81) / 8 (9) / 8 (9) / 1 (1)	0.13
Granulopoyesis: Normal / Disminuida / Discreta / Ausente	35 (77) / 1 (3) / 9 (20) / 0 (0)	80 (88) / 0 (0) / 11 (12) / 0 (0)	0.16
Transfusión: Normal / Disminuida / Discreta / Ausente	38 (84) / 6 (13) / 1 (3) / 0 (0)	79 (77) / 14 (15) / 4 (4) / 3 (3)	0.96
Hemograma en día +21:			
Hemoglobina g/dL, media	10	10	0.81
Neutrófilos x10 <sup>9</sup> /L, media	2.8	2.8	0.05
Plaquetas x10 <sup>9</sup> /L, media	127.8	148.9	0.18
Enfermedad injerto contra receptor aguda: Si / No, (%)	30 (66) / 15 (33)	67 (73) / 24 (27)	0.001
EICR día de presentación, media	43	43	0.04
Grados I-II / Grados III-IV, (%)	20 (44) / 5 (22)	57 (62) / 10 (11)	0.001
Recaída de enfermedad: Si / No, (%)	11 (24) / 34 (76)	24 (26) / 67 (74)	0.80
Exitus: Si / No, (%)	11 (24) / 34 (76)	25 (27) / 66 (73)	0.70
Causa: Recaída / Infección / EICR / SOS	6 (66) / 2 (23) / 2 (23) / 1 (11)	11 (14) / 8 (10) / 2 (3) / 1 (1)	0.66
Sangrado / Otras, (%)	0 (0) / 0 (0)	2 (3) / 1 (1)	0.26
Seguimiento en meses, media	25	23	

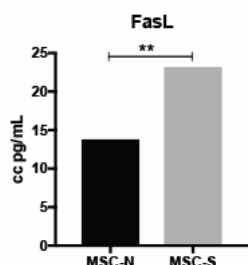
**Métodos:** Se obtuvieron muestras de médula ósea (MO) en el día +21 postrasplante de 136 pacientes sometidos a alo-TPH en nuestro medio. Las MSC se aislaron, expandieron y caracterizaron cumpliendo los criterios de La Sociedad Internacional de Terapia Celular. Además, se obtuvieron muestras de sangre periférica, también en el día +21 para estudio de biomarcadores (BMs) mediante técnica Luminex. Los datos se correlacionaron también con la analítica y el estudio citomorfológico medular realizados en el mismo día.

**Resultados:** Las características basales y relacionadas al trasplante se detallan en la tabla 1. Las MSC se expandieron *in vitro* con un crecimiento normal y pudiéndose criopreservar en pase 3 en el 33% (n=45/136) de los pacientes (Grupo MSC-N). Sin embargo, en los restantes 91 casos (67%) las MSC mostraron signos precoces de senescencia y el cultivo se agotó precozmente sin llegar al primer pase (Grupo MSC-S). No había diferencias significativas en las características clínicas y del trasplante entre los enfermos de ambos grupos, si bien en grupo de MSC-S había un porcentaje mayor de LMA. El dato más llamativo de nuestro estudio es el hallazgo de una mayor incidencia de enfermedad injerto contra re-

ceptor aguda (EICRa) en el Grupo MSC-S del 73% comparado con un 44% en el Grupo MSC-N ( $p=0.001$ ). Este hecho es relevante, pues la senescencia de las MSC se ha relacionado en un trabajo previo de nuestro grupo con una menor capacidad inmunomoduladora. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la supervivencia global ni en la tasa de recaída. En cuanto a los biomarcadores séricos, se observó un incremento significativo de FasL ( $p=0.009$ ) en el grupo con MSC-S, sin diferencias significativas en otros biomarcadores. Este hecho también se ha relacionado con trastornos inmunes.



**Figura 1. Incidencia de Enfermedad injerto contra receptor aguda (EICRa) en los dos grupos de paciente con células mesenquimales normales (MSC-N) y senescentes (MSC-S). \*\*\*  $p=0,001$  (calculado por Chi cuadrado).**



**Figura 2. Concentración de FasL en suero de pacientes del día +21 postrasplante obtenidos por Luminex en los grupos de paciente con células mesenquimales normales (MSC-N) y senescentes (MSC-S). \*\*  $p=0,009$  (calculado por t Student).**

**Conclusiones:** Nuestros resultados muestran por primera vez la relación entre una alteración funcional en las células mesenquimales medulares en el periodo precoz postrasplante con una significativa incidencia de EICR aguda. Los mecanismos de esta correlación han de ser evaluados prospectivamente en el futuro.

**CO-049**

**UTILIDAD DE LA MONITORIZACIÓN SERIADA DEL QUIMERISMO EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL FRACASO DEL INJERTO TRAS ALO-TPH**

Gómez-Centurión I., Kwon M., Balsalobre P., Chicano Lavilla M., Carbonell D., Serrano D., Dorado N., Solán L., Anguita J., Díez-Martin J.L., Buño I., Martínez-Laperche C.

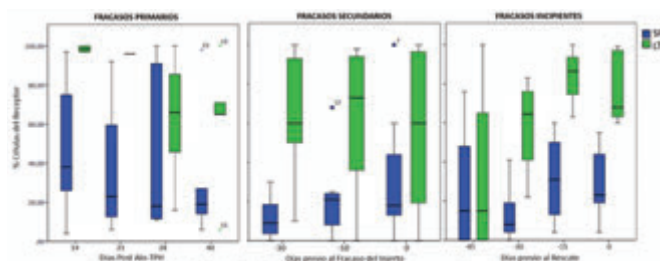
Hospital General Universitario Gregorio Marañón

**Introducción:** El fracaso del injerto (FI) es una complicación infrecuente aunque grave del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). El objetivo de este estudio fue describir la dinámica del quimerismo en pacientes con FI tras un alo-TPH.

**Materiales y Métodos:** Análisis retrospectivo de 19 pacientes con diagnóstico de FI tras alo-TPH en nuestro centro desde el año 2003. Se realizaron estudios de quimerismo en sangre periférica (SP) y linfocitos T (LT) semanalmente desde el día +14 mediante STR-PCR. Fueron clasificados en tres grupos: FI primario (ausencia de prendimiento de neutrófilos en el día +28), FI secundario (desarrollo de citopenias severas y quimerismo mixto creciente, tras prendimiento inicial) y FI incipiente (quimerismo mixto creciente, sin citopenias severas). En todos los casos se descartó recaída.

**Resultados:** Siete pacientes presentaron FI primario, 7 secundario y 5 incipiente (Tabla 1). Los pacientes con FI primario presentaron elevados porcentajes de células del receptor (CR) en el análisis del quimerismo en los días previos al FI tanto en SP como en LT (Figura 1). Como rescate,

2 pacientes recibieron infusión de linfocitos del donante (ILD) y 5 un segundo alo-TPH. La mediana de tiempo al rescate desde el alo-TPH fue de 45 días (rango 35-77). Cinco pacientes alcanzaron prendimiento y 6 quimerismo completo. La supervivencia global (SG) a los 6 meses fue 43%. Los siete pacientes con FI secundario, presentaron prendimiento inicial de neutrófilos a los 17 días (mediana) tras el alo-TPH. La mediana de tiempo de FI tras el alo-TPH fue de 75 días (rango 39-108). En el análisis del quimerismo en los días previos y al diagnóstico de FI, se observaron porcentajes elevados de CR tanto en SP como en LT, con una dinámica con tendencia creciente (Figura 1). Como rescate, 1 paciente recibió ILD y 6 un segundo alo-TPH. La mediana de tiempo al rescate desde el FI fue de 35 días (rango 8-817). Cinco pacientes alcanzaron prendimiento y quimerismo completo. La SG a los 6 meses fue 57%. Los cinco pacientes con FI incipiente fueron rescatados con al menos una ILD, tras suspensión de la inmunosupresión, en una mediana de 83 días (rango 61-126) tras el alo-TPH. En el análisis del quimerismo en los días previos y al diagnóstico de FI, se observaron porcentajes elevados de CR tanto en SP como en LT, con una dinámica con tendencia creciente (Figura 1). Tras el rescate, todos alcanzaron quimerismo completo tanto en SP como en LT (Mediana: 47 y 62 días respectivamente) y mantuvieron cifras estables. Cuatro pacientes presentaron EICR grado II-IV. La SG a los 6 meses fue 60%.



**Figura 1.**

**Tabla 1.**

	FI PRIMARIOS	FI SECUNDARIOS	FI INCIPIENTES
Número de pacientes	7	7	5
Mediana de edad, años (rango)	29 (1-60)	49 (18-62)	57 (29-68)
Mujer/Hombre, n	3/4	2/5	2/3
Diagnóstico			
LMA	3	3	2
LLA	2	0	1
Aplasia medular	0	2	1
SMD	1	1	0
Otros	1	1	1
Tipo de Injerto			
HLA idéntico	4	4	5
HLA mismatched	1	2	0
Haploidéntico	2	1	0
Fuente de CPH			
SP	5	5	4
MO	1	2	1
SCU	1	0	0
Intensidad del Acondicionamiento			
MA	6	3	4
AIR	1	4	1
Uso de ATG, Si/No	4/3	2/5	4/1
Tratamiento de Rescate			
Alo-TPH Haploidéntico	4	1	0
Alo-TPH HLA idéntico	2	4	0
Alo-TPH HLA-mismatched	0	1	0
ILD	1	1	5
Quimerismo completo tras rescate, Si/No	5/2	5/2	5/0

**Conclusiones:** Los pacientes con FI primario presentaron quimerismo mixto con elevados porcentajes de CR particularmente en LT, y aquellos con FI secundario presentaron quimerismo mixto con una tendencia creciente en el porcentaje de CR, lo que permitió identificar de forma precoz el fracaso del injerto. Los pacientes con FI incipiente presentaban altos porcentajes de CR de forma creciente, especialmente en LT. Por lo tanto, la monitorización seriada y en múltiples linajes, podría predecir e identificar el FI, permitiendo intervenciones precoces. En nuestra expe-

riencia, la realización de un segundo alo-TPH tras un FI primario o secundario, de manera temprana e individualizada, permite rescatar una proporción significativa de pacientes. Además los pacientes con FI incipiente se beneficiarían de una ILD, alcanzando quimerismo completo persistente del donante.

**CO-050**

**ANTICUERPOS ANTI-HLA DIRIGIDOS CONTRA EL DONANTE EN TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO**

Pradillo V.<sup>1</sup>, Anguita J.<sup>1</sup>, Dorado N.<sup>1</sup>, Solan L.<sup>1</sup>, Serrano D.<sup>1</sup>, Pérez-Corral A.<sup>1</sup>, Pascual C.<sup>1</sup>, Martínez-Laperche C.<sup>1</sup>, Balsalobre P.<sup>1</sup>, Vicario J.L.<sup>2</sup>, Díez-Martín J.L.<sup>1</sup>, Kwon M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, <sup>2</sup>Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid

**Introducción:** Los anticuerpos específicos frente al donante (AED) son anticuerpos dirigidos frente a los antígenos HLA de clase I o II del donante. Los factores de riesgo que favorecen AED incluyen embarazos, transfusiones y trasplantes previos. La presencia de AED en el momento de la infusión, aumenta el riesgo de fracaso primario del injerto o de injerto pobre en trasplante haploidéntico y cordón. Dado que no siempre se dispone de un donante alternativo es necesario establecer un protocolo de manejo en presencia de AED, para prevenir el fallo del injerto.

**Métodos:** Estudio retrospectivo unicéntrico en el que se incluyeron pacientes tratados con trasplante alogénico (Alo-TPH) desde 2011 hasta 2018. En los pacientes que presentaban mismatch se realizó detección de anticuerpos antiHLA previo al trasplante con inmunofluorescencia, utilizando Bead Array Single Antigen mediante Luminex® citotoxicidad dependiente de complemento. Se determinó el título de anticuerpos antiHLA (MFI) un mes antes del trasplante y en el caso de presencia de AED, en el día de la infusión y en los días +7, +14 y +21 postrasplante o hasta negativización. En los pacientes con AED sin disponibilidad de donante alternativo, se realizó tratamiento de desensibilización previo al trasplante de forma individualizada.

**Tabla 1.**

Tabla 1. Características de los pacientes											
Nº	Edad	Sexo	Diagnóstico	Trasplante	Acondicionamiento	Recidiva	Tratamiento	Complicaciones	Exitus	Causa	Nota
1	53	F	LMA	Haplo	Maxi-Haplo Cy post	Recidiva	IDA-FLAG	EICH aguda grado III-IV	Si	Progresión enfermedad	
2	53	F	LMA	Haplo	Maxi-Haplo Cy post	Recidiva	IDA-FLAG	EICH aguda grado III-IV	Si	Progresión enfermedad	
3	53	F	LMA	Haplo	Maxi-Haplo Cy post	Recidiva	IDA-FLAG	EICH aguda grado III-IV	Si	Progresión enfermedad	
4	53	F	LMA	Haplo	Maxi-Haplo Cy post	Recidiva	IDA-FLAG	EICH aguda grado III-IV	Si	Progresión enfermedad	
5	53	F	LMA	Haplo	Maxi-Haplo Cy post	Recidiva	IDA-FLAG	EICH aguda grado III-IV	Si	Progresión enfermedad	

**Resultados:** Entre 2011 y 2018 se detectaron anticuerpos antiHLA en 10 pacientes, de los cuales 5 presentaban AED (Tabla 1). Todos los trasplantes realizados en los pacientes con presencia de AED, fueron haploidénticos no manipulados con ciclofosfamida postrasplante los días +3 y +5 para profilaxis de EICR. Todas las pacientes eran mujeres, con una mediana de edad de 53 años, cuatro de ellas con embarazos y politransfusión previa al trasplante. Dos pacientes presentaban un título por encima de 10.000 MFI, un paciente un título entre 5.000-10.000 MFI y en un caso el título era inferior a 5.000 MFI pero mayor a 2.000 MMFI. Como tratamiento de desensibilización pretrasplante, todos los casos recibieron Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> semanal entre 2 y 4 dosis, micofenolato mofetilo 1 gramo cada 12 horas del día -15 al -2 e inmunoglobulinas diarias 0.4g/kg/día del día -8 al -2. En los pacientes con títulos de AED superior a 9.000 MFI, se realizó plasmaféresis (de 3 a 4 sesiones) los días previos a la infusión. En el día -1, se transfundieron plaquetas HLA incompatibles en los pacientes con AED clase I e infusión de buffy coat en los de clase II. Sólo dos pacientes recibieron además tacrolimus. Todos presentaron negativización de anticuerpos: 3 en el día +7, uno en el día +14 y uno en el día +21. No se observaron complicaciones en relación con tratamiento de desensibilización en ninguno de ellos. Todos los pacientes obtuvieron prendimiento sostenido de neutrófilos en una mediana de 16 días. Ninguno de los pacientes desarrolló injerto pobre tras el prendimiento.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, un esquema de desensibilización individualizado según el título y el tipo de AED previo al trasplante, reduce de forma efectiva los niveles de anticuerpos en el momento de la infusión con negativización cerca del momento del prendimiento, lo que permite obtener un prendimiento leucocitario satisfactorio.

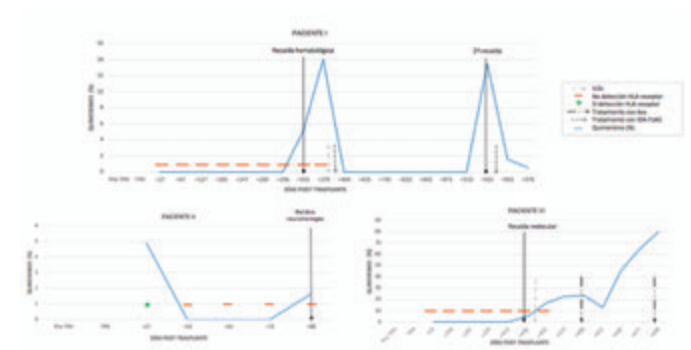
**CO-051**

**TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS PÉRDIDA DE HLA EN PACIENTES EN RECIDIVA DESPUÉS DE TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO CON CICLOFOSFAMIDA POST-TRASPLANTE**

Muñiz P.<sup>1</sup>, Kwon M.<sup>2</sup>, Carbonell D.<sup>1</sup>, Chicano M.<sup>2</sup>, Suárez-González J.<sup>1</sup>, Andrés-Zayas C.<sup>2</sup>, Dorado N.<sup>1</sup>, Solán L.<sup>2</sup>, Díez-Martín J.L.<sup>3</sup>, Martínez-Laperche C.<sup>2</sup>, Buño I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, <sup>3</sup>Unidad de Genómica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón

**Introducción:** El trasplante alogénico (alo-TPH) ofrece una posible curación para los pacientes con leucemia aguda, ya que los linfocitos T, gracias al efecto injerto contra leucemia (EICL) son capaces de reconocer y eliminar células tumorales. Sin embargo, un número significativo de pacientes presentan recidiva post alo-TPH. Uno de los mecanismos de evasión inmune descritos es la modulación negativa de las moléculas HLA en las células tumorales, evitando el reconocimiento por parte de los linfocitos T del donante, lo que ocurre en el 20-30% de los casos de alo-TPH haploidéntico. El objetivo del trabajo fue estudiar la pérdida de HLA en una amplia cohorte de pacientes que recaen después de un trasplante haploidéntico no manipulado con ciclofosfamida post-trasplante para profilaxis de EICR (Haplo-TPH).



**Figura 1.** Análisis de los pacientes con pérdida de HLA sometidos a un Haplo-TPH. Se muestran los resultados de quimerismo (línea continua), los resultados de detección de HLA del receptor y los diferentes tratamientos recibidos. ILDs: Infusión de linfocitos del donante.

**Tabla 1.** Datos clínicos de los pacientes que presentan pérdida de HLA. Cy: ciclofosfamida, CMV: citomegalovirus, EICH: enfermedad de injerto contra huésped, Haplo: haploidéntico, ILDs: infusión de linfocitos T del donante, LMA: leucemia mieloide aguda, SMD: síndrome mielodisplásico.

	Paciente I	Paciente II	Paciente III
Diagnóstico	Leucemia células dendríticas	LMA secundaria a terapia	SMD
Edad	27	56	44
Sexo	Femenino	Masculino	Femenino
Trasplante haploidéntico	Padre	Hermana	Hermano
Acondicionamiento	Maxi-Haplo Cy post	Mini-Haplo Cy post	Maxi-Haplo Cy post
Recidiva post-trasplante			
Día	+355	+88	+436
Quimerismo (% Receptor)	14	1,6	17
Tratamientos	IDA-FLAG	Recidiva neuromeningea	ILDs
	ILDs		AZA
Complicaciones post-tto	EICH aguda hepático, EICH crónico digestivo y visual, CMV		EICH agudo grado III-IV (afectación hepática, cutánea, mucosa oral)
Exitus	Si	Si	Si
Causa exitus	Progresión enfermedad	Progresión enfermedad	Progresión enfermedad

**Métodos:** Se seleccionaron retrospectivamente 93 pacientes consecutivos que recibieron un Haplo-TPH entre 2007-2017, de los que 29 presentaron recaída. 13 pacientes se excluyeron del análisis (en 5 no se disponía de muestra de la recaída y en 8 el kit utilizado no incluía el HLA específico de receptor), por lo que el número de casos estudiados fue de

16. El genotipado se realizó mediante PCR cuantitativa en tiempo real utilizando el kit *HLA-KMR* (*GenDX, Netherlands*). El análisis del quimerismo se llevó a cabo mediante PCR de microsátelites (*AmpFISTR SGM Plus, Thermo Fisher, USA*), con una sensibilidad de 1% tanto en sangre periférica como en médula ósea.

**Resultados:** De los pacientes analizados, 3/16 (19%) presentaron pérdida de HLA en el estudio de la muestra de la recaída hematológica y/o molecular (Tabla 1). Dos de estos pacientes (I, III) recibieron infusión de linfocitos del donante (ILDs) junto con azacitidina y/o quimioterapia con una respuesta inicial alcanzando quimerismo completo, pero con progresión de la enfermedad posteriormente. El paciente II no recibió tratamiento. Todos ellos fallecieron por progresión de la enfermedad.

**Conclusiones:** En nuestra serie, la frecuencia de pérdida de HLA en recidiva post Haplo-TPH es similar a la descrita en la literatura. Es necesario ampliar el estudio para confirmar que el análisis de la pérdida de HLA debería realizarse para poder diseñar estrategias de rescate efectivas, no basadas en la alorreactividad del donante, como la exclusión de ILDs en dichos casos o en la selección de segundo donante si se plantea nuevo trasplante.

**CO-052**

**IMPACTO CLÍNICO Y EN USO DE RECURSOS DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS (CMVi) EN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: LA INFLUENCIA DE LAS REACTIVACIONES RECURRENTE**

De Miguel C.<sup>1</sup>, Royuela A.<sup>2</sup>, Portero M.F.<sup>3</sup>, Cruz J.L.<sup>4</sup>, Martínez-Muñoz M.E.<sup>1</sup>, Sanchez-Romero M.I.<sup>3</sup>, Bautista G.<sup>1</sup>, Cabrera R.<sup>1</sup>, Duarte R.F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, <sup>2</sup>Unidad de Bioestadística. Fundación de Investigación Biomédica Puerta de Hierro - Segovia de Arana, <sup>3</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, <sup>4</sup>Departamento de Informática. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

**Introducción:** A pesar del tratamiento anticipado, la CMVi tiene un impacto clínico negativo en el aloTPH, además de en el uso de recursos para su manejo.

**Métodos:** Este estudio retrospectivo analiza el impacto clínico y en uso de recursos de la CMVi, incluyendo la duración de la estancia, en los aloTPH realizados en nuestro centro entre 2009 y 2016, con un enfoque especial en las reactivaciones recurrentes.

**Resultados:** Se incluyeron 183 aloTPH realizados en 172 pacientes: 101 varones (58.7%); mediana de edad 44 años (16-68); 45% donante hermano HLA idéntico (HLAi), 30% cordón dual (TSCU), 20% no emparentado (DNE) y 5% haploidéntico; 52% acondicionamiento mieloablativo; 161 (88%) a riesgo de infección por serología (donante y/o receptor CMV IgG+); 61 (33%) con EICRa grados II-IV. Se diagnosticó enfermedad por CMV en 4 casos (2%). Hubo CMVi en el 56.53% de los pacientes, con mediana de inicio de 1ª reactivación en el día +35 post-TPH (15 – 58) y un impacto en la supervivencia global estadísticamente significativo (44% vs 60% a 2 años post-TPH; p=0.027). En comparación con los aloTPH de hermano HLAi, los receptores de TSCU y haploidéntico presentaron mayores tasas de CMVi (68% vs 49%; p=0.009, respectivamente) y aparición más precoz (70% vs 32% antes del día +35; p=0.001). El EICRa también se asoció con mayores tasas de CMVi (87% vs 43%; p<0.001). Entre los pacientes con una primera CMVi, un 57% presentaron 2 o más reactivaciones y un 20% 4 o más. Estas reactivaciones recurrentes fueron más frecuentes en TSCU y haploidéntico con respecto a hermano HLAi (HR 2.38; 95%CI 1.61-3.52; p<0.001), a mayor edad al momento del TPH (+1.6% por año OR HR 1.02 (1.016); 95%CI 1-1.03; p=0.024) y en EICRa (HR 2.3; 95%CI 1.62-3.26; p<0.001). En cuanto a su distribución durante el primer año post-TPH (Figura 1), un 49.9% de los días de infección activa del virus correspondieron a la primera reactivación y un 50.1% a la segunda y sucesivas. En términos de uso de recursos, la duración de las estancias hospitalarias durante el primer año post-TPH fue más de 30 días mayor en TPH con CMVi (vs no infección, p<0.001; Tabla 1). Este incremento fue de más de 40 días en los TPH que presentaron 2 o más reactivaciones, siendo también estadísticamente significativa la diferencia entre éstos últimos y los que presentaron una única reactivación (19 días; p<0.001). En cuanto al tratamiento de la CMVi, el 73.7% respondieron a la 1ª línea de tratamiento estándar, 60% a la 2ª línea y sólo un 30% a la 3ª. La tasa de efectos adversos fue del 31% con la 1ª línea y se incrementó al doble (60%) tras la 2ª línea. Encontramos diferencias en datos de toxicidad

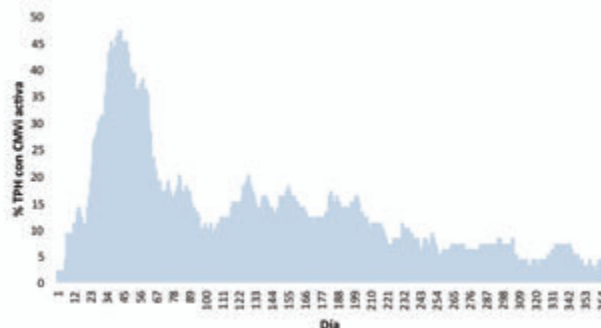
(neutropenia, trombopenia e insuficiencia renal) en día +100 y +180 entre los TPH que presentaron reactivación y los que no y al hacer una comparación a 3 entre los que no reactivaron, los que sólo presentaron 1 y los que presentaron 2 o más reactivaciones (Tabla 2).

**Tabla 1. Impacto de la infección por CMV y las reactivaciones recurrentes en la estancia hospitalaria.**

Duración de Estancia Hospitalaria	No infección CMV	p	Infección CMV	Número de episodios de Infección CMV		p
				Sólo 1	>=2	
1 <sup>er</sup> Ingreso para TPH	44.59	0.029	53.98			
	+/- 21.7		+/- 33.9			
1 <sup>er</sup> Alta hasta día +100	11.90	0.864	12.59	12.32	12.89	0.976
	+/- 28.4		+/- 26.5	+/- 26.8	+/- 26.8	
1 <sup>er</sup> Alta hasta día +365	24.75	0.002	47.30	35.93	54.59	0.004
	+/- 39.1		+/- 56.5	+/- 46.2	+/- 62.1	
d +100 a día +365	12.86	<0.001	34.65	23.59	41.69	0.001
	+/- 24.1		+/- 52.3	+/- 37.9	+/- 59.7	
Ingreso para TPH a día +365	69.34	<0.001	101.28	88.49	109.7	<0.001
	+/- 43.9		+/- 63.2	+/- 52.5	+/- 69.2	

**Tabla 2. Impacto de la infección por CMV y las reactivaciones recurrentes en la toxicidad.**

Test de Laboratorio	No infección CMV	p	Infección CMV	Número de episodios de Infección CMV			p
				No CMV	Sólo 1	>=2	
Neutrófilos <1500/uL +100	15%	0.015	31%	15%	34%	29%	0.046
Plaquetas <100x10 <sup>3</sup> /uL +100	39%	0.001	65%	13%	59%	69%	0.003
Creatinina >RN +100		n.s.					n.s.
Neutrófilos <1500/uL +180	13%	0.002	35%	13%	35%	36%	0.009
Plaquetas <100x10 <sup>3</sup> /uL +180	33%	0.008	56%	33%	52%	58%	0.026
Creatinina >RN +180	14%	0.081	26%	14%	15%	33%	0.037



**Figure 1. Impact of CMV reactivation during the 1st year after allo-HCT.**

**Conclusiones:** A pesar del tratamiento anticipado, la CMVi sigue siendo una complicación importante en el aloTPH, con un impacto significativo tanto a nivel clínico como en uso de recursos. Los episodios recurrentes de reactivación son muy frecuentes, tienen un impacto clínico añadido significativo y son un factor determinante en el aumento en las estancias hospitalarias y el uso de recursos.

**CO-053**

**CARACTERIZACIÓN GENOTÍPICA DE RESISTENCIAS A LETERMÓVIR EN EL ENSAYO CLÍNICO DE PROFILAXIS DE INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS**

Del Vecchio M.<sup>1</sup>, Douglas Cameron M.<sup>2</sup>, Levitan D.<sup>3</sup>, Maguire M.<sup>2</sup>, Chen L.<sup>2</sup>, Wei B.<sup>2</sup>, Barnard R.<sup>2</sup>, Nickle D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>MSD España, <sup>2</sup>Merck & Co.

**Introducción:** Letermovir (LET), un inhibidor de la ADN terminasa de citomegalovirus (CMV), redujo de forma característica la infección clínicamente significativa por CMV (iCS-CMV) y fue bien tolerado en el

ensayo (doble ciego, aleatorizado, con control de placebo) para la prevención de la infección por CMV en adultos CMV-seropositivos receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH). Se obtuvo el genotipo de aislados de CMV para identificar las variantes asociadas a resistencia a letermovir.

**Métodos:** Los genes de CMV UL56 y UL89, que codifican para las subunidades del complejo terminasa de CMV, fueron amplificados mediante PCR empleando ADN extraído del plasma recogido de los sujetos que presentaron CMV ADNemia e iCS-CMV, entre el trasplante y la semana 24 post-trasplante. Se obtuvieron las secuencias de aminoácidos de UL56 y UL89 mediante técnicas de secuenciación de nueva generación y las secuencias obtenidas se compararon con aquellas cepas de referencia para la identificación de las variantes genotípicas (VG).

**Resultados:** 57 de los 325 sujetos con LET en la población Full Analysis Set o FAS (sujetos asignados al azar que recibieron, al menos, una dosis de la medicación a estudio y que no presentaron ADN de CMV detectable al inicio de la profilaxis) experimentaron iCS-CMV entre el inicio y la semana 24 post-TPH. La amplificación por PCR de las secuencias de codificación CMV UL56/UL89 se realizó con éxito en muestras de 40 de los 57 sujetos. Un sujeto presentó una mutación LET-resistente (LET-R) previamente caracterizada: UL56 V236M, y otro mostró una nueva VG (S255L) situada en la región asociada a aparición de resistencia LET (aminoácidos 231-369 de UL56). No se encontraron otras mutaciones LET-R conocidas, ni nuevas VG en esta región en la población FAS que recibió LET. 71 de los 170 sujetos FAS que recibieron placebo (PBO) experimentaron iCS-CMV. Se obtuvieron secuencias de 42 muestras y no se detectó ninguna de las VG LET-R previamente caracterizadas. Se han identificado polimorfismos comunes y nuevas VG que no habían sido previamente descritas o caracterizadas, con una frecuencia similar en sujetos LET FAS y en sujetos PBO FAS con iCS-CMV.

**Conclusiones:** En este estudio de fase 3 de profilaxis de LET en receptores de TPH, de todos los sujetos que experimentaron CMV ADNemia e iCS-CMV, la incidencia global de VG en UL56 y UL89 fue similar entre los sujetos que recibieron LET y los que recibieron PBO. Solo un sujeto en la población FAS presentó una mutación LET-R conocida (UL56 V236M). De manera adicional se está llevando a cabo la caracterización genotípica de nuevas VG.

**CO-054**

**INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

Balaguer Rosello A., Bataller Alberola L., González E., Salavert M., Saus Carreres A., Osorio Zuluaga J., Guinot Segarra M., Carretero C., Montoro J., Piñana J.L., Sanz G., Sanz Alonso M.A., Sanz Caballer J.

Hospital Universitari i Politècnic la Fe

**Introducción:** Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) constituyen una parte no despreciable de las complicaciones en el curso del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH), con una mortalidad importante asociada. Se dispone de poca información sobre la relevancia del tipo de alo-TPH en la incidencia, características, y evolución de los pacientes que desarrollan infecciones del SNC tras un alo-TPH.

**Material y Métodos:** Se incluyeron 971 pacientes adultos consecutivos con enfermedades hematológicas que recibieron un alo-TPH en el HUP la Fe entre enero de 2000 y diciembre de 2016. El diagnóstico de las infecciones del SNC se hizo basándose en las pruebas de imagen, el estudio del líquido cefalorraquídeo y los hallazgos microbiológicos. Se definió como infección del SNC los eventos que ocurrieron a partir del inicio de la quimioterapia de acondicionamiento y antes de la recaída o progresión de la enfermedad de base. Fueron clasificados en diferentes categorías según el agente causal.

**Resultados:** Las características de los pacientes, enfermedad y tipo de trasplante están resumidas. Brevemente, 467 pacientes recibieron un trasplante de hermano HLA idéntico, 381 un TSCU, 49 un TPH HLA idéntico de DNE y 74 un TPH haploidéntico. La mediana de edad fue de 41 años. La mayoría de los pacientes tenían leucemia aguda como enfermedad de base (63%). Un acondicionamiento mieloablativo fue más utilizado (63%). La mediana del seguimiento de los pacientes vivos fue de 65 meses (extremos, 6-210). Hubo diferencias estadísticamente significativas en la mediana de seguimiento según el tipo de alo-TPH realizado, siendo mayor en el TSCU y en el alo-TPH de hermano HLA

idéntico, 87 meses y 67 meses respectivamente, y menor en el alo-TPH de DNE y alo-TPH haploidéntico, siendo de 23 meses y 24 meses respectivamente.

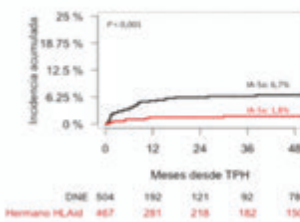
**Tabla 1. Infecciones del SNC según el tipo de trasplante.**

Causantes	Hermano HLA-id n (%)	DNE HLA-id n (%)	TSCU n (%)	Haplo-idéntico	TOTAL n (%)
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>31</b>	<b>0</b>	<b>41</b>
Fúngicas	2 (25)	0	11 (35)	0	13 (32)
Bacterianas	1 (13)	0	3 (10)	0	4 (10)
Toxoplasma	2 (25)	0	4 (13)	0	6 (15)
VHH-6	1 (13)	0	6 (19)	0	7 (17)
CMV	0	0	4 (13)	0	4 (10)
VVZ	0	0	1 (3)	0	1 (2)
No documentado microbiológicamente	2 (25)	2 (100)	2 (6)	0	6 (15)

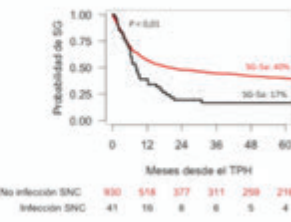
**Tabla 2. Infecciones del SNC según periodo post trasplante.**

Infección SNC	Días 0 a 30 n (%)	Días 31 a 100 n (%)	Días 101 a 365 n (%)	Más de 1 año n (%)
<b>Total casos, n</b>	<b>5 (100)</b>	<b>13 (100)</b>	<b>16 (100)</b>	<b>7 (100)</b>
Fúngica	1 (20)	4 (31)	5 (31)	3 (43)
VHH-6	2 (40)	3 (23)	1 (6)	1 (14)
CMV	0	0	3 (19)	1 (14)
VVZ	0	0	0	1 (14)
Bacteriana	0	1 (15)	3 (19)	0
Toxoplasma	0	3 (23)	3 (19)	0
No documentada microbiológicamente	2 (40)	2 (15)	1 (6)	1 (14)

**Figura 1. Incidencia de infecciones del SNC según tipo de TPH**



**Figura 2. Supervivencia global según el desarrollo de infecciones del SNC**



**Figura 1. y 2.**

Se documentaron 41 infecciones del SNC, que se distribuyeron según el tipo de trasplante del siguiente modo: 31 en TSCU, 8 en trasplante de hermano HLA idéntico, 2 en alo-TPH de DNE y ninguno en TPH haploidéntico. Los patógenos causantes de las infecciones del SNC fueron: hongos 13 (32%), virus 12 (29%), toxoplasma 6 (15%) y bacterias 4 (10%). Hubo seis episodios adicionales de infecciones no documentadas microbiológicamente. Su distribución según el tipo de trasplante y el tiempo de aparición se muestran en Tabla 1 y Tabla 2. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una infección del SNC fue de 146 días (extremos, 7-1161), sin diferencias estadísticamente significativas según el tipo de trasplante recibido. La incidencia acumulada del riesgo de desarrollo de una infección del SNC a los tres meses fue 1,8% (IC 95%: 0,9-2,6), al año 3,5% (IC 95%: 2,3-4,7) y a los cinco años 4,3% (IC 95%: 3-5,6). La incidencia acumulada a 5 años fue distinta según el tipo de trasplante: 4,2% en los receptores de alo-TPH de DNE, 1,8% en los receptores de alo-TPH de hermano HLA idéntico y 8,2% en receptores de TSCU (P<0,001). En el estudio multivariante, las variables que mostraron un valor independiente como factor de riesgo para desarrollo de infección del SNC fueron el trasplante de donante alternativo a hermano HLA idéntico (HR 4,5, IC 95% 2-10, P<0,001) y el síndrome linfoproliferativo como enfermedad de base (HR 2,1, IC 1-4,2, P<0,036). Veinticinco de los 41 pacientes fallecieron debido a la infección del SNC a una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 50 días (1-137). La supervivencia global a 5 años en los pacientes que no desarrollaron infección del SNC fue del 40% (IC 95%: 37-43) y en los que tuvieron una infección del SNC del 16,7% (IC 95%: 8-33) (P=0,01) (Figuras 1 y 2).



**Conclusiones:** Las infecciones del SNC son una complicación relativamente común tras en alo-TPH, especialmente las fúngicas y víricas, que corresponden cada una a un tercio de las mismas. Fueron más frecuentes tras el alo-TPH de un donante distinto a hermano HLA idéntico, especialmente tras el trasplante de sangre de cordón umbilical, y en pacientes con síndrome linfoproliferativo como enfermedad de base. Estas infecciones se asocian con una alta mortalidad y pobre supervivencia.

**CO-055**

**INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CISTITIS HEMORRÁGICA EN EL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO**

Perera Alvarez M.<sup>1</sup>, Saez-Perdomo M.<sup>1</sup>, Lemes Quintana C.<sup>2</sup>, Suárez Cabrera A.<sup>1</sup>, Torres Ochando M.<sup>1</sup>, Guerra L.<sup>1</sup>, González Pérez E.<sup>1</sup>, Acosta Fleitas C.<sup>1</sup>, Jiménez Bravo de Laguna S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, <sup>2</sup>Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil

**Introducción:** la cistitis hemorrágica (CH) es una complicación grave que ocurre en el alo-TPH más frecuente en haplo-TPH, con una incidencia 10-70% asociada al efecto de citotóxicos como ciclofosfamida (Cy). El régimen de acondicionamiento, la infección por el virus BK y la EICH tienen implicación en la incidencia. Otros autores relacionan la reactivación del CMV y un trasplante previo como factores de riesgo (FR).

**Objetivos:** Describir la incidencia y los FR para la CH en nuestra serie de haplo-TPH.

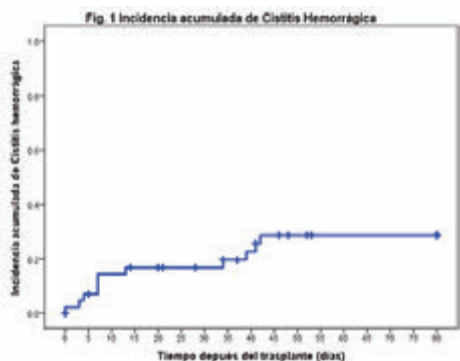


Figure 1.

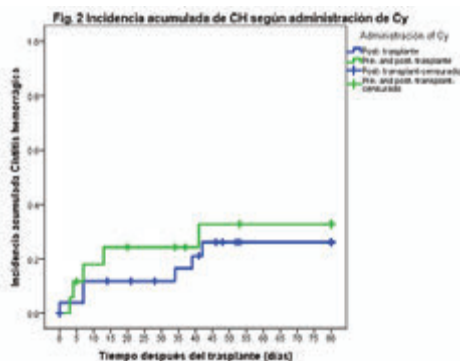


Figure 2.

**Métodos:** Analizamos los haplo-TPH de donantes familiares en nuestro hospital entre 2013-2018. El régimen de acondicionamiento variaba según edad, comorbilidades y estado de la enfermedad. Se usaron altas dosis de Ciclofosfamida (50 mg/kg días 3 y 4) post-trasplante (Cypost), ciclosporina y micofenolato mofetilo para prevenir la EICH aguda. Usamos como profilaxis de la CH hidratación intensa en el día de la Cy y las siguientes 24 h, y MESNA al 100% de la dosis de Cy 15 min antes de la Cy en 16 ptes y al 20% de la última dosis a las 0, 4 y 8 horas en todos los ptes. Usamos SPSS V.23 para determinar la incidencia acumulada (IA) de la CH.

**Resultados:** se realizaron 43 haplo-TPH. Rango de edad 16-68 años. Diagnósticos: LMA (24), LH (6), LLA (3), SLPC (3), SMD (3), AA (2), LNH

(2). 11 ptes desarrollaron CH (28.7% IA) (fig. 1) con un tiempo medio desde haplo-TPH hasta el inicio de 7 días (rango 0-42). El grado de CH fue 9% grado I, 55% grado II y 36% grado IV. 63,3% desarrollaron CH antes del día +30 y 36,3% después de ese día. De los que desarrollaron CH precoz, 2 habían recibido otro TPH previo y 4 (57%) eran virus BK PCR+. Todos los que desarrollaron CH después del día +30 eran virus BK+ y uno fue CMV+ en orina también. 26 ptes recibieron Cypost y 17 Cy pre y post-trasplante. La IA en el día +80 para los ptes con Cypost fue del 26.1% y para Cypre y post-trasplante 32.8% (fig. 2). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la IA de CH entre estos dos grupos. El desarrollo de CH estuvo relacionado con Cy y trombopenia en los primeros 30 días, después del día +30, se relacionó con la infección virus BK, consecuencia de la inmunosupresión del pte. Ningún caso murió debido a CH y todos se resolvieron sin secuelas.

**Conclusiones:** La incidencia de CH asociada a altas dosis de Cy post-TPH en nuestra serie es un 15% más baja que en otras. La mayoría en grado 1-2 y sin mortalidad asociada. El riesgo de CH es alto, particularmente en ptes altamente pretratados (sometidos a un 2º trasplante). El desarrollo de CH después del día +30 está asociado al virus BK (factor contribuyente a la inflamación) y reactivación del CMV (marcador de inmunosupresión).

**CO-056**

**FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA EN TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO CON DEPLECIÓN T EX VIVO**

Diaz Perez M.A.<sup>1</sup>, Molina B.<sup>1</sup>, Sevilla J.<sup>2</sup>, Zubicaray J.<sup>3</sup>, Sebastian E.<sup>2</sup>, Galvez E., Gonzalez V.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Niño Jesus (Madrid). Unidad De Trasplante, <sup>2</sup>Hospital Niño Jesus (Madrid). Banco De Sangre., <sup>3</sup>Hospital Niño Jesus(Madrid). Banco De Sangre

**Introducción:** El trasplante haploidéntico con depleción T *ex vivo* es una alternativa válida para pacientes con neoplasias hematológicas que carecen de un donante idéntico. Existen pocos estudios que analicen las variables con impacto en la supervivencia.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es analizar los factores pronósticos para la supervivencia libre de eventos (SLE) y establecer, en función de ellos, los principales criterios de selección de donante en el trasplante haploidéntico con depleción T.

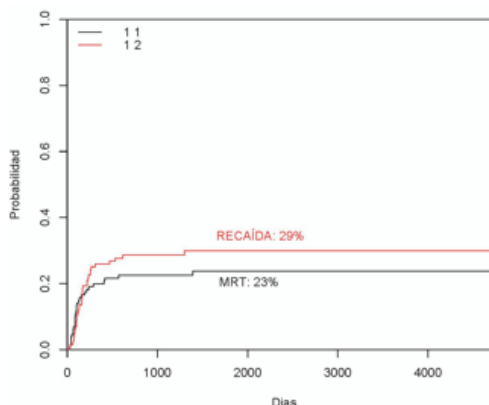


Figure 1. Incidencia acumulada de recaída y MRT.

**Métodos:** Desde el año 2007 se han realizado en nuestro Centro 134 trasplantes haploidénticos manipulados con sangre periférica sometida a depleción CD3/CD19 (N=77) o depleción TCRαβ/CD19 (N=57) con dispositivos de Miltenyi Biotec, sobre todo con Clinimacs (N=116), pero también con Prodigy (N=18), en niños con neoplasias hematológicas. Eran 85 niños y 49 niñas, con una mediana de edad de 9 años (1-19). En cuanto al diagnóstico había 69 pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) y Linfoma, y 65 pacientes con Leucemia Mielocítica Aguda (LMA) y Mielodisplasia. Treinta y cuatro pacientes estaban en 1ª RC, 51 en 2ª RC y 49 en >2ª RC o con enfermedad refractaria. El régimen de acondicionamiento consistió en fludarabina, busulfán y tiotepa. La mediana de edad del donante fue de 40 años. El genotipo KIR del donante fue A en 23 casos y B para 108 pacientes, existiendo disparidad KIR en 56 casos. Los aloinjertos contenían una mediana de 7,44 x 10<sup>6</sup> células CD34+/Kg.

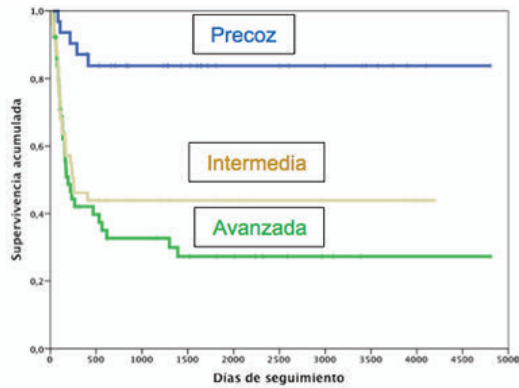


Figure 2. SLE según la fase.

**Resultados:** La mediana de injerto leucocitario (>0,5x10<sup>9</sup>/L) y plaquetar (>20x10<sup>9</sup>/L) fue de 13 y 10 días, respectivamente. La incidencia acumulada de EICH aguda g<sup>o</sup> II-IV fue del 24±4% y de EICH crónica con necesidad de tratamiento fue del 20±5%. La reactivación viral posttrasplante, por orden de frecuencia, fue del 31% para citomegalovirus, del 22% para adenovirus, 14% para herpes 6 y un 5% para Epstein Barr. La incidencia acumulada de recaída y mortalidad tóxica (MRT) fue del 29±4% y 23±4% respectivamente (Figura 1). La principal causa de muerte fue la recaída en 26 casos, seguida por infecciones (sobre todo virales) en 14, toxicidad en 7 y EICH en 4 casos. El análisis univariado de la SLE muestra como principal factor pronóstico la fase de la enfermedad (84±7% en 1ª RC frente a 44±7% en 2ªRC y 27±7% en el resto, p=0,0001, Figura 2) seguido del genotipo KIR del donante (A: 18±8% frente a B: 54±5%, p=0,002), EICH crónico (sí: 65±9%, vs no: 40±5%, p=0,0001), la reactivación de HHV6 (sí: 32±10% vs no: 50±5%, p=0,031), la edad (<9 años: 57±6% vs ≥9 años: 37±7%, p=0,078) y el diagnóstico (mieloide: 52±7% vs linfoide: 42±6%, p=0,1). Con una mediana de seguimiento de 4 años, la probabilidad de SLE fue de 53±5%. El análisis multivariado de la SLE se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Análisis multivariado de la SLE.

Fase categorizada	HR	IC 95%	P
- Avanzada	1		
- Intermedia	4,13	1,56-10,89	0,001
- Precoc	8,52	2,12-14,34	
<b>EICH crónica</b>			
- No	1		
- Sí	3,19	1,66-6,13	0,001
<b>Genotipo KIR</b>			
- A	1		
- B	1,84	1,1-3,25	0,03
<b>HHV 6</b>			
- Sí	1		
- No	3,1	1,57-6,1	0,001

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que la depleción linfocitaria para trasplantes haploideénticos es una opción válida en pacientes pediátricos con neoplasias hematológicas, mejorando los resultados si se utiliza un donante con genotipo KIR B en fases precoces de la enfermedad, con un seguimiento estrecho de las reactivaciones virales y manejo de la EICH crónica.

**CO-057**

**IMPACTO DE LA ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL EN LMA TRAS TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

Oarbeascoa G.<sup>1</sup>, Martínez-Laperche C.<sup>2</sup>, Pérez-Corral A.<sup>2</sup>, Pascual C.<sup>2</sup>, Dorado N.<sup>2</sup>, Solan L.<sup>2</sup>, Serrano D.<sup>2</sup>, Balsalobre P.<sup>2</sup>, Anguita J.<sup>2</sup>, Díez-Martin J.L.<sup>3</sup>, Buño I.<sup>4</sup>, Kwon M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, <sup>2</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón., <sup>3</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de In-

vestigación Sanitaria Gregorio Marañón. Universidad Complutense de Madrid., <sup>4</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Unidad de Genómica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

**Introducción:** La recaída es la principal causa de fracaso terapéutico en LMA tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). La determinación de enfermedad mínima residual (EMR) permite una evaluación más precisa de la profundidad de la respuesta obtenida e identifica pacientes con un mayor riesgo de recaída. El objetivo de este estudio fue analizar el impacto de la EMR por citometría de flujo (CMF) y técnicas moleculares pre TPH y en el post-TPH precoz en el pronóstico de la LMA tras TPH alogénico.

Tabla 1. Características de 80 pacientes con LMA.

N (80)	EMR Pre-TPH		p
	EMR Negativa N = 35	EMR Positiva N = 45	
Edad (mediana, R)	43 (32 - 63)	48 (19 - 66)	0,34
Sexo (varón/mujer)	19/16	22/23	0,8
Riesgo ELN 2017			0,59
Bajo riesgo	3 (10%)	8 (19%)	
Riesgo Intermedio	13 (43%)	16 (37%)	
Alto Riesgo	14 (47%)	19 (44%)	
LMA NPM1+	10/35 (29%)	11/44 (25%)	0,92
LMA FLT3+	14/35 (40%)	19/23 (45%)	0,82
Estado pre-TPH			0,39
RC1	32 (91%)	38 (85%)	
RC2	3 (9%)	6 (13%)	
RC3	0 (0%)	1 (2%)	
EMR positiva pre-TPH			
Citometría en MO	0	29 (65%)	
Molecular en MO	0	26 (58%)	
Molecular en SP	0	19/27 (70%)	
Donante			0,13
Hermano HLA-identico	12 (34%)	9 (20%)	
Hermano HLA-mismatch	1 (3%)	0	
DNE HLA-identico	5 (14%)	11 (24%)	
Haploideéntico	10 (29%)	20 (45%)	
SCU-Dual	7 (20%)	5 (11%)	
Fuente de PH			0,27
SP	28 (80%)	38 (85%)	
MO	0 (0%)	2 (4%)	
SCU	7 (20%)	5 (11%)	
Acondicionamiento			0,21
Mieloablatoivo	33 (94%)	37 (82%)	
ATG	3 (9%)	4 (11%)	
Intensidad Reducida	2 (6%)	8 (18%)	
ATG	0	1 (2%)	
Profilaxis EICR			0,17
Ciclofosfamida Post-trasplante	16 (46%)	30 (67%)	
CsA+MTX	12 (34%)	10 (22%)	
CsA+Prednisona	7 (20%)	5 (11%)	

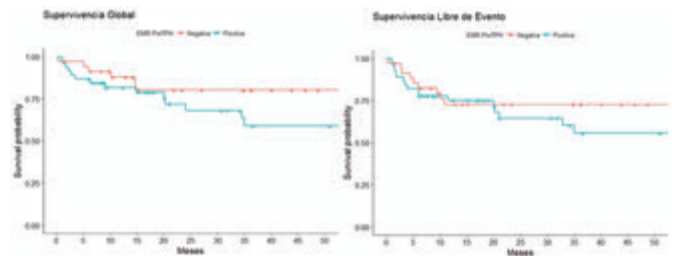


Figura 1. SG y SLE en pacientes con EMR+ preTPH.

**Métodos:** Se analizaron retrospectivamente 80 pacientes consecutivos con LMA en remisión completa trasplantados entre 2008 y 2017 en un solo centro. Se estudió la EMR mediante CMF en médula ósea (MO) y RT-PCR cuantitativa (NPM1, RUNX1-RUNX1T1, CBFβ-MYH11, MLL, WT1) en MO y/o sangre periférica en los 30 días previos al TPH, y el quimerismo en MO y células CD34+ purificadas mediante análisis de STR (AmpFISTR SGM Plus) los días +30 y +90 post-TPH.

**Resultados:** Se trasplantaron 35 pacientes con EMR- y 45 con EMR+, con acondicionamiento mieloablatoivo y con SP como fuente de progenitores principalmente (Tabla 1). No hubo diferencias significativas en las características entre grupos. La mediana de seguimiento fue 20 meses. La supervivencia global a 2 años para los pacientes con EMR- preTPH fue del 80% vs 68% con EMR+ (p=0,16), con una supervivencia libre de evento del 73% vs 65% (p=0,26), respectivamente (Figura 1). En el día +180 post-TPH, un 53% de los pacientes con EMR- habían suspendido inmunosupresión frente al 63% con EMR+ (p=0,51). La incidencia acumulada de EICRa II-IV y EICRc moderado-severo no presentó diferencias significativas. La incidencia acumulada de recaída (IAR) fue del 15%

vs 22% (p=0.52) y la de MRT del 12%vs14% (p=0.24). Un 19% de los pacientes con EMR- preTPH presentaron EMR positiva el día +30 frente al 42% de los pacientes con EMR+ (p=0.05), mientras que en el día +90 la EMR fue positiva en un 10% vs 33% (p=0.05), respectivamente. Los pacientes con EMR+ el día +30 presentaron una SG del 63% vs 79% con EMR- (p=0.08) y una SLE del 55% vs 76% (p=0.01) (Figura 2). La IAR fue significativamente superior en el grupo de EMR+ el +30 (37% vs 11%, p=0.003), sin diferencias en la tasa de EICRa. Para los pacientes con EMR+ el +90, la SG fue del 70% vs 83% en los que presentaron EMR- (p=0.12) y la SLE del 61% vs 80% (p=0.03), con una IAR del 33% vs 11% (p=0.06). La SG a 2 años de los pacientes con quimerismo mixto (QM) frente a completo (QC) en MO el día +30 fue del 61% vs 82% (p=0.08), la SLE fue del 52% vs 75% (p=0.03) y la IAR del 33% vs 15% (p=0.09). Si el QM se produjo en células CD34+, la SG fue del 28% vs 82% (p=0.01), la SLE del 38% vs 80% (p=0.001) y la IAR del 63% vs 11% (p<0.001).

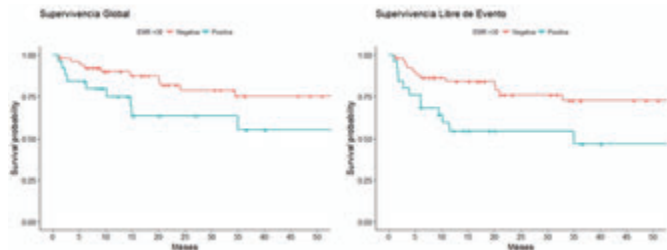


Figura 2. SG y SLE en pacientes con EMR+ el +30.

**Conclusiones:** Los pacientes con LMA que presentan EMR positiva preTPH y en el post-TPH precoz y aquellos que muestran QM en el día +30, tienen menor SG y mayor IAR, independientemente de la EICR. La determinación de la EMR y del quimerismo en el pre y post-TPH precoz permite identificar un grupo de pacientes con LMA con un mayor riesgo de recaída que pueden beneficiarse de intervenciones post-trasplante anticipadas.

**CO-058**

**FACTORES PRONÓSTICOS DE RECAIDA POSTRASPLANTE ALOGÉNICO EN LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA**

Pajares I., Sola M., Amigo M<sup>L</sup>., Casado A.M., Santos M., Chen-Liang Tzu H., Aroca C., Iniasta P., De Arriba F., Lozano M.L., Revilla N., López-Godino O., Heras I., Vicente V.

Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca

**Introducción:** La recaída postrasplante alogénico(post-TPH)es una de las causas de fracaso en la leucemia aguda mieloblástica(LAM). El objetivo de este estudio es identificar factores que influyen en la supervivencia libre de evento(SLE)y global(SG)postrasplante.

**Métodos:** Estudio retrospectivo en pacientes diagnosticados de LAM, sometidos a trasplante alogénico en situación de remisión completa(RC), en nuestro centro, entre enero de 2005 y diciembre de 2017. Se revisaron variables clínicas y biológicas. Los pacientes fueron categorizados según la estratificación pronóstica de la European LeukemiaNET 2017(ELN). Se consideró positiva una enfermedad mínima residual(EMR)>0.5% por citometría de flujo.

**Resultados:** Se incluyeron 70 pacientes. Las características clínicas se resumen en tabla 1. La mediana de seguimiento fue de 38 meses(rango:1-141). La SLE y SG a los 2 años post-TPH fueron del 54% y del 60%, respectivamente. De los 70 pacientes, 19(27%) recayeron, con una mediana de tiempo a la recaída de 5meses (rango: 1-37). Los factores que influyeron negativamente en la SLE, (p<0.05), fueron: mutaciones en FLT3-ITD al diagnóstico, una EMR positiva en el +28 pos-TPH y la ausencia de EICHc. Los pacientes que recibieron acondicionamiento mioablato tuvieron una mayor SLE, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0.19). En el análisis multivariante, únicamente el desarrollo de EICHc [p=0.04; HR0.2; IC95%(0.07-0.99)], mantuvo la significación estadística. En cuanto a la SG, los factores que tuvieron impacto en la misma, (p<0.05), fueron: mutaciones en FLT3-ITD al diagnóstico y EMR positiva en el día +28 post-TPH (Figura1). La presen-

cia de EICHc mostró diferencias en la SG, aunque sin alcanzar significación estadística (p=0.06). En el análisis multivariante, sólo la EMR positiva en el día +28 [p=0.02; HR4.3; IC95%(1.17-15.9)], mantuvo la significación estadística. En cuanto a la estratificación pronóstica de la ELN, no encontramos diferencias significativas en términos de SG ni SLE post-TPH. Tampoco influyó en la tasa de recaídas, incidencia de EICH aguda ni crónica.

Figura 1. Supervivencia global de las LAM según el estatus de EMR en el día +28 postrasplante, mediante el análisis Kaplan-Meier.

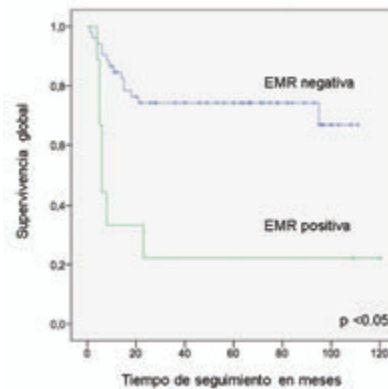


Figura 1.

Tabla 1.

Tabla 1: Características basales de los pacientes	
	Total pacientes (n= 70)
Edad, años, mediana (rango)	47 (12-67)
Género n (%)	
Hombres	35 (50%)
FLT3 mutado al diagnóstico, n (%)	14 (20%)
ELN 2017 Genetic Group, n (%)	
Favorable	11 (16%)
Intermedio	35 (50%)
Adverso	19 (27%)
No disponible	5 (7%)
Tipo de donante, n (%)	
Emparentado	42 (60%)
No emparentado	15 (21%)
Donante alternativo (SCU y haploidentico)	13 (19%)
Régimen de acondicionamiento, n (%)	
Mioablato	38 (55%)
Intensidad reducida/mioablato	32 (45%)
EMR positiva en el día +28 post-TPH, n (%)	9 (13%)
EICH aguda, n (%)	31 (45%)
Grado I-IV	19 (27%)
EICH crónica, n (%)	25 (36%)
Grado leve	5 (7%)
Grado moderado	7 (10%)
Grado severo	13 (19%)
Recaída post-TPH, n (%)	19 (27%)

**Conclusiones:** La recaída post-TPH, es uno de los mayores problemas en el manejo de la LAM. La ELN, optimiza la clasificación del riesgo pronóstico de las LAM al diagnóstico. En nuestro estudio, no hemos podido demostrar su impacto en la SLE y SG postrasplante. No obstante, la presencia de mutaciones en FLT3-ITD identifica un grupo de pacientes de especial mal pronóstico. Destaca la importancia de la EMR positiva en el día +28, como factor con valor pronóstico desfavorable en la SG. Se confirma el impacto favorable de la EICHc, mediante su efecto injerto contra tumor.

**CO-059**

**TRASPLANTE ALOGÉNICO EN LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA ESTUDIO RETROSPECTIVO UNICÉNTRICO**

Avenidaño Pita A.<sup>1</sup>, Martín López A.Á.<sup>1</sup>, Martín Izquierdo M.<sup>2</sup>, Hernández Sánchez J.M.<sup>2</sup>, Urrutia Rodríguez S.<sup>3</sup>, Albarran B.<sup>4</sup>, Castillo J.C.<sup>5</sup>, Benito R.<sup>2</sup>, Carrillo Checa J.<sup>1</sup>, Rivera Delgado D.<sup>1</sup>, Sobejano E.<sup>1</sup>, Presa D.<sup>1</sup>, Higuero V.<sup>1</sup>, Azibeiro R.<sup>1</sup>, Fonseca M.<sup>1</sup>, Rey B.<sup>1</sup>,

Pérez E.<sup>1</sup>, Cabrero M.<sup>1</sup>, Caballero J.C.<sup>1</sup>, López Cadenas F.<sup>1</sup>, López Corral L.<sup>1</sup>, Sánchez Guijo F.<sup>1</sup>, Caballero M<sup>D</sup>.<sup>1</sup>, Hernández Rivas J.M.<sup>1</sup>, Díez Campelo M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca / IBSAL, <sup>2</sup>Centro Investigación Cáncer, <sup>3</sup>Complejo Asistencial Universitario de León, <sup>4</sup>Hospital General Río Carrión (Palencia), <sup>5</sup>Complejo Asistencial de Segovia

**Introducción:** el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es actualmente la única estrategia curativa en leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)

**Métodos:** De los 944 sometidos a TAPH en nuestro centro hasta 2017, 19 (2%) eran LMMC, la mitad de ellas en transformación leucémica previa.

Tabla 1.

Características clínicas y biológicas (N=19)	N (%)	Mediana, rango
Edad (años)		56 (45-69)
Sexo		
- Varón	14 (73,7)	
- Mujer	5 (26,3)	
Fenotipo FAB (n=18*)		
- Mielodisplásico	7 (38,8)	
- Mieloproliferativo	11 (57,9)	
Clasificación OMS 2008 (n=18*)		
- LMMC-1	9 (50)	
- LMMC-2	9 (50)	
Clasificación OMS 2016 (n=18*)		
- LMMC-0	6 (33,3)	
- LMMC-1	3 (15,8)	
- LMMC-2	9 (47,4)	
Evolución a LMA pre-TAPH		
Tiempo de evolución a LMA (meses)		3,3 (2,3-4,6)
Alteraciones citogenéticas		
- Sí	10 (52,6)	
- No	9 (47,4)	
Grupo riesgo citogenético GESMD		
- Alto	3 (15,8)	
- Intermedio	5 (26,3)	
- Bajo	11 (57,9)	
CPSS		
- Bajo	1 (5,3)	
- Int-1	4 (21,1)	
- Int-2	10 (52,6)	
- Alto	3 (15,8)	
Líneas de tratamiento pre TAPH		2 (1-3)
Tratamientos previos		
- Hidroúrea	11 (57,9)	
- Hipometilantes (HMA)	11 (57,9)	
- QT intensiva	13 (68,4)	
- QT intensiva + HMA mantenimiento	5 (26,3)	
- HMA + QT intensiva	5 (26,3)	

\* n=18 por no disponer de los datos al diagnóstico al proceder de otro centro

Tabla 2.

Datos del TAPH, injerto y quimerismo (N=19)	N (%)	Mediana, rango
Edad al TAPH (años)		57 (40-69)
Situación al TAPH		
- RC	10 (52,6)	
- Aplasia sin blastos	1 (5,3)	
- RP	5 (26,3)	
- Enfermedad activa/estable	3 (15,8)	
Fuente de progenitores		
- SP	18 (94,7)	
- MO	1 (5,3)	
Número de CD34+ (10 <sup>6</sup> /kg)		5,91 (5,18-9,18)
Tipo de donante		
- SE	11 (57,9)	
- OBE	6 (31,6)	
- Haplodérmico	2 (10,5)	
Mediana edad donante (años)		50 (21-69)
Acondicionamiento		
- Mielosablético	5 (26,3)	
- Intensidad Reducida	13 (68,4)	
- Secuencial	1 (5,3)	
Status CMV (donante/paciente)		
- +/-	11 (57,9)	
- +/-	1 (5,3)	
- +/-	7 (36,8)	
ABO		
- Isogrupo	12 (63,2)	
- Incompatibilidad mayor	4 (21,1)	
- Incompatibilidad menor	3 (15,8)	
Injerto neutrófilos (>500)		
- Sí	19 (100)	
Mediana injerto neutrófilos (días)		19 (12-28)
Injerto plaquetas (>20.000)		
- Sí	18 (94,7)	
- No	1 (5,3)	
Injerto plaquetas (>50.000)		
- Sí	17 (89,5)	
- No	2 (10,5)	
Mediana injerto plaquetas >20.000 (días)		13 (10-36)
Quimerismo completo MO		17 (89,5)
Quimerismo completo SP		21,5 (21-220)
- Fracción CD15+	15 (78,9)	24 (21-56)
- Fracción CD3+	15 (78,9)	175 (21-798)

**Resultados:** las características clínicas y biológicas de los pacientes están resumidas en la tabla 1 (tenemos datos ya de secuenciación del panel mieloides de NGS, pendiente de finalizar la serie). Los datos correspondientes al TAPH, injerto y quimerismo se especifican en la tabla 2. En cuanto a las complicaciones del TAPH, 12 pacientes (63,2%) desarrolla-

ron EICR aguda (66,7% grados II-IV), siendo la mediana de aparición de 38 días (12-229), y 11 (57,9%) EICR crónica (81,6% leve-moderado) con una mediana de 244 días (120-608). De los pacientes analizables al día +100 (n=18, excluido 1 paciente por éxitus precoz), 15 se encontraban en remisión completa (RC), 1 en progresión (5,3%) y 2 en reconstitución autóloga (10,5%). Nueve pacientes recayeron (50%), con una mediana de 6 meses (1-9) desde el TAPH. En todos los casos se realizó descenso de inmunosupresión (IS) y en 7 de ellos se asociaron otras estrategias: infusión linfocitos del donante (ILD) (2), quimioterapia (2) e hipometilantes (HMA) (3), consiguiendo RC en 2 casos (uno de ellos mediante ILD y otro a tras HMA). Fallecieron 11 pacientes (58%). Las causas de muerte fueron: recaída (7, 64%), hemorragia (1, 9%), infección (2, 18%) y otras causas (2, 18%) (cirugía valvular y adenocarcinoma de colon). Aquellos que fallecieron por causas diferente a recaída, se encontraban en RC. Por tanto, la MRT de nuestra serie fue del 16% (5% al +100). En el momento del último seguimiento, 8 pacientes (42,1%) permanecen vivos, 7 en RC. Con una mediana de seguimiento de 84 meses (8-134), la mediana de supervivencia libre de evento (SLE) fue de 18 meses (4-33) y la mediana de supervivencia global (SG) de 56 meses (1-125). Observamos ventaja en términos de SG en los pacientes que llegan al TAPH en RC (p=0.085), en aquellos que se encuentran en RC al día +100 (p=0.000) y en los que desarrollan EICRc (p=0.000).

**Conclusiones:** El TAPH sigue siendo la única opción con potencial curativo, aunque con altas tasas de recaída. El acudir al TAPH sin enfermedad, alcanzar RC en el +100 y desarrollar EICR crónica parece conferir ventaja en términos de supervivencia. Por otra parte, destacar la importancia creciente de las alteraciones moleculares en patología mieloides y su incorporación progresiva en la indicación de trasplante (pendiente resultados secuenciación de nuestra serie)

CO-060

TRASPLANTE ALOGÉNICO EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA. CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS AL DIAGNÓSTICO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Morello D., Pérez A., Serrano A., Ferrer B., Teruel A.I., Navarro B., Amat P., Calabug M., Tormo M., Pastor I., Poch M., Hernández-Boluda J.C., Terol M.J., Solano C.

Servicio de Hematología Hospital Clínico Universitario Valencia. Instituto de investigación Biomédica. INCLIVA

**Introducción:** La leucemia linfática crónica (LLC) se caracteriza por la expansión neoplásica de un clon de linfocitos B inmunológicamente incompetentes. La introducción de los inhibidores tirosin cinasa de la vía de señalización del receptor del linfocito B (BCR), ha cambiado el paradigma terapéutico, pero el trasplante alogénico (alo-TPH) continúa considerándose el único tratamiento curativo. No obstante, la edad avanzada y las comorbilidades limitan su aplicabilidad.

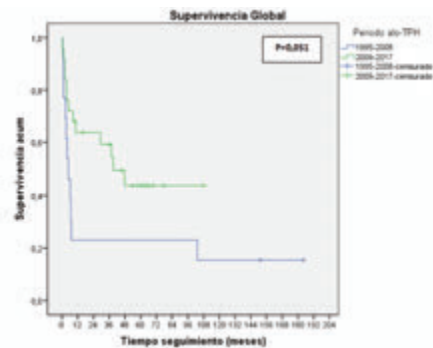


Figura 1. Supervivencia global en función del periodo de alo-TPH

**Pacientes y métodos:** Se analizaron retrospectivamente los pacientes sometidos a alo-TPH en nuestro centro, entre mayo/1995 y junio/2017. Las características de los pacientes (n=38) se detallan en las tablas 1 y 2. El estudio citogenético se realizó mediante FISH y el estado mutacional mediante PCR.

**Resultados:** En el momento del trasplante 2 pacientes presentaban un Síndrome de Richter. Se analizó en 23 pacientes, la presencia de mutaciones de genes involucrados en la etiopatogenia y con impacto pronóstico en la LLC y el estado mutacional de IgHV (n=28, todos tenían un

patrón no mutado). En los últimos 4 años se ha reducido el número de alo-TPH coincidiendo con la introducción de los inhibidores BCR, siendo la media entre 2009 a 2014 de 3/año, y entre 2014 a 2017 de 1/año.

**Tabla 1. Características de los pacientes. Características biológicas y citogenéticas al diagnóstico.**

Características de los pacientes (n=38)	
Sexo varón*	32 (84,2)
Edad, años **	51 [39-69]
RAI al diagnóstico *	0 9 (28,1) 1/2 19 (59,4) 3/4 4 (12,5)
Binet al diagnóstico*	A 15 (46,8) B 14 (43,75) C 3 (9,37)
Cariotipo complejo*	7/14 (50)
CD38 positivo*	16/22 (72,7)
ZAP70 positivo*	20/25 (80)
IgHV no mutado*	28/28 (100)
CLL-IPI al diagnóstico, 24 analizados*	Bajo 0 Intermedio 11 (45,8) Alto 9 (37,5) Muy Alto 4 (16,7)
Características biológicas de los pacientes (n=23)	
TP53 (n=23)	5 (21,7)
SF3B1 (n=23)	6 (26,1)
ATM (n=11)	4 (36,4)
NFKB1E (n=11)	2 (18,2)
FBXW7 (n=11)	1 (9,1)
XPO1 (n=11)	1 (9,1)
MYD88 (n=23)	0 (0)
EGR2 (n=11)	0 (0)
BIRC3 (n=23)	0 (0)
Alteraciones citogenéticas (n=32)	
del(17p13)	5 (15,6)
del(11q22.3)	8 (25)
t(12)	5 (15,6)
del(13q)	12 (37,5)
Normal	11 (28,9)

\* N(%) \*\* Mediana (extremos).

La mediana de seguimiento en los pacientes vivos fue 5,2 años. La supervivencia global (SG) al año y a los 5 años post-TPH fue de 49,9% (IC 95%: 66,3-33,7) y 37,3% (IC 95%: 20,9-53,7) respectivamente. La supervivencia libre de progresión (SLP) al año fue de 41,9% (IC 95%: 25,9-57,9). Durante el seguimiento, 9 pacientes recayeron tras una mediana de tiempo de 190 días (47-596), de los cuales 7 pacientes presentaron EMR positiva post-TPH con una mediana de tiempo de 90 días (30-379). En los pacientes en los que se detectó EMR positiva, n=3 recibieron infusión de linfocitos de donante (ILD) y 2 de ellos Ibrutinib; n=1 presentaba enfermedad injerto contra receptor (EICR) en el momento de la detección de EMR positiva, y tras el control del mismo presentó progresión de enfermedad (PE) recibiendo quimioterapia (QT); n=2 tras retirada de inmunosupresión presentaron PE y no se tomaron medidas activas; n=1 recibió tratamiento activo con Alemtuzumab, posterior QT, y se realizó un segundo alo-TPH. La principal causa de muerte fue la mortalidad relacionada con el procedimiento (MRT) (66,7%), seguida de la PE (25%). La incidencia acumulada de MRT fue de 40% (IC 95%: 24-55). La SG al año fue superior en el periodo 2009-2017 que en el periodo 1995-2008 (63,7% versus 23,1%) (p=0,054). La clasificación CLL-IPI, la citogenética y biología molecular, no se asoció a peor SG, si bien el número de pacientes analizados fue limitado.

**Conclusiones:** Desde la introducción de los nuevos inhibidores BCR, el número de alo-TPH ha disminuido, con todo, los resultados del alo-TPH en LLC han mejorado en los últimos años en nuestro centro, probablemente debido a la individualización de la intensidad del acondicionamiento. Es importante identificar a los pacientes de alto riesgo por sus características biológicas y citogenéticas candidatos a alo-TPH, y esta-

blecer el momento óptimo de su aplicación. Se necesitan más estudios para identificar factores biológicos pronósticos que influyan en la supervivencia de los pacientes trasplantados.

**Tabla 2. Características trasplante y complicaciones.**

Características trasplante, n=38	
Situación enfermedad pre aloTPH*	6 (15,8)
- RC	22 (57,9)
- RP	10 (26,3)
- PE/EE	3 (7,8)
Líneas previas **	3 (7,8)
Segundo alo-TPH*	2 (5,2)
Tipo de donante*	
- Familiar	23 (60,5)
- DNE	15 (39,5)
Mismatch*	14 (36,8)
Acondicionamiento*	
- Mieloblástico	14 (36,8)
- No mieloblástico	24 (63,2)
Fuente*	
- SP selección CD34+	5 (13,2)
- SCU	7 (18,4)
- SP	26 (68,4)
Profilaxis EICR*	
- CSA + otro	29 (76,3)
- Sirolimus + Tacrolimus	6 (15,8)
- Ciclofosfamida post alo-TPH	3 (7,8)
Complicaciones trasplante	
Valoración post alo-TPH +90*	
- RC	21 (70)
- RP	3 (10)
- EE/PE	6 (20)
Días Neutrófilos >500/mm <sup>3</sup> **	16 (50-35)
Días Neutrófilos >1000/mm <sup>3</sup> **	17 (50-38)
Días plaquetas >50.000/mm <sup>3</sup> **	18 (50-158)
Infección CMV*	22 (59,5)
Días infección CMV**	36 (1-613)
VOD*	3 (7,9)
Incidencia acumulada de EICR	66% IC 95% (50,7-81%)
Días EICR **	55 (7-260)
Incidencia acumulada EICR II-IV	55% IC 95% (39,6-71)
Incidencia acumulada EICR Cr	39% IC 95% (23,3-55)
Días EICR Cr **	272 (87-757)
Quimera completa*	20/26 (76,9)
EMR positiva post alo-TPH*	7/21 (33,3)
Incidencia acumulada de recaída	24% IC 95% (10,3-38%)
Días hasta recaída**	190 (47-596)
Estado enfermedad última visita*	
- RC/RP	14
- Recaída	9
Exitus*	24 (63,2)
- Precoz <30-35 días post alo-TPH	5 (13,15)
Incidencia acumulada MRT*	40% IC 95% (24-55)

\* N(%) \*\* Mediana (extremos). RC respuesta complete, RP respuesta parcial, EE enfermedad estable, PE progression de enfermedad, SP sangre periférica, SCU sangre cordón umbilical, CSA ciclosporina, VOD enfermedad venooclusiva, EICR enfermedad de injerto contra receptor, EMR enfermedad mínima residual por citometría de flujo en sangre periférica, MRT mortalidad relacionada con el procedimiento.

**CO-061**

**FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN ENFERMOS LARGOS SUPERVIVIENTES DE UN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

Torrent Catarineu A., Morgades Delafe M., Ferrá Coll C., Jiménez Lorenzo M.J., Vives Polo S., Moreno Velazquez M., Batlle Massana M., Xicoy Cirici B., Sancho Cia J.M., Abril Sabater L., Ibarra Fernandez G., Oriol Rocafiguera A., Sitges Arriaga M., Peña Domingo M., Gener Ricós G., Franch Sarto M., Santos Gomez M., Ribera Santasusana J.M.

*Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona*

**Introducción:** Los avances en el procedimiento del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) han permitido aumentar el número de supervivientes a largo plazo. Estos pacientes presentan un mayor riesgo de complicaciones, siendo las cardiovasculares (CV) la tercera causa de morbi-mortalidad. Los supervivientes a un aloTPH son más susceptibles a los clásicos factores de riesgo cardiovascular (FRCV): hipertensión arterial (HTA), dislipidemia (DLP), obesidad, actividad física reducida y diabetes (DM).

**Pacientes y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de la incidencia de complicaciones CV y un análisis de frecuencia de FRCV en largos supervivientes a un TPH alogénico en un centro. Se consideraron largos supervivientes los pacientes que sobrevivían más allá de dos años desde el TPH.

**Resultados:** Entre marzo de 2001 y febrero de 2016 se registraron 143 pacientes largos supervivientes. Un 50% de los pacientes fueron varones (n=71) con una mediana de edad de 45 [14-69] años. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 7,94 [2,04-16,51] años. Las características de estos pacientes se reflejan en la Tabla 1. Las complicaciones CV



rigidos a dianas moleculares. Se detectaron mutaciones en línea germinal en cinco pacientes, dos de los cuales diagnosticados de SMD y síndrome monomac, portaban una mutación en el gen *GATA2*. Los tres restantes, con LMA, presentaban variantes en los genes *CEBPα*, *DDX41* y *TP53*.

**Conclusiones:** La detección de variantes, CNVs y traslocaciones mediante NGS permite una rápida y eficiente identificación de alteraciones en neoplasias mieloides. Los resultados de NGS permiten una estratificación de riesgo más precisa y por consiguiente un manejo optimizado del tratamiento. A su vez, posibilita que los pacientes se beneficien de tratamientos dirigidos como son inhibidores de la maquinaria del *splicing*, *FLT3*, *IDH* o agentes hipometilantes. Además, la detección de variantes presentes en genes relacionados con neoplasias familiares ha facilitado la identificación de las mismas, pudiendo realizar los estudios de ADN germinal y segregación familiar pertinentes, evitando así la selección de donante inadecuada.

**CO-063**

**DETECCIÓN DE CNVS Y TRANSLOCACIONES EN NEOPLASIAS MIELOIDES MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA**

Chicano M.<sup>1</sup>, Suárez-González J.<sup>1</sup>, Carbonell D.<sup>1</sup>, Lois S.<sup>2</sup>, Triviño J.C.<sup>2</sup>, Muñiz P., Andrés C., Rodríguez-Macias G., Kwon M.<sup>1</sup>, Díez-Martín J.L.<sup>1</sup>, Buño I.<sup>1</sup>, Martínez-Laperche C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, <sup>2</sup>Sistemas Genómicos, Valencia

**Introducción:** Las pérdidas y ganancias cromosómicas (-7/7q-, 5q-, 20q-, 17p-) son alteraciones recurrentes en neoplasias mieloides, importantes tanto para el diagnóstico como para el pronóstico. Las técnicas de citogenética convencional (cariotipo) e hibridación *in situ* fluorescente (FISH), han sido hasta la fecha las metodologías de elección para la identificación de estas alteraciones. Los paneles de captura diseñados para patología mieloides son una herramienta muy útil para la detección de pequeñas inserciones/deleciones y mutaciones puntuales pero no tanto para la detección de Copy Number Variations (CNVs) y traslocaciones. En este contexto, se pretende la validación de un panel de genes diseñado tanto para mutaciones como para detección de las CNVs y traslocaciones más habituales en patología mieloides.

**Tabla 1. Alteraciones estructurales y numéricas representadas en el diseño del panel.**

Alteraciones estructurales y numéricas	
t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	t(4;var)(q12,var) <i>PDGFRα</i> -var
inv(16)(p13.1;q22) ó t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFβ-MYH11</i>	t(5;var)(q31-q33,var) <i>PDGFRβ</i> -var
t(15;17)(q22;q12) <i>PML-RARα</i>	t(8;var)(p11,var) <i>FGFR1</i> -var
t(17;var)(q12) <i>RARα</i> -var	-7/del(7q)
t(var;11)(var;q23.3); var- <i>KMT2A</i>	del(5q)
t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>	del(20q)
t(1;22)(p13.1;q13.3); <i>RBM15-MK1</i>	del(17p)/ iso17q
t(9;22)(q34.1;11.2) <i>BCR-ABL1</i>	+8
del(4q12) <i>FIP1L1-PDGFRα</i>	+19

**Métodos:** Se analizó la presencia de CNVs y traslocaciones en 60 pacientes con neoplasias mieloides (25 LMA, 14 SMD, 5 LMMC, 16 SMPe) y en 2 con neoplasias linfoides (LLA) mediante secuenciación masiva (NGS), y se compararon los resultados con los obtenidos por técnicas de citogenéticas clásicas. Para el análisis se utilizó el panel de enriquecimiento por captura MyeloidNeoplasm-GeneSGKit de Genesystems (Sistemas Genómicos, Valencia, España). Este panel analiza 36 genes y alteraciones estructurales y numéricas frecuentes en patología mieloides (Tabla 1). La secuenciación de las muestras se realizó en un MiSeq con una profundidad media de 300x. Para el análisis de CNVs se utilizó un método basado en la comparación de los perfiles de cobertura entre la muestra caso y un conjunto de muestras control. El método emplea un algoritmo de segmentación binaria circular para la identificación de puntos de ruptura en el ratio caso/control a lo largo de las regiones de captura del panel.

**Resultados:** De los 62 casos analizados, 30 presentaron alteraciones cromosómicas por citogenética convencional mientras que en 11 casos no

se pudo obtener información del cariotipo bien por no realización o bien por no crecimiento. En la tabla 2 se describen los 37 casos con alteraciones observadas bien por citogenética, bien por secuenciación o bien por ambas. De las alteraciones cubiertas en el diseño del panel únicamente 8 no fueron detectadas por NGS, en siete se observó que se trataba o bien de casos con una baja carga tumoral (porcentaje de células neoplásicas) o bien de la presencia de la alteración en un clon minoritario. Cabe destacar el paciente #56 (Tabla 2) en el que se logró detectar por NGS el gen "partner" del reordenamiento de *KMT2a*, correspondiendo a una t(10;11) no observada por citogenética. Finalmente, en 14 de los 62 casos se observaron CNVs no observadas en el cariotipo (resolución o ausencia de cariotipo), de los que 9 correspondían a alteraciones estructurales de las regiones contempladas en el panel (5q-, -7/7q, 8q, 11q, 12p-, 17p-, +19, 20q-) y, el resto, a CNVs de algunos de los 36 genes incluidos en el panel para el estudio de mutaciones puntuales (*IKAROS*, *ETV6*, *GATA2*, *RUNX1* y *EZH2*).

**Tabla 2. Características de los casos con alteraciones observadas por citogenética y/o secuenciación.**

# CASO	ALTERACIÓN	% EMBARCADO	Citogenética	NGS	
				POS	NEG
				POS	NEG
1	SMD	20%	47,XX,t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1		
2	SMPe	10%	47,XX,t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1		
3	SMD	20%	47,XX,t(15;17)(q22;q12);PML-RARα		+
4	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
5	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
6	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
7	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
8	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
9	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
10	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
11	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
12	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
13	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
14	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
15	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
16	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
17	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
18	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
19	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
20	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
21	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
22	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
23	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
24	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
25	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
26	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
27	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
28	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
29	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
30	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
31	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
32	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
33	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
34	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
35	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
36	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)
37	SMD	10%	47,XX,t(17;var)(q12);RARα-var		del(7q)

\*En negrita: alteraciones representadas en el panel

**Conclusiones:** La NGS para la detección de CNVs y traslocaciones podría suponer una fuente complementaria de información, así como ser una herramienta útil en la detección de pequeños CNVs o traslocaciones crípticas que no se observan por citogenética convencional. La no detección de alteraciones cromosómicas por NGS y sí por otras técnicas podría explicarse baja carga tumoral en la muestra, o por una baja tasa de proliferación del clon portador y, en definitiva, por la profundidad del análisis alcanzada en la secuenciación masiva. Sin embargo, éste es un aspecto cuyo perfeccionamiento es abordable en un futuro próximo. Los resultados de pequeños CNVs obtenidos por NGS se han de confirmar por otras técnicas disponibles (ej. SNP "arrays", MLPA) para validar la técnica como herramienta de detección de CNVs.

**CO-064**

**ASINCRONÍA MADURATIVA EN LA POBLACIÓN MONOCLÍTICA DE LAS LEUCEMIAS MIELOBLÁSTICAS AGUDAS CON MUTACIÓN DE NMP1**

Álvarez Juárez M.Á.<sup>1</sup>, Carmona Zabala I.<sup>1</sup>, Escolano Escobar C.<sup>1</sup>,

Galán Vega J.<sup>1</sup>, Herrera F.<sup>1</sup>, Martín Rubio I.<sup>1</sup>, Somolinos de Marcos N.<sup>1</sup>, Yeguas Bermejo A.<sup>2</sup>, Hernández-Sánchez A.<sup>3</sup>, Benito Parra L.<sup>1</sup>, Monteserín Monterserín M.C.<sup>1</sup>, García Alonso L.<sup>1</sup>, Oña Compán F.<sup>1</sup>, García Vela J.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Getafe, <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen de la Salud, <sup>3</sup>Hospital Quirón Salud

**Introducción:** Dentro del grupo de Leucemias mieloblásticas agudas (LMA) con alteraciones citogenéticas recurrentes (WHO-2016), es bien reconocida la asociación entre algunos patrones inmunofenotípicos y determinadas alteraciones genéticas. La mutación del gen de la Nucleofosmina (NPM1) se observa en el 30% de las LMA, lo que se recoge como una categoría propia en la clasificación de la WHO-2016. Generalmente se trata de leucemias M1/M2 o M4/M5 de la F.A.B. y se asocian a buen pronóstico (lo que cambia si se hallan mutaciones concomitantes de FLT3-ITD). Hay ya evidencia de que los casos de LMA con mutación de NPM1, suelen ser negativos para CD34 y HLA-Dr, pudiendo mimetizar el patrón inmunofenotípico de las leucemias promielocíticas agudas (LPA); sin embargo, la información sobre el patrón de diferenciación de la serie monocítica en estos casos es limitada.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo cuyo objetivo es describir el patrón inmunofenotípico de la población monocítica en LMA con mutación de NPM1 (LMA NPM1+). Para ello, analizamos 10 muestras de médula ósea de casos de LMA NPM1+ (con ausencia de reordenamiento PML-RARA). El estudio de las muestras se realizó empleando los siguientes tubos de anticuerpos monoclonales de 6 colores: tubos de orientación de leucemia aguda CD38/CD34/HLA-Dr/CD117/CD19/CD45 y cyMPO/cyCD79α/HLA-Dr/cyCD3/CD34/CD45, tubo de serie monocítica CD35/CD64/HLA-Dr/CD14/CD300e/CD45, tubo de serie granulocítica CD16/CD13/HLA-Dr/CD10/CD11b/CD45 y tubo de serie eritroide CD36/CD105/HLA-Dr/CD117/CD71/CD45. Se adquirieron un mínimo de 1 millón de células usando un citómetro de flujo FACSCanto (Becton Dickinson, San José, EEUU), utilizando el software FACSDiva (DB). Para el análisis de los datos se empleó el software Infinicyt (Cytognos, Salamanca). Las células monocíticas se identificaron por su expresión de CD64. Según la bibliografía (Matarraz S, et al, 2014) las células monocíticas inmaduras (CD117 débil, HLA-Dr++, CD64+, CD14-, CD35- y CD300e-) adquieren secuencialmente reactividad para CD14 y CD35 (promonocitos) y posteriormente también para CD300e (monocitos maduros). Tras seleccionar las células CD64++ (en LMA de serie monocítica y en la población monocitoide residual de LMA de serie mielóide), identificamos a los monocitos maduros por su expresión de CD300e y comprobamos su expresión para CD14 y CD35.

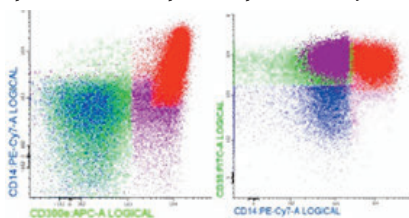


Figura 1.

**Resultados:** En la cohorte, se incluyen 5 hombres y 5 mujeres, de una edad media de 66 años (rango 42-87 años). 5 casos (50%) mostraron comutación de FLT3-ITD. 6 casos (60%) presentaron patrón monocítico tanto en la morfología como en el inmunofenotipo, mientras que 4 (40%) mostraron diferenciación granulocítica. Todos los casos fueron negativos para CD34 y 2 de ellos además, para HLA-Dr, mostrando un patrón inmunofenotípico mimético de las LPA ("LPA-like"). Todos los casos analizados mostraron asincronía madurativa de la población monocítica, precediendo en al menos un porcentaje de la misma, la positividad de 300e a la positividad para CD14 y/o CD35. El porcentaje medio de dicha población fue de 4.2%, con un rango entre 0.03% y 14% (población violeta; figura 1).

**Conclusiones:** Nuestros resultados confirman anteriores observaciones sobre la asincronía madurativa en la población monocítica de las LMA NPM1+ (Matarraz S, et al. 2014). No obstante, estos resultados preliminares deben ser confirmados en una serie con más casos. La expresión de CD123, CD25 y CD99 deberían incluirse en futuros estudios para explorar si su positividad, asociada al patrón asincrónico aquí descrito, puede predecir la asociación entre la mutación de NPM1 y FLT3.

CO-065

**NUEVAS ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA POR CITOMETRÍA DE FLUJO DE 8 COLORES EN LA ERA DE LA ESTANDARIZACIÓN**

Sarmiento Palao H., Díaz Rodríguez V., López Marín J., López Castaño E., Arranz Oliva E., Manresa Manresa P., Perez Sala M., García Hernández C., Gil Cortés C., Botella Prieto C., Verdú Belmar J.J., De Paz Andrés F.J., Fernández Abellán P., Marco Vera P., Ruiz Sogorb P., Cobo J., Tarín Rodrigo F.

Hospital General Universitario de Alicante

**Introducción:** El estudio de enfermedad mínima residual por citometría de flujo (CMF-EMR) es esencial en la toma de decisiones en leucemia aguda mieloblástica (LAM). Actualmente no se dispone de protocolos consensuados ni estrategias de análisis específicamente definidas, aunque la estandarización del diagnóstico permite la creación de bases de datos estables para caracterizar fenotipos aberrantes (LAIPs).

**Métodos:** Pacientes: 101 pacientes diagnosticados de LAM (enero 2014 -abril 2018). Fase diagnóstica: Panel ALOT y LAM-MDS (Euroflow). Los LAIPs fueron identificados comparando la población original con las bases de datos normales. Se seleccionan para seguimiento las combinaciones más discriminantes respecto a los estadios madurativos normales. Creación de bases de datos. Muestras normales: Médulas óseas de 25 pacientes sin hemopatía. Muestras patológicas: Se crearon carpetas individuales para cada paciente con archivos de las poblaciones patológicas originales. Estudio de CMF-EMR. La CMF-EMR fue determinada en el día +30. Análisis de  $\geq 1 \times 10^6$  de células por tubo obtenidas por Bulk-lisis. Fue considerada positiva para un clúster mínimo de 100 eventos sobre  $1 \times 10^6$  de células analizadas (sensibilidad de  $10^{-4}$ , CV 15%). Estrategia de análisis: Identificación del cluster aberrante mediante separador multi-paramétrico de poblaciones (APS) y contraste con bases de datos de referencia (fig. 1).

Tabla 1. Supervivencia y riesgo según niveles de CMF-EMR.

Nivel EMR	SLP media	IC 95%	Hazard Ratio
<0.01	42.3	35.6- 49.9	-
0.01-0.1	25.4	20.3-30.5	2.9
>0.1	20.6	15.0-26.1	5.4

Figura 1: Identificación de población residual mediante estrategias multiparamétricas y contraste con bases de datos

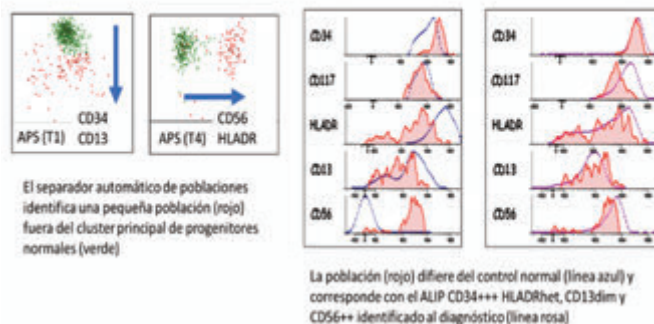


Figura 1.

**Resultados:** La técnica fue aplicable en un 79% de los pacientes. El panel más frecuentemente empleado (41%) consistió en la combinación de los tubos 1+4 (linaje granulocítico + TdT, CD7, CD56, CD19). Combinaciones hasta de 5 tubos fueron en ocasiones necesarias para identificar adecuadamente los LAIPs. Se registraron 52/84 CMF-EMR+ (62%) que se asociaron a menor supervivencia libre de progresión (SLP) que los casos negativos (tabla). Las curvas de SLP fueron significativamente diferentes según el nivel de CMF-EMR detectado (fig. 2). La correlación con la EMR detectable por PCR fue significativa para el umbral CMF-EMR<0.01 en los 38 pacientes con estudio molecular.



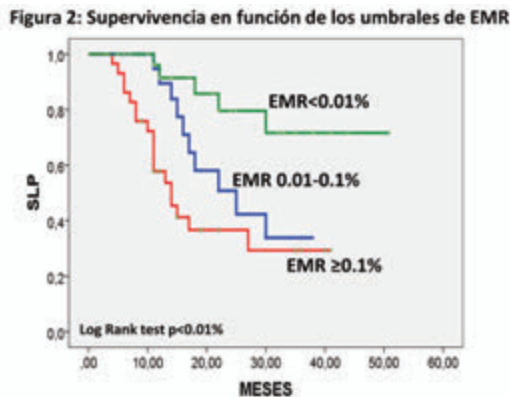


Figura 2.

**Conclusiones:** La estandarización permite el uso de nuevas herramientas de análisis claves en la identificación y cuantificación de la CMF-EMR. El umbral de 0.1% resulta claramente insuficiente debiendo ser reconsiderado a efectos de establecer nuevas estratificaciones de riesgo. A pesar de los resultados positivos de nuestro estudio se requieren protocolos estandarizados específicos de CMF-EMR que permitan aumentar la aplicabilidad y reducir el coste de la técnica.

**CO-066**

**APLICACIÓN DE LA SECUENCIACIÓN MASIVA PARA EL ESTUDIO DE MUTACIONES, REORDENAMIENTOS Y CAMBIOS EN LA EXPRESIÓN GÉNICA EN LAS NEOPLASIAS MIELOIDES HEMATOLÓGICAS**

Sargas Simarro C.<sup>1</sup>, Jiménez López O.<sup>1</sup>, Llop García M.<sup>2</sup>, Alfonso V.<sup>1</sup>, Such Taboada E.<sup>3</sup>, Gil Ortí J.V., Ayala Díaz R.<sup>4</sup>, Rapado Martínez I.<sup>5</sup>, Cervera Zamora J.<sup>3</sup>, Ibañez Company M.<sup>3</sup>, Santiago Balsera M.<sup>3</sup>, Martínez Cuadrón D.<sup>3</sup>, Rodríguez Veiga R.<sup>3</sup>, Boluda Pascual B.<sup>3</sup>, Montesinos Fernández P.<sup>3</sup>, Sanz Santillana G.<sup>3</sup>, Sanz Alonso M.A.<sup>3</sup>, Barragán González E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hematología. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia., <sup>2</sup>Unidad de Biología Molecular (Servicio de Análisis Clínicos), HUyP La Fe, Valencia. (CIBERONC), <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario i Politécnico La Fe, Valencia., <sup>4</sup>Hospital Universitario 12 Octubre, Madrid, <sup>5</sup>Hospital Universitario 12 Octubre, Madrid

**Introducción:** Las neoplasias mieloides hematológicas presentan alteraciones genéticas heterogéneas como mutaciones somáticas en genes *driver*, alteraciones cromosómicas y cambios en la expresión génica. Intentar caracterizar toda esta constelación de alteraciones mediante una sola plataforma constituye un reto hoy en día. En este sentido, el objetivo fue implementar un panel de secuenciación masiva (NGS) que permitiera caracterizar, en una sola plataforma, las principales alteraciones en las neoplasias mieloides.

**Métodos:** Se utilizó el panel *Oncomine Myeloid Research Assay* (ThermoFisher) que permite la detección de mutaciones en 40 genes, reordenamientos de 29 genes *driver* y evaluar la expresión de 5 genes (Figura 1). El estudio de mutaciones en DNA se realizó en 75 pacientes con LMA. La presencia de reordenamientos se evaluó en un total de 29 pacientes (22 LMAs, 5 síndromes hipereosinofílicos, 1 LPA y 1 sarcoma mielóide). El análisis de la expresión se centró en 20 pacientes con *inv(3)* y posible hiperexpresión de *EVII*. La preparación de librerías y *template* se realizó de manera automática en el sistema *Ion Chef Instrument* y la secuenciación en el *Ion S5 Instrument*.

**Resultados:** El análisis de métricas de calidad para los estudios de DNA fueron 1.881.3676 lecturas promedio por muestra, cobertura media de 3.639X, *on target* de 97,45% y uniformidad de 98,10%. Únicamente se consideraron aquellas variantes en regiones con cobertura mínima de 100X que se hubieran leído al menos 25 veces. Respecto a las muestras de RNA, se obtuvo un promedio de 489.914 lecturas por muestra y un *on target* de 98,87%. El parámetro de calidad para las librerías de RNA fue obtener un mínimo de 5000 lecturas por muestra y se consideraron positivos aquellos reordenamientos que fueron leídos al menos 20 veces. Se encontraron 241 variantes patogénicas en 36 genes, siendo *FLT3*

(26.7%), *DNMT3A* (25.3%), *NPM1* (24.0), *TET2* (22.7%) y *RUNX1* (20.0%) los más recurrentemente mutados (Figura 2). El promedio de mutaciones por pacientes fue de 3,2 (rango 0-6). El panel identificó 11 mutaciones *FLT3*-ITD que fueron validadas por electroforesis capilar y dos casos de *FLT3*-ITD a baja frecuencia alélica (0,3% y 1,7%) que solo fueron identificados mediante NGS. Además, la NGS permitió la detección en 6 pacientes (8%) de otras mutaciones en *FLT3* distintas a ITD y D835 que exploran los métodos convencionales. El análisis de genes de fusión en 29 pacientes con distintas neoplasias hematológicas mostró un total de 11 reordenamientos. En los pacientes con LMA se detectaron 3 *RUNX1*-*RUNX1T1*, 2 *CBFb*-*MYH11*, 2 *DEK*-*CAN* y 1 *MLL*-*AF9*. En el paciente con LPA se identificó el reordenamiento atípico *PLZF*-*RARα* y en dos pacientes con síndrome hipereosinofílico se detectó el reordenamiento *ETV6*-*PDGFRβ*, (Figura 3). Todos ellos fueron confirmados por citogenética y RT-PCR a excepción de 2 que solo se detectaron por NGS (M.2 y M.10; Figura 3). El análisis de la expresión de *EVII* normalizado respecto a la expresión de los genes control permitió identificar 9 pacientes con sobreexpresión de *EVII*. En todos ellos se confirmó *inv(3)* e hiperexpresión por RT-PCR.

Tabla 1. Panel *Oncomine Myeloid Research Assay* (ThermoFisher).

Hotspot	Full gene	Fusiones	Expresión
ABL1	ASXL1	ABL1	BAALC
BRAF	BCOR	ALK	MECOM
CBL	CALR	BCL2	MYC
CSF3R	CEBPA	BRAF	SMC1A
DNMT3A	ETV6	CCND1	WT1
FLT3	EZH2	CREBBP	
GATA2	IKZF1	ETV6	
HRA5	NF1	EGFR	
IDH1	PHF6	FGFR1	
IDH2	PRPF8	FGFR2	Genes control
JAK2	RBI	FUS	EIF2B1
KIT	RUNX1	HMGA2	FBXW2
KRAS	SH2B3	JAK2	PSMB2
MPL	STAG2	KMT2A	PUM1
MYD88	TET2	MECOM	TRIM27
NPM1	TP53	MET	
NRA5	ZRSR2	MLL10	
PTPN11		MLL3	
SETBP1		MYBL1	
SFBF1		MYH11	
SRSF2		NTRK3	
U2AF1		NUP214	
WT1		PDGFRA	
		PDGFRB	
		RARA	
		RBM15	
		RUNX1	
		TCF3	
		TFE3	

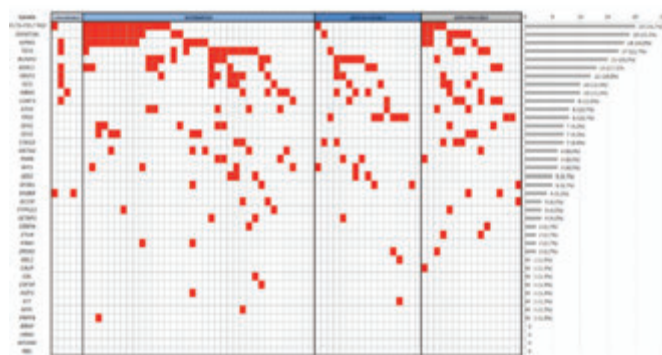


Figura 1. Distribución de mutaciones por pacientes según el grupo de riesgo citogenético.

**Conclusiones:** La NGS constituye una nueva aproximación para el estudio integrado de las alteraciones genéticas en las neoplasias mieloides hematológicas. El estudio mediante NGS de mutaciones y reordenamientos muestra su capacidad para identificar alteraciones no detectadas por las aproximaciones convencionales.

**Tabla 2. Comparativa análisis reordenamientos.**

Muestra	Neoplasia	Condiciones	Valor	SP/PCN	MLL
Muestra 1	Blasticida	Reactiva	Reactiva	Reactiva	Reactiva
Muestra 2	Blasticida	No diagnóstica	No diagnóstica	Negativa	Negativa
Muestra 3	LMA	Reactiva	Reactiva	Reactiva	Reactiva
Muestra 4	LMA	Reactiva	Reactiva	Reactiva	Reactiva
Muestra 5	LMA	Reactiva	Reactiva	Reactiva	Reactiva
Muestra 6	LMA	Reactiva	Reactiva	Reactiva	Reactiva
Muestra 7	LMA	Reactiva	Reactiva	Reactiva	Reactiva
Muestra 8	LMA	Reactiva	Reactiva	Reactiva	Reactiva
Muestra 9	LMA	Reactiva	Reactiva	Reactiva	Reactiva
Muestra 10	LMA	Reactiva	Reactiva	Reactiva	Reactiva
Muestra 11	LMA	Reactiva	Reactiva	Reactiva	Reactiva

Agradecimientos: IISCIH - PI16/01640. Beca de investigación de la FEHH, 2017. CIBERONC

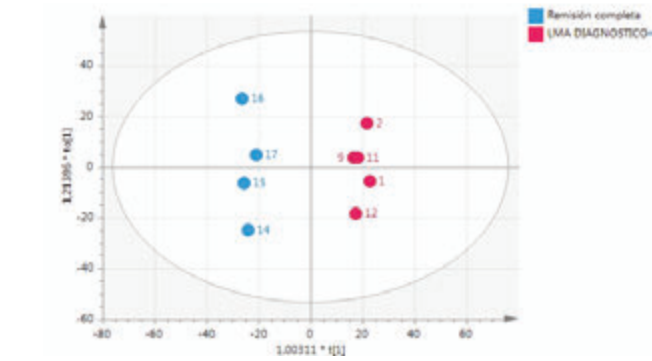
**CO-067**

**APROXIMACIÓN AL ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO EN LA LMA**

Sargas Simarro C.<sup>1</sup>, Roca Marugán M., Llop García M.<sup>2</sup>, Jiménez López O.<sup>1</sup>, Gil Ortí J.V.<sup>1</sup>, Ayala Díaz R.<sup>3</sup>, Rapado Martínez I.<sup>3</sup>, Such Taboada E.<sup>4</sup>, Cervera Zamora J.<sup>4</sup>, Ibañez Company M.<sup>4</sup>, Santiago Balsera M.<sup>4</sup>, Martínez Cuadrón D.<sup>4</sup>, Rodríguez Veiga R.<sup>4</sup>, Boluda Pascual B.<sup>5</sup>, Montesinos Fernández P.<sup>5</sup>, Sanz Santillana G.<sup>5</sup>, Sanz Alonso M.A.<sup>5</sup>, Barragán González E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hematología, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia., <sup>2</sup>Unidad de Biología Molecular (Servicio de Análisis Clínicos), HUyP La Fe, Valencia. (CIBERONC), <sup>3</sup>Hospital Universitario 12 Octubre, Madrid, <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia., <sup>5</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

**Introducción:** Los paneles de genes se postulan como una estrategia prometedora para abordar la compleja caracterización de la LMA. Sin embargo, los estudios del exoma en pacientes con LMA han identificado nuevas mutaciones en rutas celulares poco descritas hasta el momento como son los genes del metabolismo. En este sentido, la aplicación de nuevas aproximaciones ómicas como la metabolómica podría complementar los estudios genéticos para comprender mejor el proceso de la leucemogénesis. El objetivo fue evaluar las alteraciones genéticas y cambios metabólicos en pacientes con LMA mediante el estudio de exoma y el análisis del metaboloma.



**Figura 1. Análisis OPLS-DA LMAs al diagnóstico vs Remisiones completas.**

**Material y Métodos:** Se analizó el exoma de 13 LMAs (7 resistentes) sin mutaciones en genes considerados como *drivers* con el *Clinical Research Exome V2* (Agilent) en un NextSeq (Illumina). Se llevó a cabo un análisis de enriquecimiento de rutas con el software libre ToppGene y una búsqueda de los genes alterados en el metabolismo en la base de datos *Cancer Cell Metabolism Gene DB*. Para evaluar los posibles cambios metabólicos, se decidió analizar el metaboloma de un total de 16 muestras de plasma en distintos momentos de la enfermedad (5 diagnósticos, 5 remisiones completas y 6 resistencias al tratamiento). El estudio se realizó mediante cromatografía líquida acoplado a un espectrómetro de masas tipo ToF (UPLC-ToF-MS).

**Resultados:** El análisis del exoma identificó un total 4969 variantes no sinónimas ni polimórficas en la secuencia codificante de 3483 genes. Se seleccionaron las variantes clasificadas como deletéreas o patogénicas por el SIFT y el PolyPhen y presentes en al menos 5 pacientes (>70%).

Con este filtro seleccionaron variantes potencialmente deletéreas en 23 genes: *ANKRD36, ARHGEF15, CASZ1, CCDC8, CUX2, DTHD1, FER1L5, GON4L, HLA-DRB5, HLA-DRB5, HPS6, ITSN1, KMT2C, LOC107987205, MTCH2, NPY4R, NUFIP1, OR2L3, OR51A4, TLE2, TSR2, ZNF717* y *ZNF717*. El análisis de enriquecimiento de rutas identificó la vía de receptores acoplados a proteína G (GPCR) como la más representada. Adicionalmente, se identificaron mutaciones en genes del metabolismo (*POLR2, MUC4* y *MUC6*) apoyando la teoría de que las alteraciones metabólicas pueden tener un papel en el desarrollo de resistencia al tratamiento. El análisis metabolómico de pacientes al diagnóstico, remisión completa y resistencia mostró un perfil de metabolitos con poder discriminante que permitió diferenciar los diagnósticos de las remisiones completas (Figura 1). Del mismo modo, el perfil metabólico de las resistencias se solapó con los diagnósticos sugiriendo que las resistencias presentan un perfil metabólico más próximo al diagnóstico que las remisiones completas.

**Conclusiones:** Los resultados del exoma muestran la alteración de distintas rutas metabólicas a nivel genético en pacientes con LMA. Por su parte, nuestros resultados preliminares del metaboloma parecen sugerir la existencia de perfiles metabólicos distintos entre las distintas etapas de la enfermedad.

Agradecimientos: IISCIH - PI16/00665 - PI16/01530. Beca de investigación de la FEHH, 2017. CIBERONC.

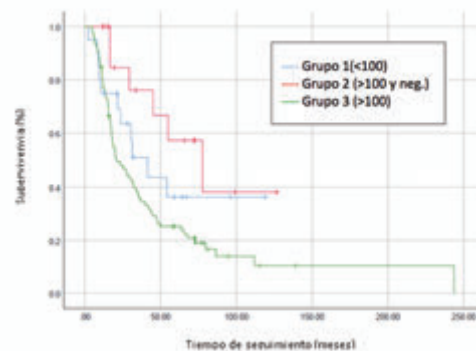
**CO-068**

**LA CUANTIFICACIÓN DE ARNm DE WT1 EN LA MÉDULA ÓSEA PERMITE IDENTIFICAR GRUPOS DE RIESGO EN PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOIDES TRATADAS CON 5-AZACITIDINA**

Santaliestra M., Garrido A., Carricondo M., Bussaglia E., Pratcorona M., Blanco M.L., Gich I., Esquirol A., Garcia I., Brunet S., Martino R., Sierra J., Nomdedeu J.F.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**Introducción:** La determinación de ARN mensajero (ARNm) de WT1 en médula ósea (MO) utilizando el protocolo normalizado de European LeukemiaNet (ELN) y con un umbral de copias de 100, se ha empleado para establecer el pronóstico de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) tratados con quimioterapia y con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). El objetivo de este trabajo es determinar la utilidad de la cuantificación de ARNm de WT1 en MO en una serie de pacientes con neoplasias mieloides tratadas con 5-Azacitidina (5-Aza).



**Figura 1.**

**Métodos:** Se incluyeron 115 pacientes con neoplasias mieloides (LMA (n=69), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) (n=10) y síndrome mielodisplásico (SMD) (n=54)) tratados con 5-Aza y con un mínimo de dos o más determinaciones de WT1 (759 determinaciones). Los pacientes fueron diagnosticados y tratados en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP) entre Junio de 2002 y Mayo de 2018. La cuantificación de WT1 se realizó según el protocolo de ELN utilizando el plásmido de Ipsos. Los resultados se expresaron como número de copias/abl y se registraron parámetros clínicos y evolutivos. Se establecieron tres grupos de pacientes: el grupo 1 que incluyó aquellos pacientes con todas las determinaciones de WT1 <100 copias; el grupo 2 lo formaban los pacientes con valores iniciales (≤2) de >100 copias pero con negativización sostenida en las determinaciones posteriores (<100); y el grupo 3, formado

por aquellos pacientes con 2 o más determinaciones >100 o aquellos casos que durante el seguimiento presentaron reversión de WT1 (pasar de <100 a >100 copias).

Tabla 1.

Grupo				Dx			Riesgo CG			TPH
	N	V/M	Edad	LMA	SMD	LMMC	bajo	intermedio	alto	
Grupo 1	20	14/6	68	8	7	5	11	7	2	7
Grupo 2	17	10/7	66	7	10	0	7	8	2	9
Grupo 3	78	52/26	66	50	23	5	19	34	25	20
Total	115	76/39	67	65	40	10	37	49	29	36

**Resultados:** Los grupos se distribuyeron como se muestra en la Tabla 1. La mediana de tiempo de seguimiento en los pacientes vivos fue de 64 meses (rango 11-138 meses) y en los pacientes fallecidos fue de 17 meses (1-242 meses). La supervivencia de los diferentes grupos se muestra en la figura 1 (Log-Rank, p=0.018).

**Conclusiones:** La cuantificación de ARNm de WT1 en MO puede ser útil para predecir la evolución clínica de los pacientes con neoplasias mieloides tratadas con 5-AZA.

**CO-069**

**ELIMINACIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL ONCOGÉN BCR/ABL1 EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA MEDIANTE EL SISTEMA DE EDICIÓN GENÓMICA CRISPR/CAS9**

Alonso-Pérez V.<sup>1</sup>, Vuelta E.<sup>2</sup>, Quijada-Álamo M.<sup>3</sup>, Hernández-Sánchez M.<sup>1</sup>, Méndez-Sánchez L.<sup>3</sup>, Abáigar M.<sup>3</sup>, Montaña Brioso A.<sup>1</sup>, Marín Quílez A.<sup>1</sup>, Benito R.<sup>1</sup>, Ordóñez J.L.<sup>1</sup>, Olivier C.<sup>1</sup>, Sánchez-Guijo E.<sup>4</sup>, Hernández-Rivas J.M.<sup>5</sup>, Sánchez-Martín M.<sup>1</sup>, García-Tuñón I.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, IBSAL, IBMCC-Centro de Investigación del Cáncer (USAL-CSIC), Salamanca, <sup>2</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), <sup>3</sup>Servicio de Transgénesis, Universidad de Salamanca, <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital General de Segovia, Segovia, <sup>5</sup>IBSAL, Servicio de Hematología, Hospital Univ. de Salamanca, Salamanca

**Introducción:** La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa originada por la translocación t(9;22)(q34;q11) en células stem hematopoyéticas que ocasiona la onco-proteína de fusión BCR/ABL1. Se dispone de varios inhibidores tirosina-quinasa, que han demostrado su eficacia en el control de la enfermedad. Sin embargo, no todas las LMC responden. El oncogén BCR/ABL1 constituye un candidato ideal para el uso terapéutico del sistema de edición genómica CRISPR/Cas9. En este estudio, abordamos (proponemos) la eliminación de la expresión del gen de fusión BCR/ABL1 a nivel genómico en un modelo *in vitro* de BCR/ABL1 humano, analizando así el potencial terapéutico del sistema CRISPR/Cas9 en LMC.

**Métodos:** La línea celular K562 es portadora de la fusión BCR/ABL1 B3A2 y es resistente a la muerte celular por apoptosis. Utilizando el sistema CRISPR/Cas9, se modificó la secuencia codificante del gen BCR/ABL1 en células K562 induciendo mutaciones que alteraban la pauta de lectura y, por tanto, la expresión del gen. Para ello se diseñaron 3 secuencias guía de RNA (sgRNA) frente al dominio tirosina quinasa (TK) de ABL1 y se introdujeron en un plásmido que contenía la secuencia codificante para la nucleasa Cas9. Las células K562 se electroporaron con el plásmido resultante y posteriormente, la secuencia del oncogén diana se analizó por PCR y secuenciación Sanger. La expresión del oncogén BCR/ABL1 en el pool de células editadas se determinó mediante qPCR, a nivel de RNA, y mediante western blot e inmunofluorescencia a nivel de proteína. Además, se analizó por citometría de flujo la viabilidad de las células editadas, utilizándose el contenido de DNA y la tinción con Anexina V como marcadores para cuantificar la muerte celular por apoptosis.

**Resultados:** El sistema CRISPR/Cas9 editó eficientemente la secuencia codificante del gen de fusión BCR/ABL1 en las células K562, induciendo mutaciones que modificaban la pauta de lectura. Se encontró una delección recurrente de 100 pares de bases (pb) en la secuencia correspondiente al dominio TK de ABL1, responsable de los efectos oncogénicos de BCR/ABL1. Esta delección produjo un codón de parada prematuro impidiendo la correcta traducción de la proteína. Como resultado de esta delección, se detectó un descenso del 80% en la expresión de mRNA de

ABL1 en las células editadas respecto a las control, indicando la edición de ambos alelos, el alelo ABL1 silvestre y el alelo ABL1 translocado. El análisis mediante inmunofluorescencia de ABL1 reveló la ausencia de expresión en la mayoría de células editadas. Del mismo modo, se observó un descenso de la expresión tanto de BCR/ABL1 como de ABL1 en los extractos proteicos de las células editadas respecto a los controles sin editar. Finalmente, el análisis funcional mostró un incremento de la apoptosis de éstas células, demostrando así la falta de expresión de BCR/ABL1.

**Conclusiones:** El sistema CRISPR/Cas9 es eficaz para truncar, a nivel genómico, la secuencia del oncogén de fusión BCR/ABL1 resultante de la translocación t(9;22) en una línea celular derivada de un paciente de LMC, evitando sus efectos oncogénicos. El uso de la tecnología CRISPR/Cas9 en células madre hematopoyéticas podría ser una alternativa terapéutica en los pacientes de LMC que han desarrollado resistencias a los inhibidores tirosina quinasa.

**Financiación:** Novartis, ISCIII (PI17/01895), Junta de Castilla y León (SA085U16)

**CO-070**

**IDENTIFICACIÓN DE UN GRUPO DE PACIENTES ADOLESCENTES Y ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CON CARACTERÍSTICAS BCR-ABL1-LIKE MEDIANTE UN PANEL DIRIGIDO DE RNASEQ**

Sánchez Pérez R.<sup>1</sup>, Morgades de la Fe M.<sup>2</sup>, Ayala Díaz R.M.<sup>1</sup>, Onecha de la Fuente E.<sup>1</sup>, Ruíz-Heredía Y.<sup>1</sup>, Sánchez-Pina J.M.<sup>1</sup>, Juárez-Ruñán A.<sup>1</sup>, Vives Polo S.<sup>3</sup>, Mercadal Vilchez S.<sup>4</sup>, Guardia Sánchez R.<sup>5</sup>, Cervera Calvo M.<sup>6</sup>, García O.<sup>3</sup>, Ribera Salas J.<sup>3</sup>, Ribera Santasusana J.M.<sup>3</sup>, Martínez López J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (imas12) – Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid., <sup>2</sup>Servicio de Hematología, ICO- Hospital Germans Trias i Pujol. Instituto de Investigación contra la Leucemia José Carreras, Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona (Barcelona), <sup>3</sup>Servicio de Hematología, ICO- Hospital Germans Trias i Pujol. Instituto de Investigación contra la Leucemia José Carreras, Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona (Barcelona)., <sup>4</sup>Servicio de Hematología, ICO-Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet del Llobregat (Barcelona)., <sup>5</sup>Servicio de Hematología, ICO- Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona, <sup>6</sup>Servicio de Hematología, ICO- Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona

**Introducción:** Los pacientes con leukemia linfoblástica aguda (LLA) con fenotipo BCR-ABL1-like (Ph-like) muestran una expresión génica muy parecida a los pacientes con LLA y con el reordenamiento del cromosoma *Philadelphia* (Ph). El objetivo del estudio es la caracterización clínica y genética de una serie de pacientes adolescentes y adultos incluidos en los ensayos de alto riesgo del grupo PETHEMA.

**Métodos:** Hemos iniciado un estudio de cuarenta y nueve adolescentes y adultos con LLA-B Ph negativo (mediana 38 años, 12-74). Se ha puesto a punto un panel de RNASeq personalizado compuesto por 42 genes relacionados con la firma Ph-like (AmpliSeq, Thermo Fisher). Las lecturas totales se han normalizado mediante el software Torrent Suite (v5.8) y con las lecturas normalizadas se ha construido un *heatmap* jerárquico agrupado con el programa Morpheus (Broad Institute). Además, se ha secuenciado el ADN de 31 pacientes mediante un panel de NGS (AmpliSeq, Thermo Fisher) que contiene genes frecuentemente mutados en la firma Ph-like. Todas las muestras se han secuenciado en un equipo S5 (Thermo Fisher). La sobreexpresión de *CRLF2* se ha estudiado mediante PCR cuantitativa respecto a la expresión del gen control *GAPDH*. Las tablas de contingencia se han empleado para analizar asociaciones entre variables categóricas ( $\chi^2$ ). La incidencia acumulada de recaída se calcula mediante el método de incidencias acumuladas (teniendo en cuenta riesgos competitivos) y las comparaciones se realizan con el test de Gray. Los test de la mediana se han empleado para comparar medianas de variables continuas entre grupos. Las variables duración de la remisión completa, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon entre pacientes mediante el test de *log-rank*.

**Resultados:** Hemos clasificado a 13 de los 49 pacientes estudiados como Ph-like en base a la agrupación del *heatmap*. Se han comparado diversas variables entre los dos grupos y no ha habido diferencias significativas entre ellos en edad, género, subtipo de LLA-B y citogenética (Ph-like n=13, 26% y no Ph-like n=36, 74%). La mayoría de los pacientes con sobreexpresión del gen *CRLF2* se clasifican dentro del subgrupo Ph-

like (11/13, 85% vs 7/36, 19% en el subgrupo no Ph-like). No se observaron diferencias significativas en supervivencia global entre los dos subgrupos comparados (95% CI): 44% Ph-like (16-72%) vs 52% No Ph-like (35-69%), p=0.197; pero los pacientes sí mostraron una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad menor en el caso del grupo Ph-like, respecto al no Ph-like (95% CI): 20% (0-45%) vs 54% (35-73%), p=0.047, (Figuras 1A y 1B). Se muestra resumen de las principales características y resultados de los pacientes en la Tabla 1. Actualmente estamos en proceso de validación del método con una nueva cohorte de pacientes y los nuevos resultados se presentarán en el análisis final.

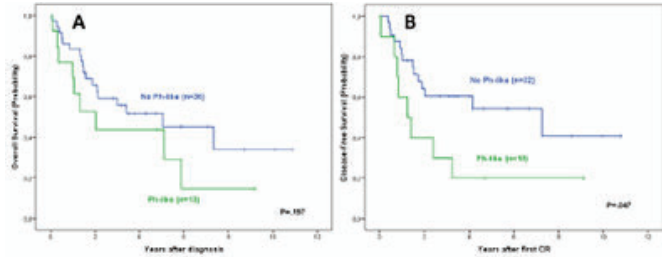


Figura 1. A) Supervivencia global y B) Supervivencia libre de enfermedad en los subgrupos Ph-like vs No Ph-like.

Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de las principales características y resultados de los pacientes incluidos en el estudio.

VARIABLE	Serie Completa (n=49)	LLA-B No Ph-Like (n=35)	LLA-B Ph-Like (n=13)	P-valor
Edad en años, mediana (rango)	38 (11-74)	35,50 (11-73)	38 (17-74)	0,812
Género, Hombre/Mujer	22/27	15/21	7/6	0,449
Blastos en SP (N), rango	57 (0-95)	46,50 (0-95)	74 (33-95)	0,018
Remisión Completa, Si/No	42/7	32/4	10/3	0,266
TAPH en pacientes con RC, Si/No	7/35	5/27	2/8	0,539
Probabilidad de duración de RC a los 5 años (%), [95% IC]	51 (33-69)	58 (38-78)	27 (0-58)	0,086
Prob. SG a los 5 años (%), [95% IC]	50 (35-65)	52 (35-69)	44 (16-72)	0,197
Prob. SLE a los 5 años (%), [95% IC]	46 (30-62)	54 (35-73)	20 (0-45)	0,047
IAR a los 5 años (%), [95% IC]	45 (28-63)	39 (20-58)	60 (21-85)	0,215

IAR, incidencia acumulada de recaída; IC, intervalo de confianza; RC, remisión completa; SG, supervivencia global; SLE, supervivencia libre de enfermedad; SP, sangre periférica; TAPH, blastante alógico de precursores hematopoyéticos

**Conclusiones:** Hemos identificado a un subgrupo de pacientes LLA-B Ph negativo como Ph-like en una cohorte de 49 pacientes adultos y adolescentes tratados homogéneamente y con protocolos de riesgo adaptado, con un panel dirigido de RNASeq. Este subgrupo identificado muestra una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad significativamente menor que el resto de pacientes LLA Ph-negativo.

**CO-071**

**DETECCIÓN DE MUTACIONES EN BCR-ABL1 CON UNA SENSIBILIDAD DEL 1% EN PACIENTES CON LEUCEMIAS PH+**

Sánchez Pérez R.<sup>1</sup>, Ayala Díaz R.M.<sup>1</sup>, Cuevas Ruiz B.<sup>2</sup>, Vanegas Uribe R.<sup>3</sup>, García Ormeña N.<sup>4</sup>, Hernández Rivas J.Á.<sup>5</sup>, Bravo Barahona P.<sup>6</sup>, Serí Merino C.<sup>7</sup>, Anguita Mandly E.<sup>8</sup>, Barragán González E.<sup>9</sup>, Ferrer Marín F.<sup>10</sup>, Monteagudo Saiz M.D.<sup>11</sup>, Sánchez-Calero Guilarte J.<sup>11</sup>, Sevilla Navarro J.<sup>12</sup>, Ruíz Sainz E.<sup>13</sup>, Villalón Blanco L.<sup>14</sup>, Herráez Albendea M.d.M.<sup>15</sup>, Rianza Grau R.<sup>16</sup>, Magro Mazo E.<sup>17</sup>, García-Gutiérrez V.<sup>18</sup>, Martínez López J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Burgos, <sup>3</sup>Hospital General Universitario de Ciudad Real, <sup>4</sup>Hospital Virgen de la Salud, <sup>5</sup>Hospital Universitario Infanta Leonor, <sup>6</sup>Hospital Universitario de Fuenlabrada, <sup>7</sup>Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, <sup>8</sup>Hospital Clínico San Carlos, <sup>9</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, <sup>10</sup>Hospital Universitario Morales-Meseguer, <sup>11</sup>Hospital Universitario de Móstoles, <sup>12</sup>Hospital Universitario Niño Jesús, <sup>13</sup>Hospital del Tajo, <sup>14</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón, <sup>15</sup>Hospital Santa Bárbara, <sup>16</sup>Hospital Universitario Severo Ochoa, <sup>17</sup>Hospital Universitario Príncipe de Asturias, <sup>18</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal

**Introducción:** Desde el uso de imatinib a principios de siglo, se han ido encontrando resistencias al fármaco debidas a la sobreexpresión de la proteína BCR-ABL1 o mutaciones puntuales en el sitio de unión del in-

hibidor de tirosín-quinasa (ITQ), que impiden una correcta unión. Estas mutaciones suelen coincidir con un cambio de fase en la progresión de la enfermedad, como el paso de fase crónica a fase blástica para el caso de la leucemia mieloide crónica (LMC). En los últimos años han aparecido ITQ de segunda y tercera generación con el objetivo de disminuir la resistencia y aumentar la tolerancia al fármaco sin perder actividad. Hemos diseñado un método para la búsqueda de variantes patogénicas o de significado incierto con frecuencia alélica baja en esta zona de la proteína mediante secuenciación masiva profunda a partir de ARN del paciente.

**Métodos:** Desde que pusimos a punto el método hemos analizado un total de 101 muestras que corresponden a 71 pacientes. Además, no se han observado mutaciones en BCR-ABL1 en el ARN de 10 donantes sanos por encima del 1%. El protocolo comienza con una PCR anidada, que consta de una primera ronda donde se excluye el alelo no reordenado y una segunda ronda para amplificar el dominio quinasa de BCR-ABL1 completo. El amplicón obtenido de ~800 pb es fragmentado en fragmentos de ~200 pb que son secuenciados con la tecnología Ion Torrent® de Thermo Fisher. Se ha validado la mutación p.T315I con un ensayo Taqman SNP de genotipado en el QuantStudio 3D PCR digital. La presencia de al menos 2 señales mutantes fue considerada como positivo (FAM-positivo, VIC-negativo).

**Resultados:** El 48% de los pacientes estudiados tienen variantes en BCR-ABL1. De las 101 muestras secuenciadas en los últimos 16 meses, el 53% tenían variantes. El número total de variantes encontradas es de 84, la mayoría (55%) corresponde a variantes con una frecuencia alélica mutada (VAF) entre el 1 y el 10%. El resto corresponde a mutaciones con VAF>10%. Se han encontrado 19 muestras con 2 o más variantes, lo que suponen un 19% del total y el porcentaje de muestras con variantes y con BCR-ABL1<1% por PCR cuantitativa es del 11%. Se han recopilado datos clínicos de 58 pacientes secuenciados: 10 pacientes con LLA-Ph+ (17%) y 48 pacientes con LMC (83%). Independientemente de la enfermedad, 49 de 58 pacientes tenían el transcrito p210, el resto p190. La mediana de supervivencia es de 49,8 meses (3,3-279,4). En cuanto al número de líneas recibidas, la mayoría fueron 2 (34%), seguido de 1 (31%), 3 (24%) y 4 ó 5 (11%). De todos los pacientes analizados, 38 de 58 pacientes han alcanzado al menos respuesta molecular mayor (RMM) (66%), el resto no han alcanzado RMM en ningún momento de su tratamiento. Los resultados de la frecuencia alélica mutada observada por NGS y el ensayo p.T315I en PCR digital dio buena correlación hasta 1% (R=0,996). La correlación entre los resultados del análisis de mutaciones y los datos clínicos se mostrará en el análisis final.

Tabla 1. Correlación entre los resultados de NGS y PCR digital.

VAF-NGS(%)	Positivos FAM-dPCR (%)
0,99	1,90
9,56	14,3
49,8	43,5
99,6	75,8

**Conclusiones:** Se ha diseñado e introducido en la rutina diagnóstica un método para la determinación de mutaciones en BCR-ABL1 con una sensibilidad del 1%. Se ha validado la mutación p.T315I con resultados obtenidos en un equipo de PCR digital.

**CO-072**

**AMPLIFICACIÓN INTRACROMOSÓMICA DEL CROMOSOMA 21 (IAMP21): ESTUDIO EN UNA SERIE DE 894 LLA-B PEDIÁTRICAS Y 74 LLA-B DEL ADULTO**

Hidalgo Gómez G.<sup>1</sup>, Camos M.<sup>2</sup>, Pérez Iribarne M.d.M., Puiggros A.<sup>3</sup>, Espinet B.<sup>3</sup>, Costa D.<sup>4</sup>, Talavera E.<sup>5</sup>, Such E.<sup>6</sup>, Mrowiec A.<sup>7</sup>, Minguela A.<sup>7</sup>, Esteve J.<sup>8</sup>, Abella E.<sup>9</sup>, García Guiñón A.<sup>10</sup>, Lorite M.<sup>11</sup>, Lassaletta Á.<sup>12</sup>, Alonso Saladríguez A.<sup>13</sup>, Rives S.<sup>13</sup>, Barba P.<sup>14</sup>, Dapena J.L.<sup>15</sup>, Ortega M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Diagnóstico Integrado, Servicio de Hematología, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, <sup>2</sup>Laboratorio de Hematología, Servicio de Diagnóstico de Laboratorio, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. Institut de Recerca Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid., <sup>3</sup>Laboratorio de Citogenética Molecular. Servicio de patología. Hospital del Mar, Barcelona, <sup>4</sup>Sección Hematopatología. Hospital Clínico, Barcelona, <sup>5</sup>Laboratori

de citogenética. Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, <sup>6</sup>Laboratorio de Citogenética y biología molecular, Servicio de Hematología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, <sup>7</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Murcia, <sup>8</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínic, Barcelona, <sup>9</sup>Servicio de Hematología, Hospital del Mar, Barcelona, <sup>10</sup>Servicio de Hematología, Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, <sup>11</sup>Servicio de Oncología y Hematología pediátrica, Hospital Son Espases, Mallorca, <sup>12</sup>Servicio de Hemato-Oncología pediátrica y Trasplante hematopoyético, Hospital Niño Jesús, Madrid, <sup>13</sup>Servicio de Hematología y Oncología pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, <sup>14</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, <sup>15</sup>Servicio de Oncología y Hematología pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

**Introducción:** La iAMP21 se define como tres o más copias de RUNX1 en un único cromosoma 21 anormal o un total de cinco o más señales de RUNX1 por célula. Se da en el 2-5% en niños, y no se observa en adultos mayores de 30 años. Los pacientes presentan un fenotipo pre-B o B-común, una media de edad entre 9-11 años y generalmente un recuento de leucocitos bajo (<50x10<sup>9</sup>/L). Se han descrito delecciones de ETV6, RB1 y reordenamientos de P2RY8-CRLF2 como eventos secundarios. Los pacientes tratados con protocolos de riesgo estándar/intermedio presentan altas tasas de recaída. El objetivo de este trabajo ha sido determinar la incidencia de iAMP21 y describir las características clínicas y biológicas de los pacientes en una serie multicéntrica de LLA-B pediátrica y del adulto.

**Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con iAMP21.**

Caso	Edad, Sexo	Fenotipo	Hb (g/L)	Le (x10 <sup>9</sup> /L)	Plt (x10 <sup>9</sup> /L)	Blastos (%)	I.E.
1	5, M	B-común	9,0	5,0	308	70	No
2	9, M	B-común	9,3	2,5	71	56	No
3	10, M	B-común	8,1	4,0	31	95	No
4	18, F	B-común	7,3	1,4	21	48	No
5	7, F	Pre-B	8,0	24,0	60	66	Sí
6	8, M	B-común	13,5	3,7	217	88	No
7	7, M	B-común	9,6	3,6	62	90	No
8	2, M	B-común	10,7	3,6	90	98	Sí
9	2, F	B-común	4,6	15,5	39	100	No
10	4, M	B-común	7,5	2,7	154	80	Sí
11	4, M	B-común	6,5	46,7	31	100	No
12	5, M	B-común	9,1	1,7	57	81	No
13	7, F	B-común	10,7	6,0	163	95	No
14	6, M	B-común	7,3	29,1	157	97	Sí
15	6, F	B-común	14,1	15,9	108	94	No
16	7, M	B-común	9,6	17,8	86	90	No
17	8, F	B-común	10,9	40,5	35	95	No
18	3, M	B-común	6,9	3,1	50	90	No
19	12, M	B-común	12,5	44,7	215	99	No
20	13, F	B-común	10,7	1,4	227	95	No
21	14, M	B-común	12,0	6,0	51	95	No

M, masculino; F, femenino; Hb, hemoglobina; Le, leucocitos; Plt, plaquetas; I.E., infiltración extramedular.

**Material y Métodos:** Se han incluido 968 pacientes con LLA-B, 74 adultos diagnosticados entre enero-2008 y marzo-2018 y 894 niños diagnosticados entre enero-2005 y marzo-2018 de 34 centros españoles. Los estudios de citogenética convencional y FISH se han realizado en cada centro según los protocolos estandarizados y se han sometido a una revisión centralizada. El estudio de la iAMP21 se ha realizado en 847 pacientes mediante FISH con la sonda LSI ETV6/RUNX1 dual color dual fusion.

**Resultados:** Se han detectado 21/847 casos con iAMP21, con una incidencia del 2,5% (2,6% en niños y 1,4% en adultos). El 66% de los casos eran varones, con una media de edad de 7 años (rango 2-18 años), un recuento medio de leucocitos de 13x10<sup>9</sup>/L (rango 1,4-46,7x10<sup>9</sup>/L) e infiltración extramedular en cuatro pacientes. El 95% mostraron un fenotipo B-común (Tabla 1). Dos pacientes presentaron un cariotipo normal, siete un cariotipo complejo, dos una alta hiperdiploidía, dos tenían además el reordenamiento de P2RY8-CRLF2 y otro paciente reordenamiento de KMT2A (Tabla 2). Los pacientes se incluyeron en los protocolos de tratamiento PETHEMA y SEHOP, y se clasificaron en grupos de riesgo: estándar (n=1), intermedio (n=12) y alto riesgo (n=6). Recayeron 4 pacientes (20%), dos de ellos tratados con protocolo de riesgo intermedio

y dos con alto; dos de estos pacientes recibieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Todos los casos están vivos con una mediana de seguimiento de 3 años (Tabla 3).

**Tabla 2. Características citogenéticas de los pacientes con iAMP21.**

Caso	Cariotipo	FISH
1	45,XY,-12,der(13)t(13;15)(q10;q10),iamp(21)[5]/46,XY[15]	nuc ish(ETV6x1,RUNX1x5)[130/200]
2	47,XY,-13,+21,+21,der(21),der(21)[11]/46,XY[9]	nuc ish(ETV6x2,RUNX1x4-5)[140/200], (5'CRLF2x1,3'CRLF2x2)(5'CRLF2 sep 3'CRLF2x1) [140/200]
3	46,X,der(Y),iamp(21)[12]/46,der(3)(p11)26/46,XY[6]	nuc ish(ETV6x2,RUNX1x5)
4	46,XX,iamp(21)[3]/46,XX[7]	nuc ish(ETV6x2,RUNX1x5-6)
5	46,XX,iamp(21)[4]/46,XX[17]	nuc ish(ETV6x2,RUNX1x5)
6	50,XY,+X,+21,+21,(21)(q10)x3,+mar[20]	nuc ish(ETV6x2,RUNX1x7)[104/200], (5'CRLF2x1,3'CRLF2x2)(5'CRLF2 sep 3'CRLF2x1)
7	46,XY,del(7)(p13),add(12)(q24),add(21)(q21)[5]/46,XY[4]	nuc ish(ETV6x2,RUNX1 amp)[180/200]
8	No crecimiento	nuc ish(ETV6x2,RUNX1x5)[152/200]
9	No crecimiento*	nuc ish(ETV6x2,RUNX1x5)[30/200]
10	58,XY,nc(3)/46,XY[4]	nuc ish(ETV6x2,RUNX1x5)[85/100]
11	46,XY,der(21)(q22)[14]/46,XY[6]	nuc ish(ETV6x2,RUNX1x5)[150/200]
12	Sin datos	nuc ish(ETV6x2,RUNX1 amp)
13	46,XX[20]	nuc ish(ETV6x2,RUNX1 amp)
14	46,XY,der(21)dup(21)(q7)[14]/46,XY [23]	nuc ish(RUNX1x3-8)[198/200]
15	47,XX,+X,-21,+mar[15]/46,XX[10]	nuc ish(ETV6x2,RUNX1 amp)
16	47,XY,+mar[7]/46,XY,-21,+mar[6]/ 46,XY[3]	nuc ish (ETV6x2, RUNX1 amp)[198/200]
17	46,XX,-21,+mar	nuc ish(ETV6x2,RUNX1x6-10)[198/200]
18	46,XY,-21,-der(21)[5]/46,XY[15]	nuc ish(ETV6x2,RUNX1 amp)[140/200]
19	47,XY,(2;9)(p23-25;p13),der(11)t(7;11)(?;q23),+713, der(19)t(11;19)(q23;p13),dup(21)(q21q22)[5]/46,XY,t(2;9)(p23-25;p13),der(11)t(7;11)(?;q23),der(19)t(11;19)(q23;p13),dup(21)(q21q22)[8]/46,XY [7]	nuc ish (ETV6x2, RUNX1 amp)[194/200]
20	45,XX,-716,7der(17),der(21)dup(21)(q7)[5]/46,XX[15]	nuc ish (ETV6x2,RUNX1 amp)[192/200]
21	46,XY[10]	nuc ish(ETV6x1,RUNX1x3-5)

\*iDNA de 1.24, hiperdiploide

**Tabla 3. Características clínicas de la evolución de la enfermedad.**

Caso	Grupo de Riesgo	Recaída	TPH	Estatus	Seguimiento
1	Intermedio	No	No	Vivo	2 a
2	Intermedio	No	No	Vivo	4 m
3	Alto	No	No	Vivo	4 a
4	Alto	Sí	Sí	Vivo	3 a
5	Intermedio	No	No	Vivo	6 a
6	Intermedio	No	No	Vivo	1 a
7	Alto	No	Sí	Vivo	1 a
8	Intermedio	No	No	Vivo	2 a
9	Intermedio	No	No	Vivo	2 a
10	Estándar	No	No	Vivo	2 a
11	Intermedio	No	No	Vivo	2 a
12	-	No	No	Vivo	1 m
13	Intermedio	No	No	Vivo	2 a
14	Intermedio	Sí	No	Vivo	4 a
15	Alto	No	No	Vivo	1 a
16	-	No	No	Vivo	12 a
17	Intermedio	No	No	Vivo	11 a
18	Intermedio	Sí	Sí	Vivo	7 a
19	Alto	Sí	No	Vivo	6 a
20	Alto	No	Sí	Vivo	5 a
21	Intermedio	No	No	Vivo	1 a

a, años; m, meses.

**Conclusiones:** La incidencia de la iAMP21 detectada (2,5%) coincide con lo descrito en la literatura. La media de edad ha sido inferior a la descrita, 7 años, y no se ha encontrado ningún paciente con edad >18 años. Es remarkable que el 95% de los pacientes han presentado un fenotipo B-común. Al igual que en las otras series publicadas el recuento de leucocitos ha sido bajo. Dos de nuestros pacientes presentaron también el reordenamiento P2RY8-CRLF2 y uno de KMT2A. Cuatro pacientes recayeron (20%), la mitad tratados según riesgo intermedio; en la literatura las tasas de recaída son inferiores al 20% si se tratan con protocolos de alto riesgo. En conclusión, las características básicas de nuestra serie de casos de iAMP21 coinciden con lo reportado en la literatura.

**CO-073**

**CINETICA DE RECUPERACION DE LINFOPOYESIS B TRAS QUIMIOTERAPIA INTENSIVA EN PACIENTES AFECTOS DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA B**

Vico Herrera I., Martínez Losada C., Serrano Lopez J., Vazquez Diaz S.,

Paumard Rodriguez E., Serrano Lopez J., Arqueros V., Molina J.R., Sanchez Garcia J.

Hospital Universitario Reina Sofia

**Introducción:** La linfopoyesis B es un proceso estrechamente regulado, por el cual un precursor linfoide B medular CD19+ se diferencia a pre-B1 (CD10+CD34+), pre-B2 (CD34-CD10+) y pre-B3 (CD34-CD10-) para pasar a circulación periférica como linfocitos B transicional que madurara en los órganos linfoides secundarios. La leucemia Aguda Linfoblástica B (LAL-B) ocurre por mecanismos oncogénicos que provocan bloqueo madurativo y proliferación incontrolada de dichos precursores. Durante el tratamiento intensivo con los actuales regimenes de poli-quimioterapia intensiva (QT) se produce una profunda depresión linfoide B, que debe ir seguida de una reconstitución fisiológica de la linfopoyesis B normal sin resurgimiento del clon tumoral. En este trabajo, el objetivo es describir la cinética de recuperación linfoide B normal tras tratamiento en pacientes con LAL-B no sometidos a TPH, su correlación con las características clínico-biológicas y enfermedad mínima residual (EMR) y posible impacto en supervivencia global (SG).

Tabla 1.

Variable	N (%)
<b>EDAD</b>	
≤ 14	56 (60%)
≥ 14	37 (40%)
<b>SEXO</b>	
Hombre	49 (52,7%)
Mujer	44 (47,3%)
<b>TIPO FAB</b>	
L1	19 (20,4%)
L2	64 (68,8%)
L3	10 (10,8%)
<b>TIPO EGIL</b>	
Pro-B	17 (18,3%)
B común	37 (39,8%)
Pre B	29 (31,2%)
B madura	10 (10,8%)
<b>CITOGENETICA</b>	
Normal	52 (55,9%)
BCR-ABL	6 (6,5%)
MLL	4 (4,3%)
Complejo	8 (8,6%)
Hiperdiploide	9 (9,7%)
TelAML	10 (10,8%)
Otros	4 (4,3%)
<b>TIPO DE TRATAMIENTO</b>	
Riesgo estándar	29 (31,2%)
Alto riesgo	53 (57%)
Esquema con Rituximab	6 (6,5%)
Esquema con ITK	5 (5,4%)

**Material y Métodos:** Se incluyeron un total de 93 pacientes con LAL-B diagnosticados en 2004-2017 2004 y 2017. Las características de los pacientes del estudio se detallan en la Tabla 1. Se han analizado un total 465 list-modes citométricos de las muestras de médula ósea obtenidas en práctica clínica habitual (día +15, +33 y mes +6, +12 y +24). Los paneles empleados a 4 colores permiten identificar linfopoyesis normal (B1,B2, B3) y patológica (EMR). La adquisición se realizó en clitómetro FACScalibur o FACScanto II y para el análisis se emplearon Software FACSDiva (BD) e Infinicyt (Cytognos).

**Resultados:** Con una mediana de seguimiento de 87 meses (2-226 meses), la SG de la serie es del 80.9% +/-0.42 con una mediana de 151.2 meses +/-7.3. Los parámetros clínicos con impacto en la SG son edad > o < de 14 años (58.8%±0.86 vs 94.1%±0,3 P <0.005) y el estado de EMR al final de la inducción (EMR- vs EMR+: 84.8%±4.7 vs 64.2%±9.7, P= 0.05). En el análisis multivariante, los pacientes >14 años tienen más riesgo de fallecer (HR 21.3 (IC 95% 2.79-162.7) P <0.003). En los días +14 y +33 del tratamiento de inducción se produce una importante disminución de células B precursoras, pre-B1 y y pre-B2 manteniéndose la población más madura pre-B3 (Figura 1). En las muestras obtenidas en mes +6 se evidencia la reconstitución de linfopoyesis B normal con significativo pico de aumento de pre-B2 que normaliza a partir de mes +12 hasta mes +24 de fin de tratamiento. Al estudiar la correlación de esta cinética con las variables clínicas estudiadas, hasta mes +6, la edad (>o < de 14a) influye significativamente en la cinética de recuperación de

todas las poblaciones y la EMR+ disminuye significativamente los linfocitos normales pre-B1.

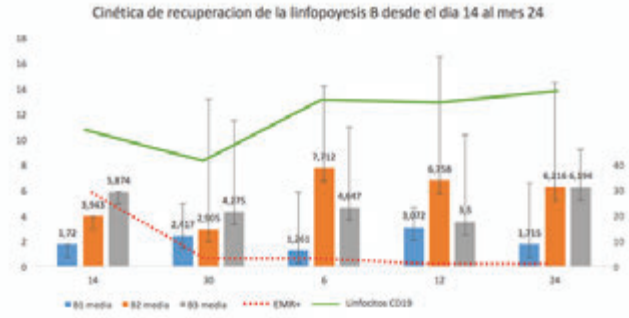


Figura 1.

**Conclusiones:** En pacientes afectados de LAL-B la QT provoca una importante reducción de linfocitos B normales en días +14 y +30. A partir del mes +6 se inicia la recuperación de la linfopoyesis normal siendo esta significativamente influenciada por la edad del paciente y por el estado de EMR.

**CO-074**

**DIAGNÓSTICO INTEGRADO DE PATOLOGÍA HEMATOLINFOIDE EN MUESTRAS DE SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES DE ATENCIÓN PRIMARIA**

Fonseca Mourelle A., Quirós Caso C., Alonso Álvarez S., Moro García M.A., Llorente de Jesús R., Bernardo Gutierrez Á., Colado Varela E.

Hospital Universitario Central de Asturias

**Introducción:** El diagnóstico de enfermedades hematolinfoides se basa en la conjunción de datos clínicos, morfológicos, fenotípicos y genéticos. Los pacientes pueden ser diagnosticados en una fase asintomática o paucisintomática, encontrándose habitualmente en las consultas de atención primaria. Disponer de sistemas de análisis de muestras potencialmente patológicas como la citometría de flujo multidimensional (CFM) puede ayudar a identificar estos pacientes y descartar aquellos con ausencia de enfermedad y que no requerirán consulta en atención especializada.

**Objetivos:** Estudiar el rendimiento de la citometría de flujo multiparamétrica como técnica de screening para el diagnóstico diferencial en pacientes procedentes de Atención Primaria con sospecha de enfermedad hematológica en el análisis citológico.

Tabla 1. Diagnóstico de enfermedad hematológica por CMF en pacientes procedentes de AP.

Número de casos (%)	Población aberrante/clonal expandida	Diagnóstico
61	Linfocitos B	48 LLC (9 bicionales)
		8 Linfoma Marginal
		1 Linfoma de células del manto
		1 Linfoma folicular
		2 LNH B NOS
10	Linfocitos T	1 Linfocitosis B persistente
		2 LGL CD4+
		6 LGL CD8+
		1 LGL Gammadelta
		1 Micosis fungoide/Sézary
3	Células NK	3 LGL tipo NK
6	Monocitos	6 LMMC
2	Precursores mieloides	2 LAM
2	Precursores B	2 LAL-B

**Material y Métodos:** Se seleccionaron peticiones procedentes de Atención Primaria del área IV del Principado de Asturias con resultados anómalos en el hemograma (sangre total-EDTA) desde Enero de 2017 hasta Mayo de 2018. Se revisaron los frotis y en los casos de sospecha de enfermedad hematológica, las muestras se derivaron al área de Citometría de Flujo para su análisis de acuerdo con los siguientes criterios: Linfocitosis (> 5 × 10<sup>9</sup>/L), monocitosis (>1 × 10<sup>9</sup>/L) mantenidas más de 6 meses y/o presencia de células atípicas. En total, se registró un total de 17483 muestras de hemograma, realizándose el frotis en 3115 muestras. De éstas, 175 fueron derivadas al área de citometría de flujo para su análisis. El estudio inmunológico se realizó utilizando un FACScanto II (Becton

Dickinson) siguiendo el protocolo estándar del Grupo Euroflow. Las muestras fueron analizadas con el software Infinicyt 2.0 (Cytognos).

**Resultados:** En 84 de los 175 casos analizados (48%) se encontró enfermedad hematolinfóide que requería derivación del paciente a la consulta de Hematología o al Servicio de Urgencias. Los 91 casos restantes se correspondieron con procesos reactivos o inflamatorios, en los que se descartó leucemización por patología hematolinfóide. Los diagnósticos definitivos se muestran en la Tabla 1.

**Conclusiones:** El estudio de sangre periférica por citometría de flujo en pacientes de Atención Primaria con sospecha de enfermedad hematológica tras análisis hematimétrico y citológico, ha demostrado ser rentable en el diagnóstico diferencial de enfermedad hematológica vs proceso inflamatorio/reactivo. Esta estrategia ha permitido seleccionar aquellos pacientes en los que se observa enfermedad hematológica y que por tanto deben ser remitidos a la Consulta de Hematología, de aquellos que deben seguir control en Atención Primaria, evitando consultas y pruebas innecesarias.

**CO-075**

**UTILIDAD DEL ANÁLISIS DE SECUENCIAS CLONALES TCR-V POR CITOMETRÍA DE FLUJO EN EL CRIBAJE, CARACTERIZACIÓN Y SEGUIMIENTO DE SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS T**

Díaz Rodríguez V.<sup>1</sup>, Arranz O.E.<sup>1</sup>, López Castaño F.<sup>1</sup>, López Marín J.<sup>1</sup>, Pérez Sala M.<sup>1</sup>, Manresa Manresa P.<sup>1</sup>, Benoit P.<sup>2</sup>, Sánchez Majano J.L.<sup>2</sup>, Bernabéu J.<sup>3</sup>, Blanes M.<sup>3</sup>, López Cedeño T.<sup>3</sup>, Javier C.<sup>4</sup>, Sánchez Sánchez S.<sup>5</sup>, Tahoces M.L.<sup>5</sup>, Verdú Belmar J.J.<sup>1</sup>, Suárez M.<sup>6</sup>, Fernández Miñana C.<sup>6</sup>, Alda O.<sup>1</sup>, Vázquez C.<sup>1</sup>, Toledo J.A.<sup>1</sup>, Francés R.<sup>1</sup>, Pascual M.V.<sup>1</sup>, Tarín Rodrigo F.<sup>1</sup>

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

**Introducción:** El estudio de secuencias clonales TCR-Vβ por citometría de flujo (CMF) es una técnica que permite investigar clonalidad en poblaciones linfoides CD3+/TCRαβ y que forma parte esencial del estudio de síndromes linfoproliferativos T (SLT).

**Objetivos:** Revisar los resultados de 272 estudios realizados en nuestro centro desde enero del 2014 hasta mayo de 2018 y discutir sus posibles aportaciones.

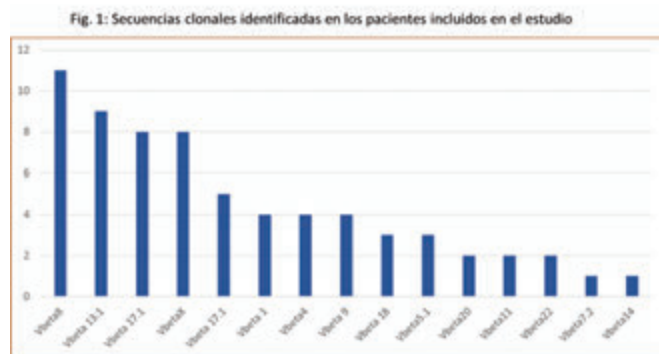
**Tabla 1. Muestras Analizadas Al Diagnostico Y Resultados Obtenidos.**

Muestra	1 restricción (monoclonal)	>1 restricción (oligoclonal)	No restricción (policlonal)	Diagnóstico
<b>SP</b>				
	28			Leucemia linfocitos granulares -CD8+
	12			Leucoemia linfocitos granulares - CD4+
	7			Síndrome de sézary
	3			Leucemia prolinfocítica T
	2			Linfoma T periférico NOS
		42*	114	(*) Autoinmunes/víricas
<b>MO</b>				
	3			Linfoma T angioinmunoblástico
	3			Linfoma T periférico NOS
		4*	21	(*) Autoinmunes/víricas
<b>GLTS</b>				
	4			Linfoma T periférico NOS
	2			Linfoma T Helper folicular
	1			Linfoma T angioinmunoblástico
	1			Linfoma T otológico
		4		Autoinmunes/víricas
			14*	**11 casos de Linfoma Hodgkin
<b>LCR</b>	1*		4	Linfoma T periférico
<b>Otros</b>	0		2	
<b>TOTAL</b>	<b>67 (24,6%)</b>	<b>50 (18,4%)</b>	<b>155 (57,0%)</b>	<b>272</b>

**Métodos:** Muestras: Se analizaron 208 muestras sangre periférica (SP), 31 de médula ósea (MO), 26 de tejidos sólidos (24 adenopatías) y 7 de líquidos biológicos (5 de LCR). Citometría de flujo: Citómetro: Facs-Canto II (BD San Diego CA). Reactivos: Kit comercial TCR-Vβ de 24 secuencias diferentes del repertorio TCR-Vβ. Cribaje: Estudio básico de

poblaciones T, B, NK mediante combinación LST (EuroFlow) y posterior determinación del clonograma TCR-Vβ por CMF en aquellas muestras con desbalances/expansiones no justificadas de célula CD3/TCRαβ. Caracterización: Estudio mediante panel SLT estandarizado por EuroFlow. Seguimiento: Se diseñaron experimentos específicos con combinaciones individualizadas basadas en la secuencia TCRβ originalmente identificada ampliada hasta 9 parámetros en caso necesario.

**Resultados:** Cribaje: El cribaje resultó positivo en un 24.6% de las muestras (tabla 1) con un 100% de concordancia con la PCR de clonalidad. Una proporción significativa de pacientes con patrones oligoclonales correspondieron a causas reactivas identificables. Diagnóstico: Se identificaron 15 patrones de restricción diferentes (fig. 1). Las asociaciones más relevantes fueron TCR-Vβ13.1 en leucemia de linfocitos granulares grandes CD4+, Vβ8 en variantes CD8+ con citopenias, y VβX (secuencia no determinada) en linfoma T periférico NOS. La demostración de ratio CD4/CD8 >6 asociada a T CD4+ memoria central se asoció fuertemente al diagnóstico final de linfoma de Hodgkin. Seguimiento: 7 casos fueron monitorizados en sangre periférica, médula ósea y ganglio linfático, detectándose poblaciones residuales en 4 de ellos tras el análisis mínimo de 1 millón de células (sens 0.01%) (fig. 2). Todos los pacientes con enfermedad persistente han recaído en el primer año.



**Figura 1.**



**Figura 2.**

**Conclusiones:** El estudio de secuencias clonales TCR-Vβ por citometría de flujo es una técnica de cribaje rápido que permite la identificación y caracterización fiable y completa de poblaciones clonales en SLT. Algunos patrones específicos se correlacionan fuertemente con entidades concretas, aportando datos muy relevantes en el diagnóstico diferencial. El diseño de combinaciones individualizadas basadas en la secuencia TCRVβ resulta de aplicación potencial para el estudio de EMR en este tipo de patologías.

**CO-076**

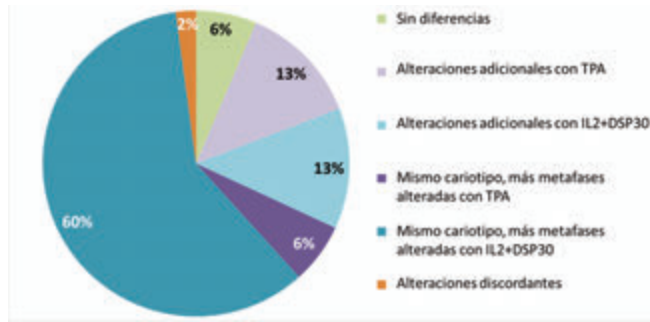
**CULTIVOS CITOGENÉTICOS EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: IMPORTANCIA DE INCORPORAR EL USO DE IL2+DSP30 COMO MITÓGENOS**

Puiggros A.<sup>1</sup>, Salido M.<sup>2</sup>, Melero C.<sup>1</sup>, Rodríguez-Rivera M.<sup>2</sup>, Arenillas L.<sup>1</sup>, Calvo X.<sup>2</sup>, Montesdeoca S.<sup>1</sup>, Abella E.<sup>2</sup>, Gimeno E.<sup>1</sup>, Ramos S.<sup>2</sup>, Gómez-Llonín A.<sup>1</sup>, Blanco G.<sup>2</sup>, Ferrer A.<sup>1</sup>, Espinet B.<sup>2</sup>

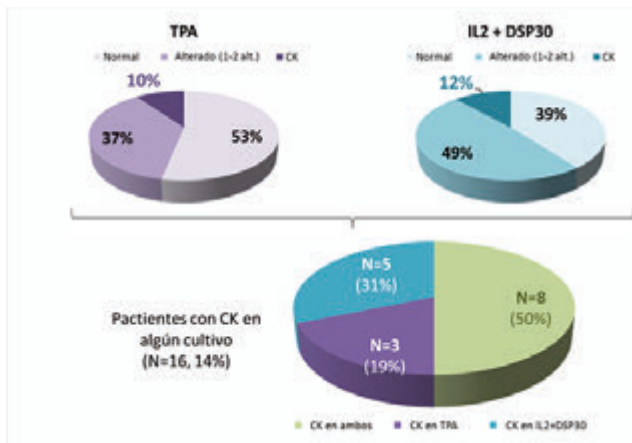
<sup>1</sup>Laboratori de Citogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia, Hospital del Mar, Barcelona, <sup>2</sup>Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Programa de Recerca en Càncer, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona

**Introducción:** En los últimos años, distintos estudios han destacado la importancia del cariotipo en leucemia linfática crónica como método para detectar la complejidad genómica. Cabe destacar que incluso con

las nuevas modalidades terapéuticas (inhibidores de BCR y de BCL2), presentar un cariotipo complejo (CK,  $\geq 3$  alteraciones) constituye un factor pronóstico y predictivo desfavorable (Thompson y cols, 2015; Anderson y cols, 2016). Sin embargo, históricamente, la técnica de citogenética convencional se ha visto limitada por la ausencia de mitógenos efectivos para el linfocito B tumoral. La combinación de IL2 y el oligonucleótido DSP30 fue descrita por Haferlach y colaboradores (2007) como un método óptimo, en contraposición al uso de TPA, que constituía el mitógeno gold standard para linfocitos B. El uso de este método se ha extendido en distintos laboratorios europeos y americanos pero en España su implementación ha sido limitada. Los objetivos del trabajo fueron: (i) evaluar la utilidad de la combinación de mitógenos IL2+DSP30 respecto a TPA en una serie de pacientes con LLC estudiados por citogenética convencional en el Hospital del Mar de Barcelona; (ii) comparar la tasa de detección de CK por ambos métodos para clasificar a los pacientes según la complejidad genómica.



**Figura 1. Comparación de los resultados obtenidos en el cultivo de TPA y de IL2+DSP30 en los casos con cariotipo alterado por ambos métodos (N=47).**



**Figura 2. Distribución de la detección de alteraciones y de CK en el cultivo de TPA y de IL2+DSP30.**

**Métodos:** Se incluyeron 111 pacientes, 84 LLC (67% estadio A) y 27 linfocitosis B monoclonal (LBM) de tipo LLC. En cada paciente se realizaron dos cultivos paralelos de sangre periférica, uno de ellos con TPA y otro con IL2+DSP30. Se comparó el porcentaje de casos con resultado citogenético, el número y tipo de alteraciones, así como el número de metafases alteradas en cada cultivo.

**Resultados:** Se obtuvieron metafases analizables en 110 de los casos (99%), siendo un 95% la tasa global de éxito del cultivo con cada mitógeno. La tasa de detección de cariotipos alterados fue más elevada con IL2+DSP30 que con TPA (60% vs 47%; P=0,06), aunque la mayor detección se obtuvo con la combinación de ambos cultivos (66%, 73/111). Seis (5%) y 20 (18%) cariotipos únicamente fueron alterados con TPA o IL2+DSP30, respectivamente. En aquellos pacientes que presentaron anomalías en ambos cultivos (n=47), la combinación IL2+DSP30 obtuvo un mejor rendimiento (más metafases alteradas y/o más alteraciones citogenéticas) en el 73% de casos (Figura 1). La detección de CK fue similar por ambos métodos (10% en TPA vs 13% en IL2+DSP30), pero sólo el 50% de los 16 CK se identificaron en ambos cultivos (Figura 2).

**Conclusiones:** 1. El uso de IL2+DSP30 como mitógenos en cultivos citogenéticos de LLC mejora la detección global de alteraciones cromosómicas respecto a la obtenida con TPA en la mayoría de pacientes, detectando más cariotipos alterados y en un mayor número de metafases. 2. No obstante, el mejor rendimiento se obtiene con la combinación de ambos cultivos, que permite identificar también los pacientes en los que el TPA es más efectivo. Este hallazgo es especialmente importante en la detección de CK, ya que el uso de un solo tipo de mitógeno podría infraestimar su frecuencia.

Agradecimientos: PI15/00437, 17SGR437.

### CO-077

#### LA PÉRDIDA DE FUNCIÓN DE ATM EN CÉLULAS HUMANAS CD34+ ALTERA LA HEMATOPOYESIS NORMAL EN UN MODELO DE XENOTRASPLANTE MURINO

Alonso-Pérez V.<sup>1</sup>, Ordóñez J.L.<sup>1</sup>, Hernández-Sánchez J.<sup>1</sup>, Quijada-Álamo M.<sup>1</sup>, Vuelta E.<sup>2</sup>, Hernández-Sánchez M.<sup>3</sup>, Méndez-Sánchez L.<sup>3</sup>, Abáigar M.<sup>3</sup>, Montaña-Brioso A.<sup>1</sup>, Marín-Quílez A.<sup>1</sup>, Martín-Martín A.<sup>1</sup>, Benito R.<sup>1</sup>, González T.<sup>4</sup>, Isidro I.<sup>4</sup>, López-Parra M.<sup>4</sup>, López-Villar O.<sup>4</sup>, Hernández-Rivas J.M.<sup>1</sup>, Sánchez-Martín M.<sup>4</sup>, García-Tuñón I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, IBSAL, IBMCC-Centro de Investigación del Cáncer (USAL-CSIC), Salamanca, <sup>2</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), <sup>3</sup>Servicio de Transgénesis, Universidad de Salamanca, <sup>4</sup>IBSAL, Servicio de Hematología, Hospital Univ. de Salamanca, Salamanca

**Introducción:** Las alteraciones de *ATM*, localizado en 11q, están presentes en el 25% de los pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) y se asocian con resistencia a la quimioterapia y mal pronóstico. Estas mutaciones también están presentes en las células stem hematopoyéticas (CSH) CD34+ de los enfermos con LLC. Sin embargo, no existen modelos celulares ni animales que analicen estas alteraciones. El objetivo de este estudio fue generar un modelo murino de pérdida de función de *ATM*, mediante CRISPR/Cas9, en CSH CD34+ humanas, con el fin de profundizar en el conocimiento de la función de *ATM* en la hematopoyesis.

**Métodos:** En primer lugar se comprobó la eficacia del sistema CRISPR/Cas9 en la línea celular humana K562. Estas células se electroporaron con un plásmido que contenía una secuencia guía de RNA (sgRNA) dirigida frente al exón 10 de *ATM* y la secuencia codificante para la nucleasa Cas9. La edición genómica de la secuencia se analizó por secuenciación Sanger y la disminución de la expresión de la proteína se confirmó mediante western blot. A continuación se realizó la inactivación de *ATM* en CSH CD34+ de donantes sanos, que fueron electroporadas con el mismo sistema CRISPR/Cas9 frente al gen *ATM* y posteriormente se analizó la edición de la secuencia mediante secuenciación Sanger. El análisis funcional de las células editadas se realizó *in vivo* mediante trasplante de médula ósea en ratones inmunodeprimidos.

**Resultados:** El sistema CRISPR/Cas9 fue capaz de inducir mutaciones en la secuencia diana de *ATM* tanto en células K562 como en CSH CD34+. En las células K562, se obtuvo un 46,9% de alteraciones que consistieron en inserciones/deleciones que rompían el marco de lectura. El estudio mediante western blot reveló una disminución de la expresión de la proteína en el pool de células K562 editadas. Con el fin de analizar las alteraciones específicas generadas, se analizó la expresión de *ATM* en 6 líneas celulares derivadas de una única célula editada. Una de las líneas generada mostró una expresión normal del gen mientras que dos de ellas no tenían expresión, y tres de ellas presentaban una disminución. El análisis de la secuencia genómica de *ATM* en CSH CD34+ mostró un 28,9% de secuencias alteradas, presentando inserciones/deleciones similares a las observadas en K562 y sugiriendo también así, la generación de alelos nulos de *ATM* en células CSH CD34+. Tras el trasplante de CSH CD34+ editadas en ratones inmunodeprimidos, y previamente irradiados, se observó edición de *ATM* en el 30% de las secuencias de las células humanas (CD45+) presentes en la médula ósea. El análisis de las poblaciones celulares reveló una disminución del 70% en células CD19+, así como un aumento del 14% en células CD3+ y del 46% en células CD15+, en comparación con las poblaciones en ratones control, regeneradas a partir de CSH CD34+ sin editar. Así, las CSH CD34+ fueron capaces de reconstituir la hematopoyesis *in vivo* en ratones inmunodeprimidos, observándose alteraciones en presencia de mutaciones de *ATM*.

**Conclusiones:** El sistema CRISPR/Cas9 es eficaz en la inducción de mutaciones génicas inactivantes de *ATM* en CSH CD34+. El modelo de pér-



dida de función generado sugiere un papel de *ATM* en el desarrollo de la hematopoyesis normal. La inactivación de *ATM* no parece estar implicada en el aumento de células CD19+ característico de la LC. Sin embargo, el aumento en la población CD15+ observado, sugiere la participación de *ATM* en la diferenciación mieloide, y por tanto su posible implicación en las hemopatías mieloides.

*Financiación:* ISCIII (PI17/01895), Junta de Castilla y León (SA085U16), Fundación Samuel Solórzano (FS/21-2016).

**CO-078**

**PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA EN LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL: BÚSQUEDA DE NUEVOS MARCADORES PARA CASOS TRIPLE NEGATIVOS**

Sánchez Sosa S.<sup>1</sup>, Bilbao Sieyro C.<sup>2</sup>, Florido Ortega Y., González Pérez E., Sáez Perdomo M.N., González Martín J.M.<sup>3</sup>, Stuckey R., Perera-Álvarez M.Á., Santana Santana G., Galindo Rodríguez M.d.C., Molero Labarta M.T.<sup>4</sup>, Loro Ferrer J.F., Gómez Casares M.T.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Hematología. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Ciencias Clínicas, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Hematología. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Morfología, <sup>3</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Unidad de Investigación, <sup>4</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Hematología. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Ciencias Médicas y quirúrgicas

*Introducción:* La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa (NMP) filadelfia negativa caracterizada por la presencia de mutaciones en *JAK2*, *CALR* y *MPL* que desencadenan la activación de la vía *JAK/STAT*. Estas mutaciones son mutuamente excluyentes en la mayor parte de los casos. Aproximadamente el 15% de las TE no tienen mutaciones en ninguno de los tres genes *driver* y se clasifican como triple negativos. La aplicación de técnicas de secuenciación masiva en el estudio de los MPNs ha permitido la identificación de mutaciones en otros genes como los moduladores epigenéticos que coexisten muchas veces con mutaciones en genes *driver*. A parte de la presencia de mutaciones, otras alteraciones a nivel transcripcional (epigenéticas) o postranscripcional (microRNAs, splicing etc) podrían contribuir o subyacer al desarrollo de estas patologías.

*Objetivos:* Analizar los perfiles de expresión de ARNm del gen *CALR* y los moduladores epigenéticos *TET2*, *EZH2* y *ASXL1* en una serie de pacientes diagnosticados con TE ya caracterizados para *JAK2*, *CALR* y *MPL*.

*Métodos:* Nuestra serie está constituida por 73 pacientes con TE, 53 mujeres y 20 hombres, con una edad media de 61 años (rango 45-77) diagnosticados y tratados entre 1996-2017 en el Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. El análisis de la mutación *JAK2V617F* se llevó a cabo mediante sondas FRET y el de los exones 11-16 de *JAK2*, 3-6 de *MPL* y 9 de *CALR* mediante *high resolution melting* y confirmación por secuenciación *Sanger*. Los niveles de expresión de RNAm se determinaron por PCR a tiempo real en un LightCycler 480 Instrument II (Roche) usando *ABL* como gen de control. Los resultados se normalizaron con un pool de cDNAs obtenido a partir de la sangre periférica de 10 donantes sanos, que se introdujo como control interno en cada experimento. Para los análisis estadísticos se empleó el software R Core Team (2017).

*Resultados:* No se encontró ninguna asociación entre niveles de expresión de *CALR* y presencia de la mutación o diferencias en tipo I vs tipo II. Se observó una asociación positiva, marginalmente significativa, entre los niveles de expresión de *EZH2* y *ASXL1* ( $p=0,057$ ). Los niveles de expresión de *EZH2* fueron significativamente más bajos en casos triple negativos en comparación con aquellos con mutaciones en cualquiera de los tres genes control (media  $0,75\pm 0,3$  SD frente a  $1,03\pm 0,53$  SD, respectivamente,  $p=0,003$ , test t-Student). Respecto a los datos clínicos, tal y como está descrito en la literatura, los pacientes con mutación en *CALR* presentaron niveles más elevados de plaquetas ( $p=0,007$ ), y los *JAK2*+ mayores niveles de hemoglobina ( $p=0,007$  y  $p=0,009$  respectivamente por comparación de medianas y rango intercuartílico). Por otro lado los niveles de plaquetas fueron significativamente mayores en pacientes con mutaciones en cualquiera de los tres genes *driver* frente a los casos triple negativos ( $777,82\pm 302,48$  SD y  $652,31\pm 231,4$  SD, respectivamente,  $p=0,03$ , test U de Mann-Whitney) y lo mismo se observó para los niveles de hemoglobina ( $134,91\pm 31,7$  SD y  $134,03\pm 11,1$  respectivamente,  $p=0,04$ , test U de Mann-Whitney). No se encontró ninguna asociación significativa entre los parámetros clínicos y los niveles de expresión de los genes estudiados

*Conclusiones:* La asociación positiva en la expresión de *EZH2* y *ASXL1* podría explicarse por su cooperación en la actividad metiladora del residuo H3K27. Un bajo nivel de expresión de *EZH2* en casos triple negativos indica que la deficiencia de *EZH2* puede estar involucrada en la patogénesis de una fracción de los casos triple negativos. Finalmente, niveles más bajos de plaquetas/hemoglobina en casos triple negativos podría a su vez reflejar un subgrupo de con trombocitosis reactivas erróneamente caracterizados como casos triple negativos.

*Financiación:* Fundación Disa, proyecto OA15/005

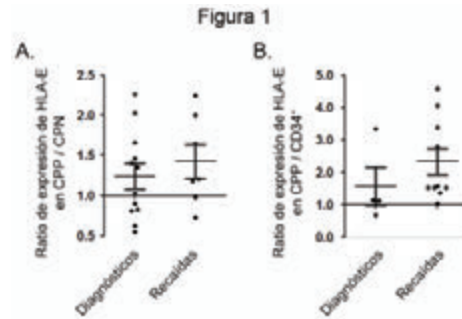
**CO-079**

**EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE HLA-E EN CÉLULAS PLASMÁTICAS DE MIELOMA MÚLTIPLE Y SU PAPEL EN LA RESISTENCIA A LOS NUEVOS TRATAMIENTOS INMUNOTERÁPICOS**

García-Ortiz A.<sup>1</sup>, Mateos R.<sup>1</sup>, Encinas J.<sup>1</sup>, Cedena T.<sup>1</sup>, Pañero I.<sup>1</sup>, Miras F.<sup>1</sup>, Maroto-Martín E.<sup>1</sup>, Leivas A.<sup>1</sup>, Alonso R.<sup>1</sup>, Río P.<sup>2</sup>, Martínez-López J.<sup>1</sup>, Valeri A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre i+12, CNIO, UCM, CIBERONC, Madrid, <sup>2</sup>Terapias innovadoras en el sistema hematopoyético, Departamento de investigación básica, Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas, CIEMAT, CIBERER, Fundación Jiménez Díaz, Madrid

*Introducción:* HLA-E es una molécula HLA de clase Ib, que interacciona con receptores tanto activadores como inhibidores presentes en células NK y linfocitos T CD8+ entre los que se encuentran receptores de la familia CD94/NKG2, como NKG2A (señal inhibidora) o NKG2C (señal activadora). La sobreexpresión de HLA-E se ha descrito en células tumorales de cáncer colorrectal, leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfocítica crónica (LLC), donde se ha revelado como factor pronóstico y posible mecanismo de evasión tumoral.



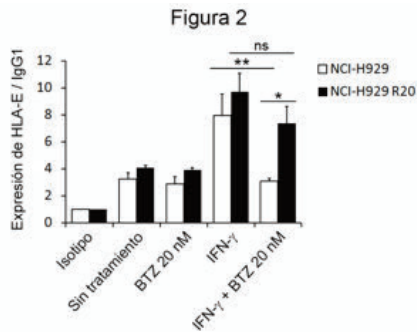
**Figura 1.** Análisis por CMF de la expresión de HLA-E en CPP frente a la de células sanas: CPN (A) o células CD34+ (B) en muestras de pacientes con MM al diagnóstico o en recaída. Se representa el ratio de la expresión de HLA-E entre cada tipo celular, normalizada previamente en cada caso por la FMO (Fluorescence minus one) con su correspondiente isotipo.

*Objetivos:* Caracterizar la expresión de HLA-E en células plasmáticas (CP) patológicas (CPP) respecto a la de células sanas en muestras de médula ósea (MO) de pacientes con mieloma múltiple (MM), tanto al diagnóstico como en recaída, para determinar la importancia del punto de control inmunológico HLA-E/NKG2A. Estudiar los factores que regulan la sobreexpresión de HLA-E en CPP y su posible implicación como mecanismo de resistencia a inmunoterapia.

*Métodos:* Hasta junio de 2018, se incluyeron 23 pacientes con MM (12 al diagnóstico y 11 en recaída). Se analizó por citometría de flujo (CMF) la expresión de HLA-E en CPP y células sanas: células plasmáticas normales (CPN) y células CD34+, presentes en muestras de MO de pacientes con MM. Mediante CMF se estudió también la expresión de HLA-E en líneas celulares de MM (U-266, NCI-H929) y en cultivos primarios de corta duración de CP procedentes de MO, tras el tratamiento con citoquinas inflamatorias, inhibidores del proteasoma y durante el co-cultivo *in vitro* con terapia NK-CAR.

*Resultados:* HLA-E se sobreexpresa en CPP respecto a CPN y células CD34+, especialmente en pacientes de MM en recaída ( $\approx 71\%$  en CPP/CPN y  $\approx 90\%$  CPP/CD34+) (Fig.1). Por otra parte, en muestras de pacientes al diagnóstico se aprecia una correlación entre la infiltración de CP en la MO y la expresión de HLA-E en CPP ( $R^2=0,6004$ ). El tratamiento con IFN- aumenta la expresión de HLA-E tanto en líneas celulares de

MM (U-266 y NCI-H929) ( $\Delta_{\max} \approx 5,7$  veces) como en CP de cultivos primarios ( $\Delta_{\max} \approx 2,7$  veces). Además, el tratamiento con bortezomib impide el incremento en la expresión de HLA-E inducido por IFN- $\gamma$ . Este efecto no se observa en células resistentes al inhibidor (Fig.2), lo que sugiere un papel importante de la actividad del inmunoproteasoma en la expresión de HLA-E. La interacción inhibitoria HLA-E/NKG2A podría estar favorecida por el aumento detectado en los niveles de expresión de HLA-E durante el tratamiento con células NK-CAR ( $\Delta_{\max} \approx 2,4$  veces). Mediante el uso de un anticuerpo bloqueante anti-NKG2A estamos explorando la actividad preclínica *in vitro* dirigida contra la interacción HLA-E/NKG2A para restaurar la capacidad citotóxica directa de las NK en MM.



**Figura 2.** Análisis por CMF de la expresión de HLA-E tras el tratamiento con IFN- $\gamma$  y/o bortezomib (BTZ) en células sensibles (NCI-H929) o resistentes a este inhibidor (NCI-H929 R20).

**Conclusiones:** HLA-E se sobreexpresa en las CPP de MO de pacientes con MM manifestándose como posible mecanismo de resistencia. Además, el IFN- $\gamma$  podría tener un papel inmunosupresor no descrito modulando el punto de control inmunológico HLA-E/NKG2A, especialmente en contextos de infección y durante el tratamiento inmunoterápico. El tratamiento con anti-NKG2A puede resultar de potencial utilidad clínica en MM recidivante y en el contexto de terapia NK-CAR.

## Síndromes Linfoproliferativos Crónicos

### CO-080

#### LA PÉRDIDA BIALÉLICA DE ATM Y BIRC3 EN CÉLULAS CON DEL(11Q) AUMENTA LA INESTABILIDAD GENÓMICA Y ACELERA LA EXPANSIÓN DEL CLON TUMORAL EN MODELOS DE CRISPR/CAS9 Y PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Quijada Álamo M.<sup>1</sup>, Hernández Sánchez M., Ordóñez J.L., Rodríguez Vicente A.E., Alonso Pérez V., García-Tuñón I., Martín Martín A., Pérez Carretero C., Del Pozo M., Pujante S., Ramos M.Á., Herrero A.B., Parker H.<sup>2</sup>, García J.L., Benito R., Strefford J.C.<sup>2</sup>, Hernández Rivas J.M.

<sup>1</sup>Servicios de Hematología, IBSAL, IBMCC, CIC Universidad de Salamanca-CSIC, Hospital Universitario, Salamanca, España; <sup>2</sup>Servicios de Hematología, IBSAL, IBMCC, CIC Universidad de Salamanca-CSIC, Hospital Universitario, Salamanca, España, <sup>3</sup>Cancer Sciences, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK

**Introducción:** La pérdida de 11q, del(11q), es una de las alteraciones citogenéticas más frecuentes en la leucemia linfática crónica (LLC) e implica habitualmente la pérdida de los genes *ATM* y *BIRC3*. Estudios de secuenciación masiva (NGS) han revelado la presencia de mutaciones de *ATM* y *BIRC3* en el alelo restante, sin embargo, no hay modelos celulares o animales de LLC que reproduzcan estas alteraciones, desconociéndose las implicaciones de la combinación de éstas en pacientes del(11q).

**Objetivos:** Analizar el impacto clínico y funcional de las pérdidas de 11q asociadas con la presencia de mutaciones de *ATM* y *BIRC3* en enfermos y líneas celulares de LLC con del(11q).

**Métodos:** Se generaron del(11q) y mutaciones de *ATM* y *BIRC3* en líneas celulares de LLC (HG3,MEC1) mediante CRISPR/Cas9, caracterizándose funcionalmente mediante estudios de proliferación, activación de NF- $\kappa$ B2, respuesta a daño en el ADN e *in vivo* xenografts. Además, se analizó el estado mutacional de *ATM* y *BIRC3* en 334 LLCs, (65 del(11q)) al diagnóstico o previo tratamiento. Se estudió la presencia de mutaciones en 52 genes mediante un panel de NGS (NextSeq, Illumina) y se determinó el tamaño de la pérdida de 11q mediante SNP-arrays.

**Resultados:** Los estudios de NGS y SNP-arrays revelaron que los pacientes con pérdida de *BIRC3* por delección/mutación (*BIRC3*<sup>MUT</sup>) presentaron menor tiempo hasta el primer tratamiento (TPT) y supervivencia global (SG) que aquellos con *BIRC3*<sup>WT</sup> ( $P < 0.001$ ;  $P = 0.002$ ), al igual que los pacientes con pérdida bialélica de *ATM* (*ATM*<sup>MUT</sup>) en comparación con las LLCs *ATM*<sup>WT</sup> (TFT ( $P < 0.001$ ); SG ( $P < 0.001$ )). Además, los casos *ATM*<sup>MUT</sup> presentaron mayor número de mutaciones en genes relacionados con LLC que los pacientes *ATM*<sup>WT</sup> (mediana: 3[1-6] vs. 1[0-7];  $P < 0.001$ ).

Para profundizar en el impacto funcional de estas alteraciones, se generó una línea HG3-del(11q) mediante la introducción de dos RNA-guía dirigidos a las regiones 11q22.1 y 11q23.3. La presencia de del(11q) monoalélica se confirmó en el 100% de las células por FISH. Se generaron mutaciones de *ATM* y *BIRC3* en el alelo restante así como la combinación de ambas en todas las líneas. Cabe destacar que las células del(11q)-*BIRC3*<sup>MUT</sup> mostraron mayor ventaja proliferativa que las células *BIRC3*<sup>WT</sup> ( $P < 0.01$ ) como consecuencia del aumento de actividad nuclear de NF- $\kappa$ B2 ( $P < 0.01$ ). Los clones del(11q)-*ATM*<sup>MUT</sup> presentaron disminución de la fosforilación de la histona-H2AX ( $P < 0.0001$ ) así como acumulación de daño en el ADN ( $P < 0.0001$ ) en comparación con las células *ATM*<sup>WT</sup>, sugiriendo la presencia de mayor inestabilidad genómica. Los estudios *in vivo* revelaron que los tumores con la combinación *ATM*<sup>MUT</sup>*BIRC3*<sup>MUT</sup> tenían un fenotipo más agresivo con mayor tasa de proliferación ( $P < 0.01$ ) y aumento de la inestabilidad mitótica y cromosómica.

**Conclusiones:** Los pacientes de LLC *BIRC3*<sup>MUT</sup> presentan menor TPT, mientras que los casos *ATM*<sup>MUT</sup> muestran una mayor tasa mutacional. Ambas alteraciones tienen un pronóstico adverso. Estos resultados se correlacionan con los obtenidos en los estudios funcionales, ya que las células de LLC con inactivación bialélica de *BIRC3* y *ATM* presentan mayor ventaja proliferativa e inestabilidad genética. Por tanto, los modelos de LLC generados mediante CRISPR/Cas9 son útiles para estudiar los mecanismos moleculares que determinan el impacto clínico de las alteraciones genéticas observadas en los pacientes.

**Financiación:** PI15/01474; JCYL-(MQÁ) SA085U16; FEHH-Janssen (MHS).

**CO-081**

**LA SECUENCIACIÓN MASIVA DIRIGIDA REVELA QUE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y REORDENAMIENTO DE IGH PRESENTAN MUTACIONES EN LOS GENES POT1, EGR2, BRAF, IGLL5 Y MGA**

Pérez Carretero C.<sup>1</sup>, Rodríguez Vicente A.E.<sup>1</sup>, Hernández Sánchez M.<sup>1</sup>, Quijada Álamo M.<sup>1</sup>, Pablos López A.<sup>1</sup>, Hernández Sánchez J.M.<sup>1</sup>, Martín Izquierdo M.<sup>1</sup>, González T.<sup>1</sup>, Benito R.<sup>1</sup>, Santos Mínguez S.<sup>2</sup>, Miguel García C.<sup>2</sup>, Hernández García M.A.<sup>2</sup>, Corral Merchán F.<sup>2</sup>, Aguilar Franco C.<sup>3</sup>, Vargas Pabón M.<sup>4</sup>, Alonso Álvarez S.<sup>5</sup>, Sierra M.<sup>6</sup>, García de Coca A.<sup>7</sup>, Rubio Martínez A.<sup>8</sup>, Vidal Manceño M.J.<sup>9</sup>, Dávila Valls J.<sup>10</sup>, Díaz Valdés J.R.<sup>11</sup>, Queizán J.A.<sup>11</sup>, Hernández Rivas J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IBSAL, IBMCC, Universidad de Salamanca, CSIC, Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca, Spain, <sup>2</sup>Servicio de hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain, <sup>3</sup>Servicio de hematología, Hospital Santa Bárbara, Soria, Spain, <sup>4</sup>Servicio de hematología, Hospital de Jario, Asturias, Spain, <sup>5</sup>Servicio de Hematología, Hospital Central de Asturias, Asturias, Spain, <sup>6</sup>Servicio de Hematología, Hospital Virgen de la Concha, Zamora, Spain, <sup>7</sup>Servicio de hematología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain, <sup>8</sup>Servicio de hematología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain, <sup>9</sup>Servicio de hematología, Hospital Virgen Blanca, León, Spain, <sup>10</sup>Servicio de hematología, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila, Spain, <sup>11</sup>Servicio de hematología, Hospital General, Segovia

**Introducción:** La traslocación de la región 14q32, que contiene el gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGH), aparece en el 4-9% de pacientes de leucemia linfática crónica(LLC). Aunque algunos estudios le atribuyen a este subgrupo un pronóstico desfavorable, sus características clínicas y biológicas no se conocen en profundidad. La secuenciación masiva (NGS) ha mejorado notablemente el conocimiento de la heterogeneidad genética y clínica de la LLC, por lo que nos planteamos el análisis del perfil mutacional de estos pacientes para definir mejor su pronóstico.

**Métodos:** Se analizaron 231 pacientes de LLC, de los cuales 42 presentaban traslocación de 14q32. En todos los casos se disponía de datos clínicos y FISH. Se diseñó un panel personalizado de 54 genes, seleccionados por su frecuencia e implicación en la patogenia de la enfermedad. La secuenciación se realizó en la plataforma NextSeq(Illumina). El panel cubre el 97% de las regiones (>100X) con una profundidad de 606 lecturas/base, permitiendo la detección de variantes presentes en >3% de las células.

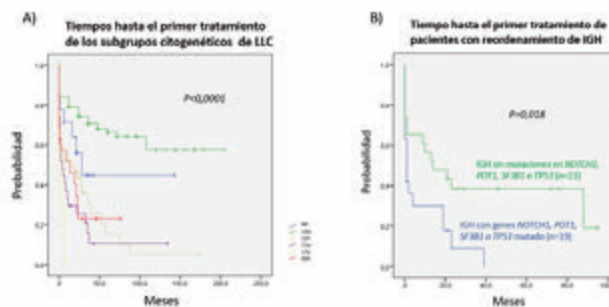
**Tabla 1. Frecuencias de los genes mutados en LLC y en el subgrupo con reordenamiento de IGH.**

GENES MUTADOS	FRECUENCIA DE MUTACIÓN EN LLC CON REORDENAMIENTO DE IGH (%)	FRECUENCIA DE MUTACIÓN EN LLC (%)*
<b>NOTCH1</b>	28	10-11
<b>POT1</b>	14	2-3
<b>TP53</b>	9,5	9-10
<b>SF3B1</b>	7	10
<b>EGR2</b>	7	2
<b>BRAF</b>	7	3
<b>IGLL5</b>	7	2
<b>MGA</b>	7	2
<b>HIST1H1E</b>	4,8	2
<b>BCL2</b>	4,8	<1

\*Fabbri et al, Landau et al

**Resultados:** 1) El 71% de los pacientes (30/42) tenía al menos una mutación. Se identificaron 72 mutaciones en 32 genes, siendo la media de mutaciones por paciente 1,7(0-6). Los genes más frecuentemente mutados fueron *NOTCH1*(28%), *POT1*(14%), *TP53*(9,5%), *SF3B1*(7%), *EGR2*(7%), *BRAF*(7%), *IGLL5*(7%) y *MGA*(7%)(Tabla 1). Además, las mutaciones en *BRAF*( $p=0,003$ ) y *EGR2*( $p=0,021$ ) se asocian exclusivamente a este subgrupo. El análisis del tiempo hasta el primer tratamiento (TPT)(Figura 1) mostró que los pacientes con reordenamiento de *IGH* tienen un pronóstico intermedio-malo, con una mediana (24 meses) más próxima a las LLCs 11q- y +12 (29 y 28, respectivamente)( $p<0,0001$ ) siendo, sin embargo, la media de mutaciones por paciente(1,7) menor que en estos subgrupos(2,18 en 11q- y 2,19 en +12). De manera interesante, la incorporación del análisis mutacional permitió demostrar que la presencia de mutaciones en los genes más frecuentemente mutados

en estos pacientes (*NOTCH1*, *POT1*, *TP53* o *SF3B1*) reduce significativamente el TPT ( $p=0,018$ ). 2) El 40% de pacientes con reordenamiento de *IGH* (17/42) presentaban la t(14;18), siendo la media de mutaciones por paciente(1,05) significativamente menor ( $p=0,039$ ) que la del resto de pacientes con reordenamiento de *IGH*(2,16). En el subgrupo con t(14;18), los genes más frecuentemente mutados fueron *NOTCH1*(17%), *BCL2*(11%) e *HIST1H1E*(11%), mientras que en el resto fueron *NOTCH1*(36%), *POT1*(20%) y *TP53*(16%). Estas diferencias podrían explicar el hecho de que las t(14;18) se asocian a marcadores de buen pronóstico como *IGHV-m*( $p=0,02$ ). Sin embargo, no se observaron diferencias en el TPT entre el grupo con t(14;18) y el resto( $p=0,27$ ).



**Figura 1. A) Tiempo hasta el primer tratamiento de los subgrupos citogenéticos incluidos en nuestro estudio (n=231). B) Tiempo hasta el primer tratamiento de pacientes con reordenamiento de IGH (n=42), en función de la presencia de mutaciones en NOTCH1, POT1, SF3B1 o TP53.**

**Conclusiones:** 1. Los pacientes de LLC con reordenamiento de *IGH* se caracterizan por: a) una elevada frecuencia de mutación; b) la presencia de un alto porcentaje de mutaciones en genes que mutan con poca frecuencia en LLC: *POT1*, *EGR2*, *BRAF*, *IGLL5* y *MGA* y c) presentar un pronóstico intermedio-malo que se agrava en presencia de mutaciones genéticas. 2. Los pacientes con t(14;18) tienen una frecuencia de mutación menor que el resto de reordenamientos, presentan mutaciones en *BCL2* e *HIST1H1E* y se asocian con marcadores de buen pronóstico como *IGHV-m*.

**Agradecimientos:** PI15/01471; CIBERONC CB16/12/00233; FEHH-Jansen(MHS); JCyL(MQÁ); CIBER(CPC).

**CO-082**

**DISEÑO DE UNA PLATAFORMA DE NGS PARA EL ANÁLISIS INTEGRADO DE MUTACIONES GENÉTICAS, ALTERACIÓN DEL NÚMERO DE COPIAS E HIPERMUTACIÓN SOMÁTICA DE IGHV EN LLC**

Alcoceba M.<sup>1</sup>, García-Álvarez M.<sup>2</sup>, Puiggros A.<sup>3</sup>, Espinosa-Hevia L.<sup>4</sup>, Gómez-Llonín A.<sup>3</sup>, Navarro-Bailón A.<sup>2</sup>, Bastida J.M.<sup>2</sup>, Gutiérrez N.<sup>1</sup>, García-Marco J.A.<sup>4</sup>, Espinet B.<sup>3</sup>, García-Sanz R.<sup>1</sup>, González M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, España / Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC), <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, España., <sup>3</sup>Servicio de Patología, Hospital del Mar, Barcelona / Institut de Recerca Hospital del Mar, Barcelona, <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital Puerto de Hierro, Majadahonda, Madrid

**Introducción:** El empleo de nuevos fármacos en leucemia linfocítica crónica (LLC) ha permitido revertir el mal pronóstico que confieren tanto las alteraciones de *TP53* (deleción y mutación) como la ausencia de hipermutación somática (HMS) del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGHV). Estas alteraciones forman parte de las pruebas esenciales pre-tratamiento de la LLC según la guía del *International Workshop on CLL* (iwCLL, Hallek et al, 2018). Para ello se precisa usar tres metodologías independientes, con el consiguiente consumo de tiempo y coste. La secuenciación masiva (NGS) podría integrar los tres tipos de estudios en uno solo.

**Objetivos:** Diseñar un panel de NGS para la detección de las alteraciones genéticas con valor diagnóstico, pronóstico y predictivo asistencial en LLC, así como otras alteraciones con relevancia clínica.

**Pacientes y Métodos:** Se diseñó un panel de captura (SureSelect QXT, Agilent) de 170Kb que cubre la región codificante de 17 genes, 11 regio-

nes de alteración del número de copias (CNAs), 2 traslocaciones y la HMS-IGHV. Se secuenciaron 83 muestras de pacientes con LLC provenientes de tres centros. La eficacia del panel para detectar alteraciones ya conocidas se evaluó en dos grupos de muestras: 46 muestras que presentaban alguna alteración esencial del iwCLL, incluyendo mutaciones de TP53, del(11q), +12, del(13q), del(17p), y el estado de HMS de las IGHV (grupo 1), y en otras 19 muestras con  $\geq 1$  alteración citogenética/molecular conocida diferente (grupo 2). Se incluyeron cuatro individuos sanos como control. Las muestras se secuenciaron en un MiSeq (Illumina; cobertura media de 600x, lectura bilateral de 126pb). El análisis se realizó mediante un algoritmo informático específico (DREAMGENICS), confirmando las alteraciones con Integrative Genome Viewer (IGV).

**Resultados:** El panel NGS permitió identificar 214 mutaciones, 92 regiones CNAs y 83 genes IGHV. La concordancia de resultados entre el panel NGS y métodos convencionales fue del 100% (78/78) para mutaciones, 92% para CNAs (172/187) y 90% para uso de IGHV (57/63). Considerando las alteraciones del grupo 1, la concordancia fue del 100% en mutaciones de TP53 (26/26), 100% del(11q) (41/41), 98% +12 (41/42), 98% del(17p) (42/43) y 79% del(13q) (33/42). Dos de las discrepancias en CNAs fueron casos identificados por NGS pero FISH negativos [del(17p) y del(13q)], probablemente por ser deleciones pequeñas (<100kb). Hubo un caso con +12 en el 14% de células y 8 casos con del(13q) no identificados por NGS, probablemente por mala cobertura de la región. El panel permitió identificar CNAs presentes en el 25% de la muestra y mutaciones en el 10%.

**Conclusiones:** Este panel de NGS permite detectar >93% de las alteraciones genéticas esenciales de la iwCLL, y >94% del total de alteraciones genéticas analizadas. Los resultados son preliminares pero prometedores. Se requiere validación de la metodología.

**Agradecimientos:** GLD15-00348, CB16/12/00233, RD12/0036/0069, y ERDF-Innocampus-CEI-2010-1-0010.

**CO-083**

**LA CITOGENÉTICA CONVENCIONAL PERMITE DEFINIR MEJOR LOS SUBGRUPOS CON PEOR EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y CARIOTIPO COMPLEJO: COMPARACIÓN CON MICROARRAYS GENÓMICOS**

Ramos-Campoy S.<sup>1</sup>, Puiggros A.<sup>2</sup>, Beà S.<sup>1</sup>, Bougeon S.<sup>2</sup>, Costa D.<sup>3</sup>, Calasanz M.J.<sup>4</sup>, Blanco L.<sup>3</sup>, Collado R.<sup>5</sup>, Salgado R.<sup>6</sup>, Ortega M.<sup>7</sup>, Larrayoz M.J.<sup>8</sup>, Robles de Castro D.<sup>9</sup>, Campeny A.<sup>5</sup>, Valiente A.<sup>10</sup>, Navarro A.<sup>11</sup>, Dyer M.<sup>12</sup>, Martín-García D.<sup>3</sup>, Gimeno E.<sup>13</sup>, Moreno C.<sup>3</sup>, Bosch F.<sup>1</sup>, Calvo X.<sup>6</sup>, Ferrer A.<sup>9</sup>, Blanco G.<sup>1</sup>, Schoumans J.<sup>2</sup>, Espinet B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratori de Citogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia i Servei Hematologia, Hospital del Mar, Barcelona, <sup>2</sup>Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Programa de Recerca en Càncer, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, <sup>3</sup>Hematopathology Unit, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, <sup>4</sup>Cancer Genetic Unit, Department of Clinical Hematology, Lausanne University Hospital, Lausanne, Suïça, <sup>5</sup>Unidad de Citogenética y de Genética Hematológica, Departamento de Genética, Universidad de Navarra, Pamplona, <sup>6</sup>Servei d'Hematologia, Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, <sup>7</sup>Servicio de Hematología, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia, <sup>8</sup>Laboratorio de Citogenética, Servicio de Hematología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, <sup>9</sup>Laboratorio de Citogenética y Servicio de Hematología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, <sup>10</sup>Servicio de Hematología, Hospital Txagorritxu, Vitoria, <sup>11</sup>Servicio de Hematología, Hospital San Pedro, Logroño, <sup>12</sup>Servicios de Genética y Hematología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, <sup>13</sup>Ernest and Helen Scott Haematological Research Institute, Leicester University, Leicester, Reino Unido

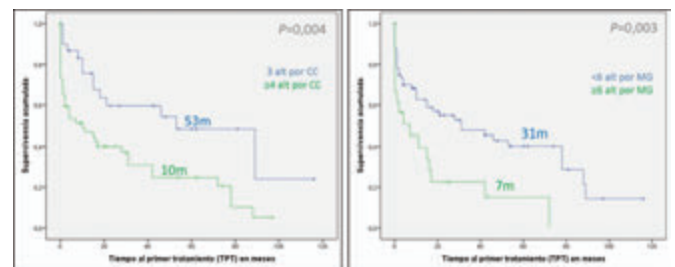
**Introducción:** El cariotipo complejo (CK) ( $\geq 3$  alteraciones por citogenética convencional (CC)), constituye un factor pronóstico adverso y predictivo de refractariedad al tratamiento en pacientes con leucemia linfática crónica (LLC). Los pacientes con CK (15% al diagnóstico) son un grupo heterogéneo en el que presentar alteraciones en TP53 (del/mutTP53) o un mayor número de anomalías se asocia a peor evolución clínica. Los microarrays genómicos (MG) también permiten identificar la complejidad genómica. Las guías actuales de análisis de MG (Schoumans *et al*, 2016) sólo consideran las alteraciones características de LLC [11q-, +12, 13q-, 17p-] y las alteraciones en número de copias (CNA) >5Mb, y no existen criterios estándar para categorizar a los pacientes en grupos de riesgo según la complejidad genómica.

**Tabla 1. Características clínico-biológicas de la cohorte estudiada.**

N= 102	N (%)
<b>Varones</b>	71/102 (70%)
<b>Edad mediana al diagnóstico</b>	68 años [33-96]
<b>Estadio al diagnóstico</b>	
LLP/LLC	1 (1%)
MBL	1 (1%)
Binet A	71 (70%)
Binet B	22 (22%)
Binet C	7 (7%)
<b>Anomalías genéticas características de LLC</b>	
del(11q) (n = 96)	25 (26%)
del(13q) (n = 96)	52 (54%)
Trisomía 12 (n = 97)	21 (22%)
<b>Alteraciones en TP53</b>	
del(17p) (n = 94)	39 (42%)
TP53 mutado (n = 92)	34 (37%)
<b>IGHV no mutado (n = 84)</b>	45 (54%)
<b>Seguimiento</b>	28 meses [0-178]
<b>Tiempo diagnóstico a estudio citogenético</b>	2 meses [0-162]
<b>Tratamiento</b>	
Tratados	71/102 (70%)
Tratados antes de estudio citogenético	17/102 (17%)
Tiempo estimado al primer tratamiento*	17 meses
<b>Supervivencia</b>	
Éxito	40/102 (39%)
Estimación de supervivencia global*	87 meses

\*Teniendo en cuenta solo los casos con CC previa a tratamiento

**Objetivos:** 1. Analizar la complejidad genómica por MG en pacientes con LLC y CK; 2. Definir el número de alteraciones por ambas técnicas que predice menor tiempo al primer tratamiento; 3. Comparar la utilidad de ambas técnicas en la estratificación pronóstica.



**Figura 1. Estimación de Kaplan Meier para el tiempo al primer tratamiento (TPT) de los grupos establecidos por CC (izquierda; cut-off de  $\geq 4$  alteraciones) y por MG (derecha; cut-off de  $\geq 6$  alteraciones).**

**Métodos:** Se incluyeron 102 pacientes con LLC y CK (Tabla). Se extrajo ADN tumoral de células mononucleadas o linfocitos CD19+ de sangre periférica y se hibridó en plataformas de CGH-array y SNP-arrays. Se siguieron los criterios mencionados para el análisis de MG. Se compararon las alteraciones detectadas por ambas técnicas y se correlacionaron con datos clínico-biológicos. Se analizó el tiempo hasta el primer tratamiento (TPT) de los pacientes categorizados según el número de alteraciones por ambas técnicas; los *cut-off* utilizados para establecer grupos se calcularon con el método MaxStat.

**Resultados:** La mediana de alteraciones detectadas por CC y MG fue de 4 (rangos CC: 3-19; MG: 0-15). Sin embargo, por MG, 33 pacientes

(32%) presentaban <3 CNA y no se considerarían complejos. El *cut-off* con mayor valor pronóstico en el TPT se estableció en  $\geq 4$  anomalías por CC ( $c\text{-index}=0,62$ ;  $P=0,004$ ), mientras que por MG, la mejor estratificación se obtuvo considerando el *cut-off* en  $\geq 6$  CNA ( $c\text{-index}=0,58$ ;  $P=0,003$ ) (Figura 1). Los grupos establecidos por ambas técnicas no presentaron diferencias en la detección de *delATM* o mutación IGHV. Sin embargo, la tasa de *del/mutTP53* fue significativamente superior en los grupos de alto riesgo por CC (67% vs 23%,  $P>0,001$ ) y por MG (78% vs 42%,  $P=0,002$ ). Los pacientes considerados de mayor riesgo diferían entre técnicas. En las tres categorías establecidas por MG (<3CNA, 3-6CNA,  $\geq 6$ CNA) se encontró una alta proporción de pacientes con  $\geq 4$  anomalías por CC y menor TPT. Por otra parte, un 64% (43/67) de los pacientes con  $\geq 4$  anomalías por CC se consideraría de bajo riesgo por MG (Figura 2). Los pacientes con *del/mutTP53* se asociaron a un menor TPT (7m vs 53m,  $P=0,002$ ) y ésta fue la única variable con significancia estadística en el análisis multivariado ( $RR=2,04$ ;  $P=0,04$ ).

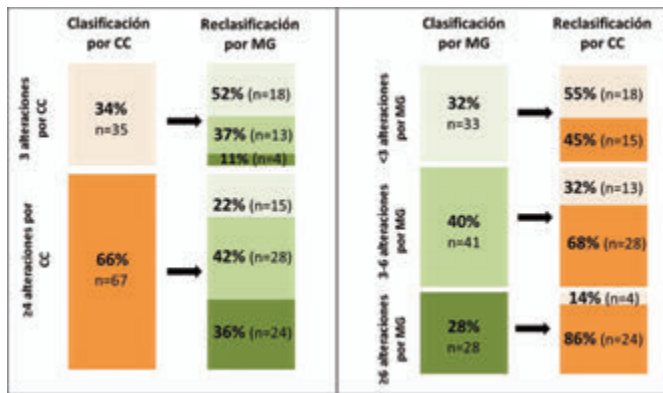


Figura 2. Estratificación de los pacientes por grupos de riesgo según CC (izquierda) o MG (derecha) y reclasificación por la otra técnica.

**Conclusiones:** 1. La identificación de  $\geq 4$  alteraciones por CC y  $\geq 6$  por MG se asocia a un menor TPT en los pacientes con CK; 2. La estratificación del riesgo difiere según la técnica utilizada, siendo la CC la que categoriza mejor el pronóstico; 3. La peor evolución de los pacientes con  $\geq 4$  alteraciones por CC se asocia a una mayor proporción de *del/mutTP53*.

Agradecimientos: 2017 SGR 437, GLD17/00282.

### CO-084

#### CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA CON REMISIONES DURADERAS POST- TRATAMIENTO

Cortés A.<sup>1</sup>, Mora A.<sup>2</sup>, Cuéllar C., Blanco L., Pratorcorona M., Nomdedeu J., Sierra J., Moreno C.

<sup>1</sup>Departamento de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona., <sup>2</sup>Laboratorio de Oncología y Hematología y Trasplante, Instituto de Investigación Biomédica IIB Sant Pau, Laboratorio de hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**Introducción:** Los progresos en tratamiento de la leucemia linfática crónica (LLC) han supuesto un importante aumento en la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad. Dicha mejoría se ha observado principalmente en aquellos pacientes con LLC que presentan mutaciones en los genes de IGHV (IGHVm), sin alteraciones citogenéticas de alto riesgo (del 17p/TP53 mut, del 11q) y tratados con FCR. En consecuencia se ha planteado que algunos de estos pacientes pudieran estar curados. Sin embargo, esta hipótesis se basa sobre todo en estudios no randomizados usando el intervalo libre de progresión (que no se correlaciona necesariamente con la supervivencia) como parámetro de valoración.

**Objetivos:** Describir las características de los pacientes con LLC libres de tratamiento durante más de 5 años independientemente de sus características clínicas, biológicas, tratamiento administrado y respuesta al mismo.

**Métodos:** Estudio exploratorio y retrospectivo de 39 pacientes de la base de datos del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona

(n=603), libres de tratamiento durante más de 5 años después del último tratamiento recibido.

**Resultados:** La mediana de edad fue de 60 años (rango, 38-89) y 19 (49%) fueron varones. El 40% (8/18) de los pacientes presentaban IGVH no mutada (IGVHnm) y 60% (10/18) eran IGVHm. En el momento del diagnóstico 22 pacientes presentaron cariotipo normal, delección 13q o trisomía del 12 mientras que 8 tenían del11q y/o del17p. Ninguno de los casos analizados (n=16) presentaba mutaciones en los genes p53, NOTCH1 o SF3B1. La mediana de líneas de tratamiento fue 2 (rango, 1-4). El último tratamiento administrado fue: agentes alquilantes (10), análogos de las purinas en combinación con anticuerpos monoclonales anti-CD20 (10), análogos de las purinas (4), anti-CD20 con agentes alquilantes (2), otros (13). Diez de los 39 pacientes recibieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) (7 alogénicos y 3 autólogos). Después de una mediana de seguimiento de 14.5 años (rango, 6.2 – 33.5), 17 pacientes seguían vivos. La supervivencia a los 10 años del diagnóstico fue del 92%. El estado de la enfermedad en el último seguimiento fue: 17 pacientes en respuesta clínica (15 respuesta completa/ 2 respuestas parciales). De estos pacientes, 7 habían recibido un TPH alogénico, 7 FCR, 1 paciente FCM, y 3 de ellos que estaban en RP habían recibido clorambucil como último tratamiento.

**Conclusiones:** Los pacientes con LLC y una supervivencia libre de tratamiento de >5 años constituyen un grupo heterogéneo. Así el 40% no presentaban mutaciones de los genes IGVH y sólo un 38% se hallaban en respuesta completa en el último seguimiento y algunos pacientes habían recibido como último tratamiento terapias no intensivas (n=8). Este estudio sugiere que una proporción notable de pacientes con LLC pueden disfrutar de una larga supervivencia independientemente de las características clínico-biológicas de la enfermedad, tratamiento administrado y respuesta al mismo. Asimismo, este estudio subraya la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados en las distintas formas clínico-biológicas con la supervivencia global como parámetro de análisis.

### CO-085

#### LA LINFOCITOSIS B MONOCLONAL DE TIPO LLC MUESTRA UN INCREMENTO DE CÉLULAS T CD4+ CITOTÓXICAS, TH1 Y CON EXPERIENCIA ANTIGÉNICA, SUGIRIENDO SU IMPLICACIÓN EN EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD

Blanco G.<sup>1</sup>, Puiggros A.<sup>1</sup>, Calvo X.<sup>1</sup>, Abella E.<sup>2</sup>, Gimeno E.<sup>2</sup>, Gómez-Llonín A.<sup>1</sup>, Rodríguez-Rivera M.<sup>1</sup>, Ramos S.<sup>1</sup>, Arenillas L.<sup>1</sup>, Ferrer A.<sup>1</sup>, Espinet B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratori de Citogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia, Hospital del Mar / Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Cancer Research Programme, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona., <sup>2</sup>Servei d'Hematologia, Hospital del Mar / Grup de Recerca Clínica Aplicada en Neoplàsies Hematològiques, Cancer Research Programme, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona

**Introducción:** La linfocitosis B monoclonal de tipo LLC (LBM) se caracteriza por la presencia de un número reducido de células clonales tipo LLC en sangre periférica (<5000/μL) sin ningún otro rasgo de la enfermedad. La tasa de progresión de LBM a LLC es baja (1-2% al año con necesidad de tratamiento). Todavía se desconocen los procesos inmunes que regulan la progresión a LLC. Estudios previos de nuestro grupo en LBM demostraron una sobreexpresión de genes citotóxicos (*GZMB* y *PRF1*) y de genes típicamente expresados por células Th1 en fracciones celulares CD4+ de sangre periférica, así como niveles séricos aumentados de CXCL9, CXCL10 y CXCL11, los cuales atraen células Th1 a través de su receptor CXCR3.

**Objetivos:** 1. Validar mediante citometría de flujo (CF) la sobreexpresión de las proteínas citotóxicas granzima y perforina y del marcador de células Th1 CXCR3 en células T CD4+ de sujetos con LBM en relación a controles sanos. 2. Explorar mediante CF la expresión de PD1 y la distribución de subsets naíf, memoria y efectores en células T CD4+ en LBM y controles sanos.

**Métodos:** Se emplearon células mononucleadas criopreservadas de 8 controles y 11 individuos diagnosticados de LBM de tipo LLC. Para el estudio de CF, se usó el marcador de viabilidad FVS510 además de anti-CD3 (V450), anti-CD4 (APC), anti-granzyme B (FITC), anti-perforin (AF488), anti-CXCR3 (PerCP-Cy5.5), anti-CD45RA (BB515), anti-CD27 (PE), anti-CD45RO (PE-Cy7) y anti-PD1 (PE) (BD Biosciences). Las muestras se prepararon según el protocolo de BD y se analizaron mediante el FACSCanto II y el FACSDiva (BD).

CO-086

ENSAYO FASE II PARA EVALUAR LA EFICACIA DE LA COMBINACIÓN OBINUTUZUMAB-BENDAMUSTINA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA RECIDIVANTE O REFRACTARIA: ESTUDIO GABRIEL

García Marco J.A.<sup>1</sup>, Baltasar Tello P.<sup>2</sup>, González García E.<sup>3</sup>, Ríos Herranz E.<sup>4</sup>, Ramírez Payer Á.<sup>5</sup>, Terol Castera M.J.<sup>6</sup>, Champ D.<sup>7</sup>, Medina Pérez Á.<sup>8</sup>, Gironella M.<sup>9</sup>, Rodríguez Fernández A.<sup>10</sup>, Muntañola Prat A.<sup>11</sup>, Suárez Cabrera A.<sup>12</sup>, Puerta Puerta J.M.<sup>13</sup>, Fernández Zarzoso M.<sup>14</sup>, Rodríguez M.<sup>15</sup>, Clavel J.<sup>16</sup>, Dourdil Sahun M.V.<sup>17</sup>, Ferrá Coll C.<sup>18</sup>, Pérez Persona E.<sup>19</sup>, Marrero Santos C.M.<sup>20</sup>, Forés R.<sup>1</sup>, Delgado J.<sup>21</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, <sup>2</sup>Hospital Universitario la Paz, <sup>3</sup>Hospital de Cabuñes, <sup>4</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, <sup>5</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, <sup>6</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, <sup>7</sup>Roche Farma S.A, <sup>8</sup>Hospital Costa del Sol, <sup>9</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, <sup>10</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, <sup>11</sup>Hospital Mutua de Terrasa, <sup>12</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, <sup>13</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, <sup>14</sup>Hospital Universitario Dr. Peser, <sup>15</sup>Hospital de Navarra, <sup>16</sup>Hospital General de Castellón, <sup>17</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, <sup>18</sup>Hospital Universitario German Trias i Pujol, <sup>19</sup>Hospital de Txagorritxu, <sup>20</sup>Complejo Hospitalario Nuestra Señora de la Candelaria, <sup>21</sup>Hospital Clínico Provincial

**Introducción:** La combinación de rituximab[R]-bendamustina[B] ha demostrado efectividad en términos de respuesta global [RG], supervivencia libre de progresión [SLP] y supervivencia global [SG] en pacientes con leucemia linfocítica crónica [LLC] recidivante/refractaria [R/R]. En base a la mejor actividad anti-LLC demostrada *in vitro* e *in vivo* de obinutuzumab [Obi] en comparación con R, se ha diseñado un ensayo fase II para evaluar la eficacia de Obi con B en pacientes [pts] con LLC R/R.

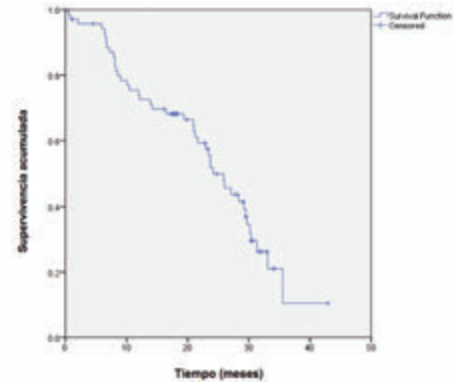


Figura 1. Supervivencia libre de progresión.

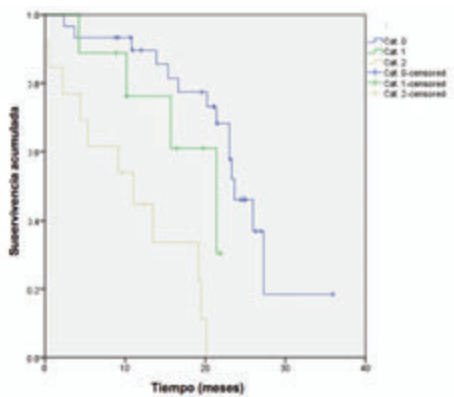


Figura 2. Supervivencia libre de progresión vs. EMR en sangre periférica.

**Métodos:** Ensayo fase II, multicéntrico, no comparativo. Se incluyeron pts adultos con LLC R/R CD20+ y enfermedad activa (criterios IWCLL 2008). Los pts recibieron hasta 6 ciclos (cada 28 días) con Obi (1000mg) intravenoso [IV] en los días [D] 1, 8 y 15 del ciclo 1 y D1 del resto, y B (70mg/m<sup>2</sup>) IV en los D2 y 3 del ciclo 1 y D1 y 2 del resto. Se evaluó la

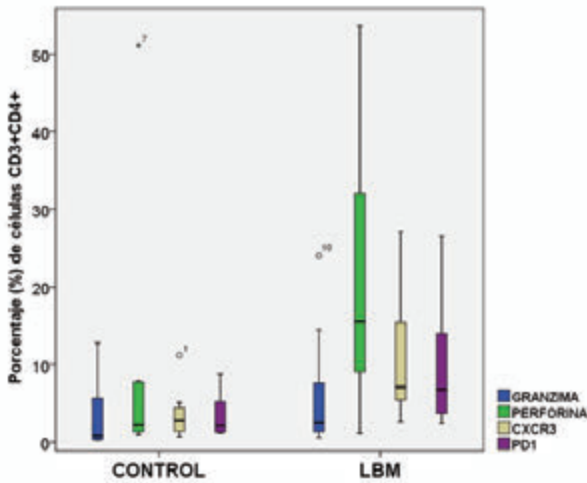


Figura 1. Representación gráfica del porcentaje de células CD3+CD4+ positivas para granzima, perforina, CXCR3 y PD1 en controles y LBM.

**Resultados:** En comparación a los controles sanos, los sujetos con LBM mostraron más células CD3+CD4+ positivas para granzima B (mediana: 0,9 vs 2,5%;  $P=0,083$ ) y perforina (mediana: 2,2 vs 15,5%;  $P=0,026$ ) (Figura 1). En el grupo de LBM, la correlación entre las células CD3+CD4+ positivas para ambos marcadores citotóxicos fue alta (coeficiente de correlación de Spearman ( $\rho$ ): 0,756;  $P=0,007$ ), a diferencia del grupo control, en que no se observó ninguna correlación ( $\rho$ : 0,085;  $P=0,842$ ). Además, se observaron más células CD3+CD4+ positivas para CXCR3 y PD1 en LBM (mediana: 2,8 vs 7,1;  $P=0,012$  y 2,1 vs 6,8;  $P=0,017$ ) (Figura 1). Aunque no se detectaron diferencias significativas en la distribución de células naif (CD27+CD45RA+CD45RO<sup>-</sup>), memoria (CD27+CD45RO<sup>+</sup>) y efectoras (CD27<sup>-</sup>), en el grupo de LBM se observó un sesgo hacia los subsets con mayor experiencia antigénica (Figura 2).

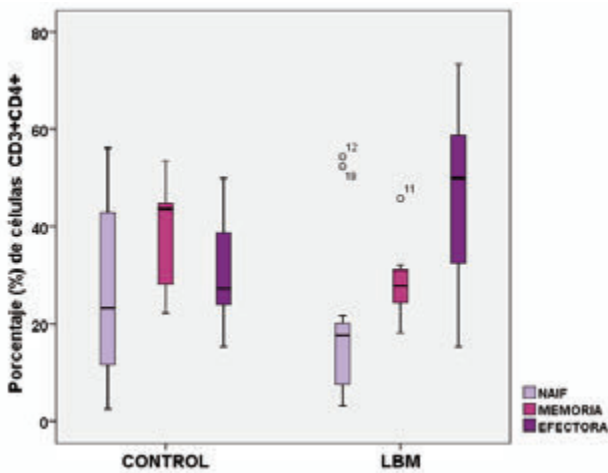


Figura 2. Representación gráfica del porcentaje de células CD3+CD4+ naif, memoria y efectoras en controles y LBM.

**Conclusiones:** 1. Los sujetos con LBM muestran una población CD3+CD4+ anómala, caracterizada por la expresión incrementada de las proteínas citotóxicas granzima B y perforina y por un sesgo hacia el fenotipo Th1 (CXCR3<sup>+</sup>). Estos datos validan los estudios previos de expresión génica y de análisis de citoquinas en suero. 2. En los casos con LBM se observa un incremento en el porcentaje de células CD3+CD4+ con experiencia antigénica y positivas para PD1. 3. Estos resultados sugieren la implicación de células T CD4+ citotóxicas y Th1 en el control de la expansión del clon tumoral, el cual, en consecuencia, produce un incremento de células T CD4+ "exhaustas" PD1<sup>+</sup>.

**Agradecimientos.** Beca FEHH-Janssen, PI11/01624, PI15/00437, 2017/SGR437.

RG (respuesta completa [RC]+RC incierta [RCi]+respuesta parcial[RP] (criterios IWCLL 2008); y de forma secundaria la mejor respuesta, SG y SLP, duración de la respuesta y enfermedad mínima residual [EMR] (citometría de flujo, sensibilidad: 1 célula LLC:10.000 leucocitos). Se presentan datos de análisis intermedio (corte de la base de datos: 22 de marzo de 2018).

**Resultados:** Se incluyeron 72 pts (66,7%: varones, con una mediana de edad de 67,9(61,6-72,7) años; ECOG 0: 62,5% y estadio clínico de RAI III-IV: 47-3%). El 75% de pts presentaban un patrón IgHV no mutado y expresión de CD38, CD49D y ZAP-70 en 15,3%, 55,6% y 39,4% de los pts respectivamente. Las anomalías genéticas (por FISH y secuenciación Sanger) fueron: del13q (43,1%), trisomía12 (19,4%), del11q/mutaciónATM (43,1%), del17p/mutaciónp53 (26,4%), mutación de BIRC3 (2,8%), SF3B1(8,3%), NOTCH1(20,8%). De los 72 pts que iniciaron el estudio, el 80,6% y 79,2% completaron 6 ciclos de tratamiento con Obi y B respectivamente. La mediana de duración del tratamiento fue de 4,9 (4,6-5,1) meses y la interrupción por acontecimiento adverso [AA] fue: 16,7% (Obi) y 18,1% (B). La tasa de respuesta clínica por intención de tratar fue: RG: 76,4 % [IC 95%;64,7-85,3], RC: 40,7% (RCi: 9,4%), RP: 45,3%, progresión de la enfermedad (PE): 4,7%, enfermedad estable (EE): 9,4%. Con una mediana de tiempo de seguimiento de 23,6(17,3-30,9) meses, la mediana de duración de la respuesta y SLP (Fig. 1) fueron de 8,1(7,9-8,3) y 24,1(20,2-28,1) meses respectivamente. No se alcanzó la mediana de SG. La SLP (Fig. 2) y SG (Fig. 3) fueron significativamente mayores en pts con EMR negativa en sangre periférica. La mediana de tiempo hasta retratamiento fue de 33,8(30,5-37,2) meses. Efectos adversos: se observó al menos 1 toxicidad en el 88,9% de pts, siendo las más comunes de grado 3/4: neutropenia (52,8%) y trombocitopenia (20,9%). En total, se observaron 90 AAs graves o AA graves de interés en el 50,0% de pts. Dos muertes por toxicidad debido a leucemia mieloide aguda y shock séptico.

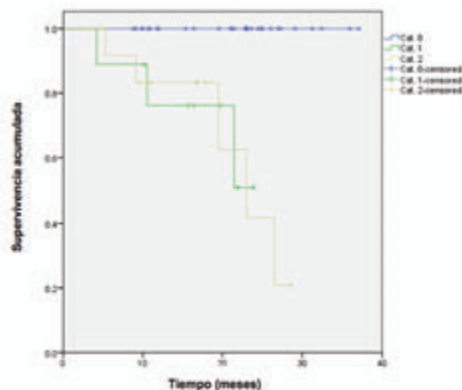


Figura 3. Supervivencia global vs. EMR en sangre periférica.

**Conclusiones:** El análisis intermedio de este estudio, demuestra que la combinación de Obi-B es viable y efectiva, con una RG de 76,4% en LLC R/R. Los pts que alcanzan EMR negativa en sangre periférica presentan una SLP y SG más prolongada independientemente de la respuesta clínica y de las alteraciones genéticas asociadas.

*Financiación:* Este estudio fue financiado por Roche.

**CO-087**

**APLICABILIDAD DE LA DETECCIÓN DE LA MUTACION BRAF V600E MEDIANTE SECUENCIACION SANGER PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA TRICOLEUCEMIA**

Álvarez Sánchez A.I.<sup>1</sup>, Martínez Losada M.d.C.<sup>1</sup>, Serrano Lopez J.<sup>1</sup>, Llamas Poyato M.J.<sup>2</sup>, Serrano Lopez J.<sup>1</sup>, Sánchez García J.<sup>1</sup>

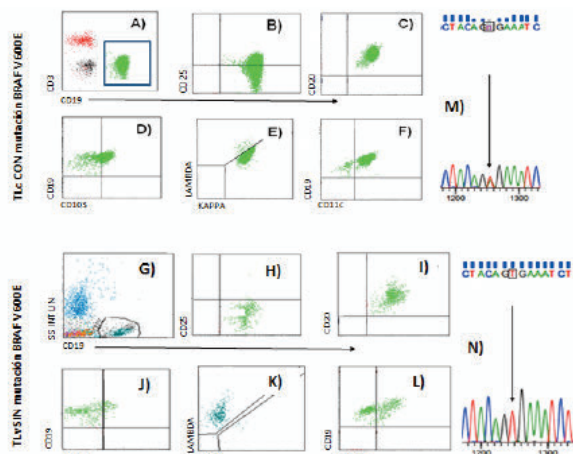
<sup>1</sup>Hospital Universitario Reina Sofia de Cordoba, <sup>2</sup>Hospital Infanta Margarita de Cabra. Córdoba

**Introducción:** La Tricoleucemia (TL) es un síndrome linfoproliferativo B, caracterizado por pancitopenia y esplenomegalia. Diferenciamos dos entidades: TLclásica y TLvariante. La clasificación OMS-2016 indica la necesidad de incluir la mutación V600E del oncogen BRAF para una correcta clasificación de los pacientes con TLc o TLv. Dicha mutación está presente en la mayoría, pero no todos, los casos de TLc (70-100%) y ausente en la mayoría de TLv.

Tabla 1. Características de la serie de pacientes.

	TLc (N=24)	TLv (N=7)	p	Serie Global (N=31)
Edad (mediana y rango)	56 (30-82)	60 (39-83)	NS	56 (30-83)
Sexo (varón) (n, %)	19 (79.2)	6(85.7)	NS	25(80.6)
Clinica al diagnóstico				
-Adenopatias (n, %)	7(29.2)	2(28.6)	NS	9(29)
-Esplenomegalia, cms (Mediana y rango)	14 (11-29)	18(14-25)	0.05	15 (11-29)
-Sintomatología B (n, %)	9(37.5)	2(28.6)	NS	11(35.5)
Análisis al diagnóstico				
-Ilg gHl (mediana y rango)	12(5.4-15.8)	12.7(9-15.4)	NS	12.1 (5.4-15.8)
-Leucocitos x10 <sup>9</sup> /ul (mediana y rango)	1.8 (0.5-22.8)	12.9(0.5-33.3)	0.02	2 (0.5-33.3)
-Plaquetas x10 <sup>9</sup> /ul (mediana y rango)	81.5(12-380)	107(66-360)	NS	86 (12-380)
Diagnóstico por IHQ/CMF (MO-SF) (N, %)	8(33.3)/16(66.7)	1(14.3)	NS	9(29)/22(71)
Tiempo Dx a Tto (días, mediana y rango)	62(1-1051)	163(8-511)	NS	62(1-1051)
T-Líneas de Tto				
-Eplectomía	2(8.3)	2(28.6)	NS	4(22.3)
-CDA	15(62.5)	1(14.3)	0.007	16(67.7)
-R-DCF	3(12.5)	1(14.3)	NS	4(12.9)
-"Watch and wait"	4(83.3)	3(42.9)	NS	7(22.6)
Recaida, Si (N, %)	6(25)	2(28.6)	NS	8(25.8)
Mediana-tiempo RC a recada (meses, rango)	37.5(4-169)	19(17-77)	NS	28.5(4-169)
Tiempo libre de Tto, meses (IC-95%)	137.6 (89.8-185.4)	46.1(3.1-89.2)	0.09	112.2 (64.1-160.2)
Exitos, Si (N, %)	4(16.7)	2(28.6)	NS	6(19.3)
Causas de exitos				
-Recada de la enfermedad (N, %)	1(25)	1(50)	NS	2(6.5)
-Infecciones graves (N, %)	3(75)	1(50)	NS	4(12.9)
Mediana de seguimiento, meses (rango)	48(1-245)	24(4-136)	NS	44(1-245)

**Objetivos:** Evaluar el estado mutacional de BRAFV600E mediante secuenciación directa Sanger en los pacientes diagnosticados de TL en nuestro centro, validar la aplicabilidad de la técnica al obtener ADN de diferentes fuentes y correlacionar los hallazgos mutacionales con los datos clínico-biológicos.



Histogramas de citometría de flujo representativos de TL a partir de sangre periférica. (A-F) Citometría de flujo de TLc. (G-L) Citometría de flujo de TLv. M) secuenciación directa de Sanger con presencia de la mutación heterocigótica en el gen BRAF (T→A). N) Secuenciación de ADN directa Sanger que revela ausencia de mutación en el gen BRAF (T→T).

Figura 1. Casos representativos de inmunofenotipo y estado mutacional de TLc y TLv.

**Métodos:** Retrospectivamente, se incluyeron 31 pacientes diagnosticados TLc (N=24) o TLv (N=7) desde Abril 97 hasta Abril 17, siguiendo criterios OMS-2008 basados en datos hematológicos e inmunofenotípicos obtenidos por citometría de flujo (CMF) (N=22) o inmunohistoquímica (IHQ) (N=9). Incluimos 10 pacientes con LLC como control. Se extrajo el ADN procedente de sangre periférica en las 10 muestras control y en 7 TL, mientras que en 24 TL se extrajo procedente de impronta sobre portaobjeto de medula ósea (MO) de aspirado o biopsia ósea. El producto de amplificación fue obtenido usando los primers 5'-TACCTAAACTCTT CA-TAATGCTTGC-3' forward y 5'-GTAAGTCAGCAGCATCTCAGG G-3' reverse y se confirmó su tamaño de 256 bp mediante campana ultravioleta. Posteriormente, todos los productos fueron secuenciados de forma bidireccional mediante Sanger usando la plataforma ABI GeneticAnalyzer 3130 (AppliedBiosystems Inc., Foster City, CA).

**Resultados:** En la Tabla 1 resumimos las características clínico-biológicas de los 31 pacientes con TL. De la serie global, obtuvimos ADN para estudio mutacional en el 61.3% de los casos. De las muestras de SP con circulación tumoral se obtuvo ADN óptimo para el análisis en 7 pacientes (5 TLc y 2 TLv), así como en todos los controles afectos por LLC. Del resto de pacientes solo disponíamos de material sobre portaobjetos y de ellos obtuvimos ADN óptimo en 12 de 24 casos (10 TLc y 2 TLv, 50%), debido a la mala conservación de las muestras. Los resultados de la mutación BRAFV600E de los 19 pacientes se muestran en Tabla 2. La mutación estuvo ausente en todos los casos de LLC (N=10) y en todos los casos de TLv (N=4). La correlación entre la presencia de la mutación y la clasificación OMS-2008 fue estadísticamente significativa (0 de 4 para TLv y 11 de 15 para TLc, p=0.038). En la Figura 1 mostramos dos casos representativos de inmunofenotipo y estado mutacional de TLc y TLv. El estudio molecular confirmó la clasificación inicial al diagnóstico en 15 pacientes (18,9%) con TLc (11/15, 73,3%) y TLv (4/4; 100%). La representación tumoral fue muy escasa en 2 casos de TLc, en los que no se detectó BRAFV600E. Globalmente, 14 pacientes se beneficiarían de la incorporación de la determinación de BRAFV600E en su esquema terapéutico.

**Tabla 2. Características y resultados de los pacientes con TL según el análisis mutacional de BRAF.**

Pacientes	Precedencia de las muestras al Da (SP/MO/BO)	Origen DNA (SP vs Imprinta BO/MO)	Clasificación TL OMS 2008	Análisis molecular (Presencia vs ausencia mutación BRAF <sup>V600E</sup> )
T1	MO	SP	CLÁSICA	PRESENCIA
T2	SP	SP	CLÁSICA	AUSENCIA
T3	SP	SP	CLÁSICA	PRESENCIA
T4	SP	SP	VARIANTE	AUSENCIA
T5	SP	SP	CLÁSICA	AUSENCIA*
T6	SP	SP	VARIANTE	AUSENCIA
T7	SP	SP	CLÁSICA	PRESENCIA
T8	MO	Extendido MO	CLÁSICA	PRESENCIA
T9	BO	Imprinta BO	CLÁSICA	AUSENCIA*
T10	SP	Extendido MO	CLÁSICA	PRESENCIA
T11	SP	Extendido MO	CLÁSICA	PRESENCIA
T12	BO	Imprinta BO	CLÁSICA	PRESENCIA
T13	MO	Extendido MO	VARIANTE	AUSENCIA
T14	SP	Imprinta BO	CLÁSICA	PRESENCIA
T15	MO	Extendido MO	CLÁSICA	AUSENCIA
T16	SP	Extendido MO	CLÁSICA	PRESENCIA
T17	BO	Imprinta BO	CLÁSICA	PRESENCIA
T18	MO	Extendido MO	CLÁSICA	PRESENCIA
T19	SP	Extendido MO	VARIANTE	AUSENCIA

**Conclusiones:** La determinación de la mutación BRAFV600E mediante la secuenciación directa Sanger proporciona información esencial para el diagnóstico y la planificación terapéutica de los pacientes con TL, ya que identifica posibles candidatos para el tratamiento con inhibidores directos de BARF como VEMURAFENIB. Se recomienda obtener ADN de SP o MO en fresco al diagnóstico para una mejor rentabilidad de la técnica (en nuestra serie rentabilidad del 100%).

**CO-088**

**LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO CD5 NEGATIVO: UN RETO DIAGNÓSTICO EN LOS CASOS ESTUDIADOS EXCLUSIVAMENTE EN SANGRE PERIFÉRICA**

Montesdeoca S.<sup>1</sup>, Calvo X.<sup>1</sup>, Arenillas L.<sup>1</sup>, Puiggros A.<sup>1</sup>, Salido M.<sup>1</sup>, Salar A.<sup>2</sup>, Sánchez-González B.<sup>2</sup>, Colomo L., Papaleo N., Navarro R.<sup>1</sup>, Costan B.<sup>1</sup>, Florensa L.<sup>1</sup>, Espinet B.<sup>1</sup>, Ferrer A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratori de Citologia Hematològica i Citogenètica, servei de Patologia, Hospital del Mar. GRETNHE- Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), <sup>2</sup>Servei d'Hematologia, Hospital del Mar

**Introducción:** El linfoma de células del manto (LCM) es una neoplasia de células B maduras (NCBM) de comportamiento habitualmente agresivo. Actualmente se reconocen formas de curso clínico indolente, como el LCM leucémico no ganglionar (LCM-leu). Una de las principales características del LCM es la expresión de CD5. Aproximadamente el 5-10% de LCM son CD5- pero los datos publicados al respecto son escasos. Recientemente se ha sugerido que la expresión de CD5 es menos frecuente en el LCM-leu que en el LCM convencional (LCM-c). La negatividad de CD5 puede dificultar el diagnóstico de LCM, especialmente en los casos leucémicos no ganglionares, y llevar al diagnóstico erróneo de otras entidades, especialmente la linfocitosis B clonal de fenotipo marginal (LBM-ZM). Los objetivos del estudio fueron: i) determinar la incidencia de LCM CD5- en una única institución, en especial en los casos diagnosticados exclusivamente en sangre periférica (SP) y ii) analizar características fenotípicas adicionales que puedan ser de utilidad en el diagnóstico diferencial con otras entidades de fenotipo inespecífico.

**Métodos:** Se seleccionaron 53 pacientes diagnosticados de LCM según la clasificación OMS entre 1997 y 2017 (mediana de edad 68 años, rango 42-88; 60% varones; 44 LCM-c, 9 LCM-leu indolentes) en base a la disponibilidad de citometría de flujo (CF) de SP. El diagnóstico de LCM se estableció en ganglio linfático (24 casos), bazo (3), amígdala (4), glándula salival (4), colon (1) y SP/médula ósea (MO) (20). Todos los casos mostraron la t(11;14)(q13;q32) por citogenética convencional o FISH. La expresión de ciclina D1 se detectó en todos los casos. El estudio de CF se realizó según el procedimiento estándar. Se analizó la expresión de marcadores pan-B, CD5, CD10, CD11c, CD23, CD25, CD38, CD43, CD49d, CD200, kappa y lambda. Un marcador se consideró positivo cuando se expresó en ≥20% de células.

**Tabla 1. Características inmunofenotípicas en los 48 pacientes diagnosticados de LCM con expresión en SP por CF y en los 20 pacientes diagnosticados exclusivamente en SP.**

	CD19+ débil	CD22+ débil	CD5+	CD23+	CD43+	CD200+	CD25+	CD11c+
LCM con expresión en SP por CF (n=48)	13/48 (24%)	20/48 (38%)	35/48 (66%)	14/44 (32%)	3/34 (8%)	7/26 (27%)	22/44 (50%)	2/45 (2%)
LCM diagnosticados exclusivamente en SP (n=20)	2/20 (10%)	4/20 (20%)	11/20 (55%)	6/18 (33%)	0/13 (0%)	5/11 (45%)	8/20 (40%)	1/20 (5%)

\*Un marcador se consideró positivo cuando se expresó en ≥20% de células.

**Resultados:** En 38/53 pacientes (72%) se observó positividad de CD5 por CF o inmunohistoquímica (IHQ). La expresión de CD5 se pudo determinar mediante ambas técnicas en 43/53 pacientes. En 7 casos, los resultados fueron discordantes (CF+/IHQ-, 3; CF-/IHQ+, 4). En conjunto, 9/44 (20%) LCM-c y 6/9 (66%) LCM-leu indolentes resultaron CD5-. La expresión en SP por CF al diagnóstico se detectó en 48/53 casos (90%); 15 de ellos (31%) correspondieron a LCM CD5- (9/15 LCM-c, 60%; 6/15 LCM-leu, 40%). Todos los LCM-c no leucemizados expresaron CD5 en tejido. Respecto de los 20 LCM diagnosticados exclusivamente en SP/MO, 10/20 (50%) fueron CD5-. En la tabla 1 se muestran las características inmunofenotípicas de los 48 pacientes con expresión en SP por CF y de los 20 casos diagnosticados exclusivamente en SP.

**Conclusiones:** En nuestra serie, la negatividad de CD5 se observó con una frecuencia superior (31%) a la descrita. El 40% de los casos CD5- correspondió a LCM-leu indolentes. La negatividad de CD5 se observó en el 50% de los LCM diagnosticados únicamente en SP, por lo que se requiere un alto nivel de sospecha para establecer el diagnóstico de LCM CD5-. Algunos datos fenotípicos adicionales pueden resultar de utilidad, especialmente la negatividad de CD11c en el LCM, si bien es obligada la realización de estudios citogenéticos e histológicos en todas las NCBM de fenotipo inespecífico.

Agradecimientos: PI10/00366, 2017SGR437, premio fin de residencia de la Societat Catalana d'Hematologia i Hemoteràpia (SCHH).

**CO-089**

**LINFOMA ESPLÉNICO DE LA ZONA MARGINAL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS Y SU IMPACTO PRONÓSTICO EN LA TRANSFORMACIÓN HISTOLÓGICA**

Bastidas Mora G.<sup>1</sup>, López Guillermo A.<sup>2</sup>, Matutes Juan E.<sup>1</sup>, Gine Soca E.<sup>1</sup>, Delgado Gonzalez J.<sup>1</sup>, Rivas Delgado A.<sup>1</sup>, Villamor Casas N.<sup>1</sup>, Aymerich Gregorio M.<sup>1</sup>, Rozman Jurado M.<sup>1</sup>, Campo Guerri E.<sup>2</sup>, Magnano L.<sup>1</sup>, Martínez Hernández D.<sup>1</sup>, Bea Bobet S.<sup>3</sup>, Navarro López A.<sup>3</sup>, Baptista M.J.<sup>4</sup>, Ramon Planell O.<sup>5</sup>, Escoda Teigell M.L.<sup>6</sup>, Las Heras Manso G.<sup>7</sup>, Font Ferré L.<sup>8</sup>, Forcada Guiu P.<sup>9</sup>, Vicente Folch L.<sup>10</sup>, Balague Ponz O.<sup>1</sup>, Costa Bordes D.<sup>1</sup>, Colomer Pujol D.<sup>1</sup>, Lopez Guerra M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clinic De Barcelona, <sup>2</sup>Hospital Clinic De Barcelona, Idibaps, <sup>3</sup>Instituto De Investigaciones Biomédicas August Pi I Sunyer (Idibaps), <sup>4</sup>Instituto De Recerca Contra La Leucèmia Josep Carreras, <sup>5</sup>Hospital De Igualada, <sup>6</sup>Hospital Joan XXIII, <sup>7</sup>Parc Sanitari Sant Joan De Deu, <sup>8</sup>Hospital De Tortosa Verge De La Cinta, <sup>9</sup>Hospital Mutua De Terrasa, <sup>10</sup>Consorci Sanitari De Terrasa

**Introducción:** El linfoma esplénico de la zona marginal (LEZM) es un linfoma indolente, aunque hasta un 10-15% de los casos presentan transformación histológica (TH) a un linfoma de alto grado, usualmente un linfoma difuso de células grandes B (LDCGB). La información sobre el riesgo de TH y los factores predictivos de la misma no ha sido docu-



mentada. El objetivo del presente estudio fue identificar el riesgo y factores pronósticos involucrados en la TH en una serie amplia de pacientes con LEZM.

**Pacientes y Métodos:** Se incluyeron 97 pacientes (edad mediana 62 años, V/M 57/40) diagnosticados de LEZM desde 1994 hasta 2018, 85 procedentes del Hospital Clinic de Barcelona (HCP) y 12 de otros centros de GELTAMO. Se realizó la revisión histológica de todos los casos tanto del LEZM como de la TH y se recogieron los datos clínicos y biológicos al diagnóstico y en la transformación. Se disponía de estudio citogenético en 60 casos. El manejo terapéutico inicial incluyó abstención terapéutica en 21 pacientes. Los 76 restantes recibieron: esplenectomía: 52 (68%), rituximab monoterapia 5 (7%), quimioterapia 7 (9%), inmunquimioterapia 6 (8%) y una miscelánea 6 (8%). El impacto de la TH sobre la SG se estudió mediante la prueba de Mantel-Byar.

**Tabla 1. Riesgo de transformación histológica (TH) a los 5 años desde el diagnóstico y supervivencia global (SG) por las variables iniciales.**

Características	N	5 años TH (%)	p	5 años SG (%)	p
Serie global	97	23	-	77	-
Edad (años)					
≤ 60	40	24	0.383	94	<0.001
> 60	57	23		66	
Sexo					
Mujer	57	26	0.936	76	0.679
Varón	40	23		79	
Cariotipo complejo					
No	45	11	<0.001	81	0.012
Si	15	52		65	
ECOG					
< 2	88	22	0.712	80	<0.001
≥ 2	7	15		49	
Síntomas B					
No	75	20	0.130	80	0.036
Si	15	22		65	
Hemoglobina g/L					
< 95	15	41	0.037	76	0.131
≥ 95	77	22		77	
Plaquetas x10 <sup>9</sup> /L					
< 100	23	37	0.219	62	0.047
≥ 100	69	19		81	
Albumina g/l					
≥ 35	67	26	0.004	77	0.416
< 35	8	50		73	
β2-microglobulina > normal					
No	26	16	0.004	92	0.019
Si	52	50		66	
IPI					
≤ 2	85	20	0.565	85	0.005
> 3	33	24		71	
Abstención terapéutica al diagnóstico					
No	31	10	0.005	82	0.479
Si	66	31		75	

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IPI: índice pronóstico internacional para linfomas agresivos; cariotipo complejo (≥3 alteraciones citogenéticas).

**Resultados:** Con una mediana de seguimiento de 83 meses (extremos: 1-265), 29/97 pacientes (30%) presentaron TH (28 LDCGB, 1 linfoma de Hodgkin). El riesgo de TH a los 5 años del diagnóstico fue de 23% (95% IC: 13-33) en la serie global y del 17% (95% CI: 8-26) cuando se restringió a los 85 pacientes procedentes del HCP. Las variables iniciales que predijeron la TH fueron la presencia de un cariotipo complejo, anemia, hipoalbuminemia y requerir tratamiento inmediato (Tabla). En la fase de TH, 27/29 pacientes (93%) recibieron tratamiento, 22/27 (81%) inmunquimioterapia: RCHOP: 18, R-COP: 2, R-ESHAP: 3; y 5 pacientes (17%) sólo quimioterapia: CHOP: 3, MINE-ESHAP: 1 y ciclofosfámido: 1. En 5 pacientes la respuesta se consolidó con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH): 4 autólogos y 1 alogénico. Tras el tratamiento: 14 pacientes (58%) alcanzaron una respuesta completa, 1 paciente una respuesta parcial y 9 (38%) fueron refractarios. Con una mediana de seguimiento tras la TH de 18 meses (extremos 1-220), 18 pacientes (62%) fallecieron con una supervivencia desde TH del 43% (95% IC: 23-63) a los 5 años. Las causas de muerte fueron: progresión/refractariedad (11 casos) y toxicidad del TPH (1 caso). De la serie global de pacientes con y sin TH, 41 pacientes (58%) fallecieron, con una supervivencia global (SG) a los 5 años de 77% (95% IC: 68-86). Los factores pronósticos asociados a una SG acortada fueron: cariotipo complejo, edad avanzada, síntomas B, ECOG avanzado y plaquetopenia (Tabla). Los pacientes con TH presentaron una SG significativamente más corta, (HR 3.894 (95% IC: 1.816-8.350), p=0.0005).

**Conclusiones:** Aunque generalmente indolente, el riesgo de TH en el LEZM no es desdeñable. La TH se asocia a un acortamiento de la SG de los pacientes.

**CO-090**

**EVALUACIÓN EN VIDA REAL DEL RIESGO HEMORRÁGICO DE LOS PACIENTES TRATADOS CON IBRUTINIB CON O SIN TERAPIA ANTICOAGULANTE O ANTIAGREGANTE ASOCIADA**

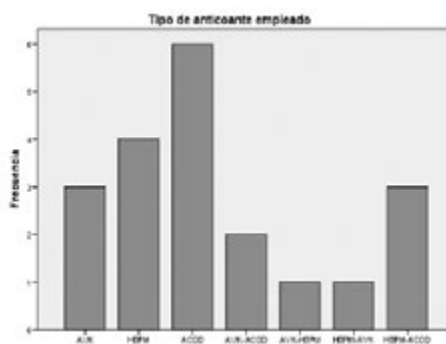
Martí E.<sup>1</sup>, Ferrer B.<sup>1</sup>, Calama V.<sup>2</sup>, Almela S.<sup>3</sup>, Orts M.<sup>4</sup>, Ferrer R.<sup>5</sup>, Ruiz M.Á.<sup>6</sup>, Hernández M.<sup>7</sup>, Pérez A.<sup>1</sup>, Serrano A.<sup>1</sup>, Teruel A.<sup>1</sup>, Navarro B.<sup>1</sup>, Terol M.J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen de Valme de Sevilla, <sup>3</sup>Hospital de Vinaroz, <sup>4</sup>Hospital de Sagunto, <sup>5</sup>Hospital de Denia, <sup>6</sup>Hospital Francisc Borja de Gandia, <sup>7</sup>Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia

**Introducción:** El Ibrutinib (IB) es un potente inhibidor irreversible de la tirosin kinasa de Bruton con actividad de la leucemia linfocítica crónica (LLC), el linfoma del Manto (LM), o la macroglobulinemia de Waldenström (MW). Su perfil de toxicidad es favorable, si bien entre los efectos adversos se describe la hipertensión, el riesgo de infecciones, y la fibrilación auricular (FA). Debido a su efecto antiagregante (ligado a su acción sobre la señalización de la glicoproteína VI) se describen equimosis y hemorragias en hasta el 60% de los pacientes, aunque únicamente el 7% presenta hemorragias graves. Muchos de los pacientes que reciben IB tienen o desarrollan una FA, y al efecto antiagregante del IB se suma la necesidad de anticoagulación oral para la prevención del ictus isquémico con un potencial incremento del riesgo hemorrágico. El objetivo del estudio es evaluar en vida real el riesgo hemorrágico de los pacientes tratados con IB con o sin terapia antitrombótica asociada.

**Tabla 1. Características de los pacientes en tratamiento con Ibrutinib.**

	N (%)
Edad (años) - mediana (rango)	71(38 - 89)
Sexo	
- Hombre	56 (66,7)
- Mujer	28 (33,3)
Patologías	
- LLC	58 (69)
- LCM	10 (11,9)
- EW	9 (10,7)
- Otros	7 (8,3)
Líneas de tratamiento	
- 1ª	15 (18,1)
- 2ª	24 (28,9)
- 3ª	23 (27,7)
- 4ª	10 (12,0)
- 5ª	8 (9,6)
- 6ª	3 (3,6)



**Figura 1.**

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo multicéntrico. Se recogieron los eventos adversos hemorrágicos y el manejo de la anticoagulación en pacientes tratados con IB.

**Resultados:** Se estudiaron 83 pacientes de 7 hospitales con una mediana de tratamiento de 12 meses (2-33) entre Diciembre 2014 a Marzo 2018. Las principales características de la población se describen en la Tabla 1. Al inicio del IB 9/83(10,8%) pacientes estaban antiagregados, mayoritariamente por evento isquémico previo. El 50% (5/10) discontinuaron a la mediana de 10 meses (2-13). Un total de 20/83(24,1%) recibieron IB y anticoagulación oral; 12 por FA previa, 5 por FA de novo y 1 por enfermedad tromboembólica venosa (ETE). El tipo de anticoagulación se

describe en las gráficas 1 y 2. Se registraron 18 episodios hemorrágicos en 16 pacientes (19%). Nueve (56,2%) de los pacientes que sangraron estaban anticoagulados y/o antiagregados, mientras que los 7(43,8%) restantes no llevaban ningún tipo de tratamiento antitrombótico. De los 18 episodios 14 fueron de hemorragia menor (grado 1-2) y 4 mayores (grado 3): 3 hemorragias digestivas altas y 1 bursitis hemorrágica. No se registró ninguna hemorragia grado 4-5. Dos de los episodios de hemorragia mayor acontecieron en pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K (AVK), uno en un paciente con AAS 100mg y otro en un paciente sin tratamiento antitrombótico, pero con trombopenia grado 2. La mayoría de hemorragias menores fueron a nivel cutáneo. Ninguno de los episodios de hemorragia mayor se produjo con anticoagulantes orales de acción directa (ACODs). La mediana de tiempo al evento hemorrágico desde el inicio de IB fue de 3 meses (0 – 21).

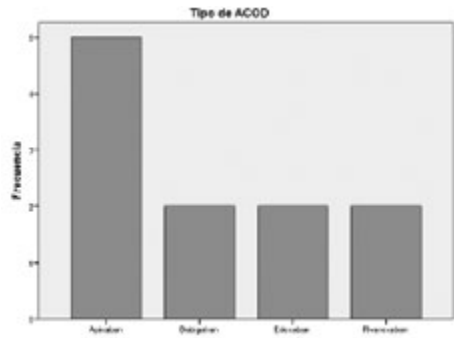


Figura 2.

**Conclusiones:** Los pacientes en tratamiento con IB subsidiarios de anticoagulación oral para la prevención del ictus en la FA u otras causas presentan mayor riesgo hemorrágico, si bien la mayoría son hemorragias menores que no obligaron a la suspensión del tratamiento. En nuestra experiencia, aunque la serie es corta, la anticoagulación debe mantenerse y en este contexto los ACODs parecen ofrecer un mejor perfil de seguridad que los AVK.

## Síndromes Mieloproliferativos Crónicos

### CO-091

#### ANÁLISIS DE SALIVA Y LINFOCITOS CD3+ COMO FUENTE DE ADN GERMINAL EN LOS ESTUDIOS DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

Camacho Díaz L., Fernández Ibarrondo L., Fernández Rodríguez C., Angona Figueras A., Longarón Rozalen R., Besses Raebel C., Bellosillo Paricio B.

Hospital del Mar-IMIM

**Introducción:** Los estudios genómicos basados en secuenciación masiva requieren disponer de ADN germinal que permita definir si las alteraciones moleculares detectadas en los pacientes con neoplasias hematológicas corresponden a mutaciones somáticas o a mutaciones germinales. Para ello se pueden utilizar fibroblastos, cabello, mucosa yugal o saliva. Estas últimas son las más utilizadas por la facilidad de obtención y procesamiento. Sin embargo, se ha descrito que en este tipo de muestras puede haber presencia de neutrófilos que distorsionen la interpretación de los datos. Resultados preliminares de nuestro grupo indican que la saliva no sería un buen material para realizar estas validaciones. El objetivo del estudio fue validar la utilidad del ADN obtenido de linfocitos CD3+ positivos como fuente de ADN germinal para el estudio molecular de pacientes con neoplasias mieloproliferativas.

**Métodos:** Se analizaron 159 muestras de ADN procedente de saliva de pacientes con neoplasias mieloproliferativas JAK2V617F positivas (76 PV, 78 TE, 4 MFP y 1 SMPC no clasificado) y 61 muestras de ADN de linfocitos CD3+ de los pacientes en los que la saliva presentaba la mutación JAK2V617F. La mutación JAK2V617F se determinó mediante PCR en tiempo real utilizando sondas TaqMan específicas para la forma mutada y la forma no mutada.

**Resultados:** De las 159 muestras de saliva analizadas, 61 se descartaron al no detectarse ADN humano. De las 98 muestras restantes, en 32 casos no se detectó la presencia de JAK2V617F (32%) y en 66 casos si se detectó la mutación, en 22 de ellos (22%) con una carga alélica de JAK2 <20%. Los 44 restantes presentaban una carga alélica mediana de 44%(rango:21-95). De los 66 casos positivos, se pudieron analizar linfocitos CD3+ en 61 casos. En 4 casos no se detectó la presencia de la mutación, en 9 casos se detectó la mutación JAK2V617F con una carga alélica <1% y en 48 casos se obtuvo un resultado positivo con una carga alélica <20%. Considerando que los estudios para determinar si las mutaciones son de origen germinal, se basan en secuenciación Sanger que tiene un límite de detección del 15-20%, los linfocitos CD3+ podrían utilizarse como fuente de ADN germinal, ya que en todos los casos la presencia de ADN tumoral fue igual o inferior a este porcentaje.

**Conclusiones:** La utilización de linfocitos CD3+ como fuente de ADN de línea germinal es mejor opción que la saliva para el estudio de las neoplasias mieloproliferativas crónicas.

**Agradecimientos:** Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía, Industria y Competitividad: PI16/0153, PT17/0015/0011, 2017SGR205. Xarxa de Banc de Tumors de Catalunya.

### CO-092

#### SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE BCR-ABL EN LOS PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN RESPUESTA MOLECULAR PROFUNDA DENTRO DE LA PRÁCTICA CLÍNICA ASISTENCIAL: EXPERIENCIA ESPAÑOLA EN UN TOTAL DE 236 CASOS

Pastor Galán I.<sup>1</sup>, Álvarez Larrán A.<sup>2</sup>, Savchuk A.<sup>3</sup>, Puerta J.M.<sup>4</sup>, Sánchez Pina J.M.<sup>5</sup>, Collado R.<sup>6</sup>, Díaz González A.<sup>7</sup>, Angona A.<sup>8</sup>, Sagüés M.<sup>9</sup>, García Gutiérrez V.<sup>10</sup>, Boqué C.<sup>11</sup>, Gómez Centurión I.<sup>12</sup>, Vallansot R.<sup>13</sup>, Palomera L.<sup>14</sup>, Mendizábal A.<sup>15</sup>, Casado L.F.<sup>16</sup>, Pérez Encinas M.<sup>17</sup>, Pérez López R.<sup>18</sup>, Ferrer Marín F.<sup>19</sup>, Sánchez Guijo F.<sup>20</sup>, García C.<sup>21</sup>, De las Heras N.<sup>22</sup>, Cervantes F.<sup>2</sup>, Steegmann J.L., Hernández Boluda J.C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Valencia, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, <sup>5</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, <sup>6</sup>Servicio de Hematología, Hospital General Universitario, Valencia, <sup>7</sup>Servicio de Hematología,

Hospital La Fe, Valencia, <sup>8</sup>Servicio de Hematología, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona, <sup>9</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Girona, Doctor Josep Trueta, Girona, <sup>10</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, <sup>11</sup>Servicio de Hematología, Hospital Durán i Reynals, Institut Català d'Oncologia, Hospitalet de Llobregat, <sup>12</sup>Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, <sup>13</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, <sup>14</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, <sup>15</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Álava, Vitoria, <sup>16</sup>Servicio de Hematología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, <sup>17</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, <sup>18</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, <sup>19</sup>Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, <sup>20</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, Salamanca, <sup>21</sup>Servicio de Hematología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, <sup>22</sup>Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de León, León

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

**Métodos:** Se analizan los resultados de 236 pacientes con LMC en fase crónica que suspendieron el tratamiento fuera de ensayo clínico en 33 hospitales. Criterios de inclusión: a) tratamiento con ITC >3 años, b) respuesta molecular grado 4.5 durante >2 años (se permitió una única determinación de RM4 durante ese período). Se excluyeron los pacientes trasplantados.

**Tabla 1.** Datos demográficos e historial de tratamiento de 236 pacientes con LMC en fase crónica que suspendieron el tratamiento con ITC en respuesta molecular profunda en España desde abril de 2009 a febrero de 2018.

Edad al diagnóstico, años*	50 (40-61)
Edad en el momento de la suspensión, años*	61 (52,25-72)
Sexo femenino, n (%)	123 (52)
Índice de riesgo de Sokal, n (%)	
Bajo	129 (60)
Intermedio	69 (32)
Alto	17 (8)
No disponible	21
Intervalo diagnóstico-suspensión ITC, años*	130 (96-161,75)
Tratamiento previo con interferón, n (%)	55 (23)
Nº de ITC recibidos antes de la suspensión, n (%)	
Uno	184 (78)
Dos	32 (14)
Tres	20 (8)
Tipo de ITC en el momento de la suspensión, n (%)	
Imatinib	175 (74,2)
Nilotinib	41 (17,4)
Dasatinib	17 (7,2)
Bosutinib	1 (0,4)
Ponatinib	2 (0,8)
Historia de resistencia a ITC, n (%)	17 (7)
Duración del tratamiento con ITC, meses*	123,5 (93-150)

ITC: inhibidores de tirosina cinasa BCR-ABL. \*Mediana (rango intercuartil)

**Resultados:** Las características de la serie se muestran en la tabla 1. Los motivos principales para suspender el tratamiento fueron los efectos secundarios (n=66), lograr la remisión libre de tratamiento (n=166) y el embarazo (n=4). La mediana de seguimiento tras la suspensión fue de 21,5 meses y 5 pacientes fallecieron por causas no relacionadas con la LMC. Durante este periodo, 67 pacientes reiniciaron el tratamiento por recaída molecular (pérdida de RMM: n=52, aumento de transcritos >1 log en dos controles sucesivos sin pérdida de RMM: n=12), decisión del paciente (n=2) o síndrome de discontinuación (n=1). Un paciente perdió la RMM a los 20 meses y decidió no tratarse, recuperando la RMM espontáneamente. Cuarenta y nueve recaídas (75% del total) ocurrieron en los primeros 6 meses, 8 entre los meses 7-12, y 8 tras los 12 meses, produciéndose la pérdida de RMM más tardía a los 30 meses. La supervivencia libre de reinicio del tratamiento (figura 1) y de recaída molecular

fue del 66,8% y del 67,5% a los 3 años, respectivamente. Los factores asociados a mayor supervivencia libre de recaída fueron la duración del tratamiento con ITC >5 años (p=0.01) y la RM4.5 >4 años antes de la suspensión (p=0.017). Un total de 51 pacientes (22%) desarrollaron dolor osteomuscular tras la suspensión. No se registró ningún caso de progresión a fases avanzadas. El valor mediano de la carga de BCR-ABL al reinicio del tratamiento fue del 0,3% (>5% en 7 casos). La mediana de seguimiento tras reinicio del tratamiento fue de 20 meses; 46 de 52 casos (88%) recuperaron la RMM tras una mediana de tiempo de 3 meses; 50 de 64 recuperaron la RM4 (mediana 3,5 meses) y 47 de 64 recuperaron la MR4.5 (mediana 5 meses). En el último control, el estado de la respuesta fue: RM4.5 (n=195), RM4 (n=15), RMM (n=14), respuesta citogenética completa (n=10), otros (n=2).

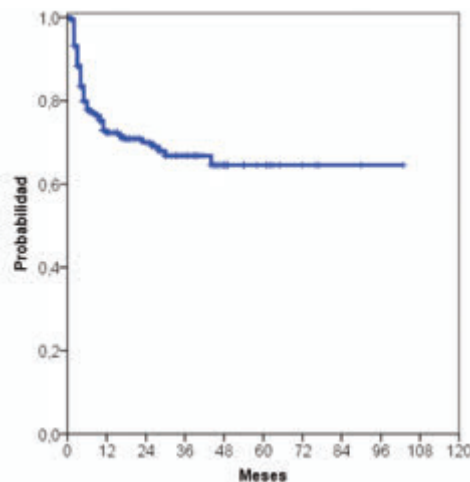


Figura 1.

**Conclusiones:** los resultados confirman que la suspensión del tratamiento es factible en la práctica clínica asistencial en España. La duración del tratamiento y de la respuesta molecular profunda se asociaron con la supervivencia libre de recaída. Esta información puede ser útil para establecer recomendaciones generales acerca de la discontinuación del tratamiento de la LMC en nuestro medio.

### CO-093

#### ENFOQUE INTERDISCIPLINAR DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Badiola J.<sup>1</sup>, Puerta-Puerta J.M.<sup>1</sup>, Roa-Chamorro R.<sup>2</sup>, Jaén-Águila F.<sup>2</sup>, Mediavilla-García J.<sup>2</sup>, Jurado M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves., <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves

**Introducción:** La introducción de los inhibidores de tirosina cinasa (ITK) para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) supuso un cambio drástico del pronóstico de estos pacientes, siendo su esperanza de vida en la actualidad similar a la población general. Sin embargo, existe una preocupación creciente por los eventos adversos vasculares (EAV) asociados a estos tratamientos y el manejo de los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) en esta población. Por este motivo, hemos creado un grupo de trabajo interdisciplinar entre los departamentos de Hematología y Medicina Interna para la evaluación integral de los FRCV en pacientes con LMC tratados con ITK. El objetivo de este estudio es describir el protocolo utilizado en la unidad, identificar FRCV anteriores y posteriores a la evaluación, describir la incidencia de EAV y detectar enfermedad vascular subclínica.

**Métodos:** Desde septiembre de 2016, se han evaluado 61 pacientes con LMC en tratamiento con ITK en la unidad de riesgo cardiovascular. De cada paciente valorado se ha recopilado los siguientes datos: antecedentes personales y familiares, historia clínica y exploración física, pruebas analíticas básicas y pruebas complementarias específicas (índice tobillo-brazo (ITB), velocidad de la onda de pulso (VOP) y monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAFA).

**Resultados:** De los 61 pacientes, 54.4% recibieron imatinib, 42.6% nilotinib y 24.6% dasatinib, con una duración promedio del tratamiento de 92, 52 y 35 meses respectivamente. La edad media de los pacientes fue de 58 años y el 63.9% fueron hombres. Los FRCV identificados antes de la primera evaluación en la unidad de riesgo cardiovascular se muestran en la Tabla 1. Tras la valoración, observamos que el 28.5% de los pacientes presentaba un mal control de la presión arterial medido con MAPA, el 10.7% un mal control glucémico (hemoglobina glicosilada mayor de 6.5%) y el 21.6% insuficiencia renal  $\geq$  estadio 3. En el 35% de los pacientes se observó que el colesterol total era superior a 200 mg/dl, en el 36.6% el colesterol LDL >130 mg/dl, en el 23.3% los niveles de triglicéridos >150 mg/dl y en el 17.2% la homocisteína >20 mmol/l. Con respecto a la vasculopatía, el 10.8% de los pacientes presentaba valores ITB patológicos. Sin embargo, se detectó en un porcentaje mayor de los pacientes (24.5%) daño vascular subclínico medido por VOP. Durante el seguimiento de estos pacientes, el 18.6% presentó algún EAV (8 eventos de enfermedad arterial periférica, 2 accidentes cerebrovasculares y 1 infarto agudo de miocardio).

**Table 1. Antecedentes personales previos a la valoración.**

Historia familiar de FRCV	51.7%
Hipertensión arterial	36.1%
Diabetes mellitus	13.1%
Dislipemia	21.3%
Evento vascular previo	6.6%
Insuficiencia renal ( $\geq$ estadio 3)	3.3%

**Conclusiones:** La creación de grupos de trabajo interdisciplinares para un control adecuado de los FRCV puede ser beneficioso en pacientes con LMC. En un número significativo de pacientes, después de que se llevara a cabo la evaluación en la unidad de riesgo cardiovascular, se realizó un nuevo diagnóstico de FRCV y/o un control deficiente de dichos factores. La identificación de estos casos permite optimizar el manejo de los FRCV y disminuir los EAV. LA VOP podría ser una herramienta óptima para detectar el daño endotelial subclínico antes de la EAV e identificar a aquellos pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento más intensivo de sus FRCV.

**CO-094**

**RESPUESTA INMUNE INDUCIDA POR DASATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA PREVIAMENTE TRATADOS CON DASATINIB. RESULTADOS ENSAYO CLÍNICO DASAPOST**

García-Gutiérrez V.<sup>1</sup>, Sanchez-Vega B.<sup>2</sup>, Colom B.<sup>3</sup>, Casado L.F.<sup>4</sup>, Sanchez-Guijo F.<sup>5</sup>, Ayala R.<sup>6</sup>, Boque R.<sup>7</sup>, Xicoy B.<sup>8</sup>, Montero I.<sup>9</sup>, Soto C.<sup>10</sup>, De Paz R.<sup>11</sup>, Muñoz C.<sup>3</sup>, Martínez J.<sup>6</sup>, Steegmann J.L.<sup>12</sup>

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

**Introducción:** Dasatinib es un inhibidor de tirosin cinasa de segunda generación aprobado para el tratamiento de leucemias Ph positivas. La linfocitosis inducida por dasatinib se ha relacionado con una mayor eficacia del fármaco y efectos secundarios. Sin embargo, desconocemos el motivo por el que se produce dicha linfocitosis. Nuestro objetivo es el estudio de la linfocitosis inducida por dasatinib en pacientes tratados con éste dentro del ensayo clínico DASAPOST (NCT01802450).

**Material y Métodos:** DASAPOST es un ensayo clínico multicéntrico fase II donde pacientes tratados con imatinib y con criterios de respuesta subóptima tardía fueron tratados con dasatinib con el objetivo principal de respuesta molecular mayor (RMM) tras 6 meses de tratamiento. La monitorización de BCR-ABL1 se realizó de forma centralizada. Se realizaron estudios de linfocitosis (total y subpoblaciones) y migración linfocitaria de forma trimestral hasta los 12 meses. Todas las determinaciones se realizaron de forma basal y 2 horas tras toma de da-

satinib. Se realizó estudio de clonalidad TCRgamma tras secuenciación mediante Miseq (Illumina) con diseño de librerías kit NEBNext® Ultra™ DNA Library Prep Kit (for Illumina®). Definimos clonalidad como presencia de al menos un 5% del total de la secuencia de TCR. La diversidad del receptor de células T se determinó calculando el índice de diversidad de Shannon, dando una idea de la expansión clonal de las células T: un menor índice de diversidad indica expansión clonal mientras un índice de diversidad más alto es indicativo de poblaciones policlonales.

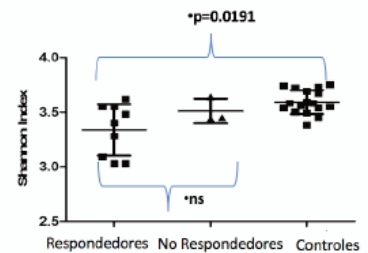
**Table 1.**

**Tabla 1. Relación de variables analizadas relacionadas con la respuesta al tratamiento**

T-TEST	RMM 3 meses			
	Plaquetas	Neutrófilos	Linfocitos basales	Linf CD8 basales
No MMR	182 ± 51,3	2,93 ± 1,17	1,63 ± 0,37	0,34 ± 0,16
MMR	249,1 ± 30,9	4,09 ± 0,97	2,73 ± 0,78	0,76 ± 0,36
	P=0,005	P=0,039	P=0,051	P=0,007
T-TEST	RMM 6 meses			
	CD8 basales	Linfocitos %	Linfocitos basales	
No MMR	0,34 ± 0,16	22,8 ± 6,57	1,59 ± 0,38	
MMR	0,76 ± 0,36	30,7 ± 6,39	2,03 ± 0,72	
	P=0,007	P=0,017	P=0,09	

**Resultados:** Desde abril 2013 a mayo 2017 se reclutaron un total de 18 pacientes en 12 centros españoles. Los resultados de eficacia han sido ya comunicados destacando una probabilidad de RMM tras 6 meses del 66%. Tres pacientes abandonaron el estudio por toxicidad. En la tabla 1 se muestra como el número total de linfocitos fue superior en la toma basal en aquellos pacientes que alcanzaron RMM. Sin embargo, no se encontró asociación entre la respuesta al tratamiento y el número de CD4, células NK o la movilización linfocitaria tras la toma de dasatinib. En el estudio de clonalidad observamos una menor clonalidad de células T en pacientes tratados con dasatinib comparados con población control (p=0.0191). Al comparar los pacientes en función de la respuesta al tratamiento, se encontró una tendencia en cuanto a la aparición de clonalidad en respondedores que no fue estadísticamente significativa (muy probablemente por la baja muestra estudiada) (3.337 95% CI 3.155-3.519, 3.510 95% CI 3.230-3.790, respectively, p= 0.3535).

**Figura 1. Diversidad del reservorio T**



**Figura 1.**

**Conclusiones:** La linfocitosis fue excepcional en nuestra serie. No hemos encontrado asociación significativa entre la respuesta y la movilización de linfocitos en cualquier punto de tiempo estudiado. El número absoluto de linfocitos CD8 al inicio del estudio fue significativamente mayor en pacientes que recibieron MMR a los 3 meses. Observamos una menor diversidad clonal que en las muestras control, de acuerdo con una cierta expansión de clones de linfocitos seleccionados durante este tratamiento, sin aparición de clones dominantes. Estos hallazgos invitan a estudiar la diversidad clonal mediante NGS en una serie más grande de pacientes.

**CO-095**

**ESTUDIO DE PREVALENCIA DE MUTACIÓN JAK2V617F EN PACIENTES CON POTENCIAL POLICITEMIA VERA (PV)**

Piris Villaespesa M.<sup>1</sup>, Muñoz Martin G.<sup>2</sup>, Saez Martin A.J.<sup>1</sup>, Nuñez-Torrón Stock C.<sup>1</sup>, Moncada J.L.<sup>1</sup>, Del Rey Sanchez J.M.<sup>3</sup>,

Fernandez Felix B.<sup>4</sup>, Sanchez Perez R.<sup>5</sup>, Del Castillo Femdandez del Pino FJ.<sup>2</sup>, Zamora J.<sup>4</sup>, Martinez Lopez J.<sup>5</sup>, Lopez Jimenez J.<sup>1</sup>, Villarrubia Espinosa J.<sup>1</sup>, García Gutierrez V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Ramón y Cajal, <sup>2</sup>Unidad Central de Apoyo de Genómica Traslacional de la Fundación para la investigación Biomédica del Hospital Ramón y Cajal, <sup>3</sup>Servicio de Bioquímica del Hospital Ramón y Cajal, <sup>4</sup>Unidad Central de Apoyo de Bioestadística de la Fundación para la investigación Biomédica del Hospital Ramón y Cajal, <sup>5</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario 12 de Octubre

**Introducción:** Los criterios diagnósticos de la PV han sido recientemente actualizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El criterio de la eritrocitosis ha sido modificado a la baja: hemoglobina (hb)>16.5g/dl o hematocrito (htco)>48% en varones y hb >16g/dl o htco>48% en mujeres. Esta disminución aumenta los potenciales pacientes con PV si se tiene en cuenta el nivel de hb o de htco. La mutación V617F en el gen *JAK2* está presente en un 95% de los casos de PV. Se estima que la prevalencia de esa mutación en población general está en torno al 0.2%. Nuestro objetivo es determinar la prevalencia de *JAK2*V617F en los individuos con eritrocitosis según criterios OMS2016.

Tabla 1. Características de los grupos.

	Todos (N=15346)	OMS (N=1271)	<i>JAK2</i> (N=996)
<b>Edad</b>	60,55 (0-104)	57,83 (14-100)	58,17 (14-100)
<b>Hb (g/dl)</b>	13,43 (4.1-21)	16,5 (13,4-21)	16,5 (13,4-21)
<b>Hematocrito</b>	40,76 (12,3-65)	50,63 (36,4-65)	50,52 (36,4-65)
<b>Leucocitos (x10<sup>9</sup>/L)</b>	7,79 (0-254)	8,36 (2,2-43,5)	8,25 (2,2-27,1)
<b>Neutrófilos(x10<sup>9</sup>/L)</b>	4,63 (0-180)	4,75 (0,9-40,9)	4,63 (0,9-22,4)
<b>Plaquetas (x10<sup>9</sup>/L)</b>	233,15 (2-1096)	223,35 (37-734)	224,41 (69-734)
<b>VCM (fL)</b>	91,59 (52-139)	92,73 (69-119)	92,56 (69-112)
<b>ADE</b>	13,43 (10-37)	12,98 (11-22)	12,92 (11-22)
<b>HCM</b>	30,21 (15-45)	30,26 (22-47)	30,26 (22-47)
<b>CHCM</b>	32,98 (25-50)	32,65 (25-46)	32,70 (25-46)

Tabla 2. Análisis univariante.

Variables	<i>JAK2</i> - Positivo (n = 6)	<i>JAK2</i> - Negativo (n = 990)	p-valor <sup>a</sup>
<b>Sexo</b>			0.816
Frecuencia (%)			
Mujer	1 (16.7%)	203 (20.5%)	
Hombre	5 (83.3%)	787 (79.5%)	
<b>Edad</b>	71.6 (18.3)	58.1 (10.2)	0.072
<b>Hemoglobina</b>	16.8 (1.3)	16.5 (0.8)	0.417
<b>Hematocrito</b>	51.8 (3.6)	50.5 (2.1)	0.146
<b>Leucocitos**</b>	11.3 (9.9 ; 11.7)	7.8 (6.6 ; 9.2)	0.002
Mediana (p.25;p.75)			
<b>Neutrófilos</b>	6.9 (6.0 ; 8.3)	4.2 (3.3 ; 5.4)	<0.001
Mediana (p.25;p.75)			
<b>Plaquetas</b>	412 (264 ; 513)	217 (183 ; 253)	<0.001
Mediana (p.25;p.75)			
<b>VCM</b>	87.5 (4.3)	92.6 (4.6)	0.007
<b>ADE</b>	16.0 (3.4)	12.9 (1.2)	<0.001
<b>HCM</b>	28.3 (1.8)	30.3 (1.9)	0.015
<b>CHCM</b>	32.4 (0.9)	32.7 (1.4)	0.582

<sup>a</sup> Test T-Student o Chi cuadrado según corresponda  
<sup>\*\*</sup> Test no paramétrico U- Mann Whitney

**Métodos:** A lo largo de 7 días no consecutivos se analizaron de forma prospectiva todos los hemogramas (HG) realizados en el laboratorio de hematología. De esos HG se recogieron los siguientes parámetros: hb, htco, leucocitos, neutrófilos, plaquetas, VCM, HCM y ADE y se seleccionaron los que cumplían el criterio de la eritrocitosis según OMS2016. A las muestras seleccionadas se les realizó estudio de la mutación de *JAK2*V617F mediante un ensayo de PCR múltiple en que se amplifican simultáneamente un fragmento de control de amplificación y el alelo mutante *JAK2*. Los resultados positivos se confirmaron mediante PCR en tiempo real cuantitativa en nuestro hospital de referencia. Se correlacionó las variables recogidas con el resultado del estudio de *JAK2* de forma univariante. Se empleó la T-Student para las variables cuantitativas y el test Chi cuadrado para las variables categóricas. Para las variables de conteos celulares se empleó la U de Mann-Whitney.

**Resultados:** se analizaron un total de 15366 HG. 1271 cumplían los criterios de inclusión. Se realizó el estudio de *JAK2*V617F a 1001 muestras. Se excluyeron 5 por tener un diagnóstico de neoplasia mieloproliferativa ya conocido, quedando 996. Las medias de los parámetros estudiados en las distintas poblaciones se recogen en la tabla 1. De los 996, se obtuvieron 6 resultados positivos (0.6%) y 990 negativos. Tras análisis univariante de las variables recogidas encontramos como pacientes con *JAK2*V617F presentaron niveles de leucocitos, neutrófilos, plaquetas y ADE más elevados que los pacientes con *JAK2* negativo (p<0.001), mientras los niveles de VCM (p= 0.007) y HCM (p=0.015) son menores en los pacientes con *JAK2*V617F. La edad de los pacientes *JAK2*V617F es mayor que la de los sujetos negativos (71.6 vs 58.1 años; no significativo p=0.072). En el resto de variables no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 2). Para las variables que han resultado estadísticamente significativas, se calculó el área bajo la curva ROC (AUC) y el punto de corte óptimo que maximiza sensibilidad y especificidad (tabla 3).

Tabla 3 Área bajo la curva ROC y punto de corte óptimo.

Variables	AUC	Punto de corte óptimo	Sensibilidad	Especificidad
Leucocitos	0.82	8.55	1.00	0.65
Neutrófilos	0.91	5.98	1.00	0.83
Plaquetas	0.86	248.50	1.00	0.71
VCM	0.50	79.55	1.00	0.01
ADE	0.87	14.15	0.83	0.90
HCM	0.51	25.40	1.00	0.02

**Conclusiones:** la prevalencia de mutación de *JAK2*V617F en sujetos con Hb o htco elevados según criterios OMS2016 está aumentada respecto a la de la población general. Entre este grupo de sujetos, aquellos con *JAK2*V617F presentan unos niveles de leucocitos, neutrófilos, plaquetas, VCM, HCM y ADE significativamente distintos. Se deben explorar combinaciones de estos parámetros y sus puntos de corte óptimos para elaborar estrategias eficientes para su abordaje diagnóstico.

**CO-096**

**CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE PACIENTES CON POLICITEMIA VERA Y TROMBOCITEMIA ESENCIAL CANDIDATOS A RECIBIR TRATAMIENTO CITOREDUCTOR Y SU RELACIÓN CON LA RESPUESTA MOLECULAR SEGÚN EUROPEAN LEUKEMIANET**

Fernández Ibarrondo L., Angona Figueras A., Fernández Rodríguez C., Camacho Díaz L., García Pallarols F., García Gisbert N., Longarón Rozalén R., Besses Raebel C., Bellosillo Paricio B.

Hospital del Mar-IMIM

**Introducción:** El 60% de los pacientes con trombocitemia esencial (TE) y policitemia vera (PV) se consideran de alto riesgo de trombosis y candidatos a recibir tratamiento citoreductor. La decisión de iniciar tratamiento se basa en parámetros clínicos (edad e historia de trombosis). Se desconoce el papel de los genes *non-driver* en la respuesta molecular. El objetivo del presente estudio fue caracterizar el perfil mutacional de genes *non-driver* antes del tratamiento y su relación con la dinámica de la carga alélica de *JAK2*V617F bajo tratamiento con hidroxiurea (HU).

**Métodos:** Se incluyeron 113 pacientes *JAK2*V617F mutados (PV n=60, TE n=53) que iniciaron HU como tratamiento citoreductor de primera línea. La presencia de mutaciones somáticas en genes *non-driver* antes de iniciar el tratamiento con HU se analizó mediante secuenciación masiva utilizando el panel comercial Human Myeloid Neoplasm Panel (Qiagen). Se definieron como mutaciones de mal pronóstico las que afectaban a los genes: *ASXL1*, *IDH1/2*, *EZH2*, *SRSF2*, *TP53*. La carga alélica de *JAK2*V617F se evaluó mediante PCR alelo-específica. La RM de *JAK2*V617F se definió según los criterios de la *European LeukemiaNet* 2009.

**Resultados:** Cuarenta y seis pacientes (46/113, 41%) presentaban 68 mutaciones somáticas en genes *non-driver*, siendo los más frecuentes *TET2* (39,7%), *ASXL1* (16,2%) y *DNMT3A* (14,7%). Se identificó 1 mutación adicional en 32/46 pacientes (69%) y 2 o más mutaciones en 14/46 pacientes (31%). En la figura 1 se muestra la distribución del número de mutaciones de acuerdo con el diagnóstico. El 32,6% (15/46) de los pacientes presentaban mutaciones de mal pronóstico. La mediana de la carga alélica de *JAK2*V617F previa al inicio del tratamiento con HU

fue del 65,9% (rango: 11,8-97,6) en la PV y de 21,5% (rango: 1-53) en la TE ( $p < 0.001$ ). Con una mediana de seguimiento molecular de 62 meses (rango 11-166), la probabilidad de RM a los 12 meses fue del 25% y del 20% y a los 24 meses del 35% y 47% en la PV y TE respectivamente ( $p = 0,08$ ). Se obtuvo una RM en el 48% de los pacientes con mutaciones *non-driver* y en el 53% de los pacientes sin mutaciones *non-driver* ( $p = 0,4$ ). No se observaron diferencias significativas en el porcentaje de RM de acuerdo con la presencia o ausencia de mutaciones de mal pronóstico (50% vs 61,5%,  $p = 0,3$ ).

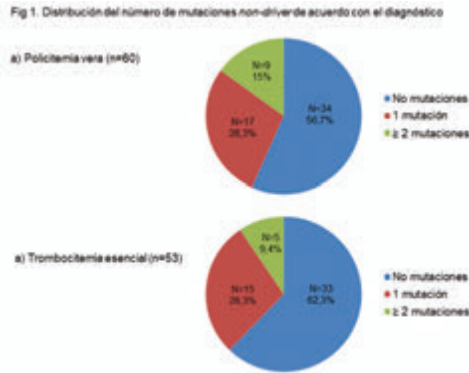


Figura 1.

**Conclusiones:** En nuestra serie, el 41% de pacientes con TE y PV que inician tratamiento citorreductor presentan mutaciones en genes *non-driver*. Estas mutaciones no tienen impacto en la probabilidad de alcanzar RM según los criterios de la *European LeukemiaNet* 2009.

**Agradecimientos:** Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía, Industria y Competitividad: PI16/0153, 2017SGR205, PT17/0015/0011. Beca Gilead 2016 y Xarxa de Banc de Tumors de Catalunya.

**CO-097**

**COMPARACIÓN ENTRE EL IPSET Y EL IPSET REVISADO EN UNA SERIE DE 301 PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL**

Angona A.<sup>1</sup>, Garcia Pallarols F.<sup>1</sup>, Roman D.<sup>1</sup>, Fernandez-Rodriguez M.C.<sup>1</sup>, Camacho L.<sup>1</sup>, Fernandez L.<sup>2</sup>, Alvarez-Larran A.<sup>3</sup>, Bellosillo B.<sup>1</sup>, Besses C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Del Mar, <sup>2</sup>Imim, <sup>3</sup>Hospital Clinic

**Introducción:** Clásicamente se han definido como factores de riesgo de trombosis en los pacientes con trombocitemia esencial (TE) la edad superior a 60 años y la historia de trombosis. El IPSET-trombosis (IPSET) es un nuevo índice pronóstico predictivo de trombosis que incorpora adicionalmente a estos dos factores, los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y la presencia de la mutación de *JAK2V617F*. Recientemente, se ha publicado el IPSET-trombosis revisado (IPSET-R), que no contempla los FRCV entre las variables predictivas de trombosis. El objetivo del presente estudio fue evaluar la reproducibilidad de estos dos sistemas y comparar su capacidad predictiva de trombosis en una serie de 301 pacientes con TE.

**Métodos:** Se revisaron los datos analíticos y clínicos de 301 pacientes diagnosticados de TE consecutivamente en un único centro entre 1985 y 2018. Se clasificaron los pacientes de acuerdo a la estratificación de riesgo clásica, el IPSET trombosis y el IPSET trombosis revisado.

**Resultados:** De acuerdo con la estratificación clásica, 117 (39%) y 184 (61%) pacientes pertenecían a los grupos de bajo y alto riesgo de trombosis, respectivamente. La distribución de los pacientes de acuerdo con los índices pronósticos IPSET e IPSET-R se muestra en la tabla 1. Con una mediana de seguimiento de 107 meses, se registraron 50 eventos trombóticos posteriores al diagnóstico en 41 pacientes (13,6%), correspondiendo 33 a trombosis arteriales y 17 a trombosis venosas. Nueve pacientes presentaron más de un episodio trombótico. No se alcanzó la mediana de tiempo entre el diagnóstico y la aparición de la primera trombosis. En nuestra serie, la incidencia de trombosis en el grupo global fue de 17,8 casos por 1000 personas-año, siendo de 13,3 y 19,2 casos por persona-año en el grupo de bajo y alto riesgo, respectivamente. De acuerdo con el IPSET-trombosis, la incidencia de trombosis fue de 10,2 casos, 10,5 casos y 24,6 casos por 1000 personas-año, en el grupo de

bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente. Según el IPSET-R, fue de 11,8 casos, 4,6 casos, 13,5 casos y 33,2 casos por 1000 personas-año, en el grupo de muy bajo, bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente. La incidencia acumulada de primer evento de trombosis se calculó considerando como eventos competitivos ser exitos o la transformación a otras entidades. IPSET-trombosis en nuestra serie no separó de forma significativa los diferentes grupos ( $p = 0.09$  — Test de Gray), mientras que IPSET-R sí lo hizo ( $p = 0.0026$ ), particularmente separando el grupo de alto riesgo (Figura 1).

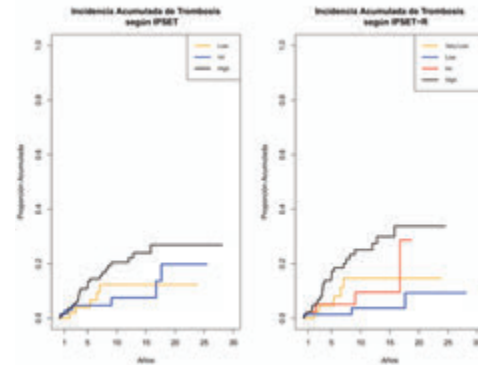


Figura 1.

**Tabla 1. Distribución de los 301 pacientes de acuerdo con el IPSET trombosis y el IPSET trombosis revisado.**

		IPSET trombosis revisado				Total
		Muybajo	Bajo	Intermedio	Alto	
IPSET trombosis	Bajo	45	0	10	0	55
	Intermedio	0	37	34	1	72
	Alto	0	36	0	138	174
	Total	45	73	44	139	301

**Conclusiones:** En nuestra serie, el sistema IPSET-R identifica mejor que IPSET el grupo de alto riesgo de trombosis, constituido por los pacientes con antecedentes trombóticos previos y pacientes mayores de 60 años con mutación *JAK2V617F*. Ambos sistemas mejoran la predicción del riesgo de trombosis respecto al sistema clásico en el grupo de alto riesgo.

**CO-098**

**VALIDACIÓN Y COMPARACION DE LA ESCALAS DE RIESGO DE TROMBOSIS, CONVENCIONAL E IPSET-TROMBOSIS, EN 102 ENFERMOS CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL-CRITERIOS OMS**

Martinez Montesinos L., Ibarra N., Ruiz-Pividal J.F., Rios S., Serna P., Reguilón L., Lozano M.L., Vicente V., Teruel Montoya R., Ferrer-Marin F.

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hosp Univ Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación IMIB. Murcia

**Introducción:** La trombosis es la principal causa de morbimortalidad en los enfermos con Trombocitemia Esencial (TE) y el tratamiento de estos va dirigido a su prevención. Clásicamente los enfermos se estratifican en bajo o alto riesgo según la ausencia o presencia de edad >60 años o una historia de trombosis. Sobre este enfoque tradicional (recomendado por la *European LeukemiaNet* –ELN–), la escala conocida como IPSET-Trombosis introduce dos nuevos factores independientes (la mutación *JAK2V617F* y los factores de riesgo cardiovascular -FRCV-) quedando los pacientes estratificados en bajo, intermedio y alto riesgo. Nuestro objetivo ha sido comparar ambos modelos de riesgo trombótico en una cohorte de 102 enfermos con TE.

**Métodos:** Se incluyeron 102 pacientes diagnosticados consecutivamente de TE en nuestro centro (2000-2017). Todas las historias clínicas fueron revisadas para asegurar que cumplían criterios WHO. Se analizó la asociación entre variables clínicobiológicas al diagnóstico y los eventos trombóticos durante el seguimiento.

**Resultados:** El diagnóstico de TE fue un 20% más frecuente entre mujeres, siendo el 54% de los enfermos mayores de 60 años (mediana de

edad: 63 años, rango 20-79). Veinte enfermos (19.6%) habían presentado algún evento trombotico previo y 5 de ellos, más de un evento (25 totales: 18 arteriales y 7 venosos). La distribución de mutaciones conductoras (*JAK2V617F*, *CALR* y *MPL*) fue acorde a lo descrito (Tabla 1).

Tabla 1.

Sexo	Masculino	n=41	40.2%
	Femenino	n=61	59.8%
Edad			
Menor de 40 años		n=21	20.00%
40-60 años		n=26	24.76%
60-80 años		n=55	53.92%
Antecedente de trombosis			
Si		n=20	19.6%
No		n=82	80.4%
Inicio casual		95	93.1
Asintomático		76	74.5
Clinica microvascular Total*		15	14.7
Trombosis al diagnóstico		5	4.9
Arterial		4	3.9
E. Cerebrovascular		2	2.0
Cardiopatía isquémica		1	1.0
Vasculopatía periférica		1	1.0
Venosa		1	1.0
Eje espleno-portal		1	1.0
Factores de riesgo cardiovascular			
Fumador		15	14.7
Hipertensión arterial		41	39.8
Diabetes		23	22.5
Dislipemia		29	28.4
Cardiopatía previa*		26	25.5
Mutaciones		102	100
<i>JAK2V617F</i> pos		64	62.7
<i>CALR</i> pos		17	16
<i>MPL</i> positivo		2	2
Triple Negativo		15	14.7
Parámetros biológicos	Mediana	Rango	
Hemoglobina g/dl	14.2	13.3-15.2	
Plaquetas x10 <sup>9</sup>	786	637-1024	
Leucocitos x10 <sup>9</sup>	8.8	7.2-11	
Colesterol HDL	47.5	43.7-59.2	
TAS	124.5	116-135	
TAD	73	68-80	
Trombosis al seguimiento		21	20.5
Venosa		9	8.8
TVP-TEP		5	4.9
Tromboflebitis superficial		1	1
Budd Chiari		1	1
Yugular/subclavia/braquial		1	1
Microvasculatura EE distales		1	1
Arterial		12	11.7
Cardiopatía isquémica		4	3.9
Vasculopatía periférica		4	3.9
Enfermedad cerebrovascular		3	2.9
Infarto esplénico		2	1.9
Isquemia mesentérica		1	1

\* Parestias, cefaleas, eritemelalgia, vértigo y alteraciones visuales  
\* Fibrilación auricular, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, etc.

Con una mediana de seguimiento de 6.4 años (rango: 0.08-17.8), 21 de los 102 pacientes (20.5%) sufrieron un evento trombotico y, de ellos, 3 sufrieron más de uno. Así, el total de trombosis fue de 24 (54.2% arteriales y 45.8% venosas) en los territorios descritos en la Tabla 1. Siguiendo la escala convencional, los pacientes de riesgo alto tuvieron un tiempo medio al evento trombotico (12.7 años, IC 10.5-14.9, tan solo, 1 año y 1/2 más corto que los de riesgo bajo (14.3 años, IC 12.2-16.4) (Fig 1A). Por el contrario, aplicando la escala IPSET, los pacientes de riesgo alto sufren su primer evento trombotico 4.5 años de media antes que los de riesgo bajo y 2.2 antes que los de riesgo intermedio ( $p=0.08$ ) (Fig 1B).

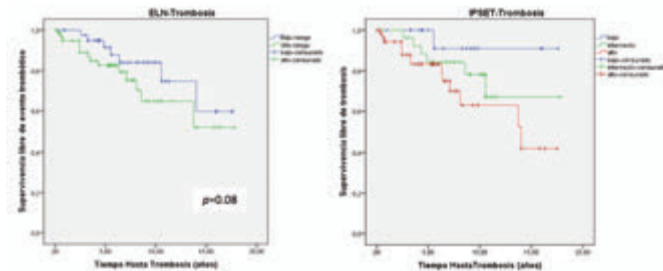


Figura 1. Tiempo libre de evento trombotico según escala convencional (ELN) e IPSET.

De los 43 pacientes clasificados en riesgo bajo por la escala convencional, aplicando el IPSET-trombosis, más de la mitad (53.3%) fueron reclasificados: 19 (44.2%) como de riesgo intermedio y 4 (9.3%) como de riesgo alto. Sin embargo, solo el 6.7% (4/59) de los pacientes de riesgo alto por la escala convencional, se reclasificaron como de riesgo IPSET intermedio. Interesantemente, en nuestra serie, el antecedente de trombosis previa tuvo más peso en los primeros años tras el diagnóstico (Breslow,  $p=0.07$ ) (Fig 2A); mientras que la mutación *JAK2V617F* parece tener más importancia tras la primera década desde el diagnóstico (Fig 2B), especialmente entre los más jóvenes (no mostrado). Respecto a los FRCV, la hipertensión y la diabetes, pero no el tabaquismo, se asociaron signi-

ficativamente a trombosis (Fig 2C). El resto de variables estudiadas (sexo, tratamiento antiagregante, síntomas microvasculares y niveles de hemoglobina, leucocitos o plaquetas al diagnóstico) no tuvieron ningún impacto en el riesgo de trombosis.

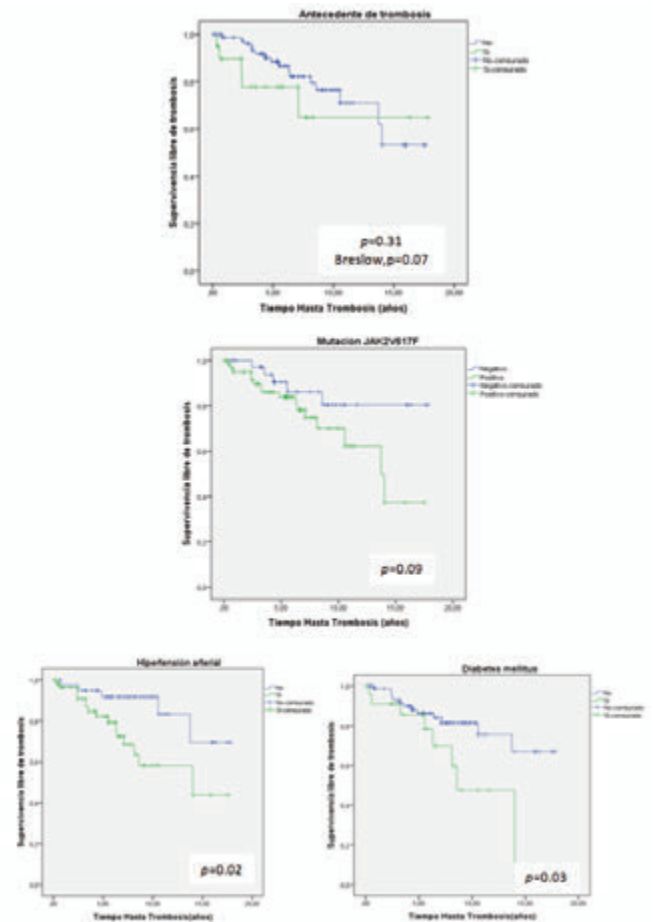


Figura 2. (A) Tiempo libre de evento trombotico según antecedente de trombosis previa; (B) *JAK2V617F* o (C) FRCV.

**Conclusiones:** En comparación con la escala de riesgo convencional, el IPSET-trombosis estratifica mejor a los pacientes con TE, especialmente entre los de riesgo bajo por edad <60 años. En el manejo de estos últimos, debe tenerse en cuenta la presencia de FRCV y/o la mutación *JAK2V617F*.

## Síndromes Mielodisplásicos

CO-099

### ANÁLISIS DE LAS MUTACIONES SOMÁTICAS CONCURRENTES CON SF3B1 EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y SU IMPLICACIÓN CLÍNICA, BIOLÓGICA Y PRONÓSTICA

Janusz K.<sup>1</sup>, Martín Izquierdo M.<sup>1</sup>, López Cadenas F.<sup>2</sup>, Ramos F.<sup>2</sup>, Hernández Sánchez J.M.<sup>1</sup>, Lumberras E.<sup>1</sup>, Sánchez del Real J.<sup>2</sup>, Collado R.<sup>3</sup>, Bernal T.<sup>4</sup>, Carme P.<sup>5</sup>, Insunza A.<sup>6</sup>, De Paz R.<sup>7</sup>, Xicoy B.<sup>8</sup>, Salido E.<sup>9</sup>, Santos Mínguez S.<sup>1</sup>, Miguel García C.<sup>1</sup>, Simón Muñoz A.M.<sup>1</sup>, Hernández Rivas J.M.<sup>10</sup>, Abáigar M.<sup>1</sup>, Díez Campelo M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad 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), <sup>2</sup>Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, <sup>3</sup>Hematología, Hospital Clínico de Valencia, Valencia, <sup>4</sup>Hematología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, <sup>5</sup>Hematología, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, <sup>6</sup>Hematología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, <sup>7</sup>Hematología, Hospital Universitario de la Paz, Madrid, <sup>8</sup>Hematología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Instituto Catalán de Oncología (ICO), Badalona, <sup>9</sup>Hospital Universitario de Canarias, Universidad La Laguna, <sup>10</sup>Unidad 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), Hematología, Hospital Universitario de Salamanca

**Introducción:** SF3B1 es uno de los genes más frecuentemente mutados en pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD). Es, además, la única mutación relacionada con un subtipo concreto y parámetros de buen pronóstico en los SMD sin exceso de blastos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que más del 40% de los pacientes con SMD presentan al menos 2 mutaciones al diagnóstico y el efecto de mutaciones coexistentes con SF3B1 es aún desconocido.

**Objetivos:** Analizar la concurrencia de SF3B1 con otras mutaciones y sus consecuencias en el fenotipo clínico-biológico y pronóstico de la enfermedad.

Tabla 1. Características clínicas de la serie incluida en el estudio.

	%	Mediana (rango)
<b>Edad</b>		76 [42-90]
<b>Sexo</b>		
Mujer	44	
Hombre	56	
<b>OMS 2008</b>		
ARSA	35,4	
CRDU	4	
CRDM	55,6	
Del (5q)	5,1	
<b>IPSS-R</b>		
Muy bajo	36,8	
Bajo	58,6	
Intermedio	4,6	
<b>Status</b>		
Vivo	45,8	
Exitus	50,5	
<b>Nivel de hemoglobina (g/dL)</b>		9,7 [5,4-13]
<b>Recuento de neutrófilos (x10<sup>9</sup>/L)</b>		2,6 [0,6-8,7]
<b>Recuento de plaquetas (x10<sup>9</sup>/L)</b>		247,5 [34-878]

**Material y Métodos:** Se analizó el perfil mutacional de un total de 460 muestras de SMD, mediante secuenciación masiva, con un panel de captura de 117 genes relacionados con neoplasias mieloides (Nextera Rapid Capture Custom Enrichment, illumina). Para este estudio, se seleccionaron un total de 135 SMD que presentaron mutación de SF3B1.

**Resultados:** Se analizaron finalmente 120 SMD que presentaron in IPSS-R muy bajo/bajo/intermedio y mutación en SF3B1. Las características de la serie se encuentran recogidas en la tabla 1. Dieciocho de estos pacientes (15%) presentaron esta mutación de forma aislada, mientras que el resto de los casos (85%) presentaron mutaciones adicionales en otros genes, con una mediana de 2 mutaciones más por paciente (rango 1-6). Los genes más frecuentemente mutados concomitantes a SF3B1 fueron: TET2 (37,5%), DNMT3A (25,8%), SRSF2 (10,8%) y ASXL1 (10%). Con una mediana de seguimiento de 47 meses, la supervivencia global de la serie fue de 71 meses. Con respecto a las mutaciones con impacto en la supervivencia, observamos que la concurrencia de SF3B1 con SRSF2 determinó peor pronóstico que SF3B1 aislado y que SF3B1 con otras mutaciones ( $p=0,004$ ; medianas de 32 vs. 87 vs. 71 meses, respectivamente) (Fig.1A). El efecto adverso similar se observó cuando SF3B1 y STAG2 estaban mutados, frente a mutaciones solo en SF3B1 y frente a SF3B1 con otras mutaciones ( $p=0,001$ ; medianas de 11 vs. 87 vs. 71, respectivamente) (Fig.1B). De manera similar, observamos que la presencia de 3 mutaciones concurrentes tenía también un impacto desfavorable en la supervivencia frente a aquellos casos con SF3B1 aislado y frente a SF3B1 con <3 mutaciones ( $p=0,005$ ; medianas de 38 vs. 87 vs. 82, respectivamente) (Fig.1C).

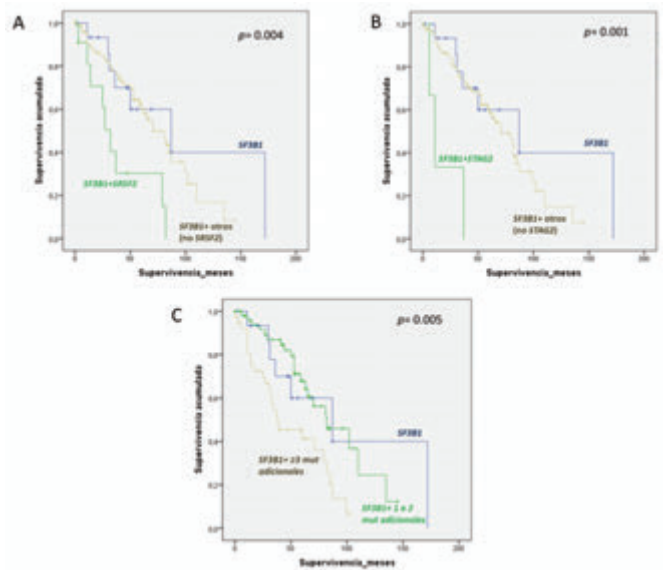


Figura 1. Curvas de supervivencia considerando concurrencia con A) SRSF2, B) STAG2 C) y el número de mutaciones adicionales.

**Conclusiones:** La presencia de mutaciones en SRSF2 o STAG2 concomitantes a SF3B1, así como la existencia de 3 o más mutaciones adicionales se asocia con impacto clínico desfavorable, acortando la supervivencia. Por tanto, un estudio mutacional completo permitiría una mejor estimación de la evolución del paciente, al descartar la influencia de mutaciones adicionales que interfirieran en el buen pronóstico asociado a la mutación de SF3B1, y poder plantear opciones terapéuticas más adecuadas (incluso nuevas terapias dirigidas) a cada paciente.

CO-100

### LA PRESENCIA DE MUTACIONES EN ASXL1, RUNX1 Y/O DNMT3A Y NIVELES ELEVADOS DE BETA-2-MICROGLOBULINA PERMITEN PREDECIR LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DE PACIENTES CON MASTOCITOSIS SISTÉMICA INDOLENTE

Muñoz-Gonzalez J.I.<sup>1</sup>, Jara-Acevedo M.<sup>2</sup>, Alvarez-Twose I.<sup>3</sup>, Henriques A., Sanchez-Muñoz L.<sup>3</sup>, Caldas C.<sup>4</sup>, Viñas E.<sup>5</sup>, Matito A.<sup>5</sup>, Sanchez-Gallego J.I.<sup>5</sup>, Mayado A., Dasilva-Freire N.<sup>3</sup>, Escribano L.<sup>4</sup>, Orfao A.<sup>5</sup>, Garcia-Montero A.C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC, USAL-CSIC), Departamento de Medicina y Servicio de Citometría (NUCLEUS), CIBERONC, Universidad de Salamanca, Salamanca, España, <sup>2</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España, <sup>3</sup>Red Española de Mastocitosis (REMA), Toledo y Salamanca, España, <sup>4</sup>Servicio de Secuenciación (NUCLEUS), Universidad de Salamanca e Instituto de Investigación Biomédica de



Salamanca (IBSAL) Salamanca, España, <sup>5</sup>Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla La Mancha (CLMast) y CIBERONC, Virgen del Valle Hospital, Toledo, España

**Introducción:** La mastocitosis sistémica (MS) indolente (MSI) representa la forma más común de los pacientes con MS (aprox. 90%) de los que aproximadamente un 10% progresarán a formas severas de la enfermedad que comprometen la vida del paciente. Estudios previos en MSI han demostrado que únicamente progresan pacientes en los que la mutación D816V de *KIT* aparece en varias líneas hematopoyéticas (mutación multilínea); aunque tras largos periodos de seguimiento se ha comprobado que no todos progresan, por lo que por sí misma, la mutación de *KIT* es incapaz de explicar dicha progresión. Así, es probable que otras mutaciones adicionales sean necesarias para la progresión de la enfermedad. De hecho estudios recientes en formas severas de la enfermedad, muestran un peor pronóstico en aquellos los pacientes con mutaciones adicionales a la D816V, y recientemente se ha propuesto el análisis de ciertos paneles de genes como marcadores pronósticos de la enfermedad. Sin embargo hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio en una serie amplia de pacientes en estadios iniciales de MSI con amplio seguimiento.

**Métodos:** Se analizaron 200 pacientes con MSI y presencia de mutación D816V de *KIT* con un seguimiento medio de 9 años (rango: 2-49). En todos los pacientes se analizaron, al diagnóstico, los niveles séricos de: triptasa, fosfatasa alcalina, beta-2-microglobulina, lactato deshidrogenasa, IgE y creatin-fosfoquinasa. Además, se analizó en médula ósea la presencia de la mutación D816V de *KIT* y otras mutaciones adicionales en un panel de 7 genes (*ASXL1*, *DNMT3A*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2* Y *TET2*) encontrados recurrentemente mutados en pacientes con formas severas de MS y/o otras hemopatías mieloides.

**Resultados:** De la serie de pacientes, 106 tenían la mutación D816V de *KIT* restringida a los mastocitos mientras que 94 presentaban mutación multilínea. El análisis multivariante confirmó que valores séricos de Beta-2-microglobulina  $\geq 2.5 \mu\text{g/mL}$  ( $p=0.002$ ) y la presencia de mutación multilínea de *KIT* ( $p=0.003$ ) fueron los factores independientes con mayor poder predictivo sobre la progresión a formas avanzadas de MS (hazard ratio -HR- de 9.9 y 22.4, respectivamente). Además, la presencia de al menos una mutación en los genes *ASXL1*, *RUNX1* y/o *DNMT3A* (panel A/R/D;  $p=0.001$ ) predecía, de forma independiente, una peor supervivencia de los pacientes (HR=37.4). De hecho, la evaluación de la supervivencia global (OS) mediante la combinación de mutaciones en el panel A/R/D y valores séricos de Beta-2-microglobulina a diagnóstico  $\geq 2.5 \mu\text{g/mL}$ , permiten predecir la muerte de los pacientes ( $n=4$ ) con una sensibilidad y especificidad del 100% y 99,5%, respectivamente. Es de resaltar que únicamente fallecieron pacientes que previamente habían progresado a formas severas de MS.

**Conclusiones:** La presencia de mutaciones adicionales a la mutación D816V de *KIT* no es un factor pronóstico independiente de la progresión de formas MSI a formas avanzadas; aunque sí permite predecir la OS de los pacientes. Según esto, los análisis genéticos de mutaciones adicionales a *KIT* únicamente serían necesarios en aquellos casos de MS que hubiesen progresado a formas avanzadas.

## CO-101

### COEXISTENCIA DE MUTACIONES EN COHESINAS Y VÍA DE RAS Y SU IMPLICACIÓN EN LA PROGRESIÓN DE LOS SMD A LAM. ANÁLISIS SECUENCIAL MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA

Martín-Izquierdo M.<sup>1</sup>, Abáigar M.<sup>1</sup>, Hernández-Sánchez J.M.<sup>1</sup>, Tamborero D.<sup>2</sup>, López-Cadenas F.<sup>3</sup>, Hernández-Sánchez M.<sup>1</sup>, Lumbreras E.<sup>1</sup>, Janusz K.<sup>1</sup>, González T.<sup>1</sup>, Ramos F.<sup>4</sup>, Madinaveitia-Ochoa A.<sup>5</sup>, Megido M.<sup>6</sup>, Labrador J.<sup>7</sup>, Sánchez del Real J.<sup>8</sup>, Olivier C.<sup>4</sup>, Dávila J.<sup>9</sup>, Aguilar C.<sup>10</sup>, Rodríguez J.N.<sup>11</sup>, Martín-Nuñez G.<sup>12</sup>, Santos-Mínguez S.<sup>13</sup>, Miguel-García C.<sup>1</sup>, Benito R.<sup>1</sup>, López-Bigas N.<sup>1</sup>, Díez-Campelo M.<sup>2</sup>, Hernández-Rivas J.M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad 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), <sup>2</sup>Programa de Investigación en Informática Biomédica, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, <sup>3</sup>Hematología, Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Salamanca, <sup>4</sup>Hematología, Hospital Universitario de León, <sup>5</sup>Instituto de Biomedicina (IBIOMED)-Universidad de León, León, <sup>6</sup>Hematología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, <sup>7</sup>Hematología, Hospital del Bierzo, Ponferrada, León,

<sup>8</sup>Hematología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, <sup>9</sup>Hematología, Hospital General de Segovia, Segovia, <sup>10</sup>Hematología, Hospital Nuestra Señora de Sónsoles, Ávila, <sup>11</sup>Hematología, Hospital Santa Bárbara, Soria, <sup>12</sup>Hematología, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, <sup>13</sup>Hematología, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia

**Introducción:** Los síndromes mielodisplásicos (SMD) presentan un elevado riesgo de progresión a leucemia aguda mieloblástica (LAMs). Últimos grandes estudios genómicos han proporcionado una idea de las dinámicas mutacionales y de la evolución clonal que subyacen a esta progresión. Sin embargo, aún son necesarios grandes estudios que incluyan muestras seriadas para definir qué mutaciones o combinaciones de ellas son importantes en la progresión de la enfermedad.

**Objetivos:** Estudiar los perfiles y las dinámicas mutacionales que tienen lugar durante la progresión de los SMD a LAM.

**Métodos:** Se analizaron un total de 852 muestras de neoplasias mieloides, divididas en tres series: 1) serie de descubrimiento que consistía en 100 muestras de 50 pacientes diagnosticados de SMD/LMMC que progresaron a LAMs, analizados por una combinación de secuenciación de exoma completo y un panel de captura de 117 genes mieloides en dos momentos diferentes: al diagnóstico y tras la progresión; 2) serie control que incluyó 10 muestras de 5 pacientes diagnosticados de SMD/LMMC que no progresaron a LAMs (mediana de seguimiento de 3 años) analizadas por captura; y 3) serie de validación, con 742 muestras de neoplasias mieloides analizadas por captura.

**Resultados:** Al comparar el número de mutaciones de la serie de control y de descubrimiento, observamos que ambos grupos tenían un número similar de mutaciones al diagnóstico ( $p=0,15$ ). Sin embargo, aquellos pacientes que sí evolucionaron a LAMs presentaron un aumento significativo en el número de mutaciones en la segunda muestra ( $p=0,005$  vs  $p=0,88$ ), lo que indica que existe una mayor inestabilidad genómica durante la evolución. Además, estudiamos las dinámicas mutacionales durante la progresión (serie de descubrimiento), para lo que comparamos las frecuencias alélicas (VAF) de las mutaciones detectadas en ambos momentos de cada paciente (momento LAM vs SMD). Se identificaron cuatro tipos de dinámicas: mutaciones que estaban presentes inicialmente, pero aumentaron su VAF (tipo 1; *STAG2*); lo disminuyeron (tipo 2); mutaciones adquiridas al momento de la progresión (tipo 3; *NRAS/KRAS*, *FLT3*); o mutaciones cuyo VAF se mantuvo estable (tipo 4; *SRSF2*, *DNMT3A*) en el momento de la LAMs. Cabe destacar que del amplio espectro de mutaciones que detectamos, el 18% de los pacientes (9/50) incluidos en esta serie mostraron concurrencia de mutaciones en la vía del complejo de cohesinas y en la vía de Ras ( $p=0,047$ ). Además, esta asociación era más fuerte entre los genes más frecuentes de ambas vías, *STAG2*, con mutaciones mayoritariamente de tipo 1, y *NRAS*, con mutaciones de tipo 3 ( $p=0,003$ ). Para confirmar si esta combinación podría desempeñar un papel importante durante la progresión, se estudió esta misma combinación en la serie de validación, observándose que estaba presente en 11 SMD, de los cuales 9 fueron pacientes que finalmente progresaron a LAMs.

**Conclusiones:** La progresión de los SMD a LAMs puede ser explicada tanto por diferentes procesos mutacionales como por cambios heterogéneos en la arquitectura clonal de la enfermedad. La concurrencia de mutaciones en el complejo cohesina y la vía de Ras podría desempeñar un papel importante durante la progresión de la enfermedad.

**Agradecimientos:** N°306242-NGS-PTL;FEHH 2015-16;GRS 1349/A/16;GRS 1179/A/15;GRS 1653A/17.

## CO-102

### PERFIL MUTACIONAL EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE SMD DE BAJO RIESGO SIN SIDEROBLASTOS EN ANILLO

Abáigar M.<sup>1</sup>, López Cadenas F.<sup>2</sup>, Ramos F.<sup>3</sup>, Hernández Sánchez J.M.<sup>1</sup>, Martín Izquierdo M.<sup>1</sup>, Bernal T.<sup>4</sup>, De Paz R.<sup>5</sup>, Pedro C.<sup>6</sup>, Tormo M.<sup>7</sup>, Insunza A.<sup>8</sup>, Sanz G.<sup>9</sup>, Xicoy B.<sup>10</sup>, Caballero Berrocal J.C.<sup>11</sup>, Prosper F.<sup>12</sup>, Alfonso A.<sup>12</sup>, Jiménez Sola T.<sup>2</sup>, Valcárcel D.<sup>13</sup>, Hernández Rivas J.M.<sup>14</sup>, Díez Campelo M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, Centro de Investigación del Cáncer-Universidad de Salamanca (IBMCC, USAL-CSIC), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), <sup>2</sup>Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, <sup>3</sup>Hematología, Hospital Universitario de León, <sup>4</sup>Hematología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, <sup>5</sup>Hematología, Hospital Universitario de la Paz, Madrid, <sup>6</sup>Hematología, Instituto Hospital del

Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, <sup>7</sup>Hematología, Hospital Clínico de Valencia, Valencia, <sup>8</sup>Hematología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, <sup>9</sup>Hematología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, <sup>10</sup>Hematología, Hospital Universitario Germans Trias I Pujol, Instituto Catalán de Oncología (ICO), Badalona, <sup>11</sup>Hematología, Hospital Clínico de Valladolid, Valladolid, <sup>12</sup>Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, <sup>13</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, <sup>14</sup>Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, Centro de Investigación del Cáncer-Universidad de Salamanca (IBMCC, USAL-CSIC), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Hematología, Hospital Universitario de Salamanca

**Introducción:** El perfil molecular de los pacientes diagnosticados de SMD de bajo riesgo sin sideroblastos en anillo (SA) no ha sido descrito, al contrario de lo que ocurre en los pacientes diagnosticados de SMD con SA. Puede ser de interés a la hora de identificar distintos grupos clínico-pronósticos con dianas moleculares.

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo en el que se incluyeron 135 pacientes SMD de bajo riesgo (IPSS: bajo o int-1, IPSS-R muy bajo, bajo o int) sin SA (SA<5%) del GESMD (RESMD/INBIOMED). En todos ellos se realizó análisis mutacional mediante secuenciación masiva con un panel de diseño personalizado mediante sondas de captura (Nextera Rapid Capture Custom Enrichment) que incluye 117 genes relacionados con patología mielóide en las plataformas MiSeq/NextSeq (illumina). El análisis de los datos se ha realizado mediante un pipeline propio del grupo para realizar la evaluación de calidad, alineamiento, eliminación de duplicados de PCR, detección y anotación de las variantes.

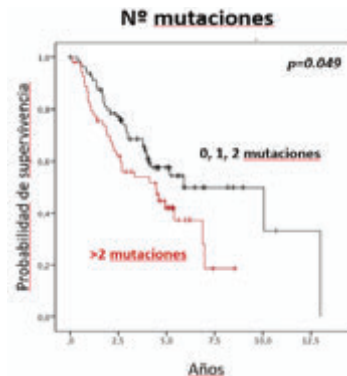
**Tabla 1. Principales características clínicas.**

Edad [Mediana (rango p10-p90)]	77.3 (62.2-85.1)
Sexo (hombres) [%]	58.5
WHO 2008 [%]	
• CRDU	11.1
• CRDM	58.5
• AREB-1	8.2
• SMD del(5q)	17
• SMD-inclasificable	5.2
SA (<5%) [%]	100
Riesgo citogenético (IPSS-R) [%]	
• Muy bueno/buena	91
• Intermedio	6.8
• Pobre/muy pobre	2.2
IPSS-R [%]	
• Muy bajo	34.3
• Bajo	49.3
• Intermedio	16.4
Nº Citopenias (IPSS-R) [%]	
• 0	28.3
• 1	57.5
• >1	14.2
Nº líneas con displasia [%]	
• 1	16.7
• 2	26.6
• 3	56.7

**Objetivos:** Describir las mutaciones somáticas en este subgrupo de pacientes (SMD de bajo riesgo sin SA) con la intención de definir, en un segundo tiempo, distintos subgrupos con características clínicas similares, perfil pronóstico característico y potenciales dianas terapéuticas moleculares.

**Resultados:** Las principales características clínicas y biológicas de los pacientes se recogen en la tabla 1. Durante el seguimiento, el 49,6% de los pacientes falleció y el 17% progresó a una entidad de alto riesgo (3 a AREB y 20 a LMA). Se identificaron un total de 287 mutaciones en 70 genes. De ellos, 41 genes estaban mutados de forma recurrente ( $\geq 2$  pacientes) siendo *TET2* (30,4%), *SRSF2* (14%), *DNMT3A* (11%), *RUNX1* (10,4%) y *ZRSR2* (8%) los más prevalentes. El resto de los genes estaban mutados con una incidencia menor (<6% de los pacientes). En el 80% de los pacientes se identificó al menos una mutación (el 23,7% tenían una mutación, el 16,3% 2 mutaciones mientras que el 15,6%, 15,6%, 6,6%, 1,5% y 0,7% presentaban 3, 4, 5, 6 y 7 mutaciones, respectivamente). La mediana de genes mutados por paciente fue de 2 (p10-p90 0-4). En relación a *TET2* se identificaron 55 variantes afectando a 41 pacientes, de los cuales 13 tenían doble mutación (32%) e incluso un paciente presentaba 3 mutaciones diferentes. En relación a las vías moleculares afectadas, el 65% de los pacientes presentaron mutaciones

en genes reguladores epigenéticos (46% en genes relacionados con la metilación del DNA y 19% en genes implicados en la modificación de la cromatina), 25% en genes reguladores de la transcripción y 37% en genes del *splicing* del RNA. Con una mediana de seguimiento de 4,66 años, la mediana de supervivencia global (SG) fue de 5,13 años (95CI 3,6-6,7). Las mutaciones en *EZH2* ( $p=0,012$ ), *IDH2* ( $p=0,04$ ) o *U2AF1* ( $p=0,011$ ) se relacionaron de forma estadísticamente significativa con una peor SG en el análisis univariante. En este sentido, la presencia de mayor complejidad clonal (tener >2 mutaciones) también se asoció con menor SG ( $p=0,049$ , Figura 1).



**Figura 1. SG en relación al número de mutaciones.**

**Conclusiones:** Conocer el perfil mutacional en este subgrupo heterogéneo de pacientes puede ayudarnos a identificar pacientes de mal pronóstico y mutaciones genéticas frente a las cuales dirigir nuevas dianas terapéuticas. Debemos continuar explorando posibles grupos con impacto clínico-pronóstico en estos pacientes homogéneos.

**CO-103**

**IMPACTO PRONÓSTICO DE LAS MUTACIONES DE LOS GENES DEL COMPLEJO COHESINA EN PACIENTES CON SMD**

Martín-Izquierdo M.<sup>1</sup>, López-Cadenas F.<sup>2</sup>, Sánchez del Real J.<sup>3</sup>, Hernández-Sánchez A.<sup>4</sup>, Hernández-Sánchez J.M.<sup>1</sup>, Janusz K.<sup>2</sup>, Díez-Campelo M.<sup>1</sup>, Tormo M.<sup>2</sup>, Megido M.<sup>1</sup>, Olivier C., Madinaveitia-Ochoa A.<sup>3</sup>, Martín-Núñez G.<sup>5</sup>, Dávila J.<sup>6</sup>, Aguilar C.<sup>7</sup>, Rodríguez J.N.<sup>8</sup>, Alonso J.M.<sup>9</sup>, Sierra M.<sup>10</sup>, Vargas M.<sup>11</sup>, Santos-Mínguez S.<sup>12</sup>, Miguel-García C.<sup>13</sup>, Díaz-Martín A.B.<sup>14</sup>, Hernández-Rivas J.M.<sup>15</sup>, Ramos F.<sup>1</sup>, Abáigar M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, Centro de Investigación del Cáncer-Universidad de Salamanca (IBMCC, USAL-CSIC), <sup>2</sup>Genética Molecular en Oncohematología, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), <sup>3</sup>Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, <sup>4</sup>Hematología, Hospital Universitario de León, <sup>5</sup>Hematología, Hospital Clínico de Valencia, Valencia, <sup>6</sup>Hematología, Hospital del Bierzo, Ponferrada, <sup>7</sup>Hematología, Hospital General de Segovia, <sup>8</sup>Hematología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, <sup>9</sup>Hematología, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, <sup>10</sup>Hematología, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila, <sup>11</sup>Hematología, Hospital Santa Bárbara, Soria, <sup>12</sup>Hematología, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, <sup>13</sup>Hematología, Hospital Río Carrión, Palencia, <sup>14</sup>Hematología, Hospital Virgen de la Concha, Zamora, <sup>15</sup>Hematología, Hospital de Jario, Asturias

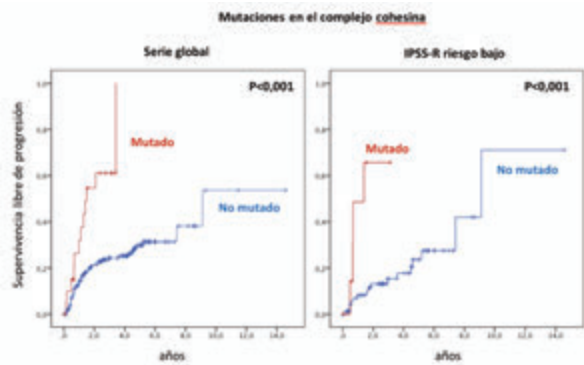
**Introducción:** El gen *STAG2* (complejo cohesina) se ha reportado como uno de los 12 genes más significativamente mutados en varios tipos de cáncer. Se ha descrito con una incidencia del ~8% en patología mielóide, pero su relevancia clínica está aún por determinar.

**Objetivos:** Identificar las mutaciones en los genes del complejo cohesina en pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD), mediante secuenciación masiva, y analizar su relación con las características clínicas de la enfermedad para determinar su valor clínico y pronóstico.

**Material y Métodos:** El estudio parte de una serie global de 850 muestras de neoplasias mieloides analizadas por secuenciación masiva, mediante la estrategia de captura de secuencia (*Nextera Rapid Capture Custom Enrichment*) con un panel personalizado de 117 genes relacionados con patología mielóide en las plataformas de illumina. De la serie global se seleccionaron los SMD que tenían una buena caracterización y segui-

miento clínicos, siendo 324 pacientes los que conformaron la cohorte final del estudio, y en los que se han estudiado las mutaciones del complejo cohesina (*STAG1*, *STAG2*, *SMC1A*, *SMC3* y *RAD21*).

**Resultados:** La mediana de edad fue de 75 años (p10-p90: 57-84), con un 59% varones. Los diagnósticos OMS 2008 fueron: CRDM (40%), AREB-1 (15%), AREB-2 (15%), SMD con del(5q) aislada (11%) y CRDU, ARSA y SMD inclasificable (<10% cada uno). 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 16%, 7% y 6%, eran intermedio, alto y muy alto. En relación a la citogenética, la mayoría de los pacientes (85%) tenían citogenética normal o alteraciones clonales de riesgo muy bueno/bueno, mientras que un 7%, 4% y 4% portaban lesiones clonales de riesgo intermedio, pobre y muy pobre, respectivamente. La mediana de seguimiento fue de 2,5 años (rango 0,01-15,6), período en que el fallecieron el 50% de los pacientes y el 30% progresó hacia leucemia aguda mieloblástica (LAM). El estudio de secuenciación identificó mutaciones en los genes del complejo cohesina en 30 enfermos (9,3%). Los genes mutados con más frecuencia fueron *STAG2* (6,5%), *SMC3* (1,5%) y *SMC1A* (1,2%). La presencia de mutaciones en el complejo cohesina se asoció con los subtipos AREB-1/2 ( $p=0,003$ ), IPSS-R intermedio ( $p<0,05$ ), citogenética de riesgo intermedio ( $p=0,026$ ) y con un menor recuento de plaquetas ( $p<0,001$ ). Los enfermos con mutaciones en el complejo cohesina tenían una supervivencia más corta (3 vs. 5 años,  $p=0,06$ ). Además, la presencia de mutaciones en estos genes se asoció con una mayor tasa de progresión a LAM ( $p<0,01$ ) y un menor tiempo hasta la progresión (1,5 vs. 9,1 años,  $p<0,001$ ). Para profundizar, se analizó el impacto de las mutaciones en los enfermos con IPSS-R bajo e intermedio. El análisis reveló que la presencia de mutaciones en el complejo cohesina se asociaba de manera independiente con una SG más corta ( $p<0,05$ ) y una progresión más temprana en el grupo de pacientes con IPSS-R bajo ( $p<0,001$ ).



**Figura 1.** Curvas para la supervivencia libre de progresión en la serie global (A) y en el subgrupo de pacientes de bajo riesgo (B) en función de la presencia o no de mutaciones en los genes del complejo cohesina.

**Conclusiones:** La presencia de mutaciones en los genes del complejo cohesina/*STAG2* se asocia con un impacto pronóstico adverso definido por una mayor tasa y un menor tiempo hasta la progresión a LAM en la serie global, pero de manera destacable en el subgrupo IPSS-R de riesgo bajo, por lo que se recomienda su determinación en este grupo de enfermos.

**CO-104**

**LENALIDOMIDA ACTÚA SOBRE EL MICROAMBIENTE DE SMD CON DEL (5Q) RESTAURANDO LA EXPRESIÓN NORMAL DE SBDS Y TP53 EN LAS CÉLULAS MESENQUIMALES**

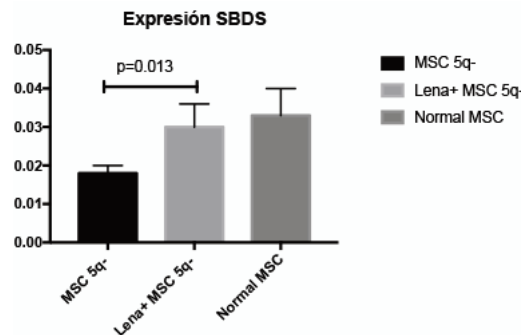
Muntion Olave S.<sup>1</sup>, Corchete L.<sup>2</sup>, Misiewicz-Krzeminska I.<sup>2</sup>, Preciado Perez S.<sup>1</sup>, Ortega Herrera R.<sup>1</sup>, Lopez Cardenas F.<sup>1</sup>, Jimenez Solas T.<sup>1</sup>, Lopez-Villar T.<sup>1</sup>, Osugui L.<sup>1</sup>, Rico Soli A.<sup>1</sup>, Espinosa-L.N.<sup>1</sup>, Sanchez-Guijo F.<sup>1</sup>, Diez-Campelo M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Salamanca, <sup>2</sup>Centro Investigación Cáncer

**Introducción:** Se ha sugerido que diversas alteraciones en el microambiente medular pueden contribuir al desarrollo de los SMD. Nuestro grupo demostró que la expresión de DICER, DROSHA (dos RNAsas implicados en la biogénesis de los microRNAs) así como SBDS (requerido para la biogénesis de ribosomas) estaban infraexpresados en las células mesenquimales (MSC) de pacientes con SMD. Los SMD con del(5q) son una entidad diferente englobada en las ribosomopatías siendo Lenalidomida (Lena) el tratamiento de elección, y en este sentido nuestro grupo también publicó que las MSC-del(5q) presentan un perfil diferencial de alteraciones cromosómicas en relación con las MSC de SMD de bajo riesgo (MSC-BR). Sin embargo, los efectos de lenalidomida sobre el estroma en MSC de pacientes con del (5q) no se han evaluado.

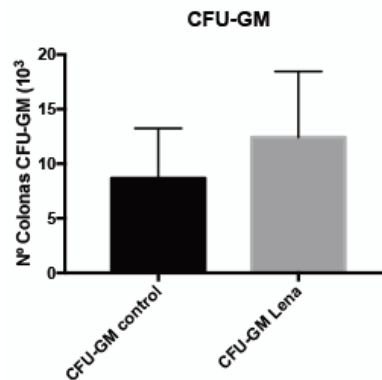
**Objetivos:** Evaluar mediante arrays de expresión y RT-PCR las características genómicas de las MSC-del(5q) respecto a las MSC-BR y evaluar si Lena induce cambios funcionales y/o genómicos con un efecto directo sobre el estroma de pacientes con del(5q).

**Material y Métodos:** Se obtuvieron células mononucleadas (CMN) y MSC de pacientes (al diagnóstico) y donantes sanos (N= 27 con del(5q); N=18 SMD-BR y N=42 sanos). Para el estudio genético se realizaron arrays de expresión y PCR, que fueron confirmados mediante Western Blot (WB). Se estudiaron microRNAs implicados en la patología de la enfermedad. Para analizar las implicaciones funcionales de estos cambios, se realizaron además ensayos clonogénicos con MSC.



**Figura 1.**

**Resultados:** El análisis supervisado de los arrays de expresión demostró que las MSC-del(5q) presentan un patrón génico diferente a las MSC-BR, con sobreexpresión de FGF13 e infra-expresión de BCL6 y SFRP-4, estos fueron confirmados por WB. La expresión mediante PCR de DICER, DROSHA, SBDS y del microRNA150 es menor en las MSC-del(5q) mientras que la de TP53 aumenta. Interesantemente, el tratamiento con Lena en MSC incrementa SBDS, MDM2 y los MiRNAs 150, 181a-5p y 222 mientras que disminuye TP53, FGF13 y MYB (Figura 1). **Estudios funcionales:** en todos los casos se observó que la adición de Lena mejoró la capacidad hematopoyética de las MSC-del(5q) induciendo un incremento significativo (aproximadamente el doble) en CFU-E y CFU-GM (Figura 2).



**Figura 2.**

**Conclusiones:** Nuestro trabajo confirma las alteraciones diferenciales del microambiente de los SMD con del (5q) y muestran por primera vez cómo lenalidomida actúa diferencialmente sobre este microambiente aproximando la expresión de genes como SBDS y TP53 a los de las células mesenquimales sanas.

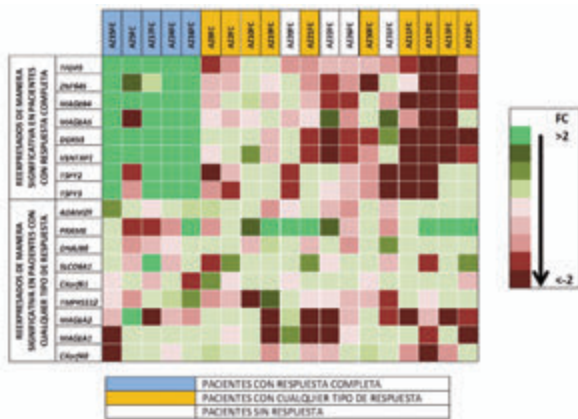
## CO-105

**REEXPRESIÓN DE ANTÍGENOS TUMORALES TESTICULARES TRAS AZACITIDINA EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS: NUEVAS DIANAS DE INMUNOTERAPIA IDENTIFICADAS MEDIANTE SECUENCIACIÓN DIRIGIDA DE ARN**

Hurtado A.M.<sup>1</sup>, Chen-Liang T.H.<sup>1</sup>, Panadero J.<sup>2</sup>, Salido E.<sup>3</sup>, Beltrán V.<sup>4</sup>, Muiña B.<sup>5</sup>, Villamor N.<sup>6</sup>, Calabria I.<sup>2</sup>, Antón A.I.<sup>6</sup>, Ortuño F.J.<sup>1</sup>, Vicente V.<sup>1</sup>, Jerez A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, IMIB, Murcia, <sup>2</sup>Unidad Genómica, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, <sup>3</sup>Departamento de Hematología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca IMIB, Murcia, <sup>4</sup>Unidad de Hematología, Hospital Virgen del Castillo, <sup>5</sup>Unidad de Hematología, Hospital Rafael Méndez. Lorca, <sup>6</sup>Plataforma de Genómica IMIB-Arrixaca, Murcia

**Introducción:** Azacitidina, un agente hipometilante, ha mostrado beneficios clínicos en los pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia aguda mieloide (LAM). Los antígenos testiculares tumorales (ATTs) codifican proteínas inmunógenas que, en condiciones normales, se expresan fundamentalmente en células germinales y en algunos tejidos tumorales, silenciándose mediante hipermetilación en tejido sano. El tratamiento estándar de los SMD de alto riesgo nos ofrece un modelo *in vivo* excepcional para el estudio de la potencial reexpresión por hipometilación de estos ATTs, y su caracterización inmunógena.



**Figura 1:** Heatmap de los genes reexpresados en pacientes con respuesta completa y/o algún tipo de respuesta a Azacitidina.

**Métodos:** Realizamos secuenciación de ARN dirigida de nueva generación (RNA-seq) diseñada para capturar los transcritos de 214 genes codificantes de ATTs. El transcriptoma dirigido se obtuvo de manera longitudinal antes de la administración del primer y segundo ciclo en 19 pacientes. En 10 de ellos el análisis se extendió hasta el tercer y/o cuarto ciclo. Secuenciación, mapeo y alineamiento se realizaron con tecnología Ion Torrent. Utilizamos los paquetes estadísticos LIMMA y análisis empírico de expresión génica digital (edgeR) para identificar diferencias significativas en la expresión génica entre las muestras del día +28 y 0 del tratamiento con Azacitidina, y entre respondedores y no respondedores. Azacitidina fue administrada a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>/día en un esquema 5-2-2. Se evaluaron criterios de respuesta (IWG de 2006) incluyendo una reevaluación medular y citogenética tras el sexto ciclo.



**Figura 2:** Western Blot mostrando validación a nivel proteómico del antígeno tumoral testicular reexpresado en mayor medida en los pacientes con respuesta completa. Muestra -0 corresponde a pre-tratamiento, muestra -1 corresponde a día +28 del primer ciclo de azacitidina.

**Resultados:** La edad mediana de la cohorte fue 69 años (rango 48-81). El 84% (n=16) de los pacientes tenían el diagnóstico de SMD, con un 31% (n=5) con IPSS intermedio-1 y un 69% (n=14) con IPSS de riesgo intermedio-2 o muy alto. Tres de los pacientes estudiados estaban diagnosticados de una leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con un

CPSS intermedio-2. Cinco pacientes cumplieron criterios de respuesta completa medular y/o citogenética y fueron comparados con el resto de los pacientes incluidos. En el análisis de RNA-seq dirigido obtuvimos una media de 3.888.308 lecturas por muestra, asegurando suficiente profundidad para el perfil digital de expresión génica de los 214 ATTs. Los ATTs reexpresados en mayor medida y de manera significativa,  $p < 0.1$  y Fold Change (FC)  $\geq 2$ , tras un ciclo de AZA en respondedores completos fueron TFDP3 (FC=6,4), VENTPX1 (FC=5,5), TSYP3 (FC=3,5), TSPY2 (FC=3,4), MAGEB4 (FC=3,1), ZNF645 (FC=2), MAGEA5 (FC=2) y DDX53 (FC=2). Otros candidatos con reexpresión significativa tras tratamiento o en la comparación entre pacientes con cualquier tipo de respuesta frente a no respuesta fueron: SLCO6A1, ADAM29, DDX53, PRAME, FAM46D, TMPRSS12, MAGEA1, MAGEA2, Cxorf48, DNAJB8, NYESO-1 y CT83. Realizamos experimentos de validación a nivel proteico (Western Blot) sobre lisados y plasma pre y post primer ciclo de Azacitidina para 15 de los candidatos.

**Conclusiones:** Este es el primer estudio en determinar, mediante una metodología global y de alto rendimiento, la reexpresión de los antígenos tumorales testiculares tras terapia hipometilante en síndromes mielodisplásicos, que emergen como nuevas dianas de inmunoterapia. Además demostramos cómo el uso del RNA-seq dirigido puede superar las limitaciones del análisis global del transcriptoma en caso de transcritos débilmente expresados.

**Financiación:** Proyecto financiado por beca individual Leonardo de la fundación BBVA 2015 y FIS PI16/01302 del Instituto de Salud Carlos III.

## CO-106

**NIVELES DE EXPRESIÓN DE PARP1 EN NEOPLASIAS MIELOIDES: RELACIONES CLÍNICAS Y GENÓMICAS**

Chen-Liang T.H.<sup>1</sup>, Hurtado A.M.<sup>1</sup>, Palomo L.<sup>2</sup>, Lumbreras E.<sup>3</sup>, Zamora L.<sup>2</sup>, Ortuño F.J.<sup>1</sup>, Díez-Campelo M.<sup>3</sup>, Del Cañizo C.<sup>3</sup>, Solé F.<sup>2</sup>, Jerez A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Clínica, Hospital Universitario Morales Meseguer, IMIB, Murcia, <sup>2</sup>Josep Carreras Leukaemia Research Institute, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca

**Introducción:** Tanto los síndromes mielodisplásicos (SMD) como la leucemia mieloide aguda (LAM) se caracterizan, en relación al cariotipo, por la presencia de alteraciones cromosómicas en un porcentaje relevante de casos. Al contrario, éstas son más infrecuentes en la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) donde predominan las lesiones de nucleótido simple y las pequeñas inserciones y deleciones. *PARP1* es el mediador limitante en la reparación de lesiones de cadena única por escisión de bases y diana de terapias efectivas en ciertos tumores sólidos. Nos planteamos explorar si los niveles de expresión de *PARP1* divergían a lo largo del espectro de neoplasias mieloides y establecer sus correlaciones con otras alteraciones a nivel del genoma.

**Métodos:** Medimos la expresión de *PARP1*, en médula ósea del diagnóstico, por RT-qPCR usando sondas TaqMan en 82 pacientes con LMMC, 101 SMD, 81 leucemias mieloides agudas (LAM) y 15 controles sanos. Con el fin de validar los resultados en la célula de origen, medimos los niveles de expresión de *PARP1* en células CD34+ seleccionadas de médula ósea de 15 pacientes con LMMC, 15 SMD, 10 LAM y 8 controles. Diseñamos un panel de secuenciación dirigida a los 18 genes mutados de manera recurrente en patología mieloide. La secuenciación se realizó con tecnología Illumina y una profundidad media de 982 lecturas por base.

**Resultados:** En relación al pronóstico, aquellos pacientes con SMD y unos niveles de expresión de *PARP1* por encima de 0,0018 ( $2^{-\Delta\Delta CT}$ ) presentaron una mediana de supervivencia global de 14 meses comparada con 84 en aquellos casos que presentaban unos niveles inferiores ( $p=0,04$ ; RR=2,2; 95% CI). Enfrentando en un COX multivariante los niveles dicotomizados de expresión de *PARP1* a las categorías del IPSS-R agrupadas (alto riesgo y muy alto riesgo vs. resto), ambas variables mantuvieron la significación de manera independiente ( $p=0,016$  y  $p=0,009$ , respectivamente). Sin embargo, no encontramos ningún punto de corte en la expresión de *PARP1* que permitiera discriminar un mejor o peor pronóstico en los pacientes con LMMC. En los pacientes con LAM (excluidas las M3), aquellos con niveles de *PARP1* por encima de 0,0066 ( $2^{-\Delta\Delta CT}$ ) presentaron una supervivencia global más prolongada, aunque no se alcanzó la significación estadística ( $p=0,112$ ). Encontramos una expresión significativamente disminuida de *PARP1* en los casos de LMMC mutados para *TET2* (-0,69 logFC,  $p=0,02$ ). Sin embargo, los niveles de *PARP1*

no fueron diferentes en función de la presencia o no de mutaciones en el espliceosoma (*SRSF2*, *SF3B1*, *ZRSR2*), o en genes reguladores de la cromatina (*ASXL1*, *EZH2*). En la cohorte de LAM, 15 de 81 pacientes presentaban una traslocación cromosómica. En estos pacientes los niveles de *PARP1* eran sensiblemente inferiores (0,0053 vs 0,0093), mostrando tendencia a alcanzar la significación estadística ( $p=0,052$ ).

**Conclusiones:** Hemos identificado diferencias relevantes en los niveles de expresión de *PARP1* y en su valor pronóstico específicas del subtipo de enfermedad mieloides estudiada. Estos hallazgos sugieren potenciales diferencias en cuanto a la eficacia terapéutica al utilizar *PARP1* como diana, y remarcan la diferente biología dentro de las enfermedades mieloides.

**Financiación:** Financiado por Fundación SENECA de la Región de Murcia. PI: 19454/PI/14.

## Laboratorio, Gestión y Banco de Sangre

### CO-107

#### DESPISTAJE SEROLÓGICO PARA HTLV EN DONANTES DE SANGRE. EXPERIENCIA DEL CENTRO DE TRANSFUSIÓN DE LA COMUNIDAD DE MADRID

Richard Lopez L.A.<sup>1</sup>, Ruiz Sainz M.E.<sup>2</sup>, Trigo Esteban E.<sup>3</sup>, Comeche Fernandez B.<sup>4</sup>, Crespillo-Andujar C.<sup>3</sup>, Gonzalez Diez R.<sup>5</sup>, Moro Domingo E.<sup>6</sup>, Barea Garcia L.M.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Centro De Transfusion Comunidad De Madrid, <sup>2</sup>Hospital Del Tajo. Aranjuez, <sup>3</sup>Unidad De Medicina Tropical Y Del Viajero. Hospital La Paz-Carlos Iii, Idi-paz, Madrid, <sup>4</sup>Csur De Enfermedades Tropicales. Hospital Universitario Ramón Y Cajal. Madrid, <sup>5</sup>Centro De Transfusión Comunidad De Madrid, <sup>6</sup>Sistema De Información En El Sistema Nacional Para La Seguridad Transfusional. Ministerio De Sanidad, Política Social E Igualdad

**Introducción:** El Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid (CTCM) efectúa desde 2010 despistaje serológico selectivo para HTLV I/II en donantes naturales o con linaje materno en países endémicos para la infección.

**Métodos:** Analizamos los donantes en muestra individual mediante quimioluminiscencia (Architect, Abbott) y confirmatorio en repetidamente reactivos con inmunoblot (Inno-lia score, Fugirebio). Efectuamos examen retrospectivo período 2010-17 definiendo el perfil epidemiológico del donante, look back cuando fue preciso en donaciones previas y seguimiento clínico en positivos confirmados.

**Resultados:** En el período 2010-17 procesamos 1.731.983 donaciones en el CTCM de las cuales analizamos 100.280 para HTLV I-II. La introducción del despistaje siguió un curso inicial irregular con un rango de 2.69-10.24% unidades analizadas, estabilizándose a partir de 2015 en torno al 9%. 61 casos fueron positivos confirmados (6.08% donaciones analizadas). Todos ellos extranjeros salvo un caso estudiado como pareja sexual de inmigrante (Tabla 1). Seis presentaron serología positiva para sífilis simultánea. Su perfil se define en la tabla 2

Tabla 1: nacionalidades.

Nacionalidad	Nº donantes
Perú	17
Ecuador	17
Colombia	8
R.Dominicana	7
Bolivia	3
Chile	3
España	1
Otros	5

Tabla 2: perfil del donante.

Edad	Sexo (M/V)	Nuevo/repetidor	HTLV I/II
43 (19-61)	40/21	51/10	54/7

Teniendo en cuenta que algunas comunidades efectúan despistaje universal, la prevalencia encontrada, cribando donantes de riesgo, fue muy superior a la del resto del país (Tabla 3)

Tabla 3: prevalencia CTCM – resto de España\*

Año	CTCM			Nacional sin CTCM*		
	Donaciones	% analizadas	Positivos/%	Donaciones	% analizadas	Positivos/%
2010	185874	2,69	9/ 18.01	1617891	24,35	9/ 0.23
2011	189639	2,89	2/ 3.65	1607056	27,01	20/ 0.46
2012	177409	3,32	12/ 20.35	1578398	33,51	23/ 0.43
2013	178673	3,03	4/ 7.38	1519424	33,07	24/ 0.48
2014	247669	4,18	7/ 6.75	1428639	35,17	9/ 0.18
2015	252852	10,25	9/ 3.47	1454121	31,71	11/ 0.24
2016	253635	8,59	8/ 3.67	1427461	30,13	8/ 0.19
2017	248232	8,29	10/ 4.90			

\*Fuente: SI.SNST.MSSSI

Los 10 casos con donaciones y componentes distribuidos previamente al despistaje fueron sometidos a look back: totalizan 29 donaciones para 46 pacientes: 9 reanalizados normales (7CH/2CP), 26 productos caducados o pacientes fallecidos, y 11 sin seguimiento factible. Todos los donantes fueron informados de los hallazgos y derivados para estudio a centros de referencia. Disponemos de seguimiento (mediana 42.3 meses) en 53 casos (86.9%) detectándose un cuadro de mielopatía HTLV y otros dos donantes mostraron coinfección por Strongyloides (tratados con ivermectina).

**Conclusiones:** 1. Se requiere vigilancia estrecha del cumplimiento en solicitar análisis suplementarios no obligatorios al comienzo de un nuevo cribado de enfermedad emergente. 2. Dada la alta prevalencia encontrada con el cribado selectivo de los donantes, que la transmisión sexual y materno-fetal es factible, que pesar de la corta mediana de seguimiento de los donantes positivos confirmados se ha constatado repercusión clínica en el 5,6% de los investigados, parece aconsejable hacer un estudio de prevalencia en población general y/o en el 100% de los donantes de nuestro medio. 3. Por otra parte, siendo virus intracelulares, la leucorreducción de los componentes sanguíneos disminuye presumiblemente el riesgo de transmisión transfusional. Para valorar la implantación universal del cribado HTLV en los donantes, además de lo anterior se debe estudiar la infectividad de los componentes filtrados.

**CO-108**

**DÉCIMO ANIVERSARIO DEL SISTEMA DE HEMOVIGILANCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA SOFÍA 2008-2017. CÓMO HEMOS CAMBIADO**

Herráez García R., Hipólito Casillas F., Gómez Crespo M.J., Penalva Moreno M.J., Vilches Moreno A., Vázquez Paganini J., Giménez Mesa E., Roldán Pérez A.

Hospital Universitario Infanta Sofía

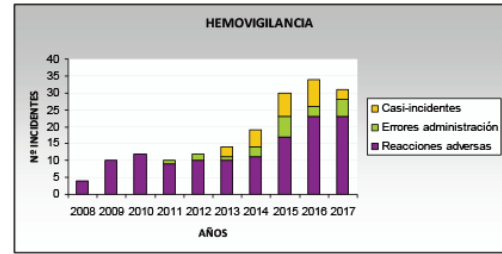
**Introducción:** Según la normativa recogida en el Real Decreto 1088/2005 y en la Orden SCO 322/2007 los Servicios de Transfusión tienen la obligación de notificar los incidentes graves relacionados con la transfusión, siendo el Sistema de Hemovigilancia el que permite la detección, registro y análisis de las reacciones adversas relacionadas con la transfusión.

**Objetivos:** Analizar los resultados del Sistema de Hemovigilancia de nuestro hospital desde su apertura en 2008. Proporcionar información a los médicos prescriptores y a todos los sanitarios implicados en la cadena transfusional sobre los efectos adversos asociados a la transfusión en nuestro medio. Generar medidas correctivas para evitar la recurrencia de algunos efectos o errores en la cadena transfusional.

**Material y Métodos:** Se realiza un análisis retrospectivo de las reacciones adversas relacionadas con la transfusión comunicadas al Servicio de Transfusión (ST) desde Abril de 2008 hasta Diciembre de 2017. También se analiza la existencia de errores en la administración de componentes y los incidentes sin efecto o "casi incidentes". El impreso oficial de notificación de reacción transfusional es cumplimentado por el facultativo que detecta la reacción, siendo el facultativo del ST el que realiza el estudio de la reacción comunicada. Posteriormente esta información se envía al eslabón autonómico de la cadena. Desde 2015 existe una Enfermera de Hemovigilancia en el ST cuyas funciones principales son promover la coordinación del ST con las unidades clínicas, la formación del personal que transfunde y la realización de hemovigilancia activa.

**Resultados:** En el período estudiado se han transfundido 55669 componentes sanguíneos 47016 concentrados de hematíes, 5587 unidades de plasma fresco congelado y 3066 concentrados de plaquetas. 1. Reacciones adversas: se han comunicado 129 incidentes. Reacciones febriles: 48. Reacciones alérgicas: 57. Reacciones hemolíticas retardadas: 4. TRALI: 2. TACO: 18. La mayoría de ellos han sido detectados gracias a la implantación de la hemovigilancia activa. 2. Errores en la administración de componentes: 21. 3. Casi incidentes: los 26 recogidos son a partir de 2013, la mayoría de ellos están en relación con la extracción/identificación de la muestra pretransfusional. El porcentaje de confirmación de la transfusión ha pasado del 64% en la apertura del hospital al 99,23% en 2017. La tasa de comunicación de incidentes relacionados con la transfusión ha pasado de 12,4 en 2008 a 51 por cada 10000 componentes transfundidos en 2017. Tras el análisis de los errores de administración y casi incidentes detectados se han puesto en marcha acciones de mejora como el listado de verificación de la extracción de la muestra pretransfusional, el cambio en la prescripción en la historia clínica electrónica, la modificación de la petición de transfusión y la implantación de sesiones

formativas para el personal que transfunde, estudiantes de enfermería y refuerzo de formación para el personal de suplencias de verano.



**Figura 1.** Evolución de la comunicación de incidentes relacionados con la transfusión.

**Conclusiones:** Las reacciones adversas más frecuentes son las febriles y alérgicas en consonancia con los datos recogidos en el Plan Estatal de Hemovigilancia. La implantación de la figura de la Enfermera de Hemovigilancia coincide con el aumento de la trazabilidad y la detección de incidentes relacionados con la transfusión como consecuencia de la instauración de la hemovigilancia activa. La sobrecarga de volumen relacionada con la transfusión (TACO) es una complicación que, en nuestra experiencia, rara vez es comunicada al ST pero si es detectada de forma creciente con el programa de hemovigilancia activa.

**CO-109**

**ANÁLISIS DE INDICADORES DE PROGRAMAS DE AHORRO DE SANGRE DE NUESTRO CENTRO SEGÚN MATURITY ASSESSMENT PATIENT BLOOD MANAGEMENT**

García Ruiz M.A.<sup>1</sup>, Morente Constantín E.<sup>1</sup>, Ortega López A.B.<sup>2</sup>, Pérez Zenni F.J.<sup>1</sup>, Moreno Abril E.<sup>2</sup>, Prieto Cuéllar M.<sup>2</sup>, Jurado Chacón M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio De Hematología Hospital Universitario Virgen De Las Nieves De Granada, <sup>2</sup>Servicio De Anestesiología y Reanimación Del Hospital Virgen De Las Nieves De Granada

**Introducción:** El PBM es reconocido mundialmente como la mejor estrategia para evitar las transfusiones innecesarias. El PBM (Patient Blood Management o antes Programa de Ahorro de Sangre) es un plan multimodal centrado en el paciente para minimizar o evitar la transfusión innecesaria y mejorar así, la evolución clínica. El PBM se basa en 3 pilares: Pilar I: Optimización del volumen sanguíneo. Pilar II: Minimización de hemorragia. Pilar III: Optimización de la tolerancia a la anemia. El PBM consiste en un conjunto de políticas hospitalarias, procedimientos y protocolos que requiere de un abordaje transversal y multidisciplinar impulsado desde la Dirección del Centro. Los objetivos de incorporar estrategias PBM en la política de calidad del hospital son: Mejorar la atención del paciente. Mejorar la evolución clínica. Reducir los costes sanitarios. Preservar un bien escaso.

	Pilar I Optimización del volumen sanguíneo						Pilar II Minimización de la hemorragia						Pilar III Optimización de la tolerancia a la anemia								
	Prevalencia de anemia	Uso de plasma	Uso de plaquetas	Uso de hemoderivados	Uso de concentrados de hematíes	Uso de componentes	Uso de plasma	Uso de plaquetas	Uso de hemoderivados	Uso de concentrados de hematíes	Uso de componentes	Uso de plasma	Uso de plaquetas	Uso de hemoderivados	Uso de concentrados de hematíes	Uso de componentes					
Proceso de cadena (N=134)	41%	54%	42%	56%	11%	16%	10%	15%	0%	1%	41%	72%	40%	45%	8,4	8,5	79%	86%	17%	87%	
Proceso de revisión (N=21)	11%	11%	11%	11%	11%	11%	11%	11%	11%	11%	11%	11%	11%	11%	11%	11%	11%	11%	11%	11%	11%
Negativa de cultura y resto (laborta) (N=74)	54%	57%	44%	46%	0%	18%	8%	12%	5%	3%	22%	20%	8,2	8,4	77%	90%	18%	82%	2%	14%	79%
Prácticas de cultura y resto (laborta) (N=22)	43%	43%	47%	58%	0%	25%	11%	12%	3%	3%	2%	2%	9,5	8,2	100%	98%	0%	80%	0%	100%	0%
Válvulas cardiacas (N=170)	31%	34%	45%	46%	0%	3%	2%	3%	6%	7%	4%	4%	8,40	8,30	57%	93%	21%	76%	10%	10%	100%
Fractura de fémur (N=302)	4%	4%	4%	4%	0%	30%	4%	3%	3%	3%	3%	3%	9,4	8,5	63%	89%	17%	82%	1%	1%	99%
Hemorragias digestivas (N=214)	4%	4%	4%	4%	0%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	7,8	7,8	49%	78%	64%	60%	0%	0%	49%

**Figura 1.**

**Métodos:** Participamos desde 2015 en el proyecto Maturity Assessment Patient Blood Management (MAPBM), formado por 35 centros y cuya iniciativa es ayudar a los hospitales a conocer el grado de madurez de su organización en la práctica transfusional y la extensión de las medidas de que disponen para minimizarla. Se realiza el análisis de los indicadores de proceso de PBM de nuestro centro y se compara con el resto de los hospitales participantes.

**Resultados:** Pilar I: en la determinación de hemoglobina (Hb) en los 90-21 días previos a la cirugía y estudio de anemias nos adecuados al estándar. Sin embargo, nuestro circuito de tratamiento de anemia perioperatoria en los procedimientos estudiados no es óptimo. Pilar II: el empleo de anestesia locoregional y tratamiento con antifibrinolíticos perioperatorios es el indicador con mejores resultados entre nuestras estrategias, superando el estándar nacional. Pilar III: suponen un área de mejora los actos transfusionales de una unidad frente a nuestra política transfusional habitual.

**Conclusiones:** Los indicadores evaluados ponen de manifiesto nuestras áreas de mejora (tratamiento de anemia perioperatoria y actos transfusionales de una unidad), pero también destacan nuestros protocolos intraoperatorios de minimización de hemorragia. Aunque nuestro dintel transfusional se acerca al estándar es recomendable revisar e individualizar los parámetros de tolerancia a la anemia. En un futuro esta herramienta debería permitir diferenciar a los hospitales que tienen excelencia en la práctica de PBM de los que no.

**CO-110**

**REVISIÓN DE VALORES CRÍTICOS NOTIFICADOS Y APORTACIÓN DEL SISTEMA DE GESTIÓN DE LABORATORIO MODULAB GOLD VERSIÓN 3.0.01 (WERFENLIFE)**

González Navarro P.<sup>1</sup>, Pérez Gutiérrez E.M.<sup>1</sup>, Fernández Jiménez D.<sup>1</sup>, Palacios Rodríguez J.A.<sup>1</sup>, García Cabrera I.M.<sup>1</sup>, García Martín P.<sup>1</sup>, Rivera Ginés A.B.<sup>1</sup>, Sánchez Moreno G.<sup>1</sup>, Jurado Chacón M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario San Cecilio De Granada, <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen De Las Nieves

**Introducción:** Se define como Valor Crítico (VC) el resultado de una prueba de laboratorio que debe comunicarse de forma inmediata al médico solicitante al considerar requiere de atención clínica urgente. Y pese a que todo el personal de laboratorio debe conocerlo, no siempre existe consenso sobre una lista estandarizada de VC, resultando imprescindible establecer estos límites, definiendo bien y por escrito el procedimiento de notificación. Resultará siempre recomendable realizar revisiones propias que propongan medidas correctoras al respecto, adaptándolas a las características concretas de cada centro y la población por él atendida.

**Objetivos:** Revisar los VC de hematimetría notificados durante el año 2017 y evaluar la puesta en marcha del nuevo procedimiento informatizado de comunicación de VC a través del sistema Modulab Gold.

**Tabla 1.**

	HOSPITALIZADOS		AMBULATORIOS	
	LIMITE BAJO	LIMITE ALTO	LIMITE BAJO	LIMITE ALTO
Hemoglobina (g/dL)	6	20	7	20
Hematocrito (%)	20	60	20	60
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /μL)	1.5	50	2	30
RAN	500/mcl		500/mcl	
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /μL)	30	1.000	50	1.000

**Resultados:** Se notificaron un total de 192 VC: 125 (65%) casos por Hb <7g/dl, 4 (2%) por Hb >20g/dl, 20 (10%) por RAN <500, 9 (4.6%) por leucocitosis >50.000 (1 LMA-M5, 2 LLC, 1 LMC, 1 LMMC, 1 LMA indiferenciada y el resto 2<sup>a</sup> a uso de G-SCF) y 28 (14.5%) por plaquetas x10<sup>9</sup>/l. No se incluyeron aquí los correspondientes a pacientes oncohematológicos conocidos o en seguimiento ni por alarmas morfológicas aisladas. El SIL generó los avisos en base a reglas automáticas que obligaron a su comprobación. Se logró contactar de forma directa (telefónica) con solicitante, salvo en 28 casos en los que sólo se pudo dejar mensaje de voz, conminándose a contactar con el laboratorio en caso de dudas. Se realizó la comprobación del resultado en una 2<sup>a</sup> determinación, recogiendo unidades y rango de referencia, quedando todo ello reflejado en nuestra database. Respecto a la procedencia de la petición, 24 (12.5%) fueron de Hematología, 9 (4.6%) de Oncología, 143 (74.5%) de Atención primaria y 16 (8.3%) de otras especialidades. Se recogieron todos los datos pertinentes en el aviso, dícese, identificación del que avisa, del receptor, del paciente, día/hora de procesamiento de la muestra y día/hora del propio aviso.

**Conclusiones:** Nuestro actual procedimiento de notificación de VC permite la recogida de todos los parámetros cumplimentados y su posterior análisis estadístico, según aconsejan las guías internacionales (Criterios de Consenso de la Sociedad Internacional de Laboratorio de Hematología y Norma ISO 15189, apartado 5.9.1). Resulta una herramienta fundamental en cuanto a la seguridad del paciente, con probada eficiencia logística, que permite acciones correctoras dirigidas ya desde el inicio por especialistas que pueden orientar precozmente el diagnóstico y prevenir así retrasos en su tratamiento.

**CO-111**

**INHIBICIÓN POR PARTE DE PLAQUETAS GLANZMANN DE LA CAPACIDAD ADHESIVA DE LAS PLAQUETAS NORMALES Y POSIBLES IMPLICACIONES TRANSFUSIONALES**

Palma-Barqueros V.<sup>1</sup>, Bohdan N.<sup>1</sup>, Diaz-Ricart M.I.<sup>2</sup>, Vicente V.V.<sup>1</sup>, Lozano M.L.<sup>3</sup>, Rivera J.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CB15/00055-CIBERER, Murcia, <sup>2</sup>Hematopatología, Anatomía Patológica, CDB, Hospital Clínic, Barcelona, <sup>3</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CB15/00055-CIBERER, Murcia. En representación del Proyecto Caracterización funcional y molecular de pacientes con TPC del Grupo de Trabajo de Patología Hemorrágica de la Sociedad Española de Trombosis y Hemorrágica (GTPH-SETH), <sup>4</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CB15/00055-CIBERER, Murcia. En representación del Proyecto Caracterización funcional y molecular de pacientes con TPC del Grupo de Trabajo de Patología Hemorrágica de la Sociedad Española de Trombosis y Hemorrágica (GTPH-SETH)

**Introducción:** La trombostenia de Glanzmann (TG) es una trombocitopatía severa causada por variantes recesivas en los genes que codifican las proteínas de la integrina IIb 3, el principal receptor de la membrana plaquetaria responsable de la unión de fibrinógeno. Clínicamente, los enfermos con TG presentan una cifra normal de plaquetas, pero son células marcadamente disfuncionales lo que se asocia a sangrado por lo general grave. El manejo de las complicaciones hemorrágicas en estos pacientes incluye, según su gravedad, la administración de antifibrinolíticos, factor VII recombinante activo y transfusión de plaquetas. Sin embargo, la transfusión de plaquetas estándar solo eleva moderadamente el recuento y las plaquetas transfundidas a pacientes con TG se enfrentan a un ambiente de competición numérica desigual con las plaquetas autólogas disfuncionales.

**Objetivos:** Evaluar *in vitro* si las plaquetas de pacientes con TG compiten con plaquetas sanas y limitan su capacidad adhesiva/hemostática.

**Métodos:** Extrajimos muestras de sangre en citrato de un enfermo con síndrome de Bernard-Soulier (SBS), tres pacientes con TG, y 5 voluntarios sanos (C). Usando el fraccionamiento tipo buffy-coat, preparamos concentrados de plaquetas (CPs, 1-2 x 10<sup>6</sup> plaquetas/uL) de los pacientes con TG (CP-TG) y de los controles (CP-C). Realizamos modelos de transfusión *in vitro*, añadiendo a la sangre no manipulada de SBS, TG y controles, volúmenes variables de CP-C y CP-TG. Las mezclas se ensayaron en el analizador de cono y placa Impact-R. Se dispuso sangre (130uL) en un pocillo de poliestireno, se colocó encima un cono de teflón y se hizo girar (2050/sec) para inducir la adhesión de las plaquetas al plástico. Tras lavar el pocillo y teñirlo con solución May-Grünwal, cuantificamos la superficie cubierta con plaquetas (%SC), usando el microscopio y software de análisis del Impact-R.

**Resultados:** El hematocrito (Hto, %) y recuento de plaquetas (Rto)(x10<sup>3</sup> plaquetas/uL) en los distintos casos fue: i) SBS: Hto:35.4; Rto: 17; ii) TG: Hto 37.2±5.15; Rto: 166±43; iii) C:40.1±4.6; Rto: 191±29; El %SC en la sangre no manipulada fue 2, 0.12±0.03 y 10.3±1.6 en SBS, TG y C, respectivamente. El %SC en sangre SBS aumentó un 25 y un 85% al elevar la cifra a 50 y 150x10<sup>3</sup> plaquetas/uL con CP-C. La adición de un 50% de CP-C a la sangre de TG elevó el %SC un 35%. El %SC en sangre control no aumentó significativamente al aumentar hasta tres veces su recuento con CP-C. Por el contrario, observamos una disminución progresiva del %SC de la sangre control, al añadir cantidades crecientes de CP-TG (%SC 11, 7 y 4 para un 0%, 33% y 70% de plaquetas TG-C añadidas).

**Conclusiones:** Mostramos como, *“in vitro”*, las plaquetas de enfermos con TG compiten con las plaquetas normales en la adhesión a superfi-

cies. Esta observación sugiere que una transfusión estándar de plaquetas, que introduce solo un 25-30% de plaquetas normales, puede resultar ineficaz en pacientes con TG, u otras trombocitopatías parecidas con recuento normal. En estos casos, en práctica clínica es necesario tener presente que el control del sangrado puede requerir la transfusión de dosis de plaquetas más altas.

**CO-112**

**CREACIÓN DE UNA UNIDAD DE TERAPIAS AVANZADAS EN HEMATOLOGÍA PARA LA APLICACIÓN Y ESTUDIO DE INMUNOTERAPIA**

Iacoboni G., Abrisqueta P., Crespo M., Diaz De Heredia C., Ferrer R., Fernandez J., Franco C., Garcia A., Hernandez M., Los Arcos I., Nieto J.C., Ruiz-Camps I., Tintore M., Valcarcel D., Vidal-Jordana A., Vila G., Barba P., Bosch F.

Hospital Universitario Vall D'hebron

**Introducción:** La inmunoterapia ha revolucionado el manejo de los pacientes onco-hematológicos. Estos tratamientos, como las células CAR-T, los anticuerpos biespecíficos o los linfocitos infiltrantes de tumor (TILs), se aplican en distintas especialidades (Hematología, Oncología y Pediatría) y tienen en común la interacción con el sistema inmune del paciente, el procesamiento e infusión de productos biológicos, un perfil de efectos adversos graves y un alto riesgo de infecciones. Por todo ello, es necesario llevar a cabo un abordaje multidisciplinar, centrado en el paciente y la terapia, más allá del tipo de enfermedad subyacente que indique el uso de estos tratamientos.

**Métodos:** En 2017 se formó la Unidad de Terapias Avanzadas en Hematología (UTAH), integrada por un equipo multidisciplinar con especialistas en Hematología, Medicina Intensiva, Enfermedades Infecciosas, Pediatría, Inmunología y Neurología con el objetivo de lograr una atención completa en el abordaje de pacientes que reciben inmunoterapia. Se ha destinado un espacio físico para la ubicación de camas específicas equipadas para aplicar estas terapias. Además, de forma paralela, se está desarrollando un programa de calidad siguiendo las recomendaciones de JACIE/FACT para la aplicación de las CAR-T cells.

**Tabla 1. Fases de la formación de la Unidad de Terapias Avanzadas en Hematología (UTAH).**

	2017		2018			2019		
	1º trimestre	4º trimestre	1º trimestre	2º trimestre	3º trimestre	4º trimestre	1º trimestre	2º trimestre
<b>FASE I</b>								
Plan Funcional								
Aprobación dirección								
Presentación stakeholders								
Búsqueda de fondos								
<b>FASE II</b>								
Consejo directivo								
Ejecución de la obra								
Organización de relaciones								
Inauguración UTAH								
Plan de difusión								
Evaluación de resultados								

**Resultados:** El proyecto se inició con la redacción de un plan funcional (resumido en la tabla). Desde la formación de la UTAH se han realizado reuniones mensuales con todo el equipo multidisciplinar, en las que se comentan los pacientes activos y tratamientos disponibles, además de establecer los circuitos y protocolos específicos. En el momento actual, se cuenta con cuatro ensayos clínicos en fase I y II con anticuerpos biespecíficos y uno con CAR T-cells en fase de reclutamiento, mientras que hay otros cinco ensayos clínicos previstos para iniciar en los próximos meses. Se han finalizado cinco protocolos sobre síndrome de liberación de citoquinas, complicaciones neurológicas, complicaciones infecciosas, circuito de petición de citoquinas y recogida de muestras biológicas. Se imparten sesiones formativas a enfermería y a otros servicios integrantes de la Unidad para dar a conocer los aspectos particulares de estos tratamientos. Además, se fomenta y apoya activamente la participación de sus integrantes en foros y congresos sobre inmunoterapia. De forma paralela se está llevando a cabo una actividad de investigación translacional mediante la recogida de muestras de todos estos pacientes en momentos sucesivos del tratamiento para estudiar las poblaciones linfocitarias así como muestras de sangre total para valorar la presencia y la cinética de replicación de diferentes virus. Finalmente, la incidencia de complicaciones y morbimortalidad de estos pacientes se recogerá y comparará con los respectivos índices sanitarios y con los publicados en la literatura.

**Conclusiones:** La creación de una Unidad de Terapias Avanzadas es una necesidad en los centros que van a tratar pacientes de Hematología u Oncología con inmunoterapia. La UTAH ha permitido converger los esfuerzos de diferentes especialistas en un tipo de paciente cada vez más frecuente y que requiere una atención más especializada y personalizada. No cabe duda que ello redundará en un mejor manejo de las complicaciones y en un mayor éxito de estas nuevas terapias.

**CO-113**

**"CONSULTA ELECTRÓNICA PARA PROBLEMAS HEMATOLÓGICOS: UNA NUEVA HERRAMIENTA DE COMUNICACIÓN INTERNIVELES"**

Jiménez Bárcenas R.<sup>1</sup>, Jiménez Jambrina M.<sup>1</sup>, Ramos Calero J.E.<sup>2</sup>, De Blas Orlando J.M.<sup>1</sup>, Gabaldón Rodríguez I.<sup>3</sup>, Mayoral Sánchez J.<sup>4</sup>, Pérez Simón J.A.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>HU Virgen del Rocío (Sevilla), <sup>2</sup>Dirección Distrito Sanitario Sevilla, <sup>3</sup>CAP Las Palmeritas (Distrito Sanitario Sevilla), <sup>4</sup>CAP El Cerro del Águila (Distrito Sanitario Sevilla), <sup>5</sup>HU Virgen del Rocío (Sevilla)

**Introducción:** La comunicación interniveles y con otras unidades hospitalarias en Hematología es fundamental debido a las frecuentes dudas que suelen tener los profesionales sanitarios en la interpretación correcta de hemogramas y estudios de coagulación. Una lectura imprecisa de lo mismos, suele llevar a interconsultas innecesarias, con las consiguientes molestias para los pacientes y gastos evitables que esto acarrea.

**Objetivos:** Presentar la aplicación "Consulta Electrónica" como una herramienta eficaz de comunicación interniveles que sirve de apoyo a los profesionales de Atención Primaria, con dos objetivos específicos: Proporcionarles asesoramiento y seguridad en los problemas hematológicos de sus pacientes. Derivación a la unidad de Hematología de los pacientes que realmente lo necesitan.

**Métodos:** En el primer semestre de 2017 la Unidad de Hematología y Hemoterapia contacta con la dirección de uno de los Distritos dependientes de nuestra Área Sanitaria para mejorar nuestra relación con AP. Los hematólogos elaboramos unos "Criterios de Derivación a la Consulta de Hematología", que validamos posteriormente en un grupo de trabajo mixto, formado por hematólogos y Médicos de Atención Primaria. Desde la dirección del Distrito se crea una aplicación informática que permite consultar estos criterios y establecer comunicación directa con Hematología para resolución de dudas o realización de interconsultas. En el primer semestre de 2018 se han ido presentado los criterios de derivación y la aplicación "Consulta Electrónica" en cada uno de los Centros de Atención Primaria (CAP) implicados.

**Resultados:** Desde enero de 2018 hemos recibido 245 consultas por parte de los profesionales de Atención Primaria. En 159 casos por dudas en la interpretación de alteraciones en el hemograma (el motivo de consulta más frecuente es la anemia, seguido de las gammapatías monoclonales) y 86 consultas dirigidas al ámbito de coagulación (en orden de frecuencia: dudas en el manejo de pacientes anticoagulados, estudios de trombofilia y trombopenia). La media del tiempo de respuesta ha sido 1.6 días. En el 71% de los casos, la consulta se ha resuelto con una respuesta por parte de Hematología, precisando cita en consulta externa únicamente un 29% de los pacientes. La demora de tiempo hasta la consulta ha sido inferior a 60 días en todos los casos. Hemos recibido sólo 14 interconsultas en el formato anterior procedentes de los CAP en los que se ha presentado la aplicación.

**Conclusiones:** Tras cinco meses de pilotaje de la aplicación de comunicación interniveles "consulta electrónica" hemos comprobado que se están cumpliendo los objetivos propuestos: asesoramiento a los MAP en la interpretación de estudios y el manejo de pacientes hematológicos (245 consultas recibidas) y valoración clínica en las consultas externas de Hematología únicamente de los usuarios que lo requieren (71 pacientes).

**CO-114**

**PROCESO DE CRIBADO Y PROTOCOLIZACIÓN COMO MÉTODO DE AJUSTE DE LA DERIVACIÓN DE PACIENTES A CONSULTA EXTERNA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Yacoubi S., Gonzalez Camona P., Padilla Conejo I., Escalante Barrigón F., Vidal Manceñido M.J., Ramos Ortega F., Rodriguez Garcia J.A.

Hopital de León

El envejecimiento poblacional y la frecuente realización de estudios analíticos de forma rutinaria son factores determinantes del progresivo



incremento de las derivaciones de nuevos pacientes a consulta de Hematología Clínica de cualquier centro, lo que puede ocasionar demoras en su atención. En 2012 fueron remitidos 1.426 nuevos pacientes a nuestra consulta (4,13/1.000 habitantes), lo que supone 28,5 pacientes nuevos/semana; de ellos 1.081 (75,8%) derivados desde Atención Primaria (AP). Tras comprobar que con frecuencia era debido a alteraciones analíticas poco relevantes o secundarias a otros procesos -consultas impropiedades-, se activó un procedimiento de cribado que consiste en la valoración de todas las hojas de consulta por parte del hematólogo responsable en el plazo máximo de 72 horas, permitiendo: 1) priorizar la citación según la urgencia, 2) limitarla a aquellas situaciones con justificación clínica real. Tras la primera fase, dos años más tarde, se logró una reducción global del 12% de las consultas, pero que fue del 42,7% en las procedentes de AP. Se activó en ese momento la segunda fase: la elaboración consensuada de un protocolo de actuación ante alteraciones analíticas, incluyendo la derivación de los pacientes en caso de ser preciso, únicamente una vez finalizado el estudio en AP. Tras 3 años de su aplicación, la reducción global es del 22,4%, bajando a 1.106 consultas anuales, llegando esta reducción al 59,5% en las procedentes de AP (438 consultas anuales), lo que ha permitido optimizar los tiempos asistenciales. En un proceso de mejora continua, hemos analizado las 182 consultas no ajustadas al protocolo recibidas en los dos últimos años. Un 57,1% correspondieron a mujeres y la mediana de edad fue de 62 años (rango: 5-96), aunque casi el 30% eran de pacientes <50 años. Las citopenias leves fueron el motivo más frecuente de consulta en las mujeres de cualquier edad y en los hombres >70 años, mientras que los recuentos celulares aumentados lo fueron entre los hombres de menor edad. La permanente supervisión y corrección de las disfunciones del procedimiento, ha permitido que en el último semestre del periodo analizado se hayan devuelto únicamente la cuarta parte de las consultas impropiedades recibidas al inicio (17 vs. 64), lo que interpretamos como un adecuada mejora en la aplicación del procedimiento.

**Conclusiones:** 1.- Aunque es un proceso cuyos efectos se ven a medio plazo, la protocolización consensuada de la actuación en AP ante el hallazgo de alteraciones analíticas en el hemograma unida a la puesta en marcha de una consulta de cribado permiten priorizar la asistencia en consultas externas y eliminar la sobrecarga asistencial generada por procesos que no precisan ser remitidos a consulta, permitiendo una mayor dedicación de tiempo a los más relevantes. 2.- La supervisión continua del procedimiento para corregir sus desviaciones ha permitido un avance significativo en la consecución de los objetivos marcados, si bien debe ser un proceso de mejora continuada.

**CO-115**

**INFLUENCIA DE LAS ALTERACIONES CITOGENÉTICAS EN SMD/LMA EN LA DETERMINACIÓN DE LOS ANTÍGENOS DEL SISTEMA RH**

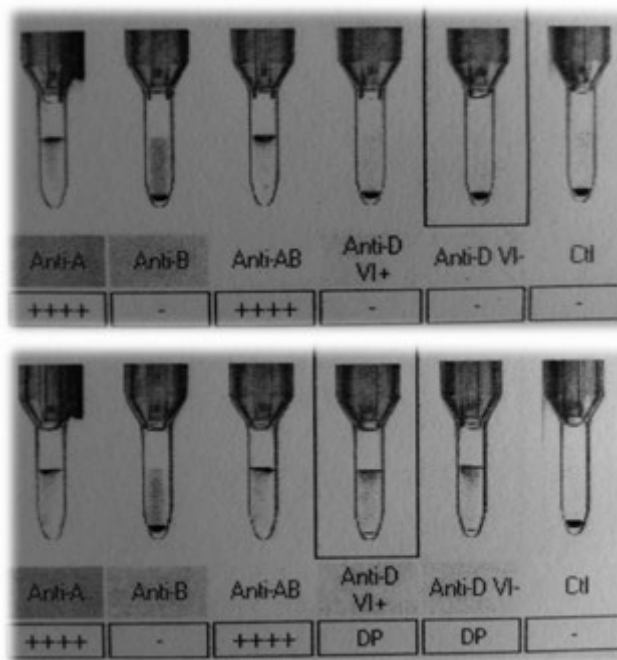
Ordoñez Vahi S.<sup>1</sup>, Correa Alonso M.A.<sup>1</sup>, Nogues Alvarez N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital De Jerez De La Frontera, <sup>2</sup>Banc De Sang I Teixits, Barcelona

**Introducción:** El antígeno D es un antígeno exclusivamente eritrocitario, presente en los hematíes de los individuos que poseen el gen RHD, localizado en el cromosoma 1 al igual que el gen RHCE, que codifica la expresión de los antígenos C, c, E y e. Los genes son idénticos en un 97%, y son el resultado de una duplicación de un gen en el cromosoma 1p34-p36. Las anomalías cromosómicas presentes en los Síndrome mielodisplásicos (SMD)/Leucemia mieloblástica aguda (LMA) que afectan a la banda p36 del cromosoma 1 pueden alterar la expresión de los antígenos Rh(D, C, c, E, e).

**Métodos:** Varón de 59 años, sin antecedentes patológicos, que se diagnosticó en Octubre de 2017 de LMA-NOS compatible con leucemia eritroide pura (OMS 2016) con cariotipo complejo. Recibió quimioterapia de inducción con Idarubicina y Citarabina a la que fue refractario, por lo que posteriormente recibe QT de 2ª línea tipo FLAT, consiguiendo remisión completa morfológica con enfermedad mínima residual (EMR) positiva. Recibe a continuación un 2º ciclo de QT idéntico. En el momento del diagnóstico se realizan pruebas pretransfusionales. El grupo era A D negativo (DiaClon ABO/D, IDCard Bio-RAD). El Escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) y autocontrol fueron negativos. Su fenotipo Rh fue: C-, E doble población, c+, e+. Desde el diagnóstico hasta enero de 2018 el grupo en diferentes muestras siempre fue A D negativo, con EAI, autocontrol y TCD negativos. En ese intervalo se transfundieron 15 concentrados de hematíes, todos A D negativos, y 21 pools de plaquetas no isogrupo ABO ni D. En Enero de 2018 solicitan transfusión de hema-

tías y plaquetas, se realizan las pruebas pretransfusionales y el grupo es A, pero en los dos pocillos de anti-D aparece una doble población siendo la D positivo predominante. Se extrae una nueva muestra que confirma los resultados. Ante la posibilidad de un error en la última transfusión de hematíes realizada hacía un mes y que se hubiera transfundido un CH D positivo, se revisa la comprobación del grupo que sistemáticamente se realiza a todos los hematíes antes de la transfusión. Las dos últimas unidades de hematíes recibidas eran A D negativo. El cierre electrónico de la transfusión también permitía descartar un error y que se hubiese transfundido una bolsa diferente a la destinada a él. El EAI, el autocontrol y el TCD eran negativos y en el fenotipo Rh también se contemplaba una doble población de hematíes E. No se observó nunca doble población con anti-A, anti-B ni anti-AB. En los siguientes estudios realizados la población D positiva iba en aumento, y ante la sospecha de un debilitamiento de los antígenos D y E motivado por su enfermedad y antes de proceder a un trasplante alogénico de DNE de grupo 0 D positivo, se envía una muestra a un Centro de Referencia para determinación del gen RHD.



- Sup: determinación de grupo al diagnóstico  
 - Inf: determinación de grupo al alcanzar RC

**Figura 1.**

**Resultados:** Nos informan que el paciente posee el gen RHD completo, y con respecto al genotipo CcEe es C- c+ E+ e+. El cariotipo de la médula ósea en el momento del diagnóstico era: 47,XY,add(1)(p36),der(1)add(1)(p36)del(1)(q32),+8,add(16)(p13)[30/30 o 100%].

**Conclusiones:** La desaparición o debilitamiento de los antígenos del sistema ABO en pacientes con LMA/SMD es algo conocido como causa de discrepancia en la determinación de dicho grupo, pero revisando la literatura no encontramos referencias a que esto ocurra con el sistema Rh. En este caso, las alteraciones del cromosoma 1, en concreto de la banda p36, donde se localizan los genes RHD y RHCE explicaría la desaparición de los antígenos D y E y su reaparición al conseguir a remisión completa.

**CO-116**

**DISTINCIÓN ENTRE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y CITOPENIAS NO CLONALES MEDIANTE ANÁLISIS MORFOMÉTRICO CELULAR**

Morales-Indiano C.<sup>1</sup>, Tejedor Ganduxé X.<sup>1</sup>, Leis Sestayo A.<sup>1</sup>, Jiménez Lorenzo M.<sup>2</sup>, Martínez Iribarren A.<sup>3</sup>, Hernández Rodríguez I.<sup>2</sup>, Orna Montero E.<sup>2</sup>, Triguero Moreno A.<sup>2</sup>, Torres Romero S.<sup>3</sup>, Dueñas Marquez A.<sup>3</sup>, Díaz Martínez Y.<sup>3</sup>, Canovas M.<sup>3</sup>

Sala Sanjaume M<sup>A.3</sup>, Navarro Ferrando J.T.<sup>2</sup>, Ribera Santasusana J.M.<sup>2</sup>, Llopis Díaz M<sup>A.3</sup>, Xicoy Cirici B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Core-Hematología. Laboratori Clínic Metropolitana Nord (LCMN). Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, <sup>2</sup>Servicio Hematología. Institut Català d'Oncologia, Badalona. Josep Carreras Leukemia Research Institute. Universitat Autònoma de Barcelona., <sup>3</sup>Laboratorio Core-Hematología. Laboratori Clínic Metropolitana Nord (LCMN). Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

**Introducción:** Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de hemopatías caracterizadas por la presencia de una o varias citopenias y displasia en sangre periférica. La identificación de los signos y grado de displasia es subjetiva y compleja, con variaciones importantes interobservador. Además de los SMD, existen muchas otras condiciones patológicas que cursan con citopenias. La valoración morfométrica automatizada de determinadas características morfológicas mediante el hemograma, podría ayudar en el cribado inicial de los SMD ayudando a un diagnóstico precoz e inicio temprano del tratamiento.

**Tabla 1. Comparación de medias de las diferentes magnitudes entre los grupos estudiados.**

Magnitud	SMD=23 (x±sd)	HP=48 (x±sd)	ERC=31 (x±sd)	P
Edad	73,6 ± 11,5	60,2 ± 14,6	61,4 ± 13,2	0,001*
Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L)	3,02±0,7	3,08±0,7	3,2±0,7	0,609
Neutrófilos (x10 <sup>9</sup> /L)	1,1±0,6	1,9±0,6	1,7±0,6	<0,001*
Neutrófilos (%)	34,9±13,4	56,3±13,0	62,1±16,1	<0,001*
Hemoglobina (g/dL)	9,8±2,0	11,9±2,5	11,4±2,0	0,001*
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	146,0±77,1	120,9±65,8	153,4±57,5	0,082
V-NEU	149,3±9,0	144,9±5,1	148,2±11,6	0,084
C-NEU	143,4±4,9	144,3±2,8	145,1±4,7	0,326
SM-NEU (9-43°)	132,0±6,6	135,2±29,0	133,2±26,2	0,869
SU-NEU (20-43°)	132,5±8,0	140,0±4,8	137,7±6,3	<0,001*
SL-NEU (9-19°)	127,6±7,4	137,0±7,9	132,4±11,7	<0,001*
SA-NEU (5°)	163,7±15,0	168,0±18,0	163,9±18,6	0,495
AL2-NEU (0°)	147,8±8,9	149,4±7,5	150,9±10,9	0,002*
Índice SMD [(SU-NEU + SL-NEU)xNEU%]/100	90,3±33,6	157,3±37,2	169,4±46,7	<0,001*

\*: Diferencias estadísticamente significativas (p<0.05). SMD: SMD. HP: hepatopatía. ERC: enfermedad renal crónica. x: media. sd: desviación estándar. NEU: neutrófilos. V: volumen. C: conductividad. SM: ángulo medio (9-43°). SU: ángulo alto (20-43°). SL: ángulo bajo (9-19°). SA: ángulo axial (5°). AL2: ángulo a 0°.

**Objetivos:** Estudiar el rendimiento diagnóstico que pueden tener algunas magnitudes morfométricas del hemograma en la identificación de pacientes con SMD respecto otras citopenias no clonales.

**Métodos:** Se estudiaron un total de 102 pacientes divididos en: 23 SMD analizados en el momento del diagnóstico, 48 pacientes con hepatopatía (HP) y 31 pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Todos los pacientes presentaron como criterio de inclusión una cifra de leucocitos <4,0 x10<sup>9</sup>/L y la presencia de alguna citopenia periférica (hemoglobina <10 g/dL, neutrófilos <1,8 x10<sup>9</sup>/L y/o plaquetas <100 x10<sup>9</sup>/L). Los hemogramas se procesaron por el analizador DxH-800 (Beckman-Coulter), obteniendo datos morfométricos de la población leucocitaria (Volumen (V), Conductividad (C) y dispersión de la luz láser en diferentes ángulos (SM, SU, SL, SA, AL2)) mediante la tecnología VCSn. Se realizó la prueba ANOVA para valorar las diferencias de medias de las magnitudes estudiadas, considerándose significativa una p<0,05. Se calculó el rendimiento diagnóstico mediante las AUC de las curvas ROC en la identificación de SMD versus el grupo de citopenias no clonales (HP+ERC). Los resultados se analizaron con el programa estadístico SPSSv20,0.

**Resultados:** Los tres grupos diferían significativamente en la media de la cifra de hemoglobina y de neutrófilos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la media de los valores SU (SMD: 132,5±8,0 vs HP: 140,0±4,8 vs ERC: 137,7±6,3; p<0,001) y SL (SMD:

127,6±7,4 vs HP: 137,0±7,9 vs ERC 132,4±11,7; p<0,001) de los neutrófilos no así en la media de los valores para el V y la C (Tabla 1). Los ángulos SU y SL de los neutrófilos presentaban una AUC de 0,782 (IC: 0,661-0,903; p<0,001) y 0,775 (0,671-0,879; p<0,001) respectivamente, en la identificación de SMD respecto citopenias no clonales (tabla 2). El cálculo del índice SMD [(SU-NEU + SL-NEU)xNEU%]/100, que combina SU, SL y el % de neutrófilos consigue un mayor rendimiento en la identificación de SMD de otras citopenias, con un AUC de 0,911 (IC: 0,848-0,975 p<0,001).

**Tabla 2. AUC para los CPD estudiados e índice calculado en la identificación de SMD respecto citopenias no clonales (HP+ERC).**

Fórmula	AUC	IC 95%	p
SU-NEU	0,782	0,661-0,903	<0,001*
SL-NEU	0,775	0,671-0,879	<0,001*
Índice SMD [(SU-NEU + SL-NEU)xNEU%]/100	0,911	0,848-0,975	<0,001*

\*: Diferencias significativas (p<0.05). SMD: Pacientes con SMD. HP: Pacientes con hepatopatía. ERC: pacientes con enfermedad renal crónica. NEU: neutrófilos. SU: ángulo alto (20-43°). SL: ángulo bajo (9-19°).

**Conclusiones:** En presencia de citopenias en el hemograma, la combinación del recuento de neutrófilos junto con los ángulos de dispersión SU y SL de los mismos, podría ser una buena herramienta en la identificación de displasia sugestiva de SMD. El índice SMD presenta el mayor rendimiento diagnóstico para la identificación de un SMD respecto otras citopenias no clonales, especialmente en aquellas con presencia de un recuento de leucocitos bajos.

## CO-117

### ANÁLISIS DE LA PRODUCCIÓN CIENTÍFICA EN LEUCEMIAS AGUDAS DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS (IJC) (2011-2017)

Feliu Frasnedo E.<sup>1,2</sup>, Sánchez Lacombe J.L.<sup>1,2</sup>, Ribera Salas J.<sup>1</sup>, Genescà E.<sup>1</sup>, Menéndez Buján P.<sup>1</sup>, Bueno Uroz C.<sup>1</sup>, Solé Ristol F.<sup>1</sup>, Urbano Ispizua A.<sup>1,3</sup>, Esteve Reynier J.<sup>1,3</sup>, Sierra Gil J.<sup>1,4</sup>, Ribera Santasusana J.M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras Barcelona. <sup>2</sup>Instituto Catalán de Oncología/UAB. <sup>3</sup>Hospital Clínic Barcelona/UB. <sup>4</sup>Hospital de St. Pau Barcelona/UAB

**Introducción:** El IJC es un Instituto público monográfico y multicampus de la Generalitat de Catalunya, cuyo objetivo principal es la investigación en leucemia y otras hemopatías malignas en todos sus ámbitos: epidemiológico, preventivo, clínico, translacional y básico. Fue fundado en 2010 y tiene diez líneas de investigación, siendo una de ellas la de leucemias agudas (LA).

**Objetivos:** El objetivo del presente trabajo fue describir la producción científica en LA del IJC desde su creación.

**Material y Métodos:** Se efectuó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Web of Science (Clarivate Analytics) del 1 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2017, incluyendo "artículo original", "editorial", "revisión", "carta", "caso clínico" y "otros" como tipo de documento y los términos "carreras" y "ijc" en el campo de la dirección. Los factores de impacto (f.i.) se obtuvieron del Journal Citation Reports® (2016). Se efectuó un análisis univariado y se calculó el coeficiente de correlación, con un nivel de significación del 0,05.

**Resultados:** Se recuperaron 75 artículos (original 57 [76%] editorial 7, revisión 6, carta 5), con autoría corporativa en 31 (41,3%) y no corporativa en 44 (58,7%). La mediana de autores por artículo fue de 14 (rango 5-21), siendo superior en los artículos originales (17, rango 9-24) que en los otros tipos (3, rango 1-6,5) (P<0.001). Asimismo, los artículos con autoría corporativa frente a la no corporativa tenían un número mayor de autores (20, rango 13-25 vs 8,5, rango 3-16,75; P<0.001). Los 75 artículos se publicaron en 38 revistas diferentes, con un 52% concentrado en 8 revistas (Leukemia, Leukemia & Lymphoma, Medicina Clínica, Annals of Hematology, Blood, Hematologica y Oncotarget). La mediana del f.i. fue de 4,41 (rango 2,75-7,70), con diferencias significativas en favor de los artículos originales (5,03, rango 3,0-9,68) frente a otros tipos (2,69, rango 1,83-5,68) (P=0,017). El 53,3% de artículos (n=40) se habían pu-

blicado en revistas del primer cuartil. No hubo correlación entre el f.i. y el año de publicación ( $r=0.150$ ,  $P=0.205$ ). El número de artículos por año de publicación aumentó notablemente a partir del 2014 (65,3% de los artículos publicados en 2015-2017). Asimismo, hubo correlación significativa entre el número de artículos y el año de publicación ( $r=0,927$ ,  $P=0.003$ ) que se mantuvo independientemente de si la autoría fue corporativa ( $r=0,946$ ,  $P<0.01$ ) o no ( $r=0,764$ ,  $P=0.046$ ). El total de 75 artículos recibió una media (DE) de 15,8 (42,2) citaciones, lo que representó 5,4 (14,4) citaciones por año. La media de citaciones por año fue significativamente superior en los artículos con autoría corporativa frente a no corporativa (10,8 [21,2] vs 1,6 [2,6],  $P=0.001$ ).

**Conclusiones:** La producción científica del IJC en LA se caracteriza por el elevado porcentaje de artículos originales, con autorías corporativas, publicados en revistas de alto f.i. y del primer cuartil, con un aumento significativo del número de artículos especialmente a partir del 2014.

**Agradecimientos:** Generalitat de Catalunya 2017 SGR288 (GRC) CERCA Programme (Generalitat de Catalunya, Fundació Internacional Josep Carreras y Fundació "La Caixa". A la Dra. Marta Pulido por su inestimable ayuda.

## Gammopatías Monoclonales

### CO-118

#### MECANISMOS RESPONSABLES DE LA DESREGULACIÓN DE CEREBLÓN COMO ELEMENTO CENTRAL EN LA RESISTENCIA A FÁRMACOS INMUNOMODULADORES EN MIELOMA MÚLTIPLE

Mogollón P., González-Méndez L., Hernández-García S., Krzeminski P., Diaz-Tejedor A., San-Segundo L., Algarín E.M., Martín-Sánchez M., Benayas B., Corchete L.A., Gutiérrez N., Mateos M.V., García J.L., Paño T., Garayoa M., Ocio E.M.

Centro de Investigación del Cáncer

**Introducción:** Los fármacos inmunomoduladores (IMiDs) representan uno de los ejes en el tratamiento actual del MM. Cereblón (CRBN), un componente de un complejo E3 ubiquitina ligasa, ha sido identificado como su diana, y estudios recientes han demostrado la infraexpresión de esta proteína como uno de los elementos responsables de la resistencia a estos fármacos. Sin embargo, se desconocen los mecanismos que regulan los niveles de expresión de CRBN y los posibles mecanismos de resistencia asociados. En el presente trabajo, se utilizan modelos de resistencia adquirida in vitro a Lenalidomida o Pomalidomida en combinación con Dexametasona (LD y PD, respectivamente) generados mediante la exposición continua de la línea celular MM.1S a dichos tratamientos, para profundizar en estos puntos.

**Resultados:** Inicialmente, se demostró mediante Western Blot que las células resistentes tanto a LD como a PD presentaban niveles prácticamente ausentes de Cereblón, dato que fue confirmado mediante experimentos de qPCR y *microarrays* de expresión mostraron una reducción de la expresión del ARNm de CRBN en las células resistentes. En línea con esta baja expresión de la principal diana conocida de los IMiDs y, a diferencia de lo observado en las células sensibles, el tratamiento de las líneas resistentes con LD o PD no consiguió disminuir los niveles de sus substratos Ikaros y Aiolos, ni de C-Myc e IRF-4, evaluados mediante Western Blot. Consecuentemente, el análisis del perfil de expresión demostró que, el tratamiento con LD y PD, en las líneas resistentes desreguló de forma significativa únicamente 3 y 7 genes respectivamente, frente a 1039 y 1940 para cada uno de los tratamientos en la línea celular sensible. Todos estos datos apoyan la hipótesis de que el principal **mecanismo de resistencia** es la incapacidad de los fármacos para actuar sobre su diana, posiblemente por la ausencia o baja expresión de ésta. A continuación, intentamos delimitar los mecanismos responsables de esta infraexpresión de CRBN en las células resistentes.

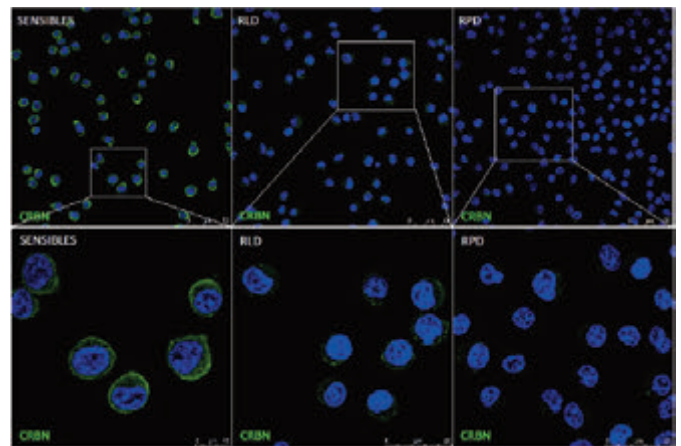


Figura 1.

Los estudios del cariotipo, FISH y CGH-arrays mostraron que CRBN se encuentra deletado en uno de los alelos, tanto en la línea sensible MM.1S como en las resistentes, sugiriendo que deben existir otros mecanismos responsables de la reducción de CRBN en las células resistentes. Por ello, se están llevando a cabo estudios epigenéticos para analizar el estado de metilación de CRBN, así como estudios de miRNAs y lncRNAs. Con respecto al primero de estos estudios, se evaluó el efecto del fármaco epigenético EPZ-6438, un inhibidor de la trimetilación de la

histona H3, sobre la viabilidad de las líneas resistentes. Este fármaco fue capaz de revertir la resistencia tanto a LD como a PD. Los mecanismos implicados están siendo analizados actualmente.

**Conclusiones:** Los estudios en marcha sugieren que el principal responsable de la resistencia a los IMiDs en este modelo es la ausencia de expresión de CRBN. Además, el fármaco epigenético EPZ-6438 fue capaz de revertir la resistencia, lo que podría suponer una interesante aplicación para pacientes refractarios a estos tratamientos.

**Financiación:** Este trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI15/00067 y PI15/02156) y la Junta de Castilla y León (GRS 1175/A/15). PMA es beneficiario de un contrato predoctoral del IBSAL.

**CO-119**

**DESARROLLO DE UN MODELO DE RESISTENCIA A LA CITOTOXICIDAD DEPENDIENTE DE COMPLEMENTO MEDIADA POR ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-CD38 EN MIELOMA MÚLTIPLE**

Díaz-Tejedor A., González-Méndez L., Algarín E.M., Martín-Sánchez M., San-Segundo L., Mogollón P., Hernández-García S., Benayas B., Garayoa M., Ocio E.M., Paíno T.

Hospital Universitario de Salamanca (IBSAL). Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CSIC-USAL), Salamanca, Spain

**Introducción:** Una de las estrategias terapéuticas más prometedoras desarrolladas en los últimos años contra el mieloma múltiple (MM) ha sido la introducción de nuevos anticuerpos monoclonales (AcMo) anti-CD38, como daratumumab. Los cuatro mecanismos de acción descritos para los AcMo son: apoptosis directa, citotoxicidad dependiente de complemento (CDC), citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y fagocitosis celular dependiente de anticuerpo (ADCP). A pesar de la respuesta inicial a estos tratamientos, muchos pacientes desarrollan resistencia. El objetivo del presente trabajo es desarrollar un modelo de resistencia a la CDC mediada por AcMo anti-CD38.

**Métodos:** Los mecanismos de apoptosis directa, CDC y ADCC se evaluaron analizando los porcentajes de anexina y 7-AAD mediante citometría de flujo: 1) La apoptosis directa incubando con el AcMo durante 24 y 48 horas; 2) La CDC tratando con el AcMo en presencia de 10% de suero humano; 3) La ADCC en co-cultivos de células de MM y células NK (ratio 1:1) en presencia del AcMo. La ADCP se evaluó en co-cultivos de células de MM marcadas con PKH26 y macrófagos (ratio 1:3) en presencia del AcMo. Para analizar la ADCP se analizó el porcentaje de macrófagos que habían fagocitado células de MM (población CD11b+/PKH26+). Para el estudio del inmunofenotipo, se incubaron las células con los anticuerpos correspondientes (CD38, CD46, CD55 y CD59) o su control de isotipo evaluando su expresión sobre la población viable (7AAD-).

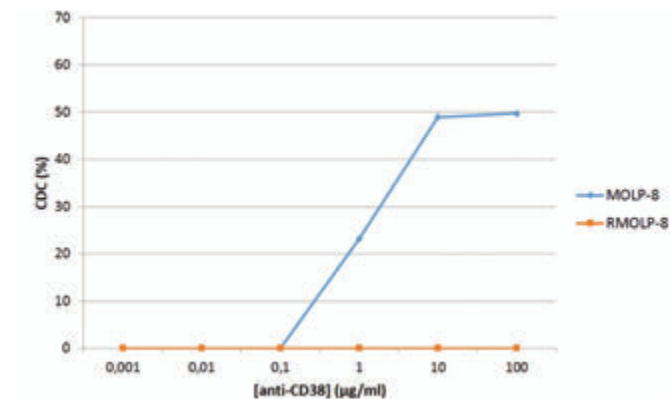


Figura 1.

**Resultados:** Puesto que la línea celular MOLP-8 es sensible a la CDC, usamos esta línea celular para generar resistencia a un AcMo anti-CD38 a través de este mecanismo de acción. Para ello, esta línea celular se expuso 2 veces por semana a dosis crecientes del AcMo (de 10 ng/ml a 100 µg/ml) en presencia de 10% de suero humano durante 2 horas, a lo largo de 5 meses. Tras ese tiempo se obtuvo una línea celular resistente a la muerte por complemento mediada por un AcMo anti-CD38 a la que de-

nominamos RMOLP-8 (CDC MOLP-8: 19,53% vs CDC RMOLP-8: 0%). Posteriormente evaluamos si la línea RMOLP-8 era resistente a otros mecanismos de acción, observando una sensibilidad similar en la línea RMOLP-8 vs MOLP-8 a la apoptosis directa (19,71% vs 19,68%), a la ADCC (57,23% vs 69,72%) y a la ADCP (29,99% vs 35,43%). Respecto a las características de la célula resistente, observamos una disminución de la expresión de CD38 en las RMOLP-8 vs MOLP-8 (159,78 vs 413,77) y un aumento del inhibidor de la muerte por complemento CD59 en las RMOLP-8 vs MOLP-8 (181,21 vs 122,20). No hubo diferencias en la expresión de los inhibidores de la muerte por complemento CD46 y CD55.

**Conclusiones:** Hemos generado un modelo de resistencia a la citotoxicidad dependiente de complemento mediada por AcMo anti-CD38 en MM que no presenta resistencia cruzada con otros mecanismos de acción. Esto sugiere la existencia de vías específicas que regulan los mecanismos de sensibilidad/resistencia a la CDC, en los que se pretende profundizar mediante una caracterización más exhaustiva de este modelo.

**Financiación:** Este proyecto ha sido financiado por el Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL) (BIO16/00007) y la Fundación Ramón Areces (FRA16/003). Teresa Paíno es beneficiaria de una beca de investigación de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.

**CO-120**

**LA ACTIVIDAD MITOCONDRIAL JUEGA UN PAPEL CRÍTICO EN LA RESISTENCIA DEL MIELOMA MÚLTIPLE**

Ortiz-Ruiz A.1, Ruiz-Heredia Y.2, Morales Mari L.2, Barcenas C.2, Garcia-Martin R.M.2, Garrido V.2, Garcia-Baquero I.2, Alonso R.2, Martinez-Lopez J.2, Linares M.1, Gallardo M.1

1CNIO, 2Hospital Universitario 12 de Octubre

**Introducción.** La mitocondria controla de forma crucial procesos biológicos como la proliferación, la apoptosis y el crecimiento celular. Algunos estudios han evaluado el papel de la mitocondria en el cáncer, como el rol de c-Myc en la actividad mitocondrial. Sin embargo, su implicación en la patogénesis del Mieloma Múltiple (MM) todavía no se conoce.

**Métodos:** Se han llevado a cabo estudios de expresión génica por RT-PCR de factores conocidos por regular y por estar implicados en la función mitocondrial como: c-Myc, TFAM, EF-Tu, NRF1 y HNRNPK; en un total de 34 muestras de cDNA de pacientes. Se llevó a cabo un estudio de IHQ de COXII, proteína representativa de la carga mitocondrial en un total de 49 pacientes. A continuación, se analizó la actividad mitocondrial llevando a cabo una reacción histoenzimática de COX en 15 muestras. Finalmente, se ha estudiado el efecto de metformina y tigeciclina, dos fármacos que han demostrado inhibición de la actividad mitocondrial; en monoterapia y en combinación con bortezomib, sobre cuatro líneas celulares de MM (JFN3, L363, NCI-H929 and NCI-H929 R20).

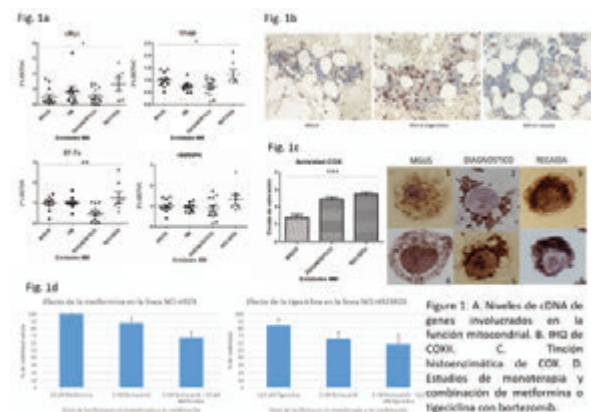


Figura 1.

**Resultados:** Se ha observado una sobreexpresión estadísticamente significativa de los genes C-Myc, TFAM y EF-Tu, por RT-PCR, en pacientes en recaída comparado con los grupos MGUS y nuevo diagnóstico (p-valor <0.05; p-valor \*\* <0.001) (Fig. 1a). Además, la IHQ revela una sobreexpresión de la proteína mitocondrial COXII en los grupos de nuevo diagnóstico y recaídas comparados con MGUS (Fig. 1b). Mediante un ensayo funcional hemos demostrado que la sobreexpresión génica y proteica

conduce a un aumento en la actividad mitocondrial durante la progresión de la patología (p-valor \*\*\*<0.0001) (Fig. 1c). Finalmente hemos confirmado la correlación entre alta carga mitocondrial y resistencia a borte-zomib en NCI-H929 y su resistente NCI-H929 R20 (p-valor\*<0.05). Los estudios de fármacos *in vitro* (metformina, tigeciclina y borte-zomib) han mostrado eficacia en monoterapia y un mayor efecto cuando la tigeciclina o la metformina se combinan con el borte-zomib (Fig. 1d).

**Conclusiones:** La maquinaria mitocondrial juega un papel crítico en el desarrollo, progresión y resistencia en pacientes de MM. Los componentes de la proteína mitocondrial que generan actividad pueden ser futuras dianas para el tratamiento del MM. La tigeciclina y la metformina demuestran una mejora del efecto citotóxico en combinación con borte-zomib, lo que sugiere su potencial uso como nueva combinación de fármacos en el tratamiento del MM.

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

**CO-121**

**INCREMENTO EN LA INCIDENCIA DE NEOPLASIAS MIELOIDES RELACIONADAS CON LA TERAPIA CON PERFIL CITOGENÉTICO COMPLEJO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE**

Fernández-Caballero M.<sup>1</sup>, Chirlaque M.D.<sup>2</sup>, Salmerón D.<sup>3</sup>, Chen-Liang Tzu H.<sup>1</sup>, Hurtado A.M.<sup>1</sup>, García-Malo M.D.<sup>1</sup>, Ortuño E.J.<sup>1</sup>, Roldán V.<sup>1</sup>, Vicente V.<sup>1</sup>, Jerez A.<sup>1</sup>, De Arriba F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, Murcia, <sup>2</sup>Servicio de Epidemiología, Consejería de Sanidad, IMIB-Arrixaca, Universidad de Murcia, Murcia, España. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España, <sup>3</sup>CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España. Departamento de Ciencias Sociosanitarias, IMIB-Arrixaca, Universidad de Murcia, Murcia, España

**Introducción:** La mayor supervivencia alcanzada en los pacientes con mieloma múltiple (MM) debida a las nuevas estrategias y agentes terapéuticos es uno de los hitos recientes en el cuidado del cáncer hematológico. Nuestra propuesta reside en explorar la posibilidad de que también hayan variado las características y/o incidencia de las neoplasias secundarias, y en concreto de las neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento (NMRT) en este contexto.

**Métodos:** Para ello, hemos llevado a cabo un estudio retrospectivo incluyendo a 403 pacientes diagnosticados y tratados de MM en una sola institución. El periodo de seguimiento comprende 28 años (1991-Mayo 2018). Los datos fueron comparados con el registro epidemiológico del sistema comunitario de salud correspondiente al área cubierta por nuestro centro, de forma que se pudo calcular la ratio de incidencia estandarizada (SIR) para cada una de las neoplasias secundarias diagnosticadas en la serie de MM. Para el análisis de los potenciales factores de riesgo de desarrollo de NMRT utilizamos el método estadístico Fine and Gray que nos permitiera incorporar los riesgos competitivos.

**Resultados:** Veintitrés pacientes (5.7%) desarrollaron una segunda neoplasia maligna primaria, incluyendo 13 casos de NMRT, fundamentalmente síndromes mielodisplásicos (SMD) (77%), 1 caso de leucemia linfoide aguda y 9 casos de neoplasia sólida. Comparado con el registro epidemiológico de área en población general, la cohorte de pacientes con MM presentó un riesgo significativamente más elevado de desarrollar SMD; SIR=36.29 (IC 95% 17.28 – 62.26). Entre los 280 pacientes tratados durante el curso de su enfermedad con nuevos agentes, 10 (3.6%) desarrollaron una NMRT, frente a 3 de 123 (2.4%) que no los recibieron. A destacar, el 69% de los diagnósticos de NMRT se produjeron en los últimos 5 años (2014-2018) dentro de un periodo de seguimiento global de 28 años. La supervivencia de los pacientes con NMRT fue pobre, con una mediana de 4 meses y la mayoría de los pacientes, un 77%, presentaban un cariotipo complejo. El análisis multivariante mostró como factores de riesgo independientes para el desarrollo de NMRT el haber recibido previamente radioterapia (SHRs 3.724 (95% CI 1.070 - 12.962); p=0.039), y el tratamiento prolongado con lenalidomida (>18 meses) (SHRs 8.332 (95% CI 1.917 – 36.202; p=0.005).

**Conclusiones:** A pesar de que la mejora en el pronóstico de los pacientes con MM alcanzada en las últimas décadas es un logro sin precedentes, nuestro estudio encuentra un incremento en el desarrollo de NMRT, con cariotipos complejos y tratamiento insatisfactorio, emergiendo como un nuevo reto de salud en pacientes con MM.

**Tabla 1: Características basales de los pacientes al diagnóstico**

	N = 403
Sexo varón	190 (47%)
Mediana edad (rango), años	66 (24-90)
Mediana IMC kg/m2	28
Hábito tabáquico	114 (28%)
Neoplasia previa maligna	31 (7,7%)
Neoplasia sincrónica maligna	2 (0,5%)
<b>Tipo de paraproteína</b>	
IgG	212 (52.6%)
IgA	111 (27.5%)
Bence Jones	66 (16.3%)
No secretor	5 (1.2%)
IgD	1 (0.2%)
IgM	1 (0.2%)
<b>Leucemia de células plasmáticas</b>	
<b>Estadaje Durie-Salmon</b>	
I	61 (15.2%)
II	120 (29.8%)
III	213 (52.8%)
Sin datos	9 (2.2%)
<b>International Staging System</b>	
1	95 (23.6%)
2	97 (24.1%)
3	111 (27.5%)
Sin datos	100 (24.8%)

Abreviaturas:  
IMC: índice de masa corporal

**Tabla 2. Principales características de los pacientes con neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento**

ID	Sexo	Fecha de diagnóstico de MM	Tipología de diagnóstico de MM	Tratamiento de MM	Fecha de diagnóstico de NMRT	Tipología de diagnóstico de NMRT	Tratamiento de NMRT	Fecha de diagnóstico de NMRT	Tipología de diagnóstico de NMRT	Tratamiento de NMRT	Fecha de diagnóstico de NMRT	Tipología de diagnóstico de NMRT	Tratamiento de NMRT	Fecha de diagnóstico de NMRT	Tipología de diagnóstico de NMRT	Tratamiento de NMRT	Fecha de diagnóstico de NMRT	Tipología de diagnóstico de NMRT	Tratamiento de NMRT
1	Varón	2012/09/01	MM	MM con remisión completa	2013/03/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2013/03/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2013/03/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2013/03/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2013/03/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa
2	Mujer	2008/05/01	MM	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa
3	Varón	2012/09/01	MM	MM con remisión completa	2013/03/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2013/03/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2013/03/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2013/03/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2013/03/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa
4	Mujer	2008/05/01	MM	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa
5	Varón	2008/05/01	MM	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa
6	Varón	2008/05/01	MM	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa
7	Mujer	2008/05/01	MM	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa
8	Mujer	2008/05/01	MM	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa
9	Varón	2008/05/01	MM	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa
10	Mujer	2008/05/01	MM	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa
11	Mujer	2008/05/01	MM	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa
12	Mujer	2008/05/01	MM	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa
13	Mujer	2008/05/01	MM	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa
14	Mujer	2008/05/01	MM	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa
15	Mujer	2008/05/01	MM	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa	2010/01/01	MM con remisión completa	MM con remisión completa

Abreviaturas:  
DE: donante emparentado  
EE: enfermedad estable  
LAM: leucemia mielode aguda  
LMMC: leucemia mielomonocítica crónica  
MM: mieloma múltiple  
ND: no disponible  
NMRT: neoplasia mielode relacionada con el tratamiento  
RC: remisión completa  
RP: remisión parcial  
SMD: síndrome mielodisplásico  
5-Aza: 5-Azaciditina

**CO-122**

**ESTUDIO COMPARATIVO DEL TRANSCRIPTOMA DE LA LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS PRIMARIA Y DEL MIELOMA MÚLTIPLE, CON DEL(17P)**

Rojas Ricardo Elizabetha de los A.<sup>1</sup>, Misiewicz-Krzeminska I.<sup>1</sup>, Corchete Luis A.<sup>2</sup>, Balanzategui Echeverria A.<sup>3</sup>, Fermiñán E.<sup>4</sup>, Gutiérrez V.<sup>3</sup>, Mateos M.V.<sup>3</sup>, Gutiérrez N.C.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Hospital Universitario de Salamanca, Universidad de Salamanca, CSIC, <sup>2</sup>Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC), <sup>3</sup>Hospital Universitario de Salamanca, Servicio de Hematología, <sup>4</sup>Unidad de Genómica y Proteómica, Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC)

**Introducción:** La leucemia de células plasmáticas primaria (LCPp) es una neoplasia de células plasmáticas con un curso clínico agresivo y corta supervivencia. Las deleciones de 17p (del(17p)) se han observado en el 50% de las LCPp, mientras que en el MM no excede el 10% en el momento del diagnóstico. A pesar de que la del(17p) en el MM está asociada con mal pronóstico y con la aparición de enfermedad extramedular, la presencia de esta alteración no le confiere el grado de agresividad observado en las LCPp. El estudio comparativo del transcriptoma de las LCPp y de los MM puede ayudar a revelar diferencias biológicas entre ambas discrasias con presencia de la del(17p).

**Métodos:** El estudio global del transcriptoma se realizó utilizando los microarrays HTAs 2.0, partiendo del ARN extraído de 9 muestras de LCPp y 10 de MM, todas ellas con del(17p). El análisis mutacional del alelo no delecionado de TP53 se realizó mediante secuenciación de Sanger utilizando el ADN genómico. El análisis de los HTAs se llevó a cabo en tres niveles: expresión diferencial génica, de transcritos y ocurrencia de eventos de splicing (ES) del ARN. El análisis de enriquecimiento a los 3 niveles fue realizado mediante la herramienta web Webgestalt y utilizando la base de datos KEGG. Los resultados obtenidos en los HTAs utilizando la técnica de qRT-PCR.

**Resultados:** La secuenciación de Sanger mostró una mayor prevalencia de mutaciones del alelo no delecionado de TP53 en las muestras de LCPp respecto a los MM. Las mutaciones detectadas fueron de tipo “missense” que resultarían en una proteína p53 inactiva. Por otro lado, en el análisis de los HTAs, se detectaron 3217 genes infraexpresados y 367 genes sobreexpresados en las LCPp en comparación con los MM. En el análisis de enriquecimiento génico se observó que las vías de biosíntesis de aminoacil-tRNA y el spliceosoma fueron las más desreguladas. El análisis a nivel de transcritos y de eventos de splicing mostró que había 20626 transcritos desregulados entre ambos grupos y que el evento de splicing más frecuente fue el “cassete exon”. El procesamiento de proteínas en el retículo endoplasmático y la biosíntesis de aminoacil-tRNA fueron las vías más desreguladas a nivel de transcritos. En resumen, el análisis global a los 3 niveles mostró una desregulación de rutas relacionadas con la síntesis proteica celular. Curiosamente, los estudios de validación de los HTAs confirmaron que 3 transcritos del gen IKZF1 estaban infraexpresados en las LCPp, aunque la expresión génica total se mantuvo sin cambios significativos. Las implicaciones funcionales de los principales hallazgos a los 3 niveles de análisis están siendo investigadas.

**Conclusiones:** Nuestros datos revelaron diferencias significativas en la expresión de genes, transcritos y de eventos de splicing entre la LCPp y el MM, en presencia de la del(17p). Estos hallazgos resaltan la relevancia potencial del proceso de splicing del ARN y de la síntesis proteica en la patogénesis de la LCPp.

**CO-123**

**SENSIBILIDAD Y VALOR CLÍNICO DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA DE CUERPO ENTERO DE DIFUSIÓN PARA LA DETECCIÓN DE LESIONES ÓSEAS DEFINITORIAS DE MIELOMA MÚLTIPLE EN PACIENTES DE NUEVO DIAGNÓSTICO. ANÁLISIS DE CONCORDANCIA CON LA TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA/TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES**

Fernández Poveda E.<sup>1</sup>, Cabañas Perianes V.<sup>1</sup>, Moreno Belmonte M.J.<sup>1</sup>, Blanquer Blanquer M.<sup>1</sup>, Guzmán Aroca F.<sup>2</sup>, Torregrosa Sala B.<sup>2</sup>, Abellán Ribero D.<sup>2</sup>, López Sánchez A.<sup>2</sup>, Salido Fierres E.<sup>1</sup>, Cerezo Manchado J.J.<sup>1</sup>, Moya Arnao M.<sup>1</sup>, Martínez Marín A.<sup>1</sup>, Navarro Almenzar B.<sup>1</sup>, Leal Rubio J.D.<sup>1</sup>, Moraleda Jiménez J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Universidad de Murcia., <sup>2</sup>Servicio de Radiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Universidad de Murcia

**Introducción:** Los métodos de diagnóstico por imagen modernos como la tomografía computerizada/tomografía de emisión de positrones (PET/TC) y la resonancia magnética nuclear de cuerpo entero (RMCE), son necesarios para la evaluar la afectación ósea al diagnóstico de mieloma múltiple de acuerdo con los criterios diagnósticos del International myeloma Working Group (IMWG). La RMCE de difusión es una nueva técnica que añade a la RMCE habitual, el análisis del coeficiente de difusión aparente (ADC). Este parámetro hace referencia a la difusión de agua en la médula ósea, que está muy influenciada por la celularidad medular y por tanto relacionado con la carga tumoral. No obstante, todavía no está integrada en la práctica clínica habitual ya que faltan estudios que respalden su uso.

**Objetivos:** El objetivo principal fue evaluar la concordancia entre la RMCE de difusión y el PET/TC en cuanto a su capacidad para discriminar eventos definitorios de mieloma (EDM). De forma secundaria, nos proponemos valorar la concordancia entre estas dos pruebas para detectar enfermedad extramedular (EEM) y fracturas óseas.

**Tabla 1.**

Características basales			
<b>Género</b>	n	%	Durie-Salmon n %
Mujer	31	53	IA 12 20
Hombre	28	47	IB 4 7
			IIA 17 28
			IIIB 0 0
<b>Edad</b>			IIIA 21 35
Mediana	63,9	(39-81)	IIIB 5 9
Media	64,5		
<b>MM</b>	n	%	<b>ISS</b> n %
IgG K	20	33	I 30 50
IgG L	15	25	II 18 39
IgA K	7	12	III 11 19
IgA L	4	7	<b>R-ISS</b> n %
BJ K	5	9	I 30 50
BJ L	4	7	II 26 44
Otros	4	7	III 3 5
			<b>Citogenética de alto riesgo*</b>
<b>ECOG</b>	n	%	Positiva 4 7
0	14	22	Negativa 55 93
1	24	40	
2	17	28	
3	4	7	* t (4;14), t (14;16), P53 deleción
			ISS: Índice pronóstico internacional
			R-ISS: Índice pronóstico internacional revisado

**Métodos:** Realizamos estudio de PET/TC y RMCE de difusión a todos los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple sintomático entre 2013 y 2017 antes de empezar tratamiento. Cualquier lesión focal ≥5 mm por PET/TC o más de una lesión focal ≥5 mm por RMCE se consideraron EDM según los criterios del IMWG. Se consideró el PET/TC como técnica Gold Estándar para la detección de EDM y EEM. La RMCE de difusión fue la técnica de referencia para el diagnóstico de las fracturas de acuerdo con la literatura. El análisis estadístico se realizó mediante el test de asociación Kappa de Cohen.

**Resultados:** Se incluyeron 59 pacientes. Sus características basales se muestran en la tabla 1. La sensibilidad de la RMCE para la detección de EDM fue 73%, la especificidad 68%, el valor predictivo positivo 70.9% y el valor predictivo negativo 71%; con una concordancia del 71,2% (kappa score 0.42, p=0.01). Respecto a la presencia de EEM, la sensibilidad de la RMCE fue 71%, la especificidad 98%, el valor predictivo positivo 95% y el valor predictivo negativo 92% con una concordancia de 96.6% (Kappa score 0.95, p=0.00). En la detección de fracturas el PET-TC no mostró sensibilidad ni valor predictivo positivo. La especificidad fue 95% y el valor predictivo negativo 73%. Se observó una concordancia del 69% sin significación estadística (Kappa score 0.37, p=0.6). Although there are some limitations with the current study,

**Conclusiones:** La RMN de difusión y el PET/TC muestran una concordancia moderada/baja para la detección de EDM según los criterios actuales. En cuanto a la EEM parece existir una muy buena correlación entre ambas técnicas. En cambio, para la detección de fracturas, el PET/TC es una técnica insuficiente. De forma global, la RMN de difusión podría ser una técnica más útil que el PET/TC en el diagnóstico del mieloma múltiple. Se necesitan estudios futuros que exploren el papel del ADC en la afectación ósea del mieloma para poder incorporar esta herramienta a la práctica clínica.

CO-124

LA COMBINACIÓN DE ESTUDIOS MEDULARES Y TÉCNICAS DE IMAGEN MEJORA LA EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN MIELOMA MÚLTIPLE

Alonso R.<sup>1</sup>, Cedena T.<sup>1</sup>, Sánchez-Vega B.<sup>1</sup>, Ros L.M.<sup>1</sup>, Ríos R.<sup>2</sup>, Moraleda J.M.<sup>3</sup>, Cabañas V.<sup>3</sup>, Moreno M.J.<sup>3</sup>, López-Jiménez J.<sup>4</sup>, Martín F.<sup>4</sup>, Sanz A.<sup>4</sup>, Valeri A.<sup>1</sup>, Jiménez A.<sup>1</sup>, Gómez-Embuela A.<sup>1</sup>, Lahuerta J.J.<sup>1</sup>, Martínez-López J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, <sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, <sup>4</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal

**Introducción:** La enfermedad mínima residual (EMR) en médula ósea (MO) ha demostrado su valor pronóstico en mieloma múltiple (MM), a través de su cuantificación por citometría de flujo (CMF) o secuenciación (NGS). Sin embargo, es bien conocido que en MM la infiltración medular puede ser focal, y en ocasiones existe también enfermedad extramedular, lo que obliga a tomar en consideración también los estudios de imagen.

**Métodos:** Hemos realizado un análisis retrospectivo de 148 pacientes con MM de 4 centros españoles que recibieron tratamiento entre 2008 y 2018 (74% en 1ª línea). Se incluyeron pacientes en los cuales se realizó análisis de enfermedad en MO por CMF, así como evaluación de enfermedad extramedular por PET/TAC, tanto al diagnóstico como durante el seguimiento; independientemente del tratamiento recibido. El estudio de CMF se realizó con una técnica de 4 u 8 colores, con una sensibilidad de 10<sup>-4</sup>. El PET/TAC fue realizado de acuerdo a los protocolos locales, empleando <sup>18</sup>FDG como radiotrazador. En pacientes con resultados de PET y CMF discordantes con DNA disponible, se añadió estudio de EMR por NGS de genes de inmunoglobulinas con sensibilidad 10<sup>-5</sup>, para evaluar su papel en este contexto. Los resultados obtenidos fueron analizados con el software SPSS versión 21.0 (IBM, Armonk, NY).

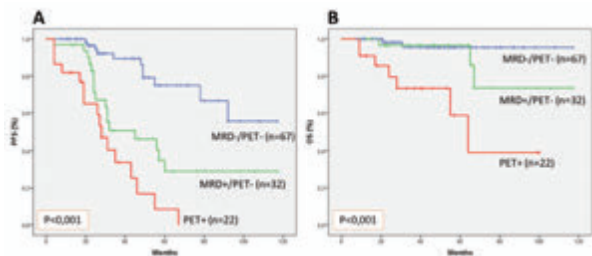


Figura 1. SLP (A) y SG (B) según evaluación de respuesta combinada por PET y CMF.

**Resultados:** En los 148 pacientes incluidos en el estudio la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 54 meses, mediana de supervivencia global (SG) no alcanzada. El 56,1% de los pacientes incluidos en el estudio obtuvieron EMR- por CMF; mientras que un 69,4% de los pacientes con PET/TAC+ al inicio del tratamiento lograron negativizarlo. Solo 121 pacientes tenían evaluación simultánea de respuesta por CMF y PET/TAC, por tanto, solamente estos pudieron ser incluidos en el análisis final de los objetivos principales del estudio. El 55,4% (67) de los pacientes fue PET-/CMF-, el 26,4% (32) fue CMF+/PET-, el 10,7% (13) era CMF-/PET+ y un 7,4% (9) fueron CMF+/PET+. Los pacientes con PET-/CMF- y CMF+/PET- tuvieron una SLP más prolongada (p<0,001) que los pacientes con PET+ (mediana SLP: no alcanzada, 45 y 28 meses, respectivamente). La diferencia de SLP entre los 2 primeros grupos también fue significativa (p<0,001). También hubo diferencias en SG (p<0,001) entre los pacientes PET-/CMF- y CMF+/PET- (mediana SG no alcanzada) respecto a los PET+ (mediana SG 64 meses); en este caso sin diferencias entre los 2 primeros grupos. En el análisis multivariante, solamente la obtención de CMF- y PET- tuvieron impacto pronóstico en PFS (HR 0,433, 95%IC: 0,238-0,824; HR 0,220, 95%IC: 0,110-0,441, respectivamente) y OS (HR 0,275, 95%IC: 0,076-0,999; HR 0,15, 95%IC: 0,07-0,323). En 4 de los 13 casos PET+/CMF- (31%), se disponía de DNA para estudio de EMR por NGS. En estos 4 casos, se pudo detectar la existencia de EMR oculta con NGS.

**Conclusiones:** Las técnicas de PET/TAC y los estudios de EMR con CMF o NGS son complementarios y permiten una mejor evaluación sistémica de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, identificando una población de pacientes PET-/EMR- con excelentes resultados de supervivencia a largo plazo.

CO-125

DEPURACIÓN DE CADENAS LIGERAS EN EL RIÑÓN DE MIELOMA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Senín Magán A.<sup>1</sup>, Vallejo Luna K.<sup>2</sup>, Ramos Terrades N.<sup>3</sup>, Dieli Crimi R.<sup>4</sup>, Bosch Albarada F.<sup>5</sup>, Gironella Mesa M.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Vhio (Vall D'hebron Institut D'oncologia), Barcelona, <sup>2</sup>Vhio (Vall D'hebron Institut D'oncologia), Barcelona., <sup>3</sup>Departamento Nefrología, Hospital Vall Hebron (Barcelona), <sup>4</sup>Departamento Inmunología, Hospital Vall Hebron (Barcelona), <sup>5</sup>Vhio (Vall D'hebron Institut D'oncologia), Barcelona. Departamento Hematología, Hospital Vall Hebron (Barcelona).

**Introducción:** Un 8% de los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) presentan fracaso renal agudo (FRA) por riñón de mieloma con necesidad de hemodiálisis (HD). La supervivencia mediana es de sólo 10 meses con una recuperación de la función renal (FR) inferior al 25% a pesar del tratamiento. En los últimos años se han evaluado diferentes técnicas de depuración de cadenas ligeras (CL): las membranas de High Cutt-off (Theralite) se han valorado en dos ensayos clínicos, mientras que las nuevas técnicas de HFR y el uso de membrana de polymethylmethacrylate (PMMA), más económicas, han sido poco estudiadas.

**Objetivos:** Evaluar los resultados de implementación de técnicas depurativas HFR y membranas PMMA para CL en pacientes con FRA por riñón de MM y requerimiento de HD.

Tabla 1. Características clínico biológicas y evolutivas de 15 pacientes con FRA y riñón de MM.

Edad* (años)	67 (39-80)
Hombre/Mujer n, %	11, 73,3%/ 4, 26,6%
Cadena involucrada n, %	
Kappa	9, 60%
Lambda	6, 40%
Diagnóstico n, %	
MM IgG	5, (33,3%)
MM IgA	2, (13,3%)
CL	5, (33,3%)
LCP	3, (20%)
Hb<10g/dL	13, (86,6%)
Plaquetas<100x109/L	4, (26,6%)
Hipercalcemia mg/l *	8,8 (7-15)
LDH elevada U/L	9, (90%)
Albúmina mg/l *	n=10 3,15 (1,4-3,8)
ISS e ISSR 1/2/3	n=10 0/2/8, (0, 20%,80%)
Citogenética de alto riesgo	n= 8 2, 25%
Creatinina en FRA mg/l	5,4 mg/dl (1,94-7,69)
Proteinuria g/24h*	6,45 (1,1-10)
CL involucradas al diagnóstico de FRA mg/l *	7322 (2710-25080)
Biopsia Renal con riñón MM	n=6
FRA al diagnóstico/recaída de MM n, %	9 (60%)/6 (40%)
Tipo de filtro n, %	
PMMA	8, (60%)
HFR-SUPPRA	6, (40%)
Nº de sesiones*	12,57 (5-13)
Independencia de HD n, %	9, (60%)
Respuesta renal n, %	10, (66,7%)
Respuesta completa	7, (46,6%)
Respuesta parcial	2, (13,3%)
Respuesta menor	2, (13,3%)
Creatinina (5meses)* mg/dL	2,19 (0,9-3,86)
CL involucradas al final de HD mg/l *	699 (70-2040)
Tratamiento hematológico n, %	6 (40%)
Tripletas con Bortezomib	3, (20%)
Dobletes con Bortezomib	1, (5,7%)
No Bortezomib	
Respuesta Hematológica tras 1 ciclo de tratamiento n, %	9, (75%)
Respuesta Hematológica tras completar tratamiento n, %	
Respuesta completa	10, (66,7%)
Muy Buena Respuesta Parcial	4, (26,6%)
Respuesta Parcial	1, (6,6%)
EE/Progresión	5, (33,3%)

\*mediana, rango Hb: hemoglobina; ISSR (International Stratification System-Revised); CL: cadenas ligeras; FRA: fracaso renal agudo; MM: mieloma múltiple; PMMA: membrana de polymethylmethacrylate; HFR-SUPPRA: hemodiafiltración con regeneración del ultrafiltrado en la reducción de cadenas ligeras; HD: hemodiálisis; EE: enfermedad estable.

**Material y Métodos:** Se estudiaron retrospectivamente 15 pacientes con FRA por riñón de MM con necesidad de depuración de CL diagnosticados entre 2011 y 2017 en un único centro de Barcelona. Se realizó biopsia renal (BR) en pacientes sin contraindicación médica. Se inició quimioterapia precoz usando esquemas basados en bortezomib y se realizaron 2 ciclos de HD diaria cada 48 horas durante 6 días, seguidos de HD estándar hasta conseguir la estabilización de la FR, evaluando diariamente creatinina y CL por nefelometría. Se usó HFR-Supra (hemodiafiltración

con regeneración del ultrafiltrado) para CL kappa y filtro de PMMA en CL lambda o polímeros de kappa. Se definieron la respuesta renal y hematológica de acuerdo al IMWG 2016. Se calculó el tiempo hasta la recuperación renal desde la instauración del FRA y la SG mediante curvas Kaplan-meier usando el método long-rank para comparaciones. Se analizaron los factores implicados en la SG y en la recuperación renal.

**Resultados:** Las características clínico-biológicas de la serie se recogen en la tabla 1. La edad mediana fue de 67 años (39-80). Un 33% de pacientes eran MM de CL y un 25% presentaban citogenética de alto riesgo. Un 86% de pacientes recibió quimioterapia con bortezomib. En el momento del FRA los niveles medianos de creatinina fueron 5,4 mg/dl (1,94-7,69) y de CL 7322 mg/l (2710-25080), 60% Kappa, 40% Lambda. El 60% de los pacientes realizaron la depuración con filtro de PMMA y el 40% con HFR Supra. Se realizaron una media de 12,57 sesiones (5-22). El 66,7% de los pacientes recuperaron FR (completa 40%/parcial 20%/menor 6,7%), siendo la creatinina mediana a los 6 meses de 2,19mg/dL (0,9-3,86). La respuesta hematológica se alcanzó en 66,7% de pacientes (40%parcial/26,7%completa) y no se correlacionó con la recuperación de la FR (p=0,55). Con un seguimiento mediano de 18 meses (6-80), la mortalidad global fue del 60% y la SG mediana de 19 meses (6-72), siendo superior en aquellos pacientes que alcanzaban independencia de la HD (p=0,017) o respuesta hematológica (p=0,01). El tiempo mediano hasta la recuperación de la FR fue de 69 días (23-115) y los factores asociados a un retraso en esta recuperación fueron el diagnóstico de MM de CL (p=0,041), cuantificación de CL >7000mg/L (p=0,039) y la ausencia de respuesta precoz tras el primer ciclo de tratamiento (p=0,014).

**Conclusiones:** La depuración de CL con PMMA/ HFR supra de forma intensiva y precoz junto con el tratamiento de la enfermedad de base aumenta la tasa de recuperación de función renal respecto a datos previos publicados. Constituye una alternativa coste-eficaz a las membranas de High Cutt-off. No obstante, se deberían realizar estudios protocolizados multicéntricos para evaluar su eficacia así como el impacto en la supervivencia.

**CO-126**

**HISTORIA NATURAL DEL PLASMOCITOMA ÓSEO SOLITARIO Y DEL PLASMOCITOMA EXTRAMEDULAR**

Oliver Caldés A., Bataller Torralba A., Jiménez Segura R., Cibeira López M.T., Rosiñol Dachs L., Bladé Creixenti J., Fernández de Larrea Rodríguez C.

Unidad de Amiloidosis y Mieloma. Servicio de Hematología. IDIBAPS. Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona. Barcelona, España

**Introducción:** El plasmocitoma óseo solitario (POS) y extramedular (PEM) son gammopatías monoclonales que se presentan como una masa de células plasmáticas en contacto con el hueso (POS) o sin tener contacto con éste (PEM). El objetivo de este estudio es describir las características de estos y los parámetros clínicos o analíticos al diagnóstico con impacto pronóstico.

**Métodos:** Se realizó una revisión retrospectiva de los datos demográficos basales, clínicos y analíticos de 39 pacientes con plasmocitoma solitario (POS y PEM), referidos a una institución entre los años 1989 y 2017.

**Resultados:** Se han incluido 39 pacientes (mediana de edad 58 años, rango 34-85; 22H/17M), hallando 32 casos de POS (82%) y 7 casos de PEM (18%) (Tabla 1). En el 56,6% de los casos se halló un componente M sérico, siendo la mediana de dicho componente de 7,6 g/L (rango 4,6-36,9); ningún paciente presentaba componente M medible en orina. La inmunofijación sérica fue positiva en el 71,4% de los pacientes y la urinaria en el 40%. La proporción mediana de células plasmáticas en el aspirado medular fue de 4% (rango 0-16), siendo éstas normales por inmunofenotipo en la mayoría de casos (80%) en los que éste se realizó (25,6%). De los casos con estudio inmunohistoquímico disponible en la biopsia diagnóstica, la mayoría expresaban el isotipo de cadena pesada IgG (82,6%), así como cadena ligera kappa (55,17%). La localización de los plasmocitomas fue más frecuentemente vertebral (55%), torácica (21%), área otorrinolaringológica (10%) y, menos frecuentemente, zona pélvica (5%), huesos largos (3%), ganglionar (3%) y pancreática (3%). La evaluación por imagen se realizó por RMN (46,4%), TC (28,5%) o PET (24,1%). El tratamiento de primera línea consistió en radioterapia en el 94% de los pacientes. El 38,7% se sometió a cirugía de resección, con o sin radioterapia. Tras el tratamiento, 32,1% de pacientes alcanza-

ron una remisión completa, 10,7% muy buena respuesta parcial, 10,7% respuesta parcial y 17,9% enfermedad estable. Un 25% presentaron progresión de la enfermedad y un paciente falleció de forma prematura por causa no relacionada. Únicamente 3 de los 39 presentaron una recidiva del plasmocitoma y hasta el 84,6% (POS 93,75%/PEM 57.1%, p=0.009) del total de pacientes progresaron a mieloma múltiple (MM) con una mediana de tiempo hasta la progresión de 18 meses desde el diagnóstico de POS/PEM. De estos, el 61,3% presentaron afección extramedular en la progresión. La mediana de tiempo a la progresión en los pacientes con POS fue de 18 meses y en los pacientes con PEM 230 meses (p=0.015). Cuando se analizaron en dos grupos los pacientes que progresaron a MM antes y después de los 18 meses del diagnóstico, no se encontraron diferencias en las características clínicas y analíticas exceptuando la concentración sérica de  $\beta$ 2-microglobulina (p=0,009; media 2,64mg/L progresión <18 meses frente a 1,71mg/L progresión >18 meses).

**Tabla 1. Características clínicas y analíticas en función del diagnóstico (N=39).**

Variable	POS (n=32)	PEM (n=7)	P
Edad (años, mediana)	60	57	-
Hemoglobina (g/L, media)	130,6	137,75	0,37
Creatinina (mg/dL, media)	0,96	1,03	0,59
Calcio sérico (mg/dL, media)	9,15	9,15	0,98
LDH (U/L, media)	326	310	0,72
$\beta$ 2-microglobulina (mg/L, media)	2,18	3,07	0,48
PCR (mg/dL, media)	0,92	2,96	0,09
Componente M sérico (g/L, media)	8,24	3,59	0,35
Progresión a mieloma múltiple (%)	93,75	57,1	0,009

POS: plasmocitoma óseo solitario; PEM: plasmocitoma extramedular solitario; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva

**Conclusiones:** La mayoría de los plasmocitomas solitarios se presentan a nivel óseo y son de localización vertebral. Más de la mitad de pacientes presentan un componente monoclonal sérico asociado, siendo la inmunofijación sérica positiva en tres cuartas partes. Un 84,6% de los pacientes progresaron a MM en una mediana de 18 meses; la concentración sérica de  $\beta$ 2-microglobulina al diagnóstico podría aportar información pronóstica. La incorporación de las cadenas ligeras libres, el PET/TAC y el inmunofenotipo de medula ósea nos permitirán identificar mejor a los pacientes que vayan a evolucionar precozmente a MM.

**CO-127**

**EVOLUCIÓN DE LA GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO IGM Y MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM QUIESCENTE: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL CLÍNICO DE BARCELONA**

Moreno Fajardo D.F., Tovar Gomis N., Cibeira López M.T., Isola I., Magnano L.C., Rosiñol Dachs L., Bladé Creixenti J., Fernández de Larrea Rodríguez C.

Hospital Clínic de Barcelona

**Introducción:** La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una entidad clínica caracterizada por la presencia de una proteína monoclonal en suero (CMs) IgM y una infiltración medular de linfocitos pequeños con diferenciación plasmocitoide. Como en el mieloma múltiple, la MW viene precedida de una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). Recientemente ha sido definido un riesgo significativamente superior de progresión en las GMSI IgM frente a las de otros isotipos por la Mayo Clinic. Así, si la GMSI IgM se asocia a la presencia de factores adversos como un cociente de cadenas ligeras anómalo y un CMs superior a 15 g/L, el riesgo de progresión a los 20 años es del 55%.

**Métodos:** Con el objetivo de comparar los resultados recientemente publicados, se realizó una revisión retrospectiva de los datos demográficos basales, clínicos y de laboratorio de 91 pacientes con GMSI IgM y 30 con MW quiescente (MWQ) en nuestra institución entre 2012 y 2017. Se definió una GMSI IgM como la presencia de un CMs <30 g/L, <10%



de células linfoplasmocíticas en médula ósea en ausencia de manifestaciones clínicas. La MWQ requiere la presencia de un CMs IgM de cualquier tamaño asociada a  $\geq 10\%$  de infiltración linfocitaria plasmacelular, sin afección de órgano diana, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, organomegalias, o neuropatía periférica. La progresión se definió de acuerdo con el consenso internacional del 2014.

**Tabla 1. Características de los pacientes estudiados (N=121).**

	GMSI IgM n = 91	MWQ n = 30	p
Edad (mediana)	71	68	0,327
Género (H/M)	52/39	9/21	0,01
CM sérico (g/L)			
Media	8,40	11,77	0,012
$\beta 2$ -microglobulina (mg/L)			
< 2,5 mg/L	43 (51,8)	21 (70)	0,085
$\geq 2,5$ mg/L	40 (48,2)	9 (30)	
Albúmina (g/L)			
Media	42,9	41,3	0,017
IgM en suero (g/L)			
Media	6,2	12,9	<0,001
Inmunoparesia (%)			
IgG < 6,8 g/L	14 (82,3)	8 (66,6)	0,23
IgA < 0,6 g/L	3 (17,7)	4 (33,4)	0,056
Cociente en suero $\kappa/\lambda$ alterado (%)			
<0,26 ó >1,65	33/85 (38,8)	15/30 (50%)	0,286
MYD88 L265P (%)	10/18 (55,5)	21/22 (95,4)	<0,001
TC anormal (%)	1/15 (6,6)	2/16 (12,5)	<0,001
Patrón "evolving" (%)	3/91 (3,3)	5/30 (16,6)	0,011
Progresión a MW (%)	2/91 (2,2)	4/30 (17,3)	0,015
Mortalidad (%)	7/91 (7,6)	2/30 (6,6)	0,853

GMSI: Gammapatía monoclonal de significado incierto; MWQ: Macroglobulinemia de Waldenström quiescente; CM: componente monoclonal; TC: Tomografía computarizada.  $\kappa$ : Cadenas ligeras libres kappa;  $\lambda$ : Cadenas ligeras libres lambda.

**Resultados:** Se identificaron 61 hombres y 60 mujeres con una mediana de edad al diagnóstico de 70 años (Tabla 1). La media del CMs en el grupo de MWQ era significativamente superior al grupo de GMSI (11,8 g/L;  $p=0,012$ ), así como de los niveles de IgM en el grupo MWQ con una media de 12,9 g/L ( $p<0,001$ ). La  $\beta 2$ -microglobulina no mostraba diferencias entre ambos grupos ( $p=0,085$ ). Pese a estudios previos donde se había evidenciado la presencia de inmunoparesia en pacientes con MW, en nuestra serie no hubo diferencias significativas respecto a las inmunoglobulinas no involucradas en pacientes con MWQ y en aquéllos con GMSI. La determinación de MYD88 L265P se realizó en 40 pacientes, siendo positiva en el 95% de casos con MWQ frente al 55% en pacientes con GMSI IgM ( $p<0,001$ ). La mediana de seguimiento fue de 18 meses. El patrón "evolving" del CMs fue más frecuente en el grupo MWQ (17% vs 3%,  $p=0,01$ ) así como la tasa de progresión a MW sintomático (17% vs 2%,  $p=0,015$ ). El riesgo de progresión en pacientes con MWQ fue 7 veces superior a aquéllos con GMSI IgM (HR 7,1,  $p<0,01$ ; IC 95% 1,68 – 30,02). No se encontraron diferencias respecto a la supervivencia.

**Conclusiones:** La tasa de progresión de GMSI a MW sintomática en nuestra serie es claramente inferior frente a otras series históricas, siendo mayor para aquéllos con MW indolente. Por tanto, la evaluación de la médula ósea en el pronóstico de las gammapatías monoclonales IgM asintomáticas es crucial.

**CO-129**

**OPTIMISM: ESTUDIO FASE 3 DE POMALIDOMIDA, BORTEZOMIB, Y BAJAS DOSIS DE DEXAMETASONA VS BORTEZOMIB Y BAJAS DOSIS DE DEXAMETASONA EN PACIENTES EXPUESTOS A LENALIDOMIDA TRAS PRIMERA RECAIDA DE MIELOMA MÚLTIPLE**

Oriol A.<sup>1</sup>, Richardson P.<sup>2</sup>, Beksac M.<sup>3</sup>, Liberati A.M.<sup>4</sup>, Galli M.<sup>5</sup>, Schjesvold F.<sup>6</sup>, Lindsay J.<sup>7</sup>, Weisel K.<sup>8</sup>, White D.<sup>9</sup>, Facon T.<sup>10</sup>, Sunami K.<sup>11</sup>, O’Gorman P.<sup>12</sup>, Sonneveld P.<sup>13</sup>, Robak P.<sup>14</sup>, Semochkin S.<sup>15</sup>,

Schey S.<sup>16</sup>, Yu X.<sup>17</sup>, Doerr T.<sup>17</sup>, Bensmaine A.<sup>17</sup>, Biyukov T.<sup>18</sup>, Caia A.<sup>18</sup>, Zaki M.<sup>17</sup>, Anderson K.<sup>2</sup>, Dimopoulos M.<sup>19</sup>, San Miguel J.<sup>20</sup>

<sup>1</sup>Institut Català d’Oncologia and Institut Josep Carreras, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, <sup>2</sup>Jerome Lipper Multiple Myeloma Center, Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, <sup>3</sup>Ankara University, Cebeci Yerleskesi, Dikimevi, Ankara, Turkey, <sup>4</sup>University of Perugia, Terni, Perugia, Italy, <sup>5</sup>A.O. Papa Giovanni XXIII, U.O. di Ematologia, Bergamo, Italy, <sup>6</sup>Oslo University Hospital, Oslo, Norway, <sup>7</sup>East Kent Hospitals University NHS Foundation Trust, Canterbury, United Kingdom, <sup>8</sup>University Hospital of Tuebingen, Tuebingen, Germany, <sup>9</sup>Dalhousie University and Queen Elizabeth II Health Sciences Centre, Halifax, Canada, <sup>10</sup>Service des Maladies du Sang, Hôpital Claude Huriez, Lille, France, <sup>11</sup>National Hospital Organization Okayama Medical Center, Okayama, Japan, <sup>12</sup>Mater Misericordiae University Hospital, University College Dublin, Dublin, Ireland, <sup>13</sup>Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, <sup>14</sup>Medical University of Lodz, Lodz, Poland, <sup>15</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <sup>16</sup>Department of Hematology, King’s College London, London, United Kingdom, <sup>17</sup>Celgene Corporation, Summit, NJ, USA, <sup>18</sup>Celgene International Sàrl, Boudry, Switzerland, <sup>19</sup>National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece, <sup>20</sup>Clinica Universidad de Navarra, CIMA, IDISNA, Pamplona, Spain

**Introducción:** Pomalidomida (POM) es un estándar de tratamiento en MM refractario o en recaída (MMRR) y es eficaz *in vitro* en células de MM resistentes a lenalidomida (LEN) y en pacientes (pts) resistentes/refractarios a LEN. POM + dexametasona (DEX) fue aprobado en la Unión Europea para pts con MMRR que hayan recibido  $\geq 2$  terapias previas, incluyendo LEN y bortezomib (BORT), y ha sido investigado tras tratamientos basados en LEN. Con el uso cada vez mayor de LEN en MM de nuevo diagnóstico, los pts que han agotado su beneficio son una población clínicamente relevante en primera o segunda recaída. Aquí se reporta la supervivencia libre de progresión (SLP) final y datos de seguridad de un ensayo fase 3 de tripletes en una población enteramente expuesta a LEN y predominantemente refractaria a LEN, comparando POM, BORT, y DEX a bajas dosis (terapia POM) vs BORT y DEX a bajas dosis (control) en pts que recibieron de 1 a 3 terapias previas.

**Métodos:** Entre los criterios de inclusión se incluye pts que recibieron de 1 a 3 regímenes previos y con  $\geq 2$  ciclos previos de LEN. Para asegurar que la población de estudio representara a la población general se incluyeron pts refractarios a LEN. Los pts se randomizaron 1:1 para recibir terapia POM o control en ciclos de 21 días: POM 4 mg/día, días 1-14 (terapia POM solo); BORT 1.3 mg/m<sup>2</sup> días 1, 4, 8, y 11 en ciclos 1-8 y días 1 y 8 a partir del ciclo 9; y DEX 20 mg/día (10 mg/día en > 75 años) los días de y tras BORT. El objetivo primario del estudio era la SLP. Todos los pts firmaron consentimiento informado.

**Tabla 1.**

Eficacia	ITT		1 línea de Tratamiento previa	
	Terapia POM n = 281	Control n = 278	Terapia POM n = 111	Control n = 115
SLP, meses				
Mediana	11.20	7.10	20.73	11.63
HR (95% CI)	0.61 (0.49-0.77)		0.54 (0.36-0.82)	
P	< .0001		.003	
RG ( $\geq$ RP), %	82.2	50.0	90.1	54.8
$\geq$ MBRP, %	52.7	18.3	61.3	22.6

HR, hazard ratio; ITT, intención de tratar; RG, respuesta global SLP; supervivencia libre de progresión; RP, respuesta parcia; MBRP, muy buena respuesta parcia.

**Resultados:** Se incluyen un total de 559 pts: 281 en terapia POM y 278 en control. Las características basales estaban bien balanceadas entre ambos brazos. La mediana de edad fue 67 y 68 años, respectivamente. Todos los pts habían recibido LEN previamente (71% vs 69% eran refractarios a LEN), 72% vs 73% recibieron BORT previamente, y 70% vs 66% eran refractarios a su último tratamiento. La mediana de líneas previas fue de 2; el 40% y 41% de los pts tenían sólo una línea previa de tratamiento en el brazo de terapia POM y control, respectivamente. Mediana de seguimiento de 16 meses. Comparada con control, la terapia POM reduce significativamente el riesgo de progresión o muerte en un 39% y produce respuestas más profundas en la población por intención de tratar (P-ITT) (Tabla). Mediana de SLP de 11.20 vs 7.10 meses en P-ITT y de 20.73 vs 11.63 meses en los pts con sólo una línea previa de tratamiento. Los datos de supervivencia global (SG) aún no son maduros.

Los efectos adversos grado 3-4 relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron neutropenia (42% vs 9%), infecciones (31% vs 18%), y trombocitopenia (27% vs 29%).

**Conclusiones:** El estudio fase 3 OPTIMISM es el primer estudio de tripletes en líneas tempranas de tratamiento del MMRR (mediana 1-2 líneas previas) que alcanza una mejoría clínica y significativa en SLP en una población enteramente expuesta a LEN y predominantemente refractaria a LEN. A destacar, la SLP y la respuesta global (RG) fueron más pronunciadas en los pts en primera recaída tras un tratamiento previo con LEN. Se continua el seguimiento para SG. El perfil de seguridad de la terapia POM fue manejable y consistente con los ya establecidos para POM y BORT.

**CO-130**

**ESTUDIO DEL PERFIL GENÉTICO EN PACIENTES CON AMILOIDOSIS DE CADENAS LIGERAS**

Cuenca I.<sup>1</sup>, Sanchez-Vega B.<sup>1</sup>, Paiva B.<sup>2</sup>, Gomez-Sanchez D.<sup>1</sup>, Barrio S.<sup>1</sup>, Alignedi D.<sup>2</sup>, Lasa M.<sup>2</sup>, Puig N.<sup>3</sup>, Perez J.<sup>3</sup>, Lecumberri R.<sup>4</sup>, Prosper F.<sup>4</sup>, Ocio E.<sup>5</sup>, Gonzalez M.<sup>5</sup>, Garcia de Coca A.<sup>6</sup>, De la Rubia J.<sup>7</sup>, Gironella M.<sup>8</sup>, Perez A.<sup>9</sup>, Palomera L.<sup>10</sup>, Oriol A.<sup>11</sup>, Casanova M.<sup>12</sup>, De la Puerta J.<sup>13</sup>, La Huerta J.J., Mateos M.V.<sup>3</sup>, San Miguel J.<sup>2</sup>, Martínez-López J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, <sup>2</sup>Centro de Investigación Médica Aplicada, Pamplona, <sup>3</sup>Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, <sup>4</sup>Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, <sup>5</sup>Hospital de Cabueñes, Gijón, <sup>6</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, <sup>7</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, <sup>8</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, <sup>9</sup>Hospital Universitario Son Espases, Palma, <sup>10</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, <sup>11</sup>Hospital German Trias i Pujol, Badalona, <sup>12</sup>Hospital Público Costa del Son, <sup>13</sup>Hospital de Galdakao, Vizcaya

**Introducción:** Los estudios de secuenciación masiva (NGS) han permitido profundizar en el conocimiento de las gammopatías monoclonales tales como el mieloma múltiple (MM) y la macroglobulinemia de Waldenström's (WM). Desafortunadamente, la baja incidencia de la amiloidosis de cadenas ligeras (AL) y la baja carga tumoral que presenta, a menudo enmascarada por un fondo policlonal de células plasmáticas (PC), explica la poca información que hay sobre la biología de la célula tumoral. Por ello, se desconoce si la AL presenta alguna mutación común como ocurre en la WM, si existen mutaciones recurrentes, y si estas podrían coincidir con las observadas en MM. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es realizar una secuenciación de exoma (WES) en una serie de pacientes con AL y comparar su perfil mutacional con el de MM.

**Métodos:** En este estudio se incluyeron 28 pacientes con AL. Se realizó un WES, incluyendo las regiones reguladoras UTR (SureSelect Human All Exon V6 + UTRs (Agilent)) en 56 muestras pareadas sorteadas de células plasmáticas patológicas y sangre periférica como muestra control. Cada muestra tumoral fue capturada por triplicado y secuenciada en la plataforma NextSeq 500 (Illumina). Para el análisis de variantes somáticas se utilizaron los programas Strelka y ANNOVAR. Las firmas mutacionales se analizaron con el software DeconstructSigs. Para comparar el perfil mutacional de AL con MM se utilizó la base de datos MMRF CoMMpass con 895 pacientes. Además, se han determinado los reordenamientos de los genes de las inmunoglobulinas (Igs) mediante NGS.

**Resultados:** La cobertura media de secuenciación para las muestras de control y tumor fue de 64x y 186x, respectivamente. Se detectaron un total de 1983 SNV y 133 INDEL con una media de 71 (20-281) SNV y 5 (0-25) INDEL por paciente. Al comparar con MM (media 66 SNV y 2.5 INDEL) se observó una carga mutacional similar. Los únicos genes mutados tanto en AL como en MM fueron MUC16 (recurrencia 17% y 8%, respectivamente) e IGLL5 (recurrencia 17%, en ambas), siendo además los genes más frecuentemente mutados en AL. Las firmas mutacionales más frecuentes que se identificaron fueron la 1 (desaminación espontánea de citosinas metiladas en sitios CpG), la 3 (fallo en la reparación de la ruptura de la doble cadena de ADN mediante recombinación homóloga), y la 9 (transversiones T>G en trinucleótidos ApTpN y TpTpN), identificadas en el 96%, 54% y 46% de los pacientes, respectivamente. Respecto al repertorio de los genes de las Igs, se observó que el 26% de los pacientes con AL presentan más de un clon, siendo esta heterogeneidad clonal similar a la encontrada en MM (23%). El gen IGHV3-30 fue identificado con mayor frecuencia tanto en AL como en MM, 10% y 12% de recurrencia, respectivamente.

**Conclusiones:** Este es el primer estudio de WES en una serie de pacientes con AL. Los resultados muestran que no hay una mutación común driver en esta enfermedad, que podrían estar implicados múltiples procesos mutacionales, y que los genes descritos más frecuentemente mutados en AL y MM no coinciden. En conjunto, estos resultados suponen un avance en el entendimiento de la patogénesis de la AL.

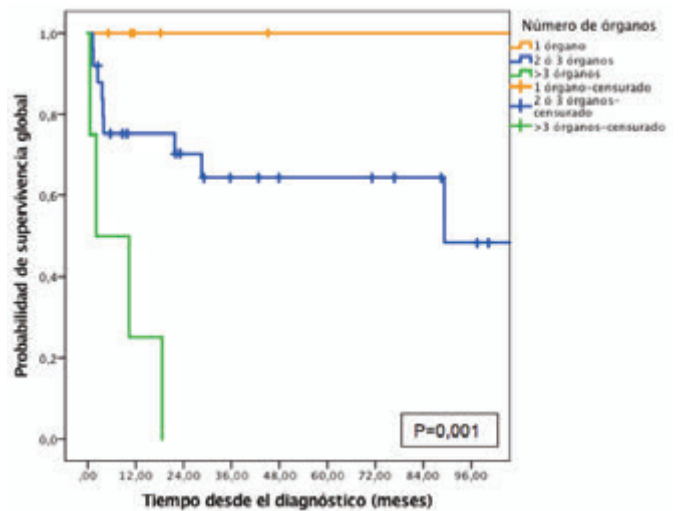
**CO-131**

**FACTORES CON IMPACTO PRONÓSTICO EN LA AMILOIDOSIS SISTÉMICA AL CON AFECTACIÓN RENAL. EXPERIENCIA EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA**

Higuero Saavedra V.<sup>1</sup>, Gonzalez-Calle V.<sup>2</sup>, Sobejano Fuertes E.<sup>1</sup>, Sebastián Morant J.<sup>3</sup>, Martín Centellas J.<sup>3</sup>, Rey Bua B.<sup>1</sup>, Fonseca Santos M.<sup>1</sup>, Azibeiro Melchor R.<sup>1</sup>, Puig N.<sup>1</sup>, Ocio San M.E.M.<sup>1</sup>, Gutiérrez N.<sup>1</sup>, García-Sanz R.<sup>1</sup>, Mateos Manteca M.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio Hematología. Complejo Asistencial Universitario De Salamanca, <sup>2</sup>Servicio Hematología. Complejo Asistencial Universitario De Salamanca. <sup>3</sup>Misma Colaboración, <sup>3</sup>Servicio Nefrología. Complejo Asistencial Universitario De Salamanca

**Introducción:** En la amiloidosis sistémica de cadena ligera (AL) la afectación renal es la más frecuente y se asocia con mejor supervivencia que la afectación cardíaca. Sin embargo, la supervivencia de los pacientes con afectación renal es variable de acuerdo a las series publicadas. El objetivo del presente estudio fue identificar factores pronósticos al diagnóstico de amiloidosis AL con afectación renal.



**Figura 1. Gráfico de supervivencia global en pacientes con afectación renal por amiloidosis AL en función de la afectación única, de 2 o 3 órganos y más de 3 órganos (p=0,001)**

**Métodos:** Se diseñó un estudio retrospectivo que incluyó pacientes con amiloidosis AL diagnosticados en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca entre 1999 y 2017. Se recogieron las características de los pacientes al diagnóstico, tratamiento y la respuesta hematológica y orgánica.

**Resultados:** En total se incluyeron 51 pacientes con amiloidosis AL, la mayoría tipo lambda (75%). La afectación renal se identificó en 36 pacientes (71%). La mediana de edad al diagnóstico de los pacientes con afectación renal fue 63 años (40-83). Las características basales de los pacientes se recogen en la Tabla 1. La media de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue 6 meses (m) (DS 4,7), los pacientes sin afectación renal tuvieron un diagnóstico más tardío (media 13,1 con DS 14,6), p<0,001. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) en los pacientes con afectación renal fue 24 m (IC 95%: 5-42 m) y la de supervivencia global (SG) 89 m (IC 95%: 56-97). El número de órganos afectados se asoció con la SG: mediana de 110 m en pacientes con afectación renal única; 89 m con dos o tres órganos afectos; 2 m con afectación >3 órganos; p= 0,001 (Figura 1). La afectación renal se presentó de manera aislada en 15 pacientes, en 13 fue exclusivamente cardíaca y en 21 coexistió la afectación renal y cardíaca. La mediana de SG fue 110 m vs 76 m vs. 21 m, respectivamente (p=0,022). Además, en el grupo de

pacientes con AL y afectación renal, se identificaron otras características presentes al diagnóstico asociadas con inferior SG: edad  $\geq 75$  años (mediana SG 3,8 m,  $p=0,009$ ); diferencial cadenas ligeras libres (dFLC)  $\geq 300$  (mediana SG: 10 m,  $p=0,018$ ); proteinuria de Bence Jones (BJ)  $>500\text{mg}/24\text{h}$  (mediana SG: 3m,  $p=0,037$ ).

**Tabla 1. Características basales de los pacientes con afectación renal al diagnóstico.**

<b>Sexo</b>	
Hombre. n (%)	21 (58)
Mujer. n (%)	15 (42)
<b>Edad. Mediana (rango)</b>	63 (40-90)
<b>Tiempo hasta diagnóstico. Media (DS)</b>	6 (9,7)
<b>Nº órganos. Mediana (Rango)</b>	2 (1-6)
<b>Nº biopsias. Mediana (Rango)</b>	2 (1-5)
<b>Afectación cardíaca. n (%)</b>	21 (58)
<b>Criterios pronósticos Clinica Mayo 2012</b>	
0 n (%)	4 (11)
1 n (%)	8 (22)
2 n (%)	5 (14)
3 n (%)	7 (20)
<b>Neuropatía periférica. n (%)</b>	10 (28)
<b>Sist. Nervioso autónomo. n (%)</b>	3 (8)
<b>Afectación digestiva. n (%)</b>	4 (11)
<b>Afectación hepática. n (%)</b>	6 (17)
<b>Cadena ligera</b>	
Kappa. n (%)	6 (17)
Lambda. n (%)	28 (78)
<b>Tratamiento</b>	
Convencional. n (%)	10 (28)
Nuevos fármacos. n (%)	20 (56)
IP. n (%)	23 (64)
IMiDs. n (%)	5 (14)
Trasplante autólogo. n (%)	17 (48)

No se encontraron diferencias por infiltración medular o la  $t(11;14)$ . El 55% ( $n=20$ ) de los pacientes con afectación renal recibieron inducción con inhibidores proteasoma (IP) o IMiDs; y un 28% ( $n=10$ ) con quimioterapia convencional (melfalán-dexametasona). El uso de IP en pacientes con afectación renal se asoció con mejor SG (mediana 89 m vs. N/A,  $p=0,05$ ). La respuesta al tratamiento de inducción demostró ser otro factor con impacto pronóstico. En los pacientes que no alcanzaron respuesta parcial (RP) hematológica la SG fue 10 m vs N/A ( $p=0,036$ ) y en los pacientes que no alcanzaron al menos RP orgánica, 22m, frente a los que sí alcanzan RP orgánica, con una mediana de SG N/A ( $p=0,009$ ).

**Conclusiones:** El número de órganos afectados se asoció con la supervivencia de los pacientes con AL renal, pudiéndose identificar un grupo de mal pronóstico con afectación cardíaca asociada y con  $>3$  órganos. La edad avanzada, la cantidad de cadena ligera y la respuesta al tratamiento de inducción fueron otros factores pronósticos identificados en nuestra serie, en cambio el tratamiento basado en IP mejoró la SG.

**Tabla 2. Factores de impacto pronóstico en la supervivencia global en pacientes con Amiloidosis sistémica AL con afectación renal.**

Univariante	n (%)	Mediana (meses)	IC 95%	P valor
Edad: - $\geq 75$ años - $<75$ años	5 (14) 31 (86)	3,8 110	0-9,4 80-140	0,009
Proteinuria Bence-Jones - $\geq 500\text{mg}/24\text{h}$ - $<500\text{mg}/24\text{h}$	6 (17) 25 (70)	3,6 NA	0,5-6,7 NA	0,037
Respuesta orgánica: - $\leq$ RP - $>$ RP	18 (50) 12 (33)	22 NA	0-51 NA	0,009
Respuesta Hematológica - $<$ RP - $\geq$ RP	13 (39) 17 (77)	10 NA	0-21 NA	0,036
dFLCs: - $\geq 300$ - $<300$	7 (20) 22 (61)	10 89	3-18	0,018
Cadena ligera: - Kappa - Lambda	6 (18) 28 (78)	89 NA		NS
% infiltración en Médula Ósea - $\geq 10\%$ CPs - $<10\%$ CP	8 (22) 25 (70)	18 0	0-65	NS
TASPE: - NO - SI	19 (53) 17 (47)	18 NA	0-38 NA	0,002
Órganos: - 1 - 2 ó 3 - $<3$	6 (17) 25 (70) 4 (11)	110 89 2		0,001
Afectación cardíaca: - SI - NO	21 (58) 15 (41)	21 110	0-43 78-42	0,01
Tratamiento con IP: - NO - SI	13 (36) 23 (64)	89 NA	0-187	0,05
Citogenética $t(11,14)$	10 (28)			NS

## Terapia Celular

CO-132

### ACTIVIDAD DE UN BANCO DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

García Sanchis L.<sup>1</sup>, Larrea Gonzalez L.<sup>2</sup>, Castro Izaguirre E.<sup>2</sup>, Pons Martinez P.<sup>3</sup>, Vaya Esteban M.J.<sup>2</sup>, Arbona Castaño C.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana, <sup>2</sup>Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana, <sup>3</sup>Hospital Provincial de Castellón

**Introducción:** Analizar los resultados de la actividad de un Banco de sangre de cordón umbilical (SCU) desde su instauración hasta el periodo actual.

**Material y Métodos:** Se evaluó la actividad realizada en el Banco de SCU evaluando los siguientes parámetros: + Número de unidades/año, +Unidades procesadas/año, +Inclusión de n° de unidades en el registro REDMO/año [según Células nucleadas totales (CNT) y CD34], +Número de unidades distribuidas/año, tiempo de almacenamiento de las unidades distribuidas, CNT y CD34.

### Unidades incluidas en registro/año

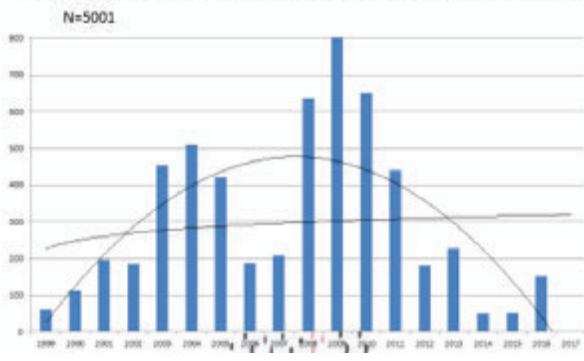


Figura 1.

### CNT Unidades incluidas/año



Figura 2.

**Resultados:** En los últimos 5 años se observa una tendencia a la disminución en el número de unidades de sangre de cordón umbilical recogidas, observándose un pico máximo en 2014 (2274 unidades de SCU) y un descenso progresivo posterior (2017: 1024 unidades SCU). Se observa una caída del número de unidades procesadas en los últimos años (2013: 179 unidades SCU, 2017: 18 Unidades SCU). Por el contrario, si prestamos atención a las características de las unidades de SCU registradas de forma anual, vemos que la CNT/ unidad de SCU aumenta con los años. Así pues, en el periodo comprendido entre 1999-2011 la media de CNT es de  $11,32 \times 10^5$ , mientras que en el periodo comprendido entre 2012-2017 es de  $14,64 \times 10^5$  ( $p < 0,001$ ). De la misma forma, la cantidad de CD34 de las unidades de SCU registradas anualmente aumenta en los últimos años, pasando la media de  $4,92 \times 10^5$  en el periodo comprendido entre 1999-2011 a  $8,66 \times 10^5$  en el periodo comprendido entre 2012-2017 ( $p < 0,001$ ). En cuanto a las características de las unidades solicitadas para su distribución podemos destacar que, cada año se solicitan unidades de

menor tiempo de almacenamiento (11 años en 2014/5 años en 2018). Las unidades solicitadas difieren significativamente según periodos (2003-2011 vs 2012-2018) en el promedio de CNT ( $16,83$  y  $18,78 \times 10^5$  respectivamente;  $p = 0,030$ ) y en el promedio de CD34 ( $8,24$  y  $11,52 \times 10^5$  respectivamente;  $p = 0,002$ ).

### CD34. Unidades incluidas/año

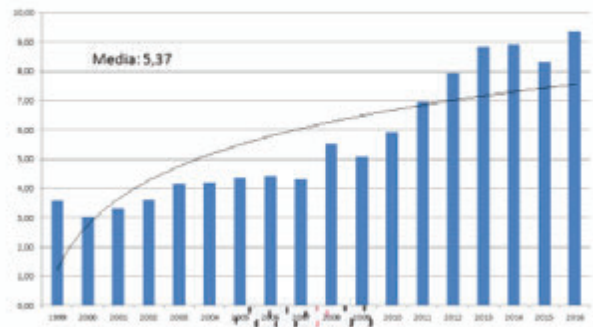


Figura 3.

**Conclusiones:** Cada vez son menos las unidades de SCU que se recogen y procesan. La disminución de las unidades procesadas se explica por el cambio en los criterios de selección previo al procesamiento de unidades de SCU (volumen mínimo a procesar, CNT pre-procesamiento). Esto se traduce en un aumento de CNT y CD 34 en las unidades criopreservadas. Dichos parámetros se correlacionan con el tipo de unidades que se solicitan desde los centros trasplantadores, junto con un menor tiempo de criopreservación. A pesar de la mejora de la calidad de las unidades, la tendencia de la distribución de las mismas es cada año menor, en parte por los avances terapéuticos y por la implantación de otros progenitores hematopoyéticos como fuente de trasplante.

CO-133

### ENSAYO PRECLÍNICO PARA EVALUAR LA EFICACIA DE IXAZOMIB COMO PROFILAXIS DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED (EICH) CRÓNICA EN UN MODELO MURINO

Lopes Ramos T., Rodríguez Gil A., Nufer M., Barbado M.V., García-Guerrero E., Caracuel R., Medrano M., Bejarano-García J.A., Martin J., Escamilla V., Caballero-Velázquez T., Perez-Simon J.A.

Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), UGC-Hematología, Hospital Virgen del Rocío, CSIC, CIBERONIC, Universidad de Sevilla, España

**Introducción:** La EICH crónica (EICHc) es la principal causa de morbilidad a largo plazo tras el trasplante alogénico. Todas las estrategias desarrolladas para disminuir su incidencia se han basado en procedimientos encaminados a disminuir el riesgo de EICH agudo que, en consecuencia, también pueden disminuir el de EICHc, lo que se consigue a expensas de incrementar la inmunosupresión en el periodo de postrasplante inmediato o en estrategias que provoquen apoptosis de linfocitos T del donante, responsables de la EICH aguda o crónica, pero también del efecto injerto contra leucemia. En el presente proyecto, hemos evaluado una nueva estrategia encaminada a disminuir el riesgo de EICHc manipulando la respuesta inmune no en la fase precoz del postrasplante, sino en fases más tardías, momento en el que se producen desde el punto de vista fisiopatológico los eventos responsables de su desarrollo, como la activación de linfocitos B, células dendríticas o macrófagos. Todas estas poblaciones celulares son dependientes de Nf-kB para su activación. Ixazomib, es un inhibidor del proteasoma de segunda generación de administración oral, por lo que representa un candidato ideal para el uso como profilaxis en EICHc.

**Objetivos:** Evaluar *in vitro* el efecto de Ixazomib sobre linfocitos T y evaluar en un modelo *in vivo* su eficacia para reducir el riesgo de EICHc y su efecto sobre las distintas subpoblaciones linfocitarias.

**Métodos:** Para los estudios *in vitro* se estimularon células mononucleadas de sangre periférica de donantes sanos en presencia de distintas concentraciones de Ixazomib. Tras 48 y 120 horas, se analizó la apoptosis y se evaluaron marcadores de activación. En los estudios *in vivo* se utilizó un modelo murino de EICHc progresivo (crónico tras agudo, por tanto,

el modelo más parecido a lo que ocurre en humanos – EICHa/c) y un modelo de EICHc esclerodermiforme. Se administró Ixazomib (0.75mg/Kg/2X en EICHa/c y 3mg/Kg/2X en EICHc) desde el día 21(EICHa/c) y del día 30 (EICHc), durante 120 días postrasplante. Por citometría de flujo se evaluó las distintas poblaciones linfocitarias en los distintos órganos diana de la EICH.

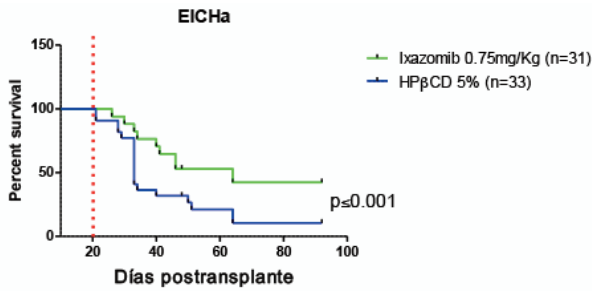


Figura 1.

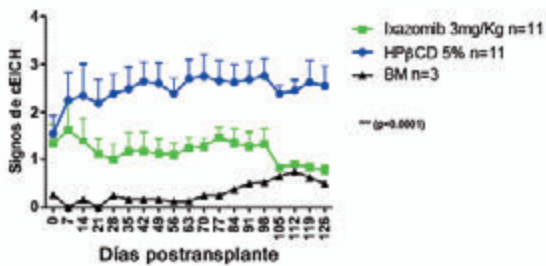


Figura 2.

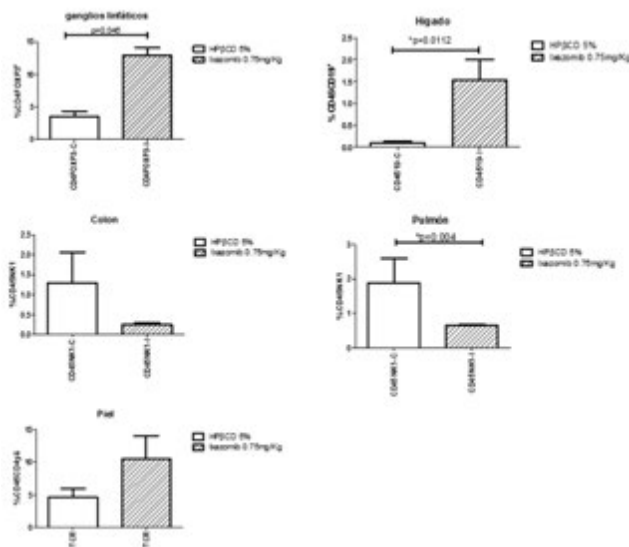


Figura 3.

**Resultados:** Verificamos que *in vitro* los linfocitos T activados son sensibles al efecto proapoptótico de ixazomib (>100nM), mientras que son necesarias altas concentraciones del fármaco para provocar apoptosis en las células no activadas (5000nM). Mediante expresión de CD27 y CD45, verificamos que Ixazomib tiene efecto proapoptótico fundamentalmente sobre células na ve y efectoras. También verificamos una disminución de los marcadores de activación de las células CD3CD25INF-γ (p<0.01, 1000nM, n=4). En el ensayo animal, la supervivencia de los ratones del modelo de EICHa/c tratados con Ixazomib fue significativamente mayor que la de los ratones no tratados (Figura 1), con una disminución significativa de los signos de EICH. En el modelo de EICHc esclerodermiforme observamos que los animales tratados con Ixazomib presentaban una mejoría significativa (p<0.0001) en los signos de EICHc

(Figura 2). Dos semanas con el tratamiento, observamos alteraciones en la expresión de distintas poblaciones linfocitarias (CD4/CD8 células efectoras, na ve y memoria), linfocitos B, células NK y Neutrófilos/Monocitos en los distintos órganos diana en la EICHa/c (Figura 3).

**Conclusiones:** Los estudios realizados *in vitro* muestran que Ixazomib induce apoptosis sobre los linfocitos T activados y que disminuye la expresión de marcadores de activación. Los resultados *in vivo* demuestran la eficacia de Ixazomib en un modelo de EICH a/c y de EICHc esclerodermiforme.

**Financiación:** Takeda VT: PCRS-2016-101751 y CIBERONC, el Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer.

**CO-134**

**ESTUDIO MULTICÉNTRICO, RETROSPECTIVO, DE FOTOFÉRESIS EXTRACORPÓREA, SISTEMA OFF-LINE, EN ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR AGUDA Y CRÓNICA REFRACTARIA**

Oarbeascoa G.<sup>1</sup>, Lozano M.L.<sup>2</sup>, Guerra L.<sup>3</sup>, Amunarriz C.<sup>4</sup>, Andon Saavedra C.<sup>5</sup>, Garcia Gala J.M.<sup>6</sup>, Viejo A.<sup>7</sup>, Revilla N.<sup>2</sup>, Iniesta P.<sup>2</sup>, Acosta C.<sup>3</sup>, Arroyo J.L.<sup>4</sup>, Martinez Revuelta E.<sup>6</sup>, Galego A.<sup>5</sup>, Hernandez-Maraver D.<sup>7</sup>, Kwon M.<sup>8</sup>, Pascual C.<sup>8</sup>, En representación del Grupo Español de Aféresis (GEA)

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, <sup>2</sup>Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonacion, Murcia. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca., <sup>3</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín., <sup>4</sup>Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria. HU Marques de Valdecilla., <sup>5</sup>Complejo Hospitalario Universitario, A Coruña., <sup>6</sup>Hospital Universitario Central de Asturias., <sup>7</sup>Hospital Universitario La Paz., <sup>8</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.

**Introducción:** La Enfermedad Injerto Contra Receptor (EICR) aguda (EICRa) y crónica (EICRc) suponen una causa importante de morbimortalidad en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) allogénico. El tratamiento de elección de la EICR es el empleo de corticosteroides, con respuestas en torno al 50%. La fotoféresis extracorpórea (FEC) ha demostrado ser una estrategia eficaz y segura en el tratamiento de la EICR refractaria, aunque los estudios publicados corresponden a series retrospectivas limitadas. El objetivo de este estudio fue analizar la respuesta clínica y el impacto de esta terapia sobre la disminución de dosis de corticoides.

Tabla 1: Características de los pacientes tratados con FEC.

N (115)	EICR	
	EICR aguda N= 66 (57.4%)	EICR crónica N= 49 (42.6%)
Edad (mediana, rango)	49 (14-65)	48 (17-71)
Sexo		
Mujer	19 (28.8%)	23 (46.9%)
Varón	47 (71.2%)	26 (53.1%)
Diagnóstico		
LMA	24 (36.4%)	16 (32.6%)
LLA	9 (13.6%)	9 (18.4%)
SMD	6 (9%)	6 (12.3%)
Otros	27 (41%)	18 (36.7%)
Tipo de donante		
HLA idéntico	22 (33.3%)	25 (51%)
Emparentado mismatch	2 (3.1%)	0
Donante No Emparentado	13 (19.7%)	19 (38.8%)
DNE mismatch	3 (4.5%)	0
Haploidéntico	25 (37.9%)	5 (10.2%)
SCJ	1 (1.5%)	0
Fuente de PH		
SP	57 (86.4%)	42 (85.7%)
MO	8 (12.1%)	7 (14.3%)
SCJ	1 (1.5%)	0 (0%)
Accondicionamiento		
Mieloablativo	36 (54.5%)	28 (60.8%)
Intensidad Reducida	30 (45.5%)	18 (39.2%)
Profilaxis EICR		
CsA-MTX	18 (27.3%)	19 (39.6%)
Cy-post	26 (39.4%)	7 (14.6%)
Otros	22 (33.3%)	22 (45.8%)
Características de la indicación		
Linea indicación FEC		
2	31 (47%)	24 (49%)
3	32 (48.5%)	20 (40.8%)
>3	2 (3%)	5 (10.2%)
1	1 (1.5%)	0
Grado EICR		
Grado 2	20 (30.3%)	15 (30.6%)
Grado 3-4	46 (69.7%)	34 (69.4%)
Tipo de afectación		
Cutánea	44 (66.6%)	43 (87.8%)
Digestiva	37 (56%)	8 (16.3%)
Hepática	30 (45%)	10 (20.4%)
Pulmonar	30 (45%)	10 (20.4%)
Órgano único afecto	34 (51.5%)	39 (79.6%)

EICR: Enfermedad Injerto contra Receptor; EICRa: EICR aguda; EICRc: EICR crónica; RCT: Neutrófilos Extracorpórea; PH: Sangre periférica; MO: Hacia casa; SCJ: Sangre de cordón umbilical.

**Métodos:** Se analizaron retrospectivamente 115 pacientes de 7 centros trasplantadores españoles. Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1. Se realizaron un total de 1915 procesos de FEC desde Enero-2011 a Junio-2017 a 66 pacientes (57.4%) con EICRa, y 49 (42.6%) con EICRc. El diagnóstico de EICR se realizó de acuerdo a los criterios de Glucksberg y NIH. Todos los procesos de FEC se efectuaron mediante sistema *off-line*, realizándose una linfoaféresis, añadiéndose 8-metoxiporsaleno y realizándose la inactivación en el irradiador Macogenic G1 (Macopharma®). Se realizaron 1-2 procesos semanales las primeras 4 semanas, posteriormente 1-2 procesos cada 2 semanas y después adaptados a la respuesta. La respuesta fue clasificada como Respuesta Completa (RC), Respuesta Parcial (RP) y No Respuesta (NR) y se registró el porcentaje de reducción de corticoides al final del tratamiento.

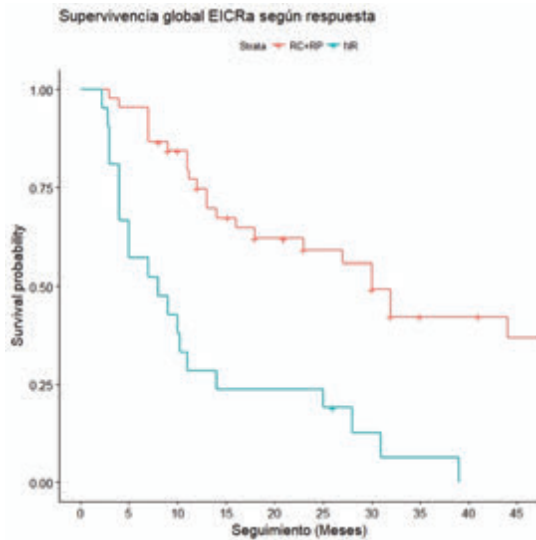


Figura 1.: Supervivencia global según respuesta en EICRa.

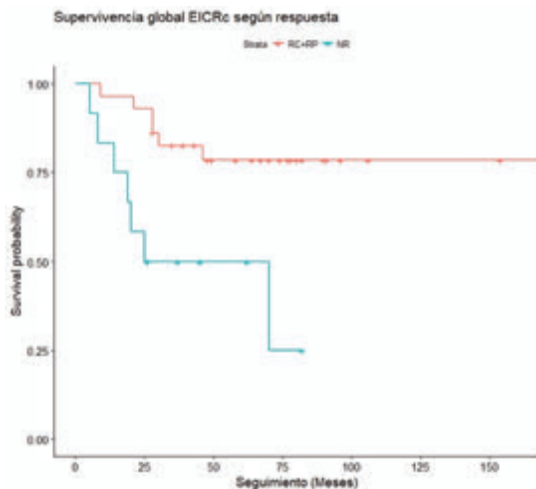


Figura 2.: Supervivencia global según respuesta en EICRc.

**Resultados:** Se realizaron una mediana de 14 procesos (RIQ: 9-19) en los pacientes con EICRa (3.5 hasta respuesta) y de 19 procesos en los pacientes con EICRc (RIQ: 13-24) (3 hasta respuesta). La FEC se indicó en segunda línea en el 47% en EICRa y 49% en EICRc. El 70% de los casos de EICRa fueron grados 3-4 y el 70% del EICRc fue severo. La tasa de respuesta global en el EICRa fue del 68.2% (56% RC), mientras que en EICRc se observó una tasa global de respuestas del 71.4% (24.5% RC). El órgano más frecuentemente afecto fue la piel, con una tasa de respuesta global del 82.1% en el caso del EICRa (71% RC) y del 73.2% en EICRc (36.6% RC). La respuesta en EICR digestiva fue del 60.6% (47.4% RC) para EICRa y del 75% (50% RC) en EICRc. Para la afectación hepática, las respuestas fueron del 63% (53% RC) en EICRa y del 70% (30% RC) en EICRc. Un 77.7% de los pacientes con EICRc pulmonar respondieron (22.2% RC). Un 71% de los pacientes con EICRa y un 61.3% con

EICRc lograron disminuir la dosis de corticoesteroides tras la FEC (mediana 100% para ambos), aunque 6 pacientes que respondieron en cada serie, precisaron añadir un nuevo inmunosupresor. La supervivencia global en el grupo de EICRa fue del 47.9% a 2 años, y en el grupo de EICRc del 82.9%. Se observaron diferencias significativas de supervivencia global entre los pacientes respondedores (RC+RP) y NR, tanto en EICRa (HR 3.9, p<0.001) como EICRc (HR 3.32, P=0.007).

**Conclusiones:** La FEC es una alternativa terapéutica eficaz en los pacientes con EICR agudo y crónico refractario, con mayor tasa de RC en el EICRa. Permitted la reducción de esteroides en 2/3 de los pacientes en ambos grupos y la supervivencia fue mayor en los pacientes respondedores. Con la limitación que presenta un estudio retrospectivo, este es el estudio español de FEC en EICR más amplio realizado

**CO-135**

**DURABILIDAD DE LAS RESPUESTAS EN EL ZUMA-1, ESTUDIO PIVOTAL FASE 2 DE AXICABTAGÉN CILOLEUCEL (AXI-CEL) EN PACIENTES CON LINFOMA B DE CÉLULAS GRANDES REFRACTARIO**

Locke FL.<sup>1</sup>, Ghobadi A.<sup>2</sup>, Jacobson C.A.<sup>3</sup>, Jacobsen E.<sup>3</sup>, Miklos D.B.<sup>4</sup>, Lekakis L.J.<sup>5</sup>, Braunschweig I.<sup>6</sup>, Oluwole O.O.<sup>7</sup>, Lin Y.<sup>8</sup>, Siddiqi T.<sup>9</sup>, Deol A.<sup>10</sup>, Reagan P.M.<sup>11</sup>, Farooq U.<sup>12</sup>, Bot A.<sup>13</sup>, Jiang Y.<sup>13</sup>, Rossi J.M.<sup>13</sup>, Xue A.<sup>13</sup>, Go W.Y.<sup>13</sup>, Neelapu Sattva S.<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Moffitt Cancer Center, Tampa, FL, USA, <sup>2</sup>Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA, <sup>3</sup>Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA, <sup>4</sup>Stanford University, Stanford, CA, USA, <sup>5</sup>University of Miami Health System, Sylvester Comprehensive Care Center, Miami, FL, USA, <sup>6</sup>Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA, <sup>7</sup>Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Nashville, TN, USA, <sup>8</sup>Mayo Clinic, Rochester, MN, USA, <sup>9</sup>City of Hope National Medical Center, Duarte, CA, USA, <sup>10</sup>Karmanos Cancer Center, Wayne State University, Detroit, MI, USA, <sup>11</sup>University of Rochester School of Medicine, Rochester, NY, USA, <sup>12</sup>University of Iowa, Iowa City, Iowa, USA, <sup>13</sup>Kite, a Gilead Company, Santa Monica, CA, USA, <sup>14</sup>The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

**Introducción:** Axi-cel, terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR T) anti-CD19, demostró un gran beneficio clínico y perfil de seguridad manejable en pacientes con linfoma B de células grandes refractario en el ZUMA-1 (Neelapu & Locke *et al. NEJM*. 2017). Estos resultados llevaron a su aprobación por la FDA en EE. UU. para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B de células grandes en recaída o refractario después de ≥ 2 líneas previas de tratamiento sistémico. A continuación, se analizan las respuestas a lo largo del tiempo en el estudio fase 2, ZUMA-1.

**Métodos:** Los pacientes con linfoma B de células grandes refractario recibieron 2 × 10<sup>6</sup> células CAR T/kg trasquimioterapia de acondicionamiento a bajas dosis (Neelapu & Locke *et al. NEJM*. 2017). Las tasas de mejor respuesta objetiva (BOR) fueron analizadas localmente por los investigadores y centralmente por un comité de revisión independiente (IRC; Cheson *et al. J Clin Oncol*. 2007); la concordancia se midió como el porcentaje de pacientes cuyo IRC coincidió con la evaluación local.

Tabla 1.

Corte de datos; mediana de seguimiento, meses N = 101	BOR, n (%)				Concordancia ORR, %
	Evaluación local		IRC		
	ORR	CR	ORR	CR	
Análisis primario; 8.7	83 (82)	55 (54)	72 (71)	52 (51)	77
Información de prescripción de axicabtageno ciloleucel en EE. UU.; 11.6	84 (83)	55 (54)	73 (72)	52 (51)	79
LTFU; 15.1	84 (83)	59 (58)	73 (72)	52 (51)	79

BOR, mejor respuesta objetiva; CR, respuesta completa; IRC, comité de revisión independiente; LTFU, seguimiento a largo plazo; ORR, tasa de respuesta objetiva.

**Resultados:** Al 11 de agosto de 2017, la mediana de seguimiento fue de 15.1 meses para los 101 pacientes tratados con axi-cel. Mientras la BOR de 82% en el análisis primario (mediana de seguimiento de 8.7 meses) por evaluación local se mantuvo consistente (83%) en el seguimiento a largo plazo (LTFU) (mediana de 15.1 meses), la tasa de respuesta completa (CR) aumentó de 54% a 58% (Tabla). De 34 pacientes con respuesta parcial (PR) al primer mes, 11 (32%) se convirtieron a CR antes del LTFU. Se observó una alta concordancia (de 77% a 79%) para la tasa

de respuestas objetivas (ORR [CR + PR]) entre la evaluación local y del IRC en todas las evaluaciones. El análisis de referencia de la supervivencia libre de progresión (PFS) según el estado de las respuestas (por evaluación local) reveló que la mayoría de los 60 pacientes con control de la enfermedad (enfermedad estable o mejor) a los 3 meses tuvieron un control de la enfermedad prolongado con una tasa de PFS de 73% a los 12 meses. De los 42 pacientes con CR y los 9 pacientes con PR a los 3 meses, las tasas de PFS a los 12 meses fueron de 79% y de 78%, respectivamente.

**Conclusiones:** El tratamiento con axi-cel induce altas tasas de respuesta en pacientes con linfoma B de células grandes refractario. Las tasas de CR aumentaron hasta el LTFU, sugiriendo que las respuestas se profundizaron en el tiempo y que los pacientes con PR pueden alcanzar una CR hasta un año después de la infusión. La ORR a los 3 meses puede ser pronóstico de unaPFS prolongada.

**Financiación:** Este estudio fue financiado por Kite, una compañía de Gilead.

**CO-136**

**RESULTADOS POR LOT PREVIAS EN EL ZUMA-1, ESTUDIO PIVOTAL FASE 1/2 DE AXICABTAGÉN CILOLEUCCEL (AXI-CEL) EN PACIENTES CON LINFOMA B DE CÉLULAS GRANDES REFRACTARIO**

Locke E.L.<sup>1</sup>, Ghobadi A.<sup>2</sup>, Lekakis L.J.<sup>3</sup>, Miklos D.B.<sup>4</sup>, Jacobson C.A.<sup>5</sup>, Jacobsen E.<sup>5</sup>, Braunschweig I.<sup>6</sup>, Oluwole O.O.<sup>7</sup>, Siddiqi T.<sup>8</sup>, Lin Y.<sup>9</sup>, Reagan P.M.<sup>10</sup>, Farooq U.<sup>11</sup>, Deol A.<sup>12</sup>, Bot A.<sup>13</sup>, Rossi J.M.<sup>13</sup>, Jiang Y.<sup>13</sup>, Xue A.<sup>13</sup>, Go W.Y.<sup>13</sup>, Neelapu S.S.<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Moffitt Cancer Center, Tampa, FL, USA, <sup>2</sup>Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA, <sup>3</sup>University of Miami Health System, Sylvester Comprehensive Care Center, Miami, FL, USA, <sup>4</sup>Stanford University, Stanford, CA, USA, <sup>5</sup>Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA, <sup>6</sup>Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA, <sup>7</sup>Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Nashville, TN, USA, <sup>8</sup>City of Hope National Medical Center, Duarte, CA, USA, <sup>9</sup>Mayo Clinic, Rochester, MN, USA, <sup>10</sup>University of Rochester School of Medicine, Rochester, NY, USA, <sup>11</sup>University of Iowa, Iowa City, IA, USA, <sup>12</sup>Karmanos Cancer Center, Wayne State University, Detroit, MI, USA, <sup>13</sup>Kite, a Gilead Company, Santa Monica, CA, USA, <sup>14</sup>The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

**Introducción:** En el ZUMA-1 (NCT02348216), axi-cel, una terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR T) anti-CD19, demostró un gran beneficio en pacientes con linfoma B de células grandes refractario con una tasa de respuestas objetivas (ORR) de 82% (respuesta completa [CR] de 58%; Neelapu & Locke *et al.* *N Engl J Med.* 2017) y una mediana de seguimiento de 15.4 meses. Estos resultados respaldaron la reciente aprobación de axi-cel por la FDA en EE. UU. para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B de células grandes en recaída o refractario después de ≥2 líneas previas de tratamiento sistémico. A continuación se evalúan los resultados de axi-cel por líneas de tratamiento (LoT) en los pacientes de las fases 1 y 2 del estudio ZUMA-1.

**Métodos:** Los pacientes con linfoma B de células grandes refractario se sometieron a leucaféresis y recibieron 2x10<sup>6</sup> células CAR T/kg después de una quimioterapia de acondicionamiento a bajas dosis (Neelapu & Locke *et al.* *N Engl J Med.* 2017). Los pacientes fueron evaluados por número de LoT previas: de 2 a 3 frente a ≥4. El trasplante autólogo de células madre (ASCT) se consideró una LoT previa.

**Resultados:** Al 11 de agosto de 2017, la mediana de seguimiento fue de 15.4 meses para los 108 pacientes tratados con axi-cel. Sesenta y dos (57%) pacientes tuvieron de 2 a 3 LoT previas y 43 (40%) tuvieron ≥4. Los pacientes con 2 a 3 y ≥4 LoT previas tuvieron medianas de edad de 60 y 55 años, el 65% y el 47% tuvo estado general 1 según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), el 18% y el 42% tuvo ASCT previo y el 76% y el 93% tuvo estadio III/IV de la enfermedad, respectivamente. La ORR fue de 94% y de 67% para los pacientes con 2 a 3 y ≥4 LoT previas, respectivamente, con tasas de CR de 65% y de 53%; el 44% y el 42% de los pacientes tuvieron respuestas en curso al cierre de datos (Tabla). La supervivencia global (OS) a 12 meses fue de 65% y 51% para los pacientes con 2 a 3 y ≥4 LoT previas, respectivamente. Se reportaron eventos adversos (EA) grado ≥3 relacionados con el tratamiento para casi todos los pacientes (100% y 93%) con 2 a 3 y ≥4 LoT, con tasas similares de síndrome de liberación de citoquinas grado ≥3 (11% y 12%) y eventos neurológicos (32% y 30%). Hubo 1 y 3 EA de grado 5 no relacionados con la progresión de la enfermedad en los grupos de 2 a 3 y ≥4 LoT, respectivamente.

**Tabla 1.**

Respuesta, % (intervalo de confianza [CI] del 95%)	LoT	
	2 a 3 (n = 62)	≥ 4 (n = 43)
ORR	94 (84 a 98)	67 (51 a 81)
Tasa de CR	65 (51 a 76)	53 (38 a 69)
Respuesta en curso	44 (31 a 57)	42 (27 a 58)
PFS a 6 meses*	49 (36 a 61)	51 (35 a 65)
OS a 12 meses*	65 (51 a 75)	51 (35 a 65)

\*Estimación de KM. CR, respuesta completa; KM, Kaplan-Meier; LoT, líneas de tratamiento; ORR, tasa de respuesta objetiva; OS, supervivencia global; PFS, supervivencia libre de progresión.

**Conclusiones:** Axi-cel demostró beneficio clínico a largo plazo para pacientes con linfoma B de células grandes refractario, independientemente de la cantidad de LoT previas.

**Financiación:** Este estudio fue financiado por Kite, una compañía de Gilead.

**CO-137**

**DESARROLLO PRECLÍNICO DE UN NUEVO TIPO DE CÉLULAS T CON RECEPTOR ANTIGÉNICO QUIMÉRICO ANTI-CD19 (CÉLULAS ARI-0001)**

Castella M.<sup>1</sup>, Ortiz-Maldonado V.<sup>1</sup>, Boronat A.<sup>2</sup>, Martín-Ibáñez R.<sup>3</sup>, Rodríguez V.<sup>4</sup>, Caballero-Baños M.<sup>2</sup>, Marzál B.<sup>2</sup>, Castaño J.<sup>5</sup>, Bueno C.<sup>5</sup>, Balagué O.<sup>6</sup>, Perpiña U.<sup>3</sup>, Rives S.<sup>7</sup>, Campo E., Menéndez P.<sup>6</sup>, Pérez-Galán P.<sup>5</sup>, Canals J.M.<sup>4</sup>, Urbano-Ispizua Á.<sup>3</sup>, Yagüe J.<sup>8</sup>, Juan M.<sup>2</sup>, Delgado J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínic, <sup>2</sup>Plataforma de Inmunología Clínica-Sant Joan de Déu, <sup>3</sup>Departamento de Ciencias Biomédicas, Universidad de Barcelona, <sup>4</sup>Departamento de Hemato-Oncología, IDIBAPS, <sup>5</sup>Josep Carreras Leukemia Research Institute, <sup>6</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, <sup>7</sup>Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, <sup>8</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínic

**Introducción:** Los linfocitos T con receptores antigénicos quiméricos anti-CD19 (células CART19) han mostrado resultados prometedores en el tratamiento de hemopatías malignas CD19+ recaídas/refractarias tales como leucemia linfoblástica aguda (LLA), linfoma no Hodgkin (LNH) o leucemia linfocítica crónica (LLC). Aquí presentamos el trabajo preclínico llevado a cabo para probar la eficacia y especificidad de nuestras propias células CART19 (llamadas ARI-0001). La células ARI-0001 se preparan a través de la transducción lentiviral de una secuencia que incluye un fragmento de cadena única de la región variable de un anti-CD19 propio (A3B1) más CD8, 4-1BB y CD3z como moléculas co-estimuladoras (A3B1:CD8:4-1BB:CD3z).

**Métodos:** Se realizaron ensayos de citotoxicidad *in vitro* usando células ARI-0001o linfocitos T no transducidas (UT) co-cultivándolas con las líneas celulares NALM6 (CD19+) y HL60 (CD19-) y con células primarias de LLA (CD19+) a diferentes ratios de efector:diana (E:T). La citotoxicidad se determinó mediante el número de células diana supervivientes, identificadas como 7-AAD negativas por citometría de flujo. Los sobrenadantes de los cocultivos se analizaron para determinar la producción de citocinas (IFNγ, TNFα e IL-10) mediante ELISA. La proliferación celular ARI-0001 en respuesta al antígeno CD19 se midió usando el ensayo CFSE. Los ensayos *in vivo* se realizaron usando ratones NSG de tres meses de edad, infundidos por vía intravenosa con células tumorales NALM6 (1x10<sup>6</sup> células/ratón) que expresaban proteína fluorescente verde (GFP) y luciferasa. Los ratones se asignaron aleatoriamente a ser infundidos con células ARI-0001 (10x10<sup>6</sup>/ratón), células UT (10x10<sup>6</sup> células/ratón) o vehículo. El crecimiento tumoral se evaluó semanalmente mediante imágenes de bioluminiscencia (detector Hamamatsu) después de la administración intravenosa de D-luciferina.

**Resultados:** Detectamos la expresión de la proteína quimérica en una proporción significativa de linfocitos T (20-56%). En los ensayos de citotoxicidad, las células NALM6 se eliminaron casi por completo después de 16 h de cocultivo con las células ARI-0001 (Figura 1A), incluso con relaciones E:T muy bajas (1:8). Se demostró una eficacia citotóxica similar contra células primarias de LLA. Por otra parte, la especificidad de las células ARI-0001 se demostró por su co-cultivo con HL60, donde la citotoxicidad era similar a los linfocitos UT (Figura 1B). Además, las células ARI-0001 producían un aumento significativo de IFNγ y TNFα en

comparación con los linfocitos UT. Finalmente, se observó progresión de la enfermedad después de 2 semanas de la infusión de NALM6 en el grupo que solo recibió vehículo (5/6) y en el que recibió linfocitos UT (4/4), mientras que no se detectó enfermedad en ninguno de los ratones del grupo ARI-0001 (0/6) (Figura 1C). Esta diferencia en progresión tumoral se tradujo en una mejoría de la supervivencia global de los ratones tratados con ARI-0001 comparados con el resto ( $P=0,0066$  y  $0,0012$ , respectivamente).

irradiada. Los T CD45RA- se obtuvieron mediante depleción con bolas magnéticas CD45RA y posterior cultivo. Las NKAE y T se transdujeron con un NKG2D CAR con dominios de señalización de 4-1BB y CD3z. La expansión de NKAE y la expresión de NKG2D-CAR se evaluaron mediante citometría de flujo en función del porcentaje de la población de céls NK y de la expresión de NKG2D. La citotoxicidad *in vitro* frente a MM se evaluó mediante ensayos de liberación de europio-TDA de 2-4 horas. Se evaluó la actividad sobre la cél tumoral clonogénica (CTC) mediante cultivos en metilcelulosa.

**Resultados:** Se estudió la actividad antitumoral de las céls NKAE ( $n=4$ ) y CD45RA- ( $n=3$ ) frente a céls de MM U-266. La actividad de las céls NKAE de pacientes con MM fue de  $86,6\% (\pm 13,9\%)$ , considerablemente superior a la de los linfocitos CD45RA- de donante sanos ( $28,2\% \pm 9,7\%$ ) y de los mismos pacientes ( $16,7\% \pm 13,6\%$ ). Éstos mostraron una capacidad antitumoral muy reducida, sobre todo aquellos procedentes de pacientes con MM. La transducción con el CAR NKG2D a una MOI de 5 mejoró la actividad de las céls NKAE autólogas en un  $10\%$  ( $96,4\% \pm 19\%$ ) consiguiendo una destrucción cuasi total de céls de MM, y la de los CD45RA- alogénicos en  $19\%$  ( $47,4\% \pm 12,6\%$ ). En el caso de los linfocitos T CD45RA- autólogos, la transducción con el CAR NKG2D mejoró mínimamente la actividad en un  $5,8\%$  ( $22,5\% \pm 10,6\%$ ). Adicionalmente, las céls NKAE-CAR poseen capacidad de destrucción de la CTC responsable de la progresión del MM. A una ratio 8:1 las céls NKAE-CAR fueron capaces de destruir un  $71,2\% \pm 2,5\%$  de las CTC, mientras que las NKAE llegaron a  $56,5\% \pm 2,6\%$  a ratio máxima 32:1. Estos resultados serán confirmados próximamente en un modelo *in vivo* de ratón. Finalmente, se evaluó la toxicidad de las céls NKAE-CAR sobre tejido sano como los progenitores hematopoyéticos  $CD34^+$  y colón, frente a los cuales se observó una actividad mínima ( $<10\%$ ).

**Conclusiones:** Las NKAE primarias de MM pueden ser modificadas para expresar un CAR NKG2D. Las NKAE-NKG2D-CAR han demostrado ser la estrategia más adecuada para la destrucción del MM *in vitro*, siendo muy superiores a los linfocitos-CAR. Nuestros datos muestran que los linfocitos T CD45RA- de pacientes no son eficaces frente a MM incluso una vez transducidos con nuestro CAR. Estos resultados sientan las bases para el desarrollo de la terapia con células NKAE-NKG2D-CAR.

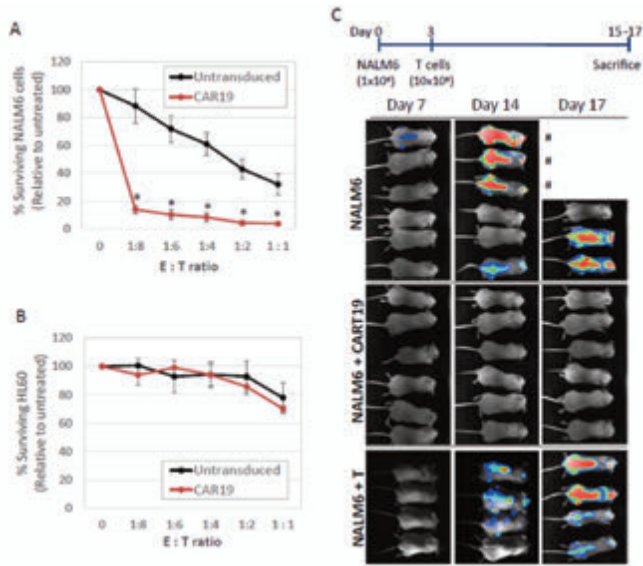


Figura 1.

**Conclusiones:** Las células ARI-0001 mostraron un efecto citotóxico y proliferativo robusto y específico *in vitro* contra células CD19+ que se asociaba a la producción de citocinas proinflamatorias. Las células ARI-0001 también lograron eliminar células leucémicas CD19+ y lograron prolongar la supervivencia en modelos xenógrafos de ratón. Los resultados de estos estudios facilitaron la aprobación por parte de la AEMPS del PEI y el ensayo clínico CART19-BE-01 actualmente en marcha.

**CO-138**

**LAS CÉLULAS NK-NKG2D-CAR SON EFICACES FRENTE A MIELOMA MÚLTIPLE**

Leivas A.<sup>1</sup>, Valeri A.<sup>1</sup>, Rio P.<sup>2</sup>, Fernández L., García-Ortiz A.<sup>1</sup>, Pérez-Martínez A.<sup>3</sup>, Lee D.<sup>4</sup>, Powell Jr. D.J.<sup>5</sup>, Martínez-López J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Hospital Universitario 12 de Octubre / Unidad de investigación clínica de tumores hematológicos H12-CNIO Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid, España, <sup>2</sup>Terapias innovadoras en el sistema hematopoyético, departamento de investigación básica, Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas, CIEMAT, Madrid, España, <sup>3</sup>Servicio de pediatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España, <sup>4</sup>The Research Institute At Nationwide Children'S Hospital, Columbus, OH, EE.UU, <sup>5</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, EE.UU

**Introducción:** La inmunoterapia representa una nuevo arsenal en la lucha contra el mieloma múltiple (MM) y las células (céls) NK tienen un papel importante como control natural de las céls tumorales. Por ello, nuestro grupo llevó a cabo un ensayo clínico fase I con céls NK activadas y expandidas autólogas (NKAE) junto con fármacos anti-mieloma (NCT02481934). A pesar de los buenos resultados clínicos, se necesitan mejores respuestas. Los receptores quiméricos antigénicos (CAR) están emergiendo como una alternativa de tratamiento. Los estudios de CAR se han centrado en su expresión en céls T. Sin embargo, las céls CAR-NK podrían tener una toxicidad menor y proporcionar un método para redirigir estas céls específicamente para atacar el cáncer refractario. El objetivo de este trabajo fue combinar la activación de céls NK con la expresión de un CAR NKG2D en céls NK primarias de pacientes con MM.

**Métodos:** Las céls NKAE se generaron por cocultivo de céls mononucleares de sangre periférica con la línea celular CSTX002 previamente



## Eritropatología

### CO-139

#### MEJORÍA DE LA FUNCIÓN COGNITIVA EN LA ANEMIA FERROPÉNICA COMO RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HIERRO ORAL

Fernández Jiménez M.C.<sup>1</sup>, Remacha A.F.<sup>2</sup>, Moreno G.<sup>3</sup>, Blanco Rojo R.<sup>4</sup>, Wright I.<sup>4</sup>, Murga M.J.<sup>1</sup>, Shih P.C.<sup>5</sup>, Vaquero M.P.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario de Toledo, <sup>2</sup>Hospital de Sant Pau de Barcelona, <sup>3</sup>Hospital Ramón y Cajal de Madrid, <sup>4</sup>IMDEA Alimentación, Madrid, <sup>5</sup>Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de Madrid, <sup>6</sup>Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición, CSIC, Madrid

**Introducción:** El déficit de hierro es la carencia nutricional más prevalente. La anemia es su consecuencia más fácilmente detectable, pero su deficiencia además afecta a diferentes sistemas metabólicos y da lugar a síntomas no hematológicos, generalmente peor estudiados. Distintas investigaciones han demostrado alteraciones en la función cognitiva, pero la mayoría de ellas se han realizado en niños.

**Objetivos:** Valorar el efecto del tratamiento con hierro sobre la función cognitiva en mujeres en edad reproductiva con anemia ferropénica

**Métodos:** Se analizaron las características clínicas y la respuesta al Fe oral en 35 mujeres jóvenes (18-40 años) con anemia ferropénica, no fumadoras y sin patología asociada. Se definió respuesta completa (RC) cuando la Hb fue >120 g/l y la ferritina sérica (Ft) >15 microg/l y respuesta incompleta (RP) cuando la Hb aumentó más de 20 g/l o la Hb >120 g/l pero la Ft era <15 microg/l. El tratamiento administrado fue sulfato ferroso 80 mg o el doble en el caso de pacientes con Hb <100 g/l. Se pautó durante 8 semanas, y a las que no hicieron respuesta completa se les dio 8 semanas más con una nueva evaluación (16 semanas). En el estudio se incluyeron dos tareas cognitivas: La versión verbal de la tarea de flancos, que valora la capacidad de atención y la habilidad para suprimir la respuesta a estímulos irrelevantes; y el test 2-back (del n-back) que evalúa la memoria de trabajo. Ambas se realizaron mediante programas computarizados. Se tuvieron en cuenta variables confundidoras: nivel de estudios, profesión y manejo del ordenador. Los resultados basales se compararon (ANOVA) con los obtenidos a las 8s y a las 16s teniendo en cuenta el tipo de respuesta. Después se relacionaron con los parámetros analíticos y clínicos en cada uno de esos momentos (Regresión multivariante). Los cálculos se realizaron usando el paquete estadístico SPSS.

Tabla 1. Diferencias en los test cognitivos antes y después del tratamiento y correlaciones con variables clínicas y analíticas.

Test	Variables	Diferencia Inicia/final	Correlaciones al Inicio*	Correlaciones con diferencias entre final-inicio*
Flancos Ensayos congruentes	Acertar	ns	PTH r=0,568 p=0,006	
	Errores	ns		
	Latencia de respuesta/acertar	p=0,004		
Flancos Ensayos incongruentes	Acertar	ns	PTH, piernas inquietas r=0,62 p<0,001	
	Errores	ns		
	Latencia de respuesta/acertar	p=0,014		
2-back	Acertar	p=0,029	Sideremia r=0,409 p=0,047	Nº absoluto reticulocitos r=0,497, p=0,0036
	Errores de omisión	p=0,005	Sideremia, IMC r=0,565 p=0,006	Ferritina r=0,499 p=0,007
	Errores de comisión	ns		
	Latencia de respuesta	p=0,008	Pica r=0,48 p=0,006	

\*Análisis multivariante.

PTH: parathormona; IMC: índice de masa corporal; ns: no significativo.

**Resultados:** 24 de las 35 pacientes alcanzaron RC (16 a las 8 semanas y 8 a las 16s), 10 RP y una no respondió. En la tabla 1 se muestran las diferencias y las correlaciones significativas de los test cognitivos y otros parámetros. Se encontraron correlaciones con síntomas ligados al sistema nervioso como la pica y las piernas inquietas. Asimismo, se observó una mayor eficacia en el desempeño en los test cognitivos después

del tratamiento. Es decir, entre los resultados basales y a las 8 y 16 semanas, pero no entre las 8 y las 16 semanas. Esta diferencia se observó sobre todo en el tiempo de respuesta (latencia).

**Conclusiones:** Estos datos apoyan que la función cognitiva en mujeres jóvenes es sensible al déficit de hierro y que puede mejorar con el tratamiento; y se añaden a la creciente información de las consecuencias deletéreas del déficit de hierro sobre la función cognitiva de las mujeres en edad reproductiva, uno de los colectivos con más prevalencia de ferropenia, subrayando la importancia de su detección y tratamiento.

Financiación: Trabajo financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación, proyecto AGL2009-11437.

### CO-140

#### PARÁMETROS DE ADAMTS13 Y CAUSAS DE MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA EN PACIENTES CON TPH

Trelles Martínez R.O.<sup>1</sup>, González Salinas A.M.<sup>1</sup>, Ibarra Morales M.M.<sup>1</sup>, Martínez Nieto J.<sup>1</sup>, García Roa M.<sup>1</sup>, Bobes Fernandez A.M.<sup>1</sup>, Lopez García A.<sup>1</sup>, Daorta Melisa A.<sup>1</sup>, Moreno Paredes N.<sup>1</sup>, Menendez Cuevas M.<sup>1</sup>, Alfayate Lobo A.<sup>1</sup>, Cubillas García de la Torre D.<sup>1</sup>, Velasco Cueto P.A.<sup>1</sup>, Vicente Ayuso C.<sup>1</sup>, Roperio Gradilla P.<sup>1</sup>, Gonzalez Fernandez F.A.<sup>2</sup>, Martinez Martinez R.B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico San Carlos, <sup>2</sup>Hospital Clínico San Carlos

**Introducción:** La Microangiopatía Trombótica (MAT) es una complicación relativamente común del TPH, a menudo infradiagnosticada. A continuación mostramos las características relacionadas con ADAMTS13 y las posibles causas de MAT durante el TPH (MAT-TPH), en aquellos casos remitidos a nuestro centro para evaluar la actividad de ADAMTS13 (aADT13) en 2012-2017.

**Métodos:** Casi el 60% de los centros hospitalarios nacionales remiten sus muestras para el estudio de aADT13 (normal 40-124%) ante la sospecha de MAT (996 pacientes). La búsqueda de inhibidores y/o autoanticuerpos IgG contra ADAMTS13 (iADT13) se realiza cuando aADT13 <40%. Los datos al debut (plaquetas, hemoglobina, creatinina, esquistocitos, condiciones clínicas, etc.) se registraron para un análisis posterior. La secuenciación por NGS de ADAMTS13 (1 caso) y de los genes reguladores de la vía alternativa del complemento (2 casos) se realizaron previa solicitud.



Figura 1. Evolución del porcentaje de pacientes con MAT-TPH.

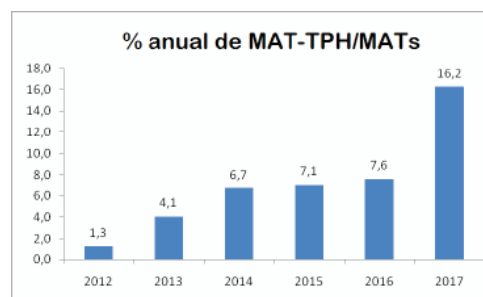


Figura 2.

**Resultados:** 89 de las 996 sospechas de MAT fueron MAT-TPH (9,1%). El porcentaje de MAT-TPH aumentó progresivamente cada año, del 1,3% del total de MATs en 2012 al 16,2% en 2017 (Fig.1 y 2). Solo 2 casos con MAT-TPH mostraron una reducción drástica en la aADT13 (<10%), característico de la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), siendo el mecanismo responsable diferente entre los 2 casos (Tabla 1). En 20

pacientes se encontró una reducción leve de aADT13 (10-40%), todos ellos sin iADT13. El resto (67) mostraron niveles normales de actividad. No existieron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros hematológicos/bioquímicos entre los grupos con reducción leve y actividad normal. No se encontraron mutaciones patológicas en los reguladores del complemento en los 2 pacientes estudiados (NGS). Ambos fueron portadores de haplotipos de riesgo (H3 y CD46GGAAC) para el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). Muchos casos de MAT fueron causados por toxicidad farmacológica asociada a Ciclosporina A, Tacrolimus o Sirolimus (resolviéndose tras su retirada). Distintas infecciones fueron responsables de algunas MAT-TPH al producirse coagulación intravascular diseminada (CID). Finalmente, el EICH agudo severo fue un hallazgo común entre los pacientes remitidos.

**Tabla1. Pacientes con actividad de Adamts13 (<10%).**

Paciente	ADAMTS13				Comentario	Posible mecanismo para explicar la deficiencia de actividad de ADAMTS13
	Actividad ADAMTS13	Inhibidor ADAMTS13	antiADAMTS13 IgG	Mutaciones ADAMTS13		
#1	0%	Negativo	Positivo	--	Epidemia severa de MAT tras el TPH agudo. Remite completa con actividad normal de ADAMTS13.	Producción de Ac IgG Anti-ADAMTS13 por el sujeto.
#2	7%	Negativo	Negativo	Negativo	Defeño hepático severo. Afectación multiorgánica. Fallecimiento.	Deficiencia de ADAMTS13 por afectación severa de la producción del mismo en las células endoteliales del tejido hepático.

**Conclusiones:** El crecimiento progresivo de MAT-TPH sobre el total de MAT sugiere una mayor concienciación de la MAT como complicación del TPH. Existen diferentes posibles causas de MAT-TPH (toxicidad endotelial, farmacológica, CID, PTT y posiblemente otros). No está claro si el EICH agudo grave puede actuar como causa o, alternativamente, como desencadenante del proceso en pacientes predispuestos. La presencia de haplotipos de riesgo para SHUa en los pacientes analizados sugiere al TPH como desencadenante de SHUa. La PTT es extremadamente rara durante el TPH, siendo la terapia plasmática controvertida como tratamiento de primera línea. Desconocemos la frecuencia del resto de posibles causas de MAT-TPH dada la baja disponibilidad de datos clínicos en nuestra cohorte. Es necesario un esfuerzo futuro para identificar cuáles de las causas están generando la MAT-TPH en cada paciente, ya que de ello depende su tratamiento.

**CO-141**

**ERITROCITOSIS IDIOPÁTICA, ¿UNA SITUACIÓN BENIGNA?**

Arzuaga Méndez J.<sup>1</sup>, Robado Juez N.<sup>2</sup>, Leal Martínez I.<sup>3</sup>, Insunza Oleaga L.<sup>1</sup>, Moreno Gamiz M.<sup>1</sup>, Del Orbe Barreto R.<sup>1</sup>, García Ruiz J.C.<sup>1</sup>, Arrizabalaga Amuchastegi B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de hematología, Hospital Universitario Cruces; <sup>2</sup>Servicio de hematología, Hospital Universitario Donostia; <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital universitario de Basurto

**Introducción:** La Eritrocitosis Idiopática o no filiada (EI) es un tipo de eritrocitosis en la que se descarta una Policitemia Vera (PV), no subyacen posibles causas conocidas de Eritrocitosis secundaria y no existen antecedentes para sospechar una Eritrocitosis congénita. Se estima una prevalencia de EI de 1.1 por 1000 pacientes, y no existen datos validados sobre la necesidad de tratamiento (flebotomías o antiagregación) para prevenir el posible riesgo trombótico en relación a hiperviscosidad. En la serie publicada (1) de más amplio seguimiento no se observó incremento de trombosis y los pacientes presentaban un claro mejor pronóstico que en PV. El objetivo de este trabajo es comparar las características de nuestros pacientes con EI respecto a la PV.

**Métodos:** Se han recogido de forma retrospectiva datos de pacientes controlados por EI en los Sº de Hematología del H. U. Cruces, H. U. Basurto y H. U. Donostia desde el año 2000. Se han considerado niveles Hb >17.5 /16.5 (H/M) gr/dl. Los pacientes no cumplían criterios de PV en el momento del diagnóstico, se excluyeron causas respiratorias, renales, tabaco, neoplásicas y fármacos, y se descartó posible origen congénito, por aparición en la edad adulta, historia familiar negativa o estudio genético negativo (R-Epo y VHL). Se han recogido también datos de pacientes con PV atendidos en el Sº de Hematología del H. U. Cruces como control. Las variables continuas se han analizado mediante la prueba t de Student y las variables categóricas mediante la prueba chi-cuadrado.

**Resultados:** Se han recogido datos de 39 pacientes con EI y 42 con PV. El tiempo medio de seguimiento ha sido de 6,5 años para la EI y 10.2 para la PV. Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1. Todos los pacientes con EI estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento ninguno desarrolló clínica sugestiva de PV (eritromelalgia, prurito) ni tampoco ninguno adquirió criterios diagnósticos de PV. Todos los pacientes con PV se trataron con agentes citorreductores y sangrías para mantener un hematocrito menor 45%, y recibieron antiagregación. El 60% de los pacientes con EI fue tratado con flebotomías a partir de Hctm muy variables (48-55%, mediana 53%) y el 21% recibía antiagregación (el 88% por causas diferentes a su EI). De los pacientes con EI, 5 (13%) presentaron eventos trombóticos (dos ACV, un IAM y dos TEP) en comparación con 15 (35%) de los pacientes de PV (P=0.03). La incidencia de trombosis en nuestra serie de EI es similar a la reportada en la literatura (1). Los pacientes con policitemia vera presentaron también cifras de leucocitos y plaquetas superiores a los de la EI, lo que pone de manifiesto el carácter mieloproliferativo de la PV.

**Tabla 1. Comparación de las características de los pacientes con EI y PV.**

	PV	EI	
N	42	39	
Sexo (hombres/mujeres) %	41%/59%	78%/22%	
Hemoglobina (g/dL) Hombres/Mujeres	18.3/17.4	17.7/17.5	NS
Leucocitos (U/mcl)	11.195	7.100	(p < 0.001)
Plaquetas (U/mcl)	561.000	195.000	(p < 0.001)
Eritropoyetina (U/L)	2.3	12.21	(p < 0.001)
Eventos trombóticos: n (%)	15 (35%)	5 (13%)	(p = 0.02)
- Previos o al diagnóstico	9 (21%)	1 (3%)	
- Durante el seguimiento	6 (14%)	4 (10%)	
Síntomas (Prurito o eritromelalgia) %	26%	0%	(p < 0.001)

EI, eritrocitosis idiopática. PV, policitemia vera. NS, no significativo.

**Conclusiones:** Nuestro registro confirma que en EI la tasa de trombosis es menor que en PV, a pesar de ello, los pacientes con EI presentan incidencia de trombosis algo superior a la población general. Actualmente no existen estudios que determinen el tratamiento óptimo de estos pacientes y la necesidad de flebotomías.

**Referencias**

1. Randi ML, Bertozzi I, Cosi E, Santarossa C, Peroni E, Fabris F. Idiopathic erythrocytosis: a study of a large cohort with a long follow-up. Ann Hematol. 2016 Jan;95(2):233-7.

**CO-142**

**HEMOGLOBINOPATIAS CON ALTA AFINIDAD POR EL OXÍGENO. SERIE DE CASOS**

Moreno Paredes N.<sup>1</sup>, Gonzalez Salinas A.<sup>1</sup>, Torres Jimenez W.<sup>2</sup>, Daorta M.<sup>1</sup>, Gonzalez Fernandez F.A.<sup>1</sup>, Ropero Gradilla P.<sup>1</sup>, Martinez Nieto J.<sup>1</sup>, Trelles Martinez R.<sup>1</sup>, Bobes Fernandez A.<sup>1</sup>, Lopez Garcia A.<sup>1</sup>, Ibarra Morales M.M.<sup>1</sup>, Garcia Roa M.<sup>3</sup>, Iñigo Rodríguez B.<sup>1</sup>, Medina Salazar S.<sup>1</sup>, Bolaños Calderon E.<sup>1</sup>, Benavente Cuesta C.<sup>1</sup>, Peña Cortijo A.<sup>1</sup>, Perez Lopez C.<sup>1</sup>, Martinez Martinez R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico San Carlos, <sup>2</sup>Laboratorio Central BR Salud, <sup>3</sup>Hospital Fundación Alcorcón

**Introducción:** Las hemoglobinopatías son los trastornos monogénicos más frecuentes en el mundo. Dependiendo de la naturaleza del aminoácido reemplazado y su localización en la cadena de globina se observaran cambios en su estabilidad, solubilidad y función. En el caso de las hemoglobinopatías con alta afinidad por el oxígeno, la disminución en la liberación del oxígeno producirá una eritrocitosis secundaria.

**Objetivos:** Describir las hemoglobinopatías con alta afinidad por el oxígeno, diagnosticadas en nuestro centro entre Enero 1996- Enero 2018.

**Métodos:** Presentamos 51 casos, entre 33 familias no relacionadas, de origen español, con 15 variantes de hemoglobinopatías con alta afinidad por el oxígeno. Las hemoglobinopatías fueron caracterizadas mediante técnicas electroforéticas y cromatográficas. El análisis molecular se completó mediante la secuenciación automática de los genes  $\alpha$  y/o  $\beta$  por amplificación de PCR utilizando el kit de reactivos ABI Prism TM dRhodamine Terminator Cycle Sequencing Ready (PE Applied Biosystems, Foster City, AC) y la secuencia fue estudiada en un ABI Prism 310 Genetic Analyzer (PE Applied Biosystems).

Resultados: Todos los datos demográficos, resultados hematimétricos y cromatografía están resumidos en la tabla 1.

**Tabla 1. Registro de pacientes con hemoglobinopatías con alta afinidad por el oxígeno.**

Familia	No Pacientes (Padre/Madre)	Hb (g/dl)	HbA1c (%)	HPLC Hb	HPLC Cadenas	Mutación molecular
1*	1 (20M)	20	38	N	F: F: F: A	Hb Bethesda [GAGAGC] Tyr→His;TAT→CAT
2*	1 (20M)	21,3	43,7	HbA1bA	F: F: F: A	Hb Syracuse [GAGAGC] Val→Pro;CAC→CCC
3**	3 (24M; 20F; 12M)	19-17	44-52	N	F: F: F: A	Hb San Diego [GAGAGC] Val→His;GTC→ATC
4*	1 (20F)	16,8	40,2	N	F: F: F: A	Hb San Diego [GAGAGC] Val→His;GTC→ATC
5*	1 (20F)	16,7	48,2	N	F: F: F: A	Hb San Diego [GAGAGC] Val→His;GTC→ATC
6*	1 (20M)	16,8	35	N	F: F: F: A	Hb San Diego [GAGAGC] Val→His;GTC→ATC
7**	2 (24M; 47F)	17-19	33-41	N	F: F: F: A	Hb San Diego [GAGAGC] Val→His;GTC→ATC
8*	2 (20M; 27F)	16-19	40	N	F: F: F: A	Hb Johnstown + SPTA1 [GAGAGC] Val→His;GTC→ATC
9*	1 (20F)	15,3	45,8	N	F: F: F: A	Hb Johnstown [GAGAGC] Val→His;GTC→ATC
10**	4 (10F; 11F; 6F; 6M)	14,2-13	46,6-50,2	N	F: F: F: A	Hb Johnstown [GAGAGC] Val→His;GTC→ATC
11**	4 (14M; 20F; 23M; 21M)	17,5-19,6	33-37,3	N	F: F: F: A	Hb Johnstown [GAGAGC] Val→His;GTC→ATC
12*	1 (20M)	20	38	N	F: F: F: A	Hb Olympia [GAGAGC] Val→His;GTC→ATC
13*	1 (20M)	13,3	13,9	HbA1bA	F: F: F: A	Hb Andrew [GAGAGC] Val→His;GTC→ATC
14***	3 (17F; 25F; 26F)	17	46-49	HbA1bA	F: F: F: A	Hb Bethesda [GAGAGC] Tyr→His;TAT→CAT
15*	1 (20M)	15,9	49,5	N	F: F: F: A	Hb Strasbourg [GAGAGC] Val→Asp;GTT→GAT
16*	1 (20M)	16,4	35	HbA1bA	F: F: F: A	Hb Rainier [GAGAGC] Val→His;CAC→CAA
17**	4 (20F; 20M; 20F; 20M)	16-18	30-35	N	F: F: F: A	Hb Columbia-Missouri [GAGAGC] Val→His;GTC→ATC
18**	2 (20M; 20F)	17-20	30-40	N	F: F: F: A	Hb La Coruña [GAGAGC] Val→His;GTC→ATC
19*	1 (20F)	15,8	49,8	HbA1bA/M	F: F: F: A	Hb Syracuse [GAGAGC] Val→His;GTC→ATC
20*	1 (20M)	17,5	35,9	HbA1bA/M	F: F: F: A	Hb Bethesda [GAGAGC] Tyr→His;TAT→CAT
21*	5 (17F; 10M; 14M; 13M; 20F)	15-19,4	30-45	HbA1bA/M	F: F: F: A	Hb Malmö [GAGAGC] Val→His;GTC→ATC
22*	1 (20M)	19,4	39,0	HbA1bA/M	F: F: F: A	Hb San Diego [GAGAGC] Val→His;GTC→ATC
23*	1 (17F)	16,8	45,0	HbA1bA/M	N/A	Hb Saratoga Springs [GAGAGC] Val→His;GTC→ATC
24*	1 (17F)	16,9	46,8	HbA1bA/M	F: F: F: A	Hb Rainier [GAGAGC] Val→His;CAC→CAA
25*	1 (17M)	16,8	34,5	HbA1bA/M	N/A	Hb Kawachi [GAGAGC] Pro→Arg;CCG→CCG
26*	1 (20F)	14,5	41,1	HbA1bA/M	N/A	Hb Kawachi [GAGAGC] Pro→Arg;CCG→CCG
27*	1 (20F)	17,2	36,2	HbA1bA/M	F: F: F: A	Hb Bethesda [GAGAGC] Tyr→His;TAT→CAT
28*	1 (17F)	14,0	31,0	HbA1bA/M	N/A	Hb Kawachi [GAGAGC] Pro→Arg;CCG→CCG
29*	1 (17F)	16,8	40,0	HbA1bA/M	F: F: F: A	Hb Bethesda [GAGAGC] Tyr→His;TAT→CAT
30*	1 (24M)	12,7	49,4	HbA1bA/M	N/A	Hb Saratoga Springs [GAGAGC] Val→His;GTC→ATC
31*	1 (20M)	19	38,9	HbA1bA/M	F: F: F: A	Hb Johnstown [GAGAGC] Val→His;GTC→ATC
32*	1 (17F)	14,0	44,0	HbA1bA/M	N/A	Hb Kawachi [GAGAGC] Pro→Arg;CCG→CCG
33*	1 (20M)	16,2	46,6	HbA1bA/M	N/A	Hb Kerner [GAGAGC] Tyr→His;TAT→CAT

(Ene 1996-Ene 2018)

\*Una generación \*\*Dos generaciones \*\*\*Tres generaciones (-): Dato no encontrado N/R: No realizado N: Normal F: Femenino M: Masculino

Conclusiones: De las 15 hemoglobinopatías, en 6 (Hb San Diego, Hb Johnstown, Hb Malmö, Hb Columbia-Missouri, Hb Saratoga Springs y Hb Rainier), el cambio de aminoácidos afecta a las zonas del contacto α1b2; en 3 variantes (Hb Syracuse, Hb Strasbourg y Hb Puttelange) afecta a la unión con el 2,3-DPG en la zona central; en dos (Hb Badalona y Hb La Coruña) afecta a la zona de contacto con el grupo hemo; en dos (Hb Bethesda y Hb Kawachi) afecta a la zona de contacto α1b1; en la Hb Andrew-Minneapolis afecta al extremo C-terminal de la cadena β; y en la Hb Olympia se afecta la posición 20 de la cadena en el helix b en la superficie de la proteína. En todos los casos, el cambio de aminoácidos, mediante diferentes formas, facilita que la estructura cuaternaria de la hemoglobina se vuelva estable en su configuración relajada por lo que la transferencia de oxígeno estará disminuida. Todos los casos fueron enviados a nuestro laboratorio por presentar eritrocitosis, en la mayoría de ellos el diagnóstico fue hecho durante un análisis de rutina o por ser familiares de los primeros. Aunque este diagnóstico es poco frecuente, las 33 familias reportadas con 15 variantes nos hace pensar que el porcentaje de eritrocitosis secundaria en hemoglobinopatías de este tipo puede ser aún mayor y por lo tanto, se debe enfatizar su detección sistemática en eritrocitosis de origen desconocido y, más aún, cuando hay antecedentes familiares disponibles.

**CO-143**

**UNA NUEVA MUTACIÓN INTRONICA CAUSA UN SPLICING ABERRANTE EN EL GEN ANK1**

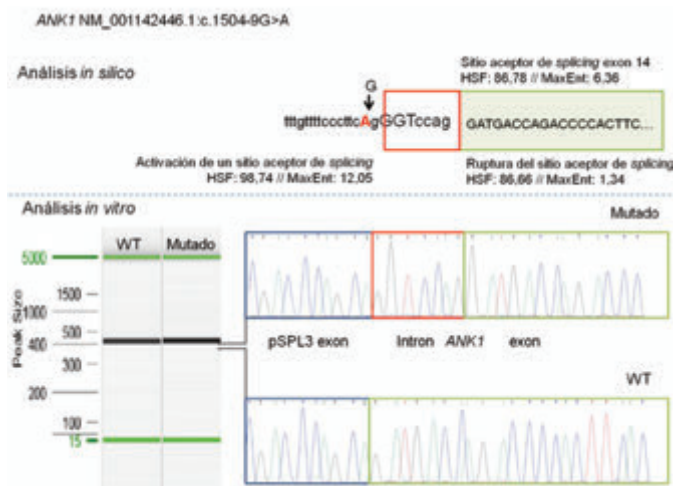
Liquori A.<sup>1</sup>, Moret A.<sup>2</sup>, Ibañez M.<sup>3</sup>, Such E.<sup>3</sup>, Boluda-Navarro M., González-Romero E., Morote-Faubel M., Martínez-Valiente C., Pedrola L.<sup>4</sup>, Sanjuan-Pla A., Sanz G.<sup>3</sup>, Zuniga Á.<sup>2</sup>, Cervera J.V.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC), <sup>2</sup>Unidad de Genética. HUyP La Fe, Valencia, <sup>3</sup>Servicio

de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC), <sup>4</sup>Unidad de Genómica. IIS La Fe, Valencia., <sup>5</sup>Unidad de Genética. HUyP La Fe, Valencia. Unidad de Genómica. IIS La Fe, Valencia. Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC)

Introducción: La esferocitosis hereditaria (HS, OMIM #182900) es la forma más común de anemia hemolítica congénita. Se caracteriza por una heterogeneidad tanto clínica como genética. Generalmente se transmite de forma autosómica dominante (75%) y el gen ANK1 es el mutado con más frecuencia. Para llevar a cabo el diagnóstico molecular de una paciente, en este estudio se realizó un análisis funcional *in vitro* de tipo *minigene* para caracterizar una variante genética identificada mediante secuenciación masiva (NGS).

Métodos: Una paciente de 10 meses de edad fue remitida al Hospital La Fe para realizar un estudio genético tras ser diagnosticada clínicamente de HS. En el estudio del árbol familiar se observó que tenía un hermano (5 años) afecto aunque con una clínica más grave y necesidad de transfusiones ocasionales. Para el estudio genético se implementó un panel de genes dirigido realizado con la herramienta SureDesign (Agilent). Las librerías de ADN se prepararon siguiendo el protocolo "Sure-Select<sup>DX</sup>" y se secuenciaron con la plataforma NextSeq 500 (Illumina®). Se analizaron las variantes detectadas en las regiones codificantes e intrónicas flanqueantes de los siguientes genes: EPB42, ANK1, SPTB, SPTA1, SLC4A1, GYPC y EPB41. El posible efecto de las variantes en el *splicing* se estudió *in silico* mediante varias herramientas bioinformáticas (Human Splicing Finder, SPANR y SpliceView). Posteriormente, la variantes clasificadas como potencialmente patogénicas por los predictores se seleccionaron para una validación *in vitro* mediante ensayos *minigene*. La región genómica de interés se clonó en el vector pSPL3 y las construcciones se transfectaron en células HEK293. El efecto en el *splicing* se evaluó mediante RT-PCR y secuenciación Sanger.



**Figura 1. Caracterización molecular de la variante c.1504-9G>A en el gen ANK1.**

Resultados: El análisis NGS permitió identificar la variante c.1504-9G>A (NM\_001142446.1) en heterocigosis en el gen ANK1. Dicha variante no estaba descrita en la literatura ni en las bases de datos consultadas. Además, los predictores *in silico* de alteración de sitios de *splicing* indicaban una posible alteración de este proceso (figura 1). El ensayo de *minigene* que se utilizó para validar el efecto permitió comprobar que la variante es responsable de la ruptura del sitio aceptor de *splicing* del exon 14 y de la creación de un nuevo sitio 7 nucleótidos antes (figura 1). Esto determinaría la creación de un codón de parada prematuro y la consecuente degradación del transcrito mediante NMD.

Conclusiones: Este estudio demuestra que mutaciones en regiones intrónicas no codificantes pueden afectar el *splicing* del gen ANK1. Además, demuestra la utilidad de integrar los estudios funcionales para lograr el diagnóstico molecular de HS.

Financiación: Estudio financiado por las ayudas FEDER (CIBERONC (CB16/12/00284)), Instituto de Salud Carlos III: PI16/00665, PI16/011113, PT17/0015/0043; la Consellería de Educación, Cultura y Deporte: PROMETEOII/2015/008, AECC: Becas predoctorales en Oncología.

CO-144

**NUEVA MUTACIÓN HETEROCIÓGICA EN EL GEN SH2B3 (LNK) EN UN CASO DE ERITROCITOSIS CONGÉNITA**

Oliveira A., Bento C., Relvas L., Pereira J., Cunha E., Gomes J., Magalhães Maia T., Ribeiro L.

*Serviço de Hematologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra*

**Introducción:** La eritrocitosis corresponde a un aumento del recuento de glóbulos rojos, concentración de hemoglobina (Hb) y hematocrito por encima del rango de referencia (ajustado a edad, sexo y altitud), debido a la expansión del compartimento de eritrocitos en la sangre periférica. La eritrocitosis puede ser adquirida o congénita; los casos hereditarios son debidos sobre todo a herencia de alteraciones en las proteínas implicadas en el transporte de oxígeno, en la regulación del receptor de eritropoyetina (Epo) o en la vía de detección de hipoxia. La eritrocitosis congénita (EC) es una enfermedad rara. Aunque están descritos desde algunos años 8 genes que causan EC: *EPOR*, *EGLN1*, *EPAS1*, *VHL*, *HBB*, *HBA1*, *HBA2* y *BPGM*, para el 70% de los pacientes sospechosos de EC las causas de la enfermedad son desconocidas. Recientemente variantes genéticas del gen *SH2B3* fueron descritas en casos de EC. **Caso clínico:** Mujer, 67 años, con eritrocitosis desde hace varios años. Sin historia de enfermedades cardíacas, renales o respiratorias. Padres non consanguíneos y sin historia familiar de eritrocitosis. Sin clínica de hiperviscosidad y sin historia trombótica previa.

**Métodos:** Se realizó extracción de DNA de sangre periférica y de raíz de cabello. PCR y secuenciación de los genes descritos como asociados con EC: *VHL*, *EPOR*, *EPAS1*(*HIF2A*), *EGLN1*(*PHD2*) y *SH2B3*(*LNK*). *In silico* análisis ha sido hecha con los programas informáticos Polyphen-2, SIFT, PROVEAN, Mutation Assessor, Mutation Taster (Tabla 1).

**Resultados:** Se han eliminado las causas frecuentes de eritrocitosis secundaria adquirida con ecocardiograma, ecografía abdominal y renal bien como pruebas respiratorias. En hemograma, leucocitos y plaquetas normales, Hb 172 g/L; EPO 3.3 mU/mL; HPLC normal; *JAK2* V617F y mutaciones exón 12 negativo. Secuenciación de los genes *VHL*, *EPOR*, *EPAS1* y *EGLN1* con resultando negativo, detectándose una mutación en el gen *SH2B3*: c.238C>T; p.Arg80Cys, en estado heterocigoto. Dicha mutación estaba presente en el DNA de sangre periférica y de raíz de cabello. *In silico* análisis clasifica esta mutación como "Damaging" (score 4/5).

**Tabla 1. In silico análisis SH2B3: c.238C>T.**

In silico	Predicción
Mutation Taster	Disease Causing
PROVEAN	Deleterious
SIFT	Damaging
Mutation Assessor	Low Impact
PolyPhen-2	Probably Damaging

**Conclusiones:** El aporte de la biología molecular al diagnóstico de las eritrocitosis congénitas ha sido relevante en los últimos años. Presentamos el caso de una EC, considerada en un principio como idiopática y que años más tarde mediante estudio de biología molecular se detecta una mutación en el gen de la *SH2B3* hasta ahora no reportada en la literatura. La mutación *SH2B3*: c.238C>T; p.Arg80Cys está presente en DNA de sangre periférico y de cabello que deberá tener un origen germinativo. Aunque el estudio *in silico* indique que la mutación será patogénica, como no fue posible realizar estudios familiares y debido al escaso número de casos publicados de asociación de mutaciones en el gen *SH2B3* con EC el estudio deberá proseguir para pruebas funcionales.

CO-145

**MUTACIÓN EN EL GEN SLC11A2 REVELA EL OCTAVO CASO DE ANEMIA SEVERA MICROCÍTICA HIPOCRÓMICA**

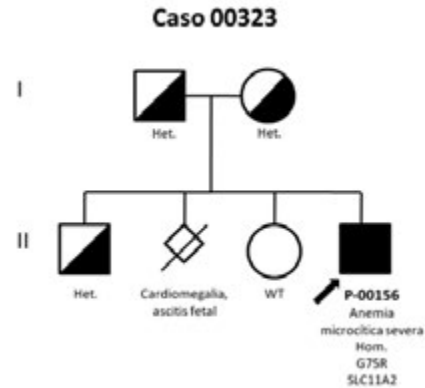
Zalba Jadraque L.<sup>1</sup>, Fita Torro J.<sup>2</sup>, Cadenas Sevilla B.<sup>3</sup>, Pérez Montero S.<sup>2</sup>, Hernández Rodríguez I.<sup>4</sup>, Galera Miñarro A.<sup>5</sup>, Llinares Riestra M.E.<sup>5</sup>, Bermúdez Cortés M.<sup>5</sup>, Fuster Soler J.L.<sup>5</sup>, Tornador Antolín C.<sup>2</sup>, Sanchez Fernandez M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Iron metabolism: Regulation and Diseases. Instituto de Investigaciones Josep Carreras contra la Leucemia, IJC, Badalona, Barcelona, <sup>2</sup>BloodGenetics SL., Es-

plugues de Llobregat, Barcelona, <sup>3</sup>Whole Genix SL., Barcelona, <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (HGTiP), Institut Català d'Oncologia (ICO), Badalona, Barcelona, <sup>5</sup>Sección de Oncohematología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Murcia.

**Introducción:** La anemia microcítica hipocrómica con sobrecarga de hierro en hígado (AHMIO1, OMIM # 206100) es una enfermedad genética muy rara causada por mutaciones en el gen *SLC11A2*, el cual codifica para la proteína DMT1 (Divalent metal transporter 1), un importante transportador de hierro. Siete pacientes con mutaciones en *SLC11A2* han sido ya descritos. Todos ellos presentaron anemia microcítica hipocrómica y, a excepción de uno, desarrollaron sobre carga de hierro hepática. Aquí, se describe el octavo caso a nivel mundial con la enfermedad.

**Table 1. Parámetros hematológicos y bioquímicos del probando.**



Abreviaciones: Hb: hemoglobina; VCM: Volumen Corpuscular Medio; HCM: Hemoglobina Corpuscular Media; CHCM: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media; n.a. no disponibles o no medidos.

**Métodos:** Se obtuvo el consentimiento informado de diagnóstico e investigación de toda la familia. Se extrajo ADN genómico a partir de sangre periférica. El ADN del probando fue utilizado para su diagnóstico mediante el uso de tres paneles de NGS: para anemia relacionada con el hierro, anemia congénita desiretroyética y anemia congénita sideroblástica. La preparación de las librerías de secuenciación se hizo a través del sistema HaloPlex™ Target Enrichment (Agilent) y la secuenciación se realizó en la plataforma de Illumina. Los datos fueron analizados con el software SureCall (Agilent) y las variantes encontradas fueron filtradas utilizando nuestra propia base de datos. De cada uno de los familiares, se extrajeron monocitos a partir de sangre periférica para futuros experimentos en cultivos celulares. La mutación hallada está siendo clonada por mutagenesis dirigida en vectores apropiados para estudios funcionales futuros.

Parámetros hematológicos	02/2017	03/2017	06/2017	10/2017	11/2017	Valores de referencia
Eritrocitos (x10 <sup>12</sup> células/L)	6,2	4,5	7,5	n.a.	4,5	[4,2-6,1]
Leucocitos (x10 <sup>9</sup> células /L)	11,43	9,53	8,92	n.a.	9,8	[4-11]
Hb (g/dL)	14,3	8,5	7,5	n.a.	6,5	[12-18]
VCM (fL)	72,1	61,1	51,6	n.a.	48,5	[80-100]
HCM (pg)	23	18,6	15,1	n.a.	14,5	[27-33]
CHCM (g/L)	318	313	292	n.a.	300	[330-370]
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> células/L)	407	610	735	n.a.	433	
Reticulocitos (células /µl)	265.400	69.200	75.700	n.a.	17.400	
<b>Bioquímica del metabolismo del hierro</b>						
Hierro sérico (µg/dL)	n.a.	142	n.a.	192	196	[60-170]
Transferrina (mg/dL)	n.a.	204	n.a.	235	236	[200-400]
Saturación de transferrina (%)	n.a.	48,8	n.a.	57,2	58,2	[22-46]
Ferritina sérica (ng/mL)	n.a.	193	n.a.	31	52	[30-400]

**Figura 1. Pedigrí del caso.** Abreviaciones: Het: heterocigoto; WT: wild-type/sano; Hom: homocigoto.

**Resultados:** Familia con antecedentes de anemia fetal ya que la madre sufrió una muerte intraútero del producto del segundo embarazo en la

semana 39 de gestación como consecuencia de una cardiomegalia y ascitis fetal. Existen dos hermanos mayores sanos. El probando es un varón de 15 meses nacido a término de padres ecuatorianos no consanguíneos. La ecografía prenatal indicó cardiomegalia y anemia fetal (semana 21) que precisó de transfusión intraútero en 4 ocasiones. Nació con cifras de Hb de 14.3 g/dL, VMC 72.1 fl, HCM 23 pg, CHCM 31.8 g/dL y desarrolló ictericia resuelta con fototerapia. Recibió dos trasfusión post natales adicionales. El examen morfológico de sangre periférica mostró anisopoiquilocitosis, microcitosis severa, hipocromía y trombocitosis. El aspirado medular reveló una serie eritroide hiperplásica, diseritropoyesis y no se detectaron sideroblastos en anillo. Los resultados para los estudios de alfa y beta-talasemia, hemoglobinopatías y anemia de Blackfan Diamond fueron negativos. Los resultados genéticos indican que el paciente presenta una variación *missense* en homocigosis, NM\_000617.2: c.223G>A, en el gen *SLC11A2*. Este cambio conlleva un cambio de Glicina a Arginina en la posición 75 de la proteína DMT1 (p.G75R). Este

cambio se ha descrito anteriormente como patogénico. Tanto los padres como el hermano son heterocigotos para la mutación, mientras que en la hermana no está presente. La glicina 75 es un aminoácido altamente conservado y se encuentra dentro del primer dominio transmembrana de DMT1. Dos estudios previos han identificado esta misma mutación, aunque existen discrepancias en cuanto a la acumulación de hierro hepático. Esta mutación ha sido descrita únicamente en individuos de Ecuador, lo que hace pensar que se podría existir un efecto fundador.

*Conclusiones:* Los paneles de NGS son herramientas útiles para el diagnóstico clínico de anemias feto-neonatales severas y permiten una intervención terapéutica óptima. Como ejemplo, en casos descritos con mutaciones en DMT1, el tratamiento con EPO ha permitido una disminución de los requerimientos transfusionales.

*Financiación:* SAF2015-70412-R del MINECO, CODYSAN de la Fundación Ramón Areces, Asociaciones APU y ADISCON.

## Gammopatías Monoclonales

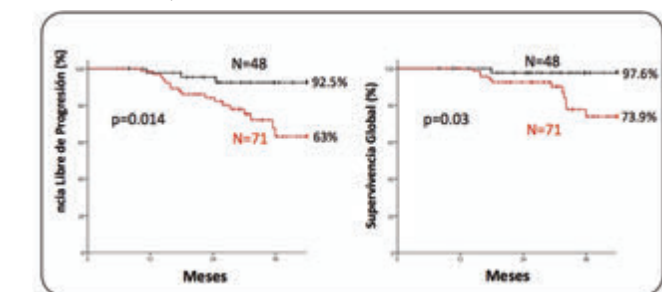
PC-001

### ALTERNATIVAS DE NUEVA GENERACIÓN PARA LA DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL (EMR) EN PACIENTES DE MIELOMA MÚLTIPLE

Medina-Herrera A.<sup>1</sup>, Jiménez C.<sup>1</sup>, Puig N.<sup>1</sup>, Sánchez-Vega B.<sup>2</sup>, González M.<sup>1</sup>, Ayala R.<sup>2</sup>, Sarasquete M.E.<sup>1</sup>, Paiva B.<sup>3</sup>, Cedena M.T.<sup>2</sup>, Rapado I.<sup>2</sup>, Rosiñol L.<sup>4</sup>, Ocio E.M.<sup>1</sup>, Oriol A.<sup>5</sup>, Miller J.<sup>6</sup>, Fernández-Ruicobo F.<sup>6</sup>, Hernández M.T.<sup>7</sup>, Martínez Martínez R.<sup>8</sup>, Mateos M.V.<sup>1</sup>, Lahuerta J.J.<sup>2</sup>, Bladé J.<sup>4</sup>, San Miguel J.F.<sup>3</sup>, Martínez-López J.<sup>2</sup>, García-Sanz R.<sup>1</sup>

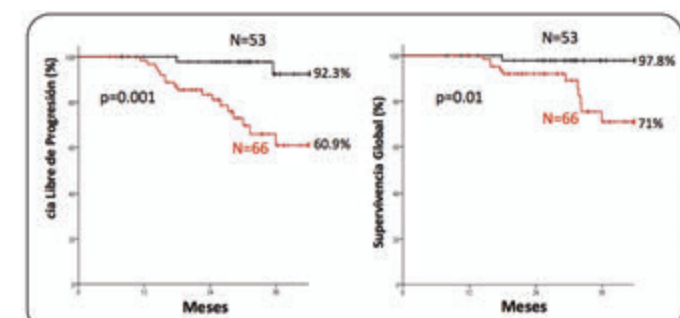
<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca, <sup>2</sup>Hospital 12 de Octubre, <sup>3</sup>Clínica Universidad de Navarra, <sup>4</sup>Hospital Clínic de Barcelona, <sup>5</sup>Hospital ICO-Germans Trias i Pujol de Badalona, <sup>6</sup>Invivoscribe Technologies, San Diego, <sup>7</sup>Hospital Universitario de Canarias, <sup>8</sup>Hospital Clínico San Carlos

**Introducción:** La detección y cuantificación de la EMR constituye una herramienta específica y sensible para determinar el grado de respuesta al tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple. Las técnicas que comúnmente se utilizan para estudiar la EMR son la citometría de flujo (CMF) y la ASO-PCR, aunque la secuenciación masiva (NGS) se postula como una potente alternativa. Por ello, decidimos evaluar la utilidad y aplicabilidad de un kit comercial (Lymphotrack®, Invivoscribe, San Diego, CA) que destaca por su sencillez en la preparación, así como en el análisis e interpretación de los resultados.



EMR- representada en negro; EMR+ representada en rojo.

Figura 1. Curvas de SLP y SG por niveles de EMR detectados por CMF.

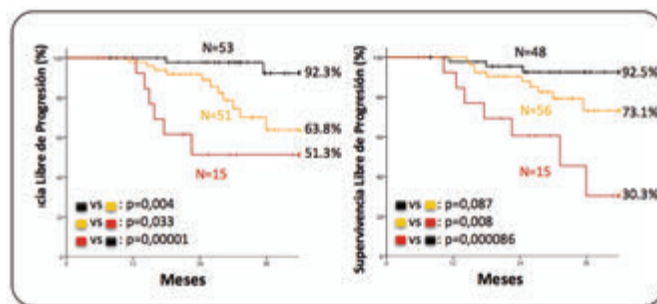


EMR- representada en negro; EMR+ representada en rojo.

Figura 2. Curvas de SLP y SG por niveles de EMR detectados por NGS.

**Métodos:** Se incluyeron muestras pareadas de médula ósea de 122 pacientes con MM al diagnóstico y seguimiento (n=244). Se obtuvieron los reordenamientos monoclonales VDJH al momento del diagnóstico por amplificación de la región FR1/FR2 y posterior secuenciación Sanger, así como por NGS (n=88). Seguidamente, se procedió al estudio por NGS de las muestras de seguimiento, empleando el panel comercial IGH de LymphoTrack. Los resultados fueron analizados con el software propio de LymphoTrack y la plataforma Vidjil (Universidad de Lille), y posteriormente comparados con los obtenidos por CMF.

**Resultados:** El reordenamiento clonotípico fue caracterizado en 119/122 casos (97,5%), con resultados discordantes entre Sanger y NGS en 2/88 casos. Los niveles de EMR permitieron clasificar a los pacientes en 3 grupos: EMR-negativa  $<10^{-5}$ , n=53; EMR-positiva entre  $<10^{-3}$  y  $\geq 10^{-5}$ , n=51; y EMR positiva  $\geq 10^{-3}$ , n=15, con total concordancia entre los dos *Métodos*: informáticos empleados para el análisis. Los resultados fueron comparables a la CMF (r=0,943), aunque se observaron discordancias en 24 casos (9 NGS-positivos/CMF-negativos y 15 NGS-negativos/CMF-positivos). Comprobamos que el estado de EMR constituye un factor pronóstico independiente para la Supervivencia Libre de Progresión (HR: 3,281; 95% IC: 1,498-7,185; p=0,003) y para la Supervivencia Global (HR: 4,107; 95% CI: 1,63-10,346; p=0,003). De 24 pacientes que recayeron en la enfermedad, 5 se encontraban en RC/RCs al finalizar el tratamiento, pero mantenían células tumorales residuales (resultaron EMR-positivos por NGS y/o CMF). Por el contrario, en otros 3 casos también en RC/RCs no se detectaron células tumorales residuales por NGS ni por CMF aunque recayeron posteriormente.



EMR- representada en negro; 0<EMR<10-3 representada en amarillo. EMR≥10-3 representada en rojo.

Figura 3. Curvas de NGS (izquierda) y CMF (derecha) comparando grupos de EMR.

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

PC-002

### CARACTERIZACIÓN DE LAS CÉLULAS INCIADORAS DE TUMOR DE MIELOMA MÚLTIPLE

Sánchez-Vega L.<sup>1</sup>, Leivas A.<sup>1</sup>, Rисуño M.R.<sup>2</sup>, Guzmán A.<sup>1</sup>, Rapado I.<sup>1</sup>, Martínez-López J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España, <sup>2</sup>Instituto de investigación contra la Leucemia Josep Carreras, Barcelona, España

**Introducción:** Actualmente el mieloma múltiple (MM) es una enfermedad incurable. Se necesitan estrategias terapéuticas novedosas que sean capaces de atacar específicamente la célula iniciadora de tumor (CIT) y de este modo erradicar el MM. Actualmente, la caracterización de la célula madre de MM es uno de los mayores retos en el estudio de esta patología. Nuestro grupo ha conseguido discriminar las CIT mediante detección de la *side population* en MM. El objetivo de este estudio fue caracterizar estas células CIT y confirmar que la *side population* podría constituir el compartimento de células madre de MM.

**Métodos:** La SP se caracterizó mediante detección de eflujo de *Dye Cycle Violet* por citometría de flujo de líneas celulares y muestras de médula ósea de MM. Asimismo, se caracterizó la expresión de marcadores de membrana propios de MM mediante citometría de flujo. Las diferentes poblaciones se separaron mediante *sorting* en un equipo FACS Aria Fusion. Se realizó la extracción del RNA y se caracterizaron las poblaciones mediante RNAseq de transcriptoma completo. Se realizaron cultivos semi-sólidos en metilcelulosa para evaluar el potencial proliferativo de estas células.

**Resultados:** La *side population* fue detectada en todas las líneas celulares de MM analizadas (RPMI-8226, U-266, L-363, JIN-3, OPM-2, NCI-H929, SK-MM-2 y MM.1S) aunque los porcentajes fueron variables 0.2%-11.9%. También se detectó en 8 muestras primarias de pacientes

con MM con la misma variabilidad 0.2%-11.48%. Las células de la SP tanto de líneas celulares como de muestras de diferentes estadios de MM mostraron sobreexpresión de marcadores de *stemness* propios de células madre. Se analizó también una muestra de leucemia de células plasmáticas en la que se detectó un mayor porcentaje de la side population (50%). Se cultivaron las células de la side population y la no side population en metilcelulosa, se observó que las células de la side population tenían un potencial proliferativo muy superior a la no side population formando 6 veces más colonias en el caso de la línea L-363 y 3 veces más en la línea OPM-2. Los estudios de RNA-seq mostraron que la side population sobreexpresa genes de *stemness* implicados en el mantenimiento de células madre, así como sobreexpresión de genes implicados en la proliferación celular. Finalmente, no se detectaron diferencias en la expresión de CD138 en las células de la side population y la no side population, ni por citometría de flujo ni por RNA-seq.

**Conclusiones:** Los estudios realizados demuestran que las células de la side population podrían constituir el compartimento de células madre en MM ya que posee capacidad de autorrenovación y resistencia a fármacos. Estos hallazgos demuestran que la side population podría constituir una diana terapéutica en el tratamiento del MM.

**PC-003**

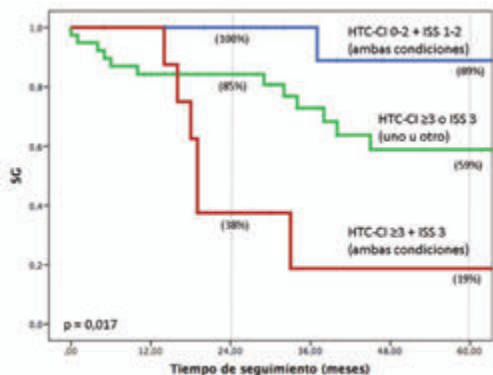
**ESCALAS DE COMORBILIDAD EN PACIENTES MAYORES CON MIELOMA MÚLTIPLE Y TRASPLANTE AUTÓLOGO: TOXICIDAD, SUPERVIVENCIA Y ELABORACIÓN DE UN SCORE COMBINADO CON EL ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL**

Aroca Valverde C., Castillo Rodriguez M., Reguilón Gallego L., Rios Silvina J., Sanchez Casado A., Pajares Recio I., Bravo Garcia C., Garcia Malo M.D., De Arriba de La Fuente F., Iniesta Lopez Matencio P., Lozano Almela M.L., Revilla Calvo N., Sola Soto M., Lopez Godino O., Heras Fernando I., Vicente Garcia V.

Morales Meseguer

**Introducción:** Las mejoras en el tratamiento del Mieloma Múltiple (MM) hace que cada vez la edad media al trasplante autólogo (TASPE) sea más avanzada, por lo que las escalas de comorbilidad pueden ayudar en la toma de decisiones.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de TASPE por MM con edad ≥60 años (2007-2016; n=74). Se recogieron 3 escalas reclasificándolas en subgrupos de riesgo: el Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HTC-CI): score 0: riesgo bajo; 1-2: intermedio; ≥3: alto; el Revised Myeloma Comorbidity Index (R-MCI): score ≤3: riesgo bajo; 3: alto y el índice de Charlson: score ≤2: bajo; 2: alto. Se calculó también el International Score System (ISS) al diagnóstico.



**Figura 1.** Análisis de Kaplan-Meier para evaluar la supervivencia post-TASPE de los pacientes en función del score combinado del Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index [HTC-CI] y del score pronóstico International Score System (ISS).

**Resultados:** Las características de la serie se especifican en la tabla 1. No hubo diferencias en las siguientes complicaciones para cada grupo de riesgo (p>0.05): mucositis grado 3-4, complicaciones del catéter, toxicidad renal, hepática, mortalidad relacionada con el TASPE (MRT) ni mediana del injerto. La única diferencia significativa del procedimiento fue la mediana de hospitalización si R-CMI alto [28 días (21-63) vs 23 días (14-70); p=0.007] o Charlson alto [29 días (17-63) vs 23 (14-70), p=0,028]. Con una mediana de seguimiento de 37 meses para pacientes

vivos (3-134), de las 3 escalas sólo hubo diferencias en la supervivencia global (SG) en el HTC-CI con una SG estimada +2 años del 94%, 85% y 57% y +5 años del 70%, 74% y 38% en riesgo bajo, medio y alto respectivamente (p=0,03). Del resto de variables de la tabla 1, sólo influyó negativamente en la SG recibir >1 línea de inducción y la proteinuria de Bence-Jones al diagnóstico (p<0,05). El ISS obtuvo tendencia a la significación (mediana SG en meses ISS-1: 91, ISS-2: 94 y ISS-3: 45; p=0,084) siendo significativo al comparar ISS1-2 frente a ISS-3 (p=0.04). En el análisis multivariante un HTC-CI ≥3 (p=0,004, HR 5,2, IC95%: 1,7-16), ISS-3 (p=0,001, HR 3,1, IC95%: 1,6-6) y recibir >1 línea de inducción (p=0,001, HR 6,6, IC95%:2,2-19,4) mantuvieron su significación. Realizamos un score combinado con HTC-CI+ISS seleccionando 3 grupos de pacientes: ISS1-2 +HTC-CI bajo; ISS-3 o HTC-CI alto (uno u otro) y un tercer grupo de ISS-3+HTC-CI alto encontrando diferencias entre los 3 (Figura 1). Si combinamos R-MCI+ISS en dos grupos (R-MCI bajo +ISS1-2 vs el resto), las diferencias son también significativas (p=0.04; mediana SG: 107 meses vs 45 meses respectivamente).

**Tabla 1.** Características de los pacientes al diagnóstico y antes del TASPE, seguimiento post-TASPE, y escalas de comorbilidad.

Características paciente al TASPE (n=74)		Características de la enfermedad	
Sexo masculino	34 (46%)	Mediana de tiempo desde el diagnóstico en meses	8 (4-100)
Mediana edad en años	63 (60-70)	Mediana líneas pre-TASPE	1 (1-4)
HTC-CI		Tipo de tratamiento inducción:	
• 0	39 (50%)	• VBCMP/VBAD +/- Bortezomib x2	13 (18%)
• 1-2	20 (27%)	• PAD/VCD/VD	31 (42%)
• ≥ 3	16 (22%)	• Bortezomib + iMDS	20 (27%)
		• Otros	10 (13%)
R-MCI (mediana)		ISS	
• ≤3	55 (74%)	• 1-2	54 (72%)
• >3	19 (26%)	• 3	20 (28%)
Charlson (mediana)		Duración-Salmon al diagnóstico	
• ≤2	52 (70%)	• I	6 (8%)
• >2	22 (30%)	• II	24 (32%)
		• III	40 (55%)
		• No disponible	4 (5%)
ECOG		Proteinuria BJ +	9 (12%)
• 0	30 (41%)	Situación enfermedad al TP1:	
• 1	41 (55%)	• RC	30 (41%)
• ≥2	3 (4%)	• RP/MBRP	38 (51%)
		• Enfermedad estable/Progresión	6 (8%)
Características del TASPE		Seguimiento post-TASPE	
Tipo acondicionamiento		Estado enfermedad al +100	
• Mel200	64 (87%)	• RC	47 (64%)
• Mel140	4 (5%)	• RP/MBRP	24 (32%)
• BuMel	5 (7%)	• Enfermedad estable/Progresión	3 (4%)
• BEAM	1 (1%)		
Mediana días neutrófilos >500 / mm <sup>3</sup>	11 (0-17)	Recalida / Progresión	39 (53%)
Mediana días plaquetas >20.000 / mm <sup>3</sup>	11 (0-36)	Mediana tiempo a la recalida en meses	20 (2-46)
Mediana días ingreso	24 (14-70)	Muerte	27 (36%)
Mucositis		Causa de muerte	
• 1-2	22 (29%)	• Recalida / Progresión	17 (63%)
• 3-4	49 (66%)	• 2ª neoplasia	3 (11%)
		• Infección	7 (26%)
Complicación catéter	13 (18%)	Mediana SG en meses	32,5 (+1-134)
Toxicidad renal	3 (4%)	RC en último seguimiento	33 (45%)
Toxicidad hepática	7 (10%)		
Muerte relacionada con el TP1	3 (4%)		

**Conclusiones:** En nuestro caso en edades ≥60 años ni escalas de comorbilidad del trasplante (HTC-CI), del MM (R-MCI) o geriátricas (Charlson) discriminaron mayor toxicidad, retraso en el injerto, o mayor MRT. El uso combinado de índices de comorbilidad (HTC-CI/R-MCI) y pronósticos del MM (ISS) nos permite predecir la evolución para una SG especialmente favorable (R-MCI bajo + ISS 1) o adversa (R-MCI ≥3 + ISS-3). Estos resultados apoyan al uso de escalas sencillas pero con sustancial capacidad pronóstica que ayudarán a la toma de decisiones en estos pacientes de edad avanzada.

**PC-004**

**LA CUANTIFICACIÓN DE ACTIVIDAD PROLIFERATIVA TUMORAL PREDICE DE FORMA INDEPENDIENTE LA DURACIÓN DE LA RESPUESTA A LA LENALIDOMIDA/DEXAMETASONA EN MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA**

Manresa P.<sup>1</sup>, Villarrubia B.<sup>1</sup>, Rodríguez V.<sup>1</sup>, Arranz E.<sup>1</sup>, López J.<sup>1</sup>, López F.<sup>1</sup>, Pérez M.<sup>1</sup>, Verdú J.J.<sup>1</sup>, De Paz F.<sup>1</sup>, Bernabéu J.<sup>2</sup>, Blanes M.<sup>2</sup>, Castaño V.<sup>2</sup>, Sarmiento H.<sup>1</sup>, Beneit P.<sup>3</sup>, Jiménez M.<sup>4</sup>, García C.<sup>1</sup>, Fernández P.<sup>1</sup>, Sánchez S.<sup>4</sup>, Amorós C.<sup>5</sup>, Blázquez L.<sup>1</sup>, Cobo J.<sup>1</sup>, Picado M.<sup>1</sup>, Ruíz P.<sup>1</sup>, Marco P.<sup>1</sup>, Tarín F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario de Alicante. Grupo Alicantino de Diagnóstico Hematológico., <sup>2</sup>Hospital General Universitario Virgen de la Salud de Elda. Grupo Alicantino de Diagnóstico Hematológico., <sup>3</sup>Hospital Universitario San Juan de Alicante. Grupo Alicantino de Diagnóstico Hematológico., <sup>4</sup>Hospital Marina

Baixa de Villajoyosa. Grupo Alicantino de Diagnóstico Hematológico, <sup>3</sup>Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy. Grupo Alicantino de Diagnóstico Hematológico

**Introducción:** El índice proliferativo tumoral (IPT) es un parámetro fácilmente cuantificable considerado factor pronóstico de primer orden en diferentes neoplasias y un indicador muy fiable de progresión en Mieloma Múltiple (MM). Sin embargo los estudios que evalúan su utilidad como parámetro rutinario en la evaluación de respuesta son escasos.

**Objetivos:** Evaluar la utilidad del IPT como marcador de progresión en pacientes con MM tratados con el esquema de rescate lenalidomida/dexametasona (lena/dex) comparándolo con otros indicadores pronósticos.

Figura 1 Estudio y cuantificación de fase S por citometría de flujo en células plasmáticas neoplásicas

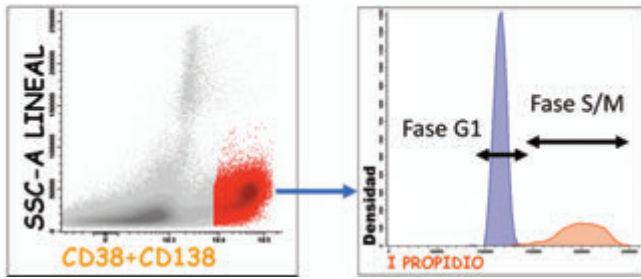


Figura 1.

**Material y Métodos:** Diseño: Estudio retrospectivo de 98 pacientes afectados de MM en recaída/progresión que recibieron tratamiento len/dex recogidos en nuestra área de referencia (junio- 2014 -enero de 2018). Variables: Se analizan el posible impacto del IPT, estadio clínico, adquisición de anomalías citogenéticas de alto riesgo, profundidad y duración de la respuesta previa, niveles de beta 2 microglobulina y LDH en la profundidad y duración de la respuesta a len/dex. Determinación del IPT por citometría de flujo: Estimación de la ploidía y cuantificación del porcentaje de células plasmáticas en fase S del ciclo celular con doble marcaje CD38/CD138 FITC / Ioduro de propidio (figura 1). Metodología estadística: Tests de comparación de medias y supervivencia (paq. estadístico SPSS).

Figura 2: Supervivencia libre de progresión en función del índice proliferativo tumoral. 2-A) En pacientes en estadio ISS-R 1. 2-B) En pacientes con ISS-R 2+3.

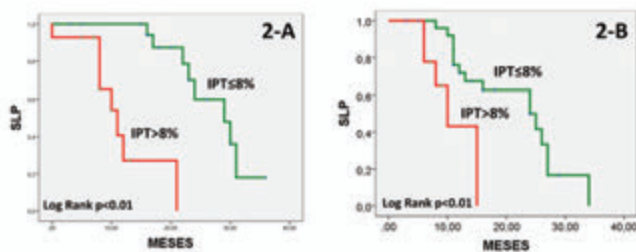


Figura 2.

**Resultados:** Solamente el ISS-R y el IPT se asocian significativamente a una mayor tasa de respuestas así como a una mayor profundidad y duración de las mismas. Un IPT>8% implica un 49% de respuestas (9% RC/VGPR) con una SLP mediana de 11.2 meses (IC95% 8.8-13.5) mientras que un IPT≤8% implican un 76% de respuestas (31% RC/VGPR) con una SLP fue de 22.8 meses (IC95% 20.3-25.3). En el estudio multivariante, el IPT>8% se asocia a alto riesgo (Hazard Ratio 8.1- IC95% 7.2-9.0) y predice la duración de la respuesta de forma independiente del R-ISS y del resto de variables estudiadas (test de Cox). (figura 2-A, 2-B). La evolución citogenética (aparición de anomalías de alto riesgo) no proporciona información relevante, con la posible excepción de la delección 17p/p53 constatada en un porcentaje bajo de pacientes (11% en nuestra serie).

**Conclusiones:** La cuantificación del IPT en fase S es una técnica sencilla y económica que aporta una información muy relevante e independiente del estadio clínico y riesgo citogenético para predecir la duración de la respuesta a lena/dex en pacientes refractarios o en recaída. Resulta de gran interés evaluar si el IPT mantiene su relevancia en la era de los nue-

vos tripletes e o por el contrario su significado pronóstico es compensado por dichas asociaciones.

**PC-005**

**ESTUDIO DE LA FRECUENCIA Y CAUSAS DE DESCONTINUACIÓN DE LAS DISTINTAS LÍNEAS TERAPÉUTICAS EN MIELOMA MÚLTIPLE: DATOS DE VIDA REAL DE UN CENTRO EN ESPAÑA**

Legarda Campo M.A.<sup>1</sup>, Cejalvo Andújar M<sup>a</sup>J.<sup>1</sup>, Rubio Lopes-García L.<sup>1</sup>, Jiménez Castillo M.<sup>1</sup>, Ribas García P.<sup>1</sup>, Donato Martín E.M.<sup>a</sup><sup>1</sup>, Sayas Lloris M<sup>a</sup>J.<sup>1</sup>, Juan Marco M<sup>a</sup>L.<sup>1</sup>, Fernández Zarzoso M.<sup>1</sup>, Marco Buades J.<sup>1</sup>, Fernández Llavador M<sup>a</sup>J.<sup>1</sup>, Tolosa Muñoz A.<sup>1</sup>, Hueso García J.<sup>1</sup>, Gómez Beltrán E.<sup>1</sup>, De la Rubia Comos J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Doctor Peset, <sup>2</sup>Hospital Universitario Doctor Peset, Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, Valencia

**Introducción:** El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia hematológica más frecuente. Se considera una enfermedad incurable y su curso clínico se caracteriza por ciclos de remisión y recaídas, hasta que se vuelve refractaria. Con la introducción de nuevos fármacos la supervivencia global de los pacientes con MM ha mejorado y esta situación permite suponer el uso de distintas líneas de tratamiento en el curso de la enfermedad, pero la información acerca de este recorrido es escasa. El objetivo de este trabajo es analizar el curso clínico desde el diagnóstico y el número de tratamientos administrados a una serie de pacientes con MM de nuevo diagnóstico en nuestro centro.

Tabla 1. Características clínicas.

Total de Pacientes	n=113
Sexo	(%)
Femenino	42
Masculino	58
Edad al momento del diagnóstico	(%)
< 65 años	46
≥ 65 Años	54
Rango de edad (años)	
Min	38
Max	92
Mediana de edad (años)	66
Estadio ISS	(%)
1	19
2	41
3	35
Desconocido	6
Estadio R-ISS	(%)
1	9
2	42
3	21
Desconocido	27
Clasificación Mieloma	(%)
MM IgG	49
MM IgA	26
MM Cadena Ligera	22
No secretor	4

**Métodos:** Se realizó una búsqueda retrospectiva de 113 pacientes consecutivos tratados en nuestro servicio entre 2011 y 2017. Se analizó de forma descriptiva los distintos esquemas terapéuticos administrados, además de las características demográficas y clínico-biológicas de los pacientes al diagnóstico. Se seleccionaron los pacientes que no pasaban a las sucesivas líneas de tratamiento para analizar las causas y el tiempo transcurrido hasta la necesidad de una nueva línea.

**Resultados:** La mediana de edad fue 66 años (extremos, 38-92 años). El tipo de MM más frecuente fue IgG (49%). El 41% y 42% de los pacientes se clasificaron como ISS-2 e ISS-R 2, respectivamente (Tabla 1). La mediana de seguimiento fue de 15 meses (extremos, 1-73 meses) y la mediana de líneas de tratamiento recibidas 2 (extremos, 1-8). De los 113 pacientes analizados, 5 (4%) no recibieron tratamiento activo para su MM (4 manejo paliativo y 1 pérdida de seguimiento) y 108 (96%) recibieron al menos una línea de tratamiento. Se observó que la tasa de pacientes que alcanzan líneas sucesivas disminuye progresivamente, de tal manera que 26% no alcanzan la segunda línea, 39% no alcanzan la tercera y cerca de la mitad de los pacientes no alcanzan la cuarta línea o posterior. Los motivos de no alcanzar la línea posterior fueron exitus, complicaciones relacionadas con el tratamiento y pacientes remitidos a otro centro. (Figura 1). Asimismo, se observó que el tiempo desde el ini-



cio de una línea terapéutica hasta el inicio de la siguiente se reduce progresivamente. Así, la mediana (extremos) entre el inicio de la primera línea y la segunda fue de 21 (1-67) meses; 14 (1-72) meses entre el inicio de la segunda y tercera y 7 (1-19) meses entre la tercera y cuarta línea de tratamiento (Figura 2). Al comparar los pacientes que recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos en primera línea (44%), con los pacientes que no lo recibieron (56%), se observó que la frecuencia de eventos que no permiten el tratamiento en líneas sucesivas (exitus, complicaciones relacionadas con el tratamiento y pacientes remitidos a otro centro) es menor en pacientes trasplantados (20%) que en pacientes no trasplantados (31%).

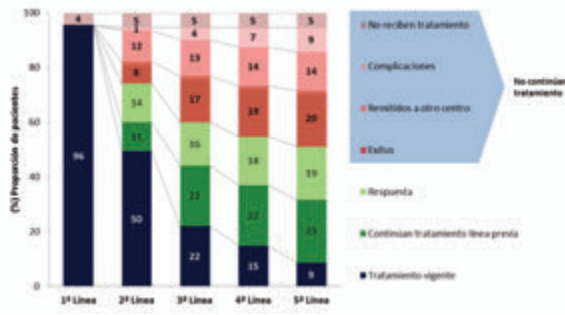


Figura 1. Evolución de los pacientes a través de las diferentes líneas de tratamiento y motivos de no continuación.

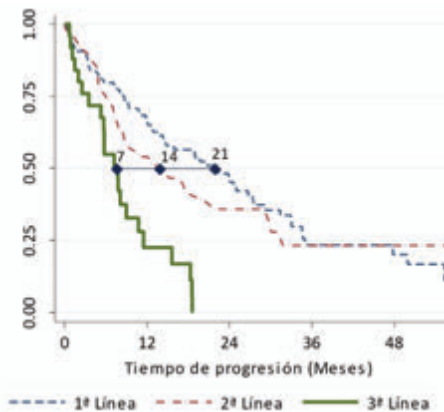


Figura 2. Probabilidad de progresión por línea de tratamiento.

**Conclusiones:** Nuestros resultados indican que a lo largo de la evolución del MM la tasa de pacientes con MM que alcanzan líneas sucesivas de tratamiento es progresivamente menor. Estos hallazgos hacen razonable plantearse el uso de los mejores tratamientos disponibles en las primeras líneas terapéuticas para beneficiar una mayor cantidad de pacientes.

**PC-006**

**MIELOMA MÚLTIPLE IGD, UNA SERIE DE 9 CASOS**

García de Veas Silva J.L.<sup>1</sup>, López Vélez M.d.S.<sup>1</sup>, Espuch Oliver A.<sup>1</sup>, De Haro Romero M.T.<sup>1</sup>, González Cejudo T.<sup>1</sup>, González Navarro P.<sup>1</sup>, Pérez Gutierrez E.<sup>1</sup>, Palacios Rodríguez J.<sup>1</sup>, Bermudo Guitarte C.<sup>2</sup>, Rios Tamayo R.<sup>3</sup>, Duro Millán R.<sup>2</sup>, García Lario J.V.<sup>1</sup>, De Haro Muñoz T.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Hospital Universitario Campus de la Salud, <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves

**Introducción:** El Mieloma Múltiple (MM) IgD es una entidad rara (2%) caracterizada por un curso agresivo y peor pronóstico en comparación con el resto de isotipos. El objetivo del estudio es describir las características clínicas, analíticas y el pronóstico de los pacientes con MM IgD en nuestro área.

**Material y Métodos:** Estudio descriptivo formado por 9 pacientes diagnosticados de MM IgD entre 2010 y 2018. La electroforesis en suero (SPE) se realizó en el sistema Capillarys, la inmunofijación en suero (IFE) en el sistema Hydrasys y las cadenas ligeras libres en suero (CLL) en un analizador SPA PLUS.

**Resultados:** Las características de los pacientes al diagnóstico fueron: edad media de 64 años con predominio del género masculino (67% de los pacientes), lesiones óseas líticas (100%), fallo renal (90%), predominio de cadenas ligeras lambda (79%), ratio K/L alterado (100%), hipercalcemia (60%), presencia de plasmocitomas (20%), amiloidosis asociada (20%) y curso clínico agresivo (67% pacientes en estadio ISS 3). La media del porcentaje de células plasmáticas en médulas ósea fue 26%. Los niveles de cadena kappa libre monoclonal fueron superiores que los niveles de cadena lambda libre monoclonal: en los pacientes con MM IgD Lambda la media de lambda fue de 3040 mg/L mientras que en los pacientes con MM IgD Kappa la media de kappa fue de 21161 mg/L. Durante el periodo de estudio se produjeron 5 muertes con una supervivencia media de 19 meses.

Tabla 1.

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Edad (años)	63	60	63	64	77	70	63	61	66
Género	Femenino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino
Células plasmáticas (%)	28	4	15	60	26	51	10	12	30
SPE	Pico intenso	Negativa	Negativa	Pico pequeño	Pico pequeño	Pico pequeño	Pico pequeño	Pico pequeño	Pico pequeño
IFE	IgD-Lambda	IgD-Kappa	Negativa	IgD-Lambda	IgD-Lambda	IgD-Lambda	IgD-Lambda	IgD-Lambda	IgD-Kappa
Proteína Bence Jones	-	Kappa	Negativa	Lambda	Lambda	Negativa	Lambda	Lambda	Kappa
Kappa libre (mg/L)	11.20	24769	1.57	3.15	8.62	25.81	20.99	4.52	17553
Lambda libre (mg/L)	1410	15.78	3290	4025	2427.6	107.48	9390	631.81	4.75
Ratio K/L	0.006	1570	0.0005	0.001	0.0036	0.24	0.0024	0.01	3696.3
Beta-2-Microglobulina (mg/L)	23.06	21.82	3.0	6.2	16.7	4.86	15.4	2.06	6.93
Creatinina (mg/dL)	6.3	14	1.20	4.24	3.37	0.68	11.74	0.74	6.63
Diagnostico	MM IgD-L ISS-3	MM IgD-K ISS-3	MM no secretor IgD-L ISS-1	MM IgD-L ISS-3	MM IgD-L ISS-3	MM IgD-L ISS-3	MM IgD-L ISS-3	MM IgD-L ISS-3	MM IgD-K ISS-3
Supervivencia (meses)	11 (Muerte)	21 (Muerte)	48 (Muerte)	10 (Muerte)	44 (Vivo)	4 (Vivo)	23 (Vivo)	12 (Vivo)	15 (Muerte)

**Conclusiones:** El MM IgD presenta características clínicas y analíticas que lo definen como una entidad distinta. En nuestra población se caracteriza por presentar un pronóstico adverso con supervivencia media de 19 meses. La identificación del componente monoclonal IgD suele ser a veces difícil con SPE por lo que la cuantificación de CLL es esencial para el diagnóstico y monitorización del tratamiento de estos pacientes.

**PC-007**

**HEVYLITE: VALORES DE REFERENCIA Y UTILIDAD CLÍNICA EN MIELOMA**

García de Veas Silva J.L.<sup>1</sup>, López Vélez M.d.S.<sup>1</sup>, De Haro Romero M.T.<sup>1</sup>, Espuch Oliver A.<sup>1</sup>, González Cejudo T.<sup>1</sup>, González Navarro P.<sup>1</sup>, Pérez Gutierrez E.<sup>1</sup>, Palacios Rodríguez J.<sup>1</sup>, Bermudo Guitarte C.<sup>2</sup>, Rios Tamayo R.<sup>3</sup>, García Lario J.V.<sup>1</sup>, De Haro Muñoz T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Campus de la Salud, <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves

**Introducción:** Hevylite (HLC) es un nuevo ensayo que ofrece una mayor sensibilidad respecto a técnicas tradicionales como electroforesis de proteínas (SPE) e inmunofijación en suero (IFE) en la cuantificación del componente monoclonal (CM). Usa anticuerpos policlonales que permiten identificar por separado los pares específicos de cadenas pesadas/cadenas ligeras de inmunoglobulinas (IgG-K, IgG-L, IgA-K, IgA-L, IgM-K y IgM-L). En el Mieloma Múltiple (MM) es de particular interés la posibilidad de cuantificar por separado ambos isotipos de las inmunoglobulinas relacionadas con el tumor. El uso de HLC nos ayudaría a mejorar en el diagnóstico, pronóstico y monitorización del MM. Los **Objetivos:** del estudio son determinar los rangos de referencia de HLC en la población andaluza y estudiar el valor de HLC en la identificación del CM en pacientes con MM.

**Material y Métodos:** Para determinar los rangos de referencia se han medidos los pares específicos HLC y las inmunoglobulinas totales en sangre de 79 donantes sanos. Para la utilidad clínica del ensayo se han calculado los valores de HLC en 44 muestras de pacientes: 36 con MM activos y/o tratados (17 IgA y 19 IgG), 1 Waldenström asintomático (MW), 5 GMSI, 1 Linfoma de Hodgkin (LH) y 1 síndrome mielodisplásico (SMD). Para todas las muestras se determinaron los pares HLC por turbidimetría SPALUS (The Binding Site), inmunoglobulinas totales en

un nefelómetro BN II (Siemens), SPE en un analizador CAPILLARYS 2 (Sebia) y IFE en un HYDRASYS (Sebia).

**Resultados:** 1. Rangos de referencia HLC: Los rangos de referencia (mediana y rango 95%) para cada uno de los pares específicos HLC son:

<b>IgA-K (g/L)</b>	1.34 (0.34–3.12)
<b>IgA-L (g/L)</b>	0.92 (0.32–2.01)
<b>Ratio IgA-K/IgA-L</b>	1.44 (0.66–2.47)
<b>IgG-K (g/L)</b>	6.90 (1.08–9.56)
<b>IgG-L (g/L)</b>	4.02 (1.76–6.24)
<b>Ratio IgG-K/IgG-L</b>	1.75 (0.98–3.69)
<b>IgM-K (g/L)</b>	0.66 (0.32–1.83)
<b>IgM-L (g/L)</b>	0.35 (0.10–0.84)
<b>Ratio IgM-K/IgM-L</b>	2.03 (1.38–3.54)

La correlación entre el sumatorio HLC y la inmunoglobulina total correspondiente fue buena para cada inmunoglobulina: IgA (IgA total vs HLC IgA,  $r^2=0.91$ ,  $y=0.904x+0.3656$ ), IgG (IgG total vs HLC IgG,  $r^2=0.91$ ,  $y=0.9573x+0.4442$ ) e IgM (IgM total vs HLC IgM,  $r^2=0.93$ ,  $y=1.2193x+0.1083$ ). 2. Identificación del CM: 13/16 MM IgA y 15/19 MM IgG presentaron un ratio HLC alterado y son pacientes con diagnóstico *de novo* y con enfermedad activa con IFE positiva. Los pacientes con MM y con ratio HLC normal para IgA (3/16 pacientes) y para IgG (4/19 pacientes) se encontraban en remisión completa de la enfermedad con IFE negativa. El resto de pacientes presentaron valores normales del ratio HLC: 1 MW, 5 GMSI, 1 LH y 1 SMD.

**Conclusiones:** Los rangos obtenidos constituyen una buena herramienta para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con MM. La alta sensibilidad de HLC nos permite una tipificación del CM siendo equivalente a la IFE con el valor añadido de proporcionarnos un valor cuantitativo. Debido a su alta sensibilidad, este ensayo presenta un enorme potencial para la identificación y seguimiento de pacientes con CM bajo o en aquellos casos donde es difícil de identificar el CM cuando está oculto por otras proteínas en la SPE.

## PC-008

### ESTUDIO EUROPEO POSAUTORIZACIÓN DE SEGURIDAD EN MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA O REFRACTARIO: SEGURIDAD EN PACIENTES TRATADOS CON POMALIDOMIDA EN PRÁCTICA HABITUAL

Ramirez Payer A.<sup>1</sup>, Schmidt-Hieber M.<sup>2</sup>, Abildgaard N.<sup>3</sup>, Gamberi B.<sup>4</sup>, Di Raimondo F.<sup>5</sup>, Kyriakou C.<sup>6</sup>, Froen H.<sup>7</sup>, Izarra A.<sup>8</sup>, Kueenburg E.<sup>9</sup>, Di Micco A.<sup>9</sup>, Rosettani B.<sup>9</sup>, Bacon P.<sup>9</sup>, Atiba-Davies M.<sup>9</sup>, Plesner T.<sup>10</sup>

<sup>1</sup>H.U. Central de Asturias, Oviedo, España, <sup>2</sup>Clinic for Hematology and Oncology, Carl Thiem Clinics, Cottbus, Germany, <sup>3</sup>BD Odense University Hospital, Odense, Dinamarca, <sup>4</sup>Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia, Italia, <sup>5</sup>Department of Hematology, University of Catania, Catania, Italia, <sup>6</sup>University College London and Northwick Park Hospitals, London, Reino Unido, <sup>7</sup>Vestre Viken, Drammen, Noruega, <sup>8</sup>Norrlands University Hospital, Umea, Suecia, <sup>9</sup>Celgene International, Boudry, Suiza, <sup>10</sup>Department of Hematology, University of Southern Dinamarca, Center Little Belt, Vejle Hospital, Vejle, Dinamarca

**Introducción:** La combinación de pomalidomida (POM) y dexametasona (DEX) fue aprobada en Europa en agosto de 2013 para el tratamiento (tto) del mieloma múltiple en recaída/refractario (MMRR) en pacientes (pts) con  $\geq 2$  esquemas previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib. Actualmente, POM+DEX es un tto estándar para pts con MMRR, que presentan un mayor riesgo de acontecimientos adversos (AA) por la exposición previa a múltiples ttos y una alta carga de la enfermedad. El estudio Europeo Posautorización de Seguridad (EU PASS; NCT02164955) es un registro observacional, no intervencionista, para caracterizar el perfil de seguridad de ttos basados en POM en práctica clínica habitual.

**Objetivos:** Determinar la incidencia de AAs de interés, como neutropenia, trombocitopenia, tromboembolismo venoso (TEV), neuropatía periférica (NP) y segundas neoplasias primarias (SNP) en pts con MMRR tratados con POM en la práctica clínica habitual posautorización.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes con MMRR sintomático que iniciaban tto basado en POM según el criterio del investigador y que otorgan consentimiento informado. Se administró tromboprolifaxis según la práctica clínica. Los AAs se clasificaron según *National Cancer Institute*

*Common Terminology Criteria for AEs (v4.0)*. Continúa el reclutamiento en Europa.

**Resultados:** A 30-enero-2018, la población de seguridad consta de 530pts de 100 centros y 8 países europeos. Al preparar el abstract 260 pt (49,1%) seguían en tto. Las características basales de estos pts están incluidas en la tabla 1. Mediana de edad=70 años (rango 37-92): <65 años, 29,4%; 65-75 años, 42,1%, y >75 años, 28,5%; 54,5% hombres. Mediana de tiempo desde el diagnóstico= 4,7 años (rango 0,4-26,0). Mediana de ttos previos= 3 (rango 0-13);  $\geq 3$  líneas previas en 72,8% de pts. La mayoría de pts recibieron previamente lenalidomida (98,7%) y bortezomib (98,1%). Estado funcional (ECOG) disponible en 303pts, en 242pts (79,9%) era favorable (0 o 1). La mediana de duración del tto= 17,7 semanas (rango 0,0-134,6); 3,6% pts (n=19) suspendieron tto por AAs. AAs (todos los grados) en 499 pts: NP, n=21 (4,0%); TEV, n=8 (1,5%) y tromboembolismo pulmonar, n=3 (0,6%). Se observan AAs grado 3/4 en 346 pts (65,3%): neutropenia [n=110, 20,8%], anemia [n=43, 8,1%], trombopenia [n=40, 7,5%], neutropenia febril [n=18, 3,4%], infecciones (n=127, 24,0%; de las que 40,9% fueron neumonía) e infarto agudo de miocardio (n=1, 0,2%). La incidencia de AAs en pts >75 años fue similar a la de la población general. Se observaron 20 SNPs en 16 pts (3,0%): 11 cáncer de piel no-melanoma (7 carcinomas de células basales, 3 de células escamosas y 1 enfermedad de Bowen), 8 tumores sólidos (3 colorrectales, 2 carcinomas de origen desconocido [metástasis hepáticas y peritoneales], 1 de tejido blando, 1 de células transicionales) y 1 SNP hematológica (síndrome mielodisplásico).

**Conclusiones:** Este estudio prospectivo no intervencionista aun en marcha demuestra que, en la práctica clínica habitual, el tto basado en POM en pts MMRR es bien tolerado y su perfil de seguridad es similar al observado en ensayos pivotales (Moreau P, et al. *Eur J Haematol*. 2017).

## PC-009

### UTILIDAD DE LA GAMMAGRAFIA CON 99mTc-DPD UTIL PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA AMILOIDOSIS CARDIACA

De Brabandere C.<sup>1</sup>, Blanco I.<sup>1</sup>, Fernández R.<sup>1</sup>, Sarasa M.<sup>1</sup>, Sanchez S.<sup>1</sup>, Cepeda J.<sup>1</sup>, Fonseca E.<sup>1</sup>, Garcia V.<sup>1</sup>, Pobes A.<sup>1</sup>, Vegas J.M.<sup>1</sup>, Mansilla A.<sup>1</sup>, Arias I.<sup>1</sup>, Carbajales M.<sup>1</sup>, Sanchez D.<sup>2</sup>, Silva A.<sup>3</sup>, González A.P.<sup>4</sup>, Dominguez F.<sup>1</sup>, López Y.<sup>1</sup>, Fernández C.<sup>1</sup>, González S.<sup>5</sup>, González E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Cabueñes, <sup>2</sup>Hospital de Jario, <sup>3</sup>Fundación para la Investigación y la Innovación Biosanitaria del Principado de Asturias (FINBA), <sup>4</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, <sup>5</sup>Universidad de Oviedo IUOPA e IISPA

**Introducción:** La Amiloidosis Cardíaca (AC) es una entidad clínica infra-diagnosticada, con múltiples subtipos con diferente evolución, manejo terapéutico y pronóstico. La ecografía y RMN cardíaca no permiten diferenciarlos. Se ha descrito la utilidad de algunos radiotrazadores como el ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico de <sup>99m</sup>Tc (<sup>99m</sup>Tc-DPD) en la discriminación entre los diferentes tipos de AC. El objetivo de este trabajo ha sido evaluar la capacidad del <sup>99m</sup>Tc-DPD en el diagnóstico diferencial entre AC asociado a cadenas ligeras (AL) y las formas de AC asociadas a transtirretina (TTR), y compararlo con Hidroximetilen-difosfonato de <sup>99m</sup>Tc (<sup>99m</sup>Tc-HMDP), radiotrazador óseo de uso rutinario en nuestro medio.

**Material y Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo, de 24 pacientes con AC, confirmada por biopsia endomiocárdica o con signos ecocardiográficos/clínicos/RNM de AC y demostración histológica de amiloidosis en otros órganos, desde mayo-2013 hasta Mayo-2016. Se les administró por vía intravenosa 740MBq de <sup>99m</sup>Tc-DPD obteniendo a los 150-180min imágenes planares de tórax (proyección anterior, oblicua anterior izquierda y lateral izquierda) y rastreo corporal completo. Si existía fijación del radiotrazador en el miocardio, se realizaba estudio tomogramográfico torácico (SPECT). Tras 5 y 7 días, se administraron 740MBq de <sup>99m</sup>Tc-HMDP, adquiriendo únicamente proyecciones planares. La fijación miocárdica fue valorada por dos médicos nucleares, mediante el Score cardio/hueso. Se valoró también la extensión de la enfermedad en el miocardio.

**Resultados:** Se trata de 14 varones y 10 mujeres, de edades comprendidas entre 42 y 82 años (media 59 años DE +/-12). En 7 pacientes en los que se demostró AC relacionada con la TTR, se observó fijación miocárdica del radiotrazador <sup>99m</sup>Tc-DPD, de elevada intensidad (grado 3) y en distribución difusa biventricular. En 17 pacientes diagnosticados de AC por depósito de cadenas ligeras, no existió fijación miocárdica difusa

de intensidad alta (grado 3) en ninguno de ellos, apreciándose captación moderada (grado 2) con distribución difusa en dos pacientes, y focal en miocardio ínfero-posterior en otros dos. Por otra parte la exploración del resto del organismo mostró un acusado descenso de la captación esquelética global y/o hiperfijación anómala en los tejidos blandos en los pacientes con ATTR, la fijación del radiotrazador en parénquima hepático en un paciente, y múltiples acúmulos debidos a lesiones óseas en otro. En la exploración realizada posteriormente con <sup>99m</sup>Tc-HMDP se observó también fijación cardíaca aunque con intensidad discretamente inferior (grado 1 o 2) en todos los pacientes con TTR, fijación débil difusa en una paciente AL y ausencia de captación en el resto.

**Conclusiones:** La Gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-DPD es una herramienta económica, incruenta y muy bien tolerada que permitió diferenciar el tipo de AC en el 100%. La exploración con <sup>99m</sup>Tc-HMDP fue menos resolutive. Permitted seleccionar aquellos pacientes en los que está indicada la realización de exploraciones más específicas como la biopsia endomiocárdica y estudios genéticos familiares. El estudio permitió evaluar el descenso severo de la fijación esquelética, la afectación amiloide en otros órganos, y lesiones óseas asociadas.

**PC-010**

**SEGUNDO TRASPLANTE AUTÓLOGO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

García García I., Herrera Puente P., Michael Fernández B.M., Martín Moro F., Marquet Palomares J., Velazquez Kennedy K., Martínez Geijo C., Sanz Rupérez A., Saez Marín A., Nuñez-Torrón Stock C., Luna de Abia A., López Jiménez F.J.  
Hospital Universitario Ramón y Cajal

**Introducción:** Los pacientes con mieloma múltiple (MM) en recaída después de un primer trasplante autólogo (TASPE) se pueden beneficiar de distintas opciones terapéuticas, entre ellas una de ellas un segundo TASPE. El objetivo de este trabajo ha sido esclarecer cuales son los pacientes que más se pueden beneficiar de esta opción y aportar los resultados obtenidos en nuestro centro.

Tabla 1.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	N	%
<b>Sexo</b>		
Mujer	11	50%
Hombre	11	50%
<b>Componente monoclonal</b>		
IgG	7	32%
IgA	6	27%
Cadenas ligeras	7	32%
No secretor	2	9%
<b>Citogenética al diagnóstico (clasificación mSMART)</b>		
Alto riesgo	2	9%
Riesgo intermedio	2	9%
Riesgo estándar	7	32%
Desconocido	11	50%
<b>Bence Jones</b>		
Si	11	68%
No	7	32%
<b>Durie-Salmon</b>		
I	2	9%
II	9	41%
III	11	50%
<b>Afectación renal</b>		
Si	17	77%
No	5	23%
<b>Índice pronóstico Internacional revisado</b>		
I	8	36%
II	12	55%
III	2	9%
<b>Acondicionamiento segundo TASPE</b>		
Busulfán 1,2 mg/kg/día + melfalan 140 mg/m <sup>2</sup>	14	64%
Melfalan 200 mg/m <sup>2</sup>	5	23%
Melfalan 140mg/m <sup>2</sup>	3	14%
<b>Respuesta previa a 2º TASPE</b>		
Remisión completa estricta	5	23%
Remisión completa	3	14%
Muy buena respuesta parcial	4	18%
Respuesta parcial	7	32%
Enfermedad estable	2	9%
Progresión	1	4%
<b>Mantenimiento post 2º TASPE</b>		
Lenalidomida	4	18%
Velcade	3	14%
VRD	1	4%
IFM	1	4%
No mantenimiento	11	60%

**Métodos:** Estudio unicéntrico retrospectivo. Se valoraron 22 pacientes sometidos a un 2º TASPE entre noviembre/2008 y octubre/2016, con una mediana de seguimiento desde el 1.º TASPE de 89 (47-174) meses. La mediana de edad fue 59 (48-70) años, presentando todos ECOG 0. Fueron excluidos del estudio los pacientes que habían recibido un tercer trasplante (autólogo o alogénico) en tándem. Las características de los pacientes están recogidas en la tabla 1. Para estimar la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) posteriores al 2º TASPE

(post 2º TASPE) utilizamos el análisis estadístico Kaplan-Meier. Para correlacionar los parámetros clínicos utilizamos el test Chi-cuadrado.

**Resultados:** La mediana de SLP post 1.º TASPE fue de 42 (9-103) meses, y de 16 (4-47) meses post 2º TASPE. La mediana de SG post 2º TASPE fue de 29 (8-91) meses. Encontramos asociación entre haber presentado una recaída tardía (>18 meses) o recaída temprana (≤18 meses) post 1.º TASPE y la mediana de SLP post 2º TASPE (21 meses vs 12 meses, p=0,015), HR 4,03 (IC 95%, 1,16 a 13,9). (Figura 1). El 82% de los pacientes que consiguieron profundizar la respuesta o mantener respuesta completa estricta (RCE) tras el 1.º TASPE presentaron también esta mejoría o mantenimiento de RCE posterior al 2º TASPE, frente al 29% que no alcanzaron esta respuesta con el 1.º TASPE (p=0,024). (Figura 2). El 75% de los pacientes que no recibieron tratamiento de mantenimiento post 2º TASPE presentaron una recaída temprana (≤18 meses) frente al 30% en los pacientes que si recibieron mantenimiento (p=0,035). Resultados similares se obtuvieron con el mantenimiento post 1.º TASPE (50% vs 11%, p=0,068). La mediana de SLP post 2º TASPE fue superior en los pacientes que recibieron solo una línea de tratamiento de rescate previo a 2º TASPE que en los que precisaron más de una (21 meses vs 16 meses, p>0,05). Los pacientes con citogenética del alto riesgo presentaron una mediana de SLP post 2º TASPE menor que los de riesgo intermedio o estándar (13 meses vs 21 meses, p>0,05). No encontramos asociación entre el ISS-R o D-S y la SLP post 2º TASPE. Ningún paciente falleció por complicaciones asociadas al TASPE, siendo la principal causa de muerte progresión de la enfermedad.

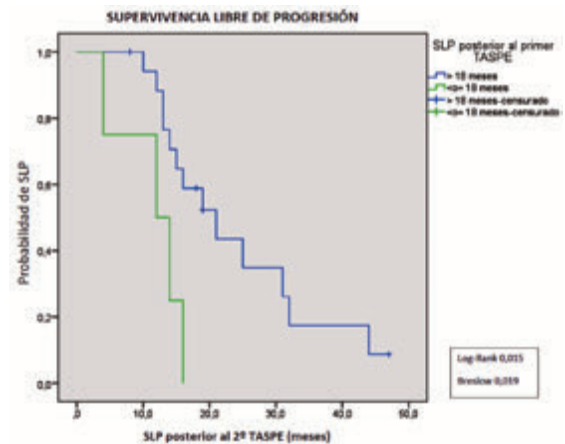


Figura 1.

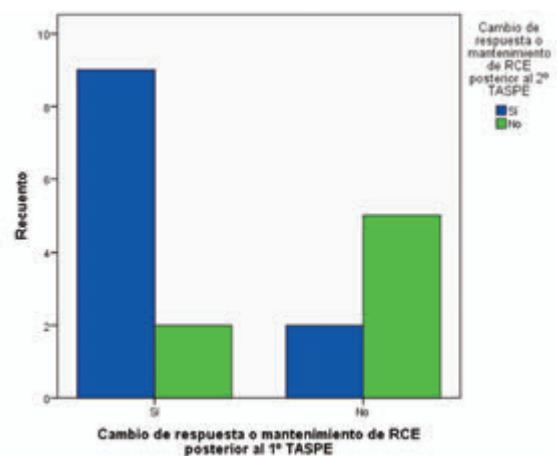


Figura 2.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, los pacientes que más pueden beneficiarse de un 2º TASPE son aquellos con recaída tardía post 1.º TASPE (>18 meses), los que presentan una mejoría en la respuesta o mantenimiento de RCE post 1.º TASPE y los que presentan una mayor sensibilidad a la quimioterapia de rescate previa al 2º TASPE. El tratamiento de mantenimiento post 2º TASPE aporta un beneficio prolongando la SLP.

**PC-011**

**MIELOMA MÚLTIPLE NO CANDIDATO A TRANSPLANTE EN DOS ÁREAS SANITARIAS: DESCRIPCIÓN AÑO 2013**

Silva Soto A.<sup>1</sup>, Morán Alcalá M.<sup>2</sup>, Fernández Álvarez R.<sup>3</sup>, Muñiz Lobato S.<sup>4</sup>, De Brabandere C.<sup>3</sup>, Sánchez Matías S.<sup>5</sup>, Palicio M.A.<sup>6</sup>, Fernández Álvarez C.R.<sup>3</sup>, González Ordoñez A.J.<sup>6</sup>, González García M.E.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fundación para la Investigación y la Innovación Sanitaria del Principado de Asturias (FINBA). Hospital Universitario de Cabueñes, <sup>2</sup>Servicio de Hematología Hospital Universitario de San Agustín-Avilés, <sup>3</sup>Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Cabueñes, <sup>4</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario de San Agustín-Avilés, <sup>5</sup>Servicio de Hematología Hospital Universitario de Cabueñes, <sup>6</sup>Servicio de Hematología Hospital Universitario de San Agustín-Avilés

**Introducción:** Disponer de registros relacionados con nuestra práctica clínica-asistencial diaria es un dato poco frecuente, dado que en muchas ocasiones la información se encuentra sesgada y no se dispone de registros actualizados. Se comunican los datos relacionados de pacientes con mieloma múltiple (MM) no candidatos a trasplante (TPH) de dos Áreas Sanitarias de Asturias

**Objetivos:** 1 Conocer la incidencia, así como las variables epidemiológicas de los pacientes con MM no candidatos a TPH del año 2013 2. Describir los tratamientos recibidos y el tiempo transcurrido hasta la siguiente línea de tratamiento

**Material y Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo multicéntrico de los pacientes con MM no candidatos a TPH de nuevo diagnóstico existentes en dos hospitales que abarcan una población de 450.000 habitantes en el año 2013. Se analizaron las variables: clínico-biológicas habituales y los esquemas terapéuticos recibidos. Como fuente de datos se utilizó el sistema informático SELENE y la aplicación ONCOFARM

**Resultados:** Se diagnosticaron 24 pacientes (59% mujeres- 41% hombres) Edad media 80 años, DE +/-8 (rango 61-93) El tipo de componente monoclonal se distribuyó en IgG 57%, IgA 29%, BJ 9% y no secretor 5%. El 48,14% presentaban un índice pronóstico (ISS) de 3 al diagnóstico. Utilizando el índice de Charlson de comorbilidades, se distribuían en: 46% alto, 18% bajo y 36% ausencia de comorbilidades relevantes. Los tratamientos se repartieron: VISTA 42%, Bortezomib-dexametasona 25%, melfalan-prednisona 13%, ciclofosfamida-prednisona 8%, ciclofosfamida-bortezomib-dexametasona 4% y Bortezomib-talidomida-dexametasona 4% El tiempo transcurrido hasta la siguiente línea de tratamiento, calculado en meses fue: 1) más de 10 meses 54,9 % 2) 0-10 meses 45,1%

**Conclusiones:** La incidencia de casos nuevos de MM no candidatos a TPH, es importante, por encima de los 3-5 casos por cada 100.000 habitantes descritos de forma global en la literatura. En cuanto a las características epidemiológicas y clínicas coinciden con lo publicado: no hay diferencias entre sexos, subtipo más frecuente el IgG, con ISS avanzado y la mitad con comorbilidades importantes. El tratamiento más usado son esquemas basados en bortezomib. Casi la mitad de los pacientes van a necesitar una nueva línea de tratamiento antes de los 10 meses

**PC-012**

**OSTEONECROSIS MANDIBULAR DURANTE EL TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE**

Álvarez Juárez M.Á., Carmona Zabala I., Galán Vega J., Escolano Escobar C., Herrera F., Somolinos de Marcos N., Maroto Sánchez E., Monteserín Monteserín M°C., Oña Compán F.

Hospital Universitario de Getafe

**Introducción:** La hipercalcemia y lesiones óseas en la forma sintomática del Mieloma Múltiple (MM) se encuentran relacionadas directamente con su alta tasa de enfermedad ósea (en torno al 90% de los casos). Ésta se produce por un aumento de la función osteoclástica y una reducción de la actividad osteoblástica. Los bifosfonatos (BF) han demostrado ser beneficiosos en pacientes con MM que presentan lesiones osteolíticas y que se hallan en tratamiento quimioterápico. Facilitan el control de la hipercalcemia, mejoran la clínica renal, previenen alteraciones relacionadas con el esqueleto y mejoran el control del dolor óseo. El tratamiento con BF es en general bien tolerado, sin embargo una de sus complicaciones más graves aunque poco frecuente pero es la Osteonecrosis Mandibular (ONM) que consiste en la presencia de una o varias lesiones

ulceradas en la mucosa de los procesos alveolares, con exposición de hueso maxilar o mandibular (más frecuente) de aspecto necrótico y ausencia de cicatrización durante al menos 8 semanas. Se establece usualmente tras algún tipo de agresión traumática o quirúrgica.

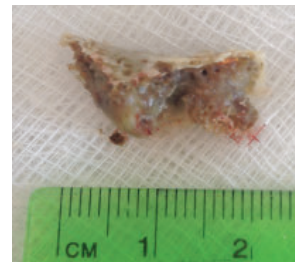


Figura 1.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de 5 casos de ONM en pacientes con MM en tratamiento con BF ocurridos entre los años 2010 y 2018. Las variables recogidas fueron: sexo, edad, tiempo de exposición a BF, tipo de BF, tratamientos concomitantes para MM, área ósea afectada y factores de riesgo para ONM.



Figura 1.

**Resultados:** En la cohorte se incluyen 5 casos, de los cuales 4 fueron mujeres. La edad media fue de 69 años (rango 64-74 años). La incidencia de ONM sobre pacientes con MM que recibieron BF fue de 5,2% (n=95). Todos los pacientes recibieron Ac. Zolendrónico (ZO). La media de tiempo de exposición al ZO fue de 30 meses, con una mediana de 36 meses. Todos los pacientes fueron revisados por el servicio de Cirugía Oral previo al inicio de tratamiento. De los 5 casos, sólo 1 se presentó de manera espontánea, el resto coincidió con algún tipo de manipulación en cavidad oral (generalmente exodoncias). Sólo 1 se localizó en hueso maxilar. De los 5 casos, 3 se encontraban sin tratamiento activo para el MM en el momento del evento, por buen control de la enfermedad tras tratamiento quimioterápico previo. En todos los casos se detuvo el tratamiento con BF de forma indefinida.



Figura 1.

**Conclusiones:** A pesar de presentar mayor tasa de ONM que otros BF, ZO presenta mayor eficacia en el control de las alteraciones óseas e hipercalcemia. La incidencia de casos de ONM que hemos registrado durante 9 años es menor a la referida en la literatura, que es de 6% a los 36 meses de exposición al ZO. Consideramos que ello es debido a que todos los pacientes con MM que van a recibir tratamiento con BF son revisados por parte de cirugía oral para prevención de complicaciones y/o realizar correcciones necesarias previo al inicio del tratamiento. No obstante, sacamos lectura crítica sobre el tiempo total de exposición al fármaco, que es mayor al recomendado en las guías (24 meses).

**PC-013**

**ESTUDIO DE SEGURIDAD Y EFICACIA DEL ESQUEMA CARFILZOMIB-LENALIDOMIDA-DEXAMETASONA (KRd) COMO TERAPIA EN SEGUNDA O TERCERA LINEA EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE (MM)**

Álvarez Sánchez A.I., Álvarez Rivas M.A., Fernandez de la Mata M., Herrera Arroyo I.C.

Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

**Introducción:** La incorporación de tripletes terapéuticos basados en inhibidores del proteosoma (carfilzomib e ixazomib) y anticuerpos monoclonales (daratumumab o elotuzumab), asociados a lenalidomida-dexametasona en pacientes en recaída biológica y/o clínica de MM, ha mejorado la tasa de respuestas de la enfermedad y la supervivencia libre de progresión, siendo su perfil de seguridad aceptable.

**Objetivos:** Estudiar el perfil de seguridad y eficacia del esquema KRd en pacientes diagnosticados de MM en recaída/refractariedad en nuestro centro.

**Tabla 1. Terapias empleadas en las distintas líneas de tratamiento y situación de la enfermedad previa a dichas terapias.**

Esquema KRd en 2ª línea (n, %)	Terapia previa (n)
KRd (n=16, 76,2%)	MPV (n=1)
	VTD (n=3)
	CYBORD (n=1)
	VD+AutoTPH (n=5)
	VTD+AutoTPH (n=6)
Esquema KRd en 3ª línea (n, %)	Terapia previa (n)
KRd (n=5, 23,8%)	RD (n=2)
	RCD (n=1)
	VDCR (n=1)
	CYBORD (n=1)

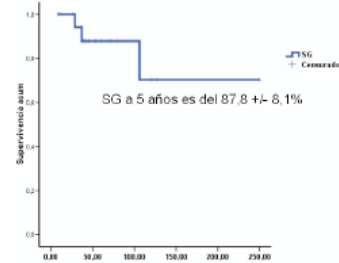
**Pacientes, Material y Métodos:** Estudio retrospectivo de 21 pacientes con MM en recaída/refractariedad tratados con esquema KRd desde Enero 2017 hasta Abril de 2018. El 66,7% eran varones con una mediana de edad al diagnóstico de 62 años (48-75). Diagnósticos de MM: 6 pacientes MM IgG Kappa; 6 pac. MM B-J Kappa; 5 pac. MM IgA Kappa; 2 pac. MM IgG Lambda, 1 pac. MM IgM Kappa y 1 pac. con Leucemia de células plasmáticas. Las terapias empleadas en primera y segunda línea de la enfermedad previa a KRd se muestran en tabla 1. De la serie global, 16 pac. recibieron dicho esquema en segunda línea (10 tras recaída post-Auto-TPH) y 5 pac. en tercera línea de tratamiento (tabla 1). Catorce pac. fueron sometidos a trasplante Autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH) como terapia de consolidación en primera línea. Situación de la enfermedad previa al TPH: 14,3% (n=2) respuesta completa (RC); 57,1% (n=8) muy buena respuesta parcial (MBRP); y 28,6% (n=4) respuesta parcial (RP).



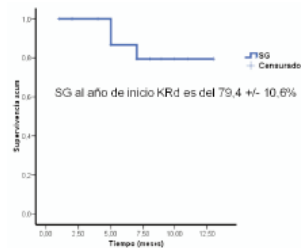
**Figura 1. Toxicidad esquema KRd.**

**Resultados:** Mediana de seguimiento desde el diagnóstico de 49,5 meses (9-250), con una mediana de seguimiento desde inicio de terapia KRd de 7,5 meses (1-13). Mediana de ciclos administrados de 6 (1-14). La tasa de mejores respuestas globales fue del 90,5% (38,1% RC; 28,6% MBRP; 14,3% RP; 9,5% EE; y 9,5% progresión), mediana de tiempo hasta la respuesta de 2 meses. Nueve pac. (42,9%) recibieron un segundo TPH (7 pac. Auto-TPH y 2 pac. Alo-TPH). En el momento actual, 3 pac. (14,3%) han fallecido: 2 por progresión de la enfermedad y otro por enfermedad venoclusiva hepática como complicación de Alo-TPH en 2º RC de la enfermedad. Perfil de seguridad y toxicidades del esquema KRd: en 11 pac. (52,4%) se redujo la dosis de Lenalidomida por citopenias grado III-IV (3 de ellos suspendieron temporalmente el tratamiento hasta la recuperación hemoperiférica); 1 pac. presentó cuadro de disnea persistente de origen

no filiado con estudio cardiológico normal, que no determinó disminución de dosis de Carfilzomib; 1 pac. desarrolló Insuficiencia Renal Aguda grado IV en relación con la terapia; y 4 pac. (19%) presentaron procesos infecciosos respiratorios de repetición que se manejaron con terapia antibiótica (oral en el 50% de los casos e intravenosa con ingreso hospitalario en el otro 50%), posteriormente todos realizaron tratamiento antibiótico profiláctico (Figura 1). No hemos detectado otros eventos adversos graves (eventos isquémicos cardíacos, reacciones infusionales, HTA etc), en nuestra serie de pacientes. La supervivencia global (SG) desde el diagnóstico de la serie a 5 años es del 87,8 +/- 8,1% y la SG desde el inicio de terapia KRd al año es del 79,4 +/- 10,6%. (Figura 2).



**Figura 2a. SG desde diagnóstico (Kaplan-Meier).**



**Figura 2b. SG desde inicio KRd (Kaplan-Meier).**

**Conclusiones:** El esquema KRd es una terapia eficaz, en nuestra serie la tasa de respuestas globales fue del 90,5%, con un perfil de seguridad y toxicidades aceptable. Es fundamental un seguimiento estrecho durante la administración de la terapia para ajustar las dosis de Lenalidomida y evitar citopenias severas. No hemos observado eventos cardiotoxicos significativos en nuestra serie aunque serian necesarios más estudios para detectarlos y determinar si las medidas preventivas son eficaces y suficientes.

**PC-014**

**SEGUNDAS NEOPLASIAS EN MIELOMA MÚLTIPLE (MM): EXPERIENCIA DE UN ÚNICO CENTRO DURANTE 20 AÑOS**

Villalón Blanco L.<sup>1</sup>, Gonzalez Godoy M.<sup>2</sup>, Perez Fernández E.<sup>3</sup>, Peñalver Párraga F.J.<sup>3</sup>, Martínez Barranco P.<sup>3</sup>, Sanmartín Fenollera P.<sup>3</sup>, Toro Chico P.<sup>3</sup>, Arribalzaga Juaristi K.<sup>3</sup>, Ricard Andrés P.<sup>3</sup>, García Bueno M.J.<sup>3</sup>, García Roa M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón, <sup>2</sup>Universidad Rey Juan Carlos, <sup>3</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón

**Introducción:** El Mieloma múltiple (MM) es una de las neoplasias hematológicas en las que el uso de nuevos fármacos ha mejorado claramente el pronóstico en las últimas dos décadas. La mayor supervivencia de una población cada vez más envejecida, y expuesta durante más tiempo a diferentes líneas de tratamiento, hace que la aparición de segundas neoplasias (SN) sea un problema que debemos tener en consideración. Con una incidencia según las series entre el 2 y el 10%, todavía hay muchas incógnitas sobre los factores de riesgo que favorecen su aparición.

**Métodos:** Estudio retrospectivo observacional descriptivo de pacientes diagnosticados y tratados en un único hospital durante el periodo de 1998-2018. Se trata de 140 pacientes (71h,69 m) con una edad mediana de 71a (r: 33-89a); 28 habían evolucionado de una Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (MGUS) o de un MM indolente; han recibido una mediana de 2 líneas (r: 1-11). En 1ª línea, el 72% recibió inmunomoduladores y/o inhibidores de proteasomas, y 28% quimioite-

rapia convencional. El 25,2% fue sometido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH).

**Resultados:** 17 pacientes (12,1%) presentaron una SN (1 caso fue un LNH de la zona marginal diagnosticado previo al MM y no tratado). De los 16 pacientes con una SN tras el tratamiento del MM, 11 fueron neoplasias sólidas (4 ca epidermoide de pulmón, 1 adenoca. gástrico, 1 AC hepatocelular, 1 AC páncreas, 1 ca. de mama, 1 ca. urotelial, 1 tumor renal de células claras, 1 melanoma) y 5 hematológicas (3 LMA, 1 SMD y LLCB). Se trataba de 15 hombres, 2 mujeres, mediana de edad de 73 años, mediana de líneas de tratamiento de 2 (1-3), tipo de MM: 9 IgG, 5 IgA, 2 Bence Jones, y 1 no secretor; 4 de ellos con MGUS o mieloma indolente previo; 3 recibieron lenalidomida, y el resto diferentes esquemas (incluyendo MPV, CIBORD, VD, MP Y VAD). 6 fueron sometidos a TPH. La mediana de diagnóstico de la SN tras la de MM fue de 3 años (r:0.3-11 a). En el momento actual, 3 están vivos y 14 han fallecido (3 por SN).

**Conclusiones:** La aparición de segundas neoplasias tanto sólidas como hematológicas en los pacientes con MM representa una grave complicación a medio y largo plazo. Aunque algunos factores de riesgo están bien establecidos (exposición a diversos tratamientos y el envejecimiento de la población), de otros muchos potenciales tenemos resultados contradictorios. El mejor conocimiento de los mismos, unido a una mayor concienciación del problema con mejora de los **Métodos:** de detección precoz y los programas de vigilancia, nos ayudarán en el futuro a reducir el riesgo que las SN que suponen en patología como el MM.

### PC-015

#### VALIDACIÓN DEL VALOR PRONÓSTICO DE LAS CADENAS LIGERAS LIBRES EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

García de Veas Silva J.L.<sup>1</sup>, López Vélez M.d.S.<sup>1</sup>, Espuch Oliver A.<sup>1</sup>, De Haro Romero M.T.<sup>1</sup>, González Cejudo T.<sup>1</sup>, González Navarro P.<sup>1</sup>, Pérez Gutierrez E.<sup>1</sup>, Palacios Rodríguez J.<sup>1</sup>, Bermudo Guitarte C.<sup>2</sup>, Rios Tamayo R.<sup>3</sup>, Duro Millán R.<sup>2</sup>, García Lario J.V.<sup>1</sup>, De Haro Muñoz T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Campus de la Salud, <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves

**Introducción:** Cuando un paciente es diagnosticado de mieloma múltiple (MM) se emplea el International Staging System (ISS) para estratificar el pronóstico del paciente y que se basa en los niveles séricos de beta2-microglobulina (B2M) y albúmina. Recientes estudios ponen de manifiesto el valor pronóstico de las cadenas ligeras libres en suero (CLL) en estos pacientes aunque todavía se encuentra en discusión. El objetivo del estudio es evaluar el valor pronóstico de las cadenas ligeras libres en suero en un grupo de pacientes con MM.

**Material y Métodos:** 170 pacientes (76 hombres:94 mujeres) con una edad de 69 años (rango 61-76) con MM de nuevo diagnóstico (135 MM de inmunoglobulina intacta y 35 MM de cadenas ligeras) y seguidos durante un periodo de estudio de 6 años. Las CLL se determinaron con el ensayo Freelite (The Binding Site, UK) y el cociente entre las CLL (CLLr) se calculó usando la cadena ligera libre monoclonal como numerador. Los pacientes se estratificaron en dos grupos según el valor de la mediana del CLLr: grupo A con CLLr<50 (N=85) y grupo B con CLLr>50 (N=85). Se registraron las variables clínicas de la enfermedad para cada paciente: B2M, albumina, calcio, creatinina, hemoglobina, proteínas totales, células plasmáticas, lesiones óseas, LDH y estadio ISS. La supervivencia acumulada (OS) se calculó por el método de Kaplan-Meier. Posteriormente, las variables significativas se introdujeron en una regresión de Cox para analizar su influencia en la supervivencia. Un valor p<0.05 fue considerado significativo. Análisis estadístico fue realizado con el programa estadístico SPSS v21.

**Resultados:** En el periodo de tiempo estudiado se produjeron 60 muertes debido al MM: 18 en el grupo A y 42 en el grupo B. A los 5 años, la OS de todos los pacientes fue del 51%. Tras estratificar a los pacientes según el CLLr la OS fue del 70% y 23% en los grupos A y B, respectivamente (Hazard ratio HR=4.64, p<0.0001). La mediana de supervivencia fue de 37 meses en el grupo B mientras que en el grupo A no se alcanzó. Otras variables relacionadas con un peor pronóstico en el análisis univariante fueron: edad>65 años (HR=2.10, p=0.015), albumina<3.5 g/dL (HR=2.14, p=0.004), creatinina>2 mg/dL (HR=2.60, p=0.001), hemoglobina<10 g/dL (HR=2.10, p=0.004), B2M>3.5 mg/L (HR=4.48, p<0.0001) y estadios ISS 2 (HR=3.77, p=0.001) e ISS 3 (HR=6.26, p<0.0001). En el análisis estadístico no se observó correlación significativa con el resto de variables. El

análisis de las variables significativas mediante la regresión multivariante de Cox identificó el CLLr (HR=4.23, p<0.0001), edad>65 años (HR=2.14, p=0.015), estadio ISS 2 (HR=2.89, p=0.007) e ISS 3 (HR=3.91, p=0.002) como factores independientes de mal pronóstico.

**Conclusiones:** El valor del CLLr al diagnóstico es un importante factor de riesgo de mal pronóstico en pacientes con MM recién diagnosticado confirmando estudios previos. En nuestra cohorte, un ratio superior a 50 predijo un fatal desenlace con una mediana de supervivencia de sólo 37 meses. Nuestros resultados sugieren que las CLL deberían ser incluidas en el sistema ISS o en un nuevo modelo de estratificación de riesgo en pacientes con mieloma de nuevo diagnóstico.

### PC-016

#### TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO O EN RECAIDA CON DARATUMUMAB EN MONOTERAPIA EN LA VIDA REAL. ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICÉNTRICO

Lorenzo Vizcaya Á.<sup>1</sup>, Bermúdez Rodríguez M.A.<sup>2</sup>, Vázquez Álvarez J.<sup>3</sup>, Ramírez Player Á.<sup>4</sup>, González García M.E.<sup>5</sup>, Méndez Sánchez J.Á.<sup>6</sup>, Ferreiro Ferro R.<sup>7</sup>, Martínez Señaris D.<sup>8</sup>, Taboada Alameda F.<sup>9</sup>, Lavilla Rubira E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo), <sup>2</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander), <sup>3</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, <sup>4</sup>Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo), <sup>5</sup>Hospital Universitario de Cabueñes (Gijón), <sup>6</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, <sup>7</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, <sup>8</sup>Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, <sup>9</sup>Hospital Carmen y Severo Ochoa (Cangas del Narcea)

**Introducción:** Daratumumab (DARA) ha sido aprobado para pacientes (P) diagnosticados de Mieloma múltiple (MM) en recaída o refractario (RR) tras tratamiento (tto) inmunomodulador e inhibidor de proteosoma, en base al ensayo clínico (EC) fase 2 SIRIUS. En este ensayo se obtiene un 29% de respuestas, con supervivencia (SPV) libre de progresión (SLP) de 3.7 meses y SPV global (SG) de 17.5 meses, y con toxicidad aceptable. Hasta el momento apenas se han publicado datos sobre tto con DARA en práctica clínica habitual, y con este objetivo se ha desarrollado el presente estudio.

**Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico de P con MMRR tratados con DARA en monoterapia fuera de EC en las comunidades de Galicia, Asturias y Cantabria. Análisis estadístico descriptivo con SPSS®: curvas de SPV por Kaplan-Meier y medidas de asociación estadística mediante Chi<sup>2</sup>.

**Resultados:** Se han identificado 53 P (64% varones). Al diagnóstico: Edad 64.7 años (RIQ 56.7-71.4); ISS 3: 39.7%, y 2: 32%. EPOC/asma: 9.4%. Citogenética adversa [del17p, t(4;14), t(14;16)]: 18.9%. Al inicio de DARA: Edad 68.8 años (RIQ 60-74.9), 13 P (24.5%) > 75 años y 9 P (17%) >80 años. Citogenética adversa: 12/21 P (57.1%). Líneas previas de tratamiento: 4 (1-10), 66% con Carfilzomib y/o Pomalidomida; TAPH previo 60%. DARA: n° dosis recibidas 10 (1-26), 6 P sólo 1 dosis. El 67.9% recibió la 1ª dosis ingresado; en el 18.9% se asoció montelukast a la premedicación habitual. Reacciones infusionales (RRI): 26% en la 1ª dosis (grado 1: 78.5%, grado 3: 21.5%), sin diferencia según premedicación. Tan sólo 1P presentó RRI grado 1 tras 2ª dosis. Respuestas (R): R global (RG) 67.3% (RC 11.5%, RP + MBRP 34.6%, RM/EE 21.25%), progresión 32.7%. Con una mediana de seguimiento de 153 días (RIQ 85-286), el 56% han fallecido (86.6% MM, 13.3% otras causas, no mortalidad tóxica) y el 30% continúan tto. La SLP y SG es de 111 (85-148) y 187 días (133-500), siendo significativamente superior en los P con RG: SLP 252 días (112-450) y SG 348 días (273-520) días. Eventos adversos (EA): 32 EA en 19 P (35.8%): neutropenia y/o infección 57.8%, trombopenia 36.8%, náuseas/vómitos 21.05% y neuropatía periférica 5.26%. Todos los EA grado 3 (37.5%) y 4 (21.87%) fueron por mielotoxicidad o infección. En 14 P se retrasó alguna administración, 57% por infección, con una media de 13 días (2-30). No hubo suspensión por toxicidad.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia en vida real se confirma que el DARA es un fármaco seguro, aun en P mayores y con enfermedad avanzada, sin RRI graves y cuya toxicidad es sobre todo medular e infecciosa, como es esperable en esta población. La tasa de RG es alta sobre todo teniendo en cuenta las características adversas, 46.1% ≥ RP, SLP de 3.7 meses y SG en respondedores de 11.6 meses, esta última inferior a la referida en EC. Hay que destacar que 10 P no completaron el 1º ciclo y 6

P recibieron solo 1 dosis; la mejor selección de los candidatos a tto probablemente mejorará estos resultados.

### PC-017

#### RESPUESTA RENAL EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE RECURRENTE O REFRACTARIO (MMRR) CON INSUFICIENCIA RENAL (IR) GRAVE AL INICIO DEL TRATAMIENTO: DATOS INTERMEDIOS DE UN GRAN ESTUDIO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO

De la Rubia J.<sup>1</sup>, Morales E.<sup>2</sup>, Sureda A.<sup>3</sup>, González E.<sup>4</sup>, Durán M<sup>S</sup>.<sup>5</sup>, Escalante F.<sup>6</sup>, Gironella M.<sup>7</sup>, González-López T.J.<sup>8</sup>, Duro R.<sup>9</sup>, Perez M.<sup>10</sup>, Ribas P.<sup>11</sup>, Cabezudo E.<sup>12</sup>, Lluich R.<sup>13</sup>, Español I.<sup>14</sup>, Cabañas V.<sup>15</sup>, García R.<sup>16</sup>, Márquez J.A.<sup>17</sup>, Navarro M.<sup>18</sup>, Soriano J.<sup>19</sup>, García-Guiñón A.<sup>20</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Dr Peset, <sup>2</sup>Hospital 12 de Octubre, <sup>3</sup>Hospital Duran y Reynalds, <sup>4</sup>Hospital de Cabueñes, <sup>5</sup>Hospital Universitario Ciudad de Jaen, <sup>6</sup>Hospital de León, <sup>7</sup>Vall d Hebrón Hospital, <sup>8</sup>Burgos University Hospital, <sup>9</sup>Hospital Virgen de la Macarena, <sup>10</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, <sup>11</sup>Hospital Universitario Dr. Peset, <sup>12</sup>Hospital Althaia de Manresa, <sup>13</sup>Hospital de la Ribera, <sup>14</sup>Hospital Santa Lucía, <sup>15</sup>Hospital de la Arrixaca, <sup>16</sup>Hospital San Pedro, <sup>17</sup>Hospital de Basurto, <sup>18</sup>Celgene SLU, <sup>19</sup>Valesta Consulting, <sup>20</sup>Arnau de Vilanova University Hospital

**Introducción:** La IR causa morbilidad y mortalidad significativas en pacientes con mieloma múltiple (MM) (sobre todo en caso de fracaso renal agudo). Se requieren más datos de la práctica clínica sobre la evolución renal tras el tratamiento del MM.

**Material y Métodos:** Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, para evaluar la respuesta renal a la terapia del MM en pacientes con MMRR e IR moderada o grave. Presentamos resultados intermedios del estudio MIR-50 del subgrupo de pacientes con IR grave (CrCl<30 ml/min) con un seguimiento de 24 meses tras la finalización del período de inclusión (corte: 12 febrero 2018). Las respuestas renales y del MM se evaluaron según criterios IMWG. La respuesta renal se analizó mediante eGFR de Cockcroft-Gault (CG), MDRD y CKD-EPI.

**Resultados:** Se reclutaron 327 pacientes, 99 con IR grave (edad: 75; extremos, 46-95) años; 49% varones; 58% en primera recaída; principales comorbilidades: hipertensión arterial (59%) y diabetes (27%); 46% ISS estadio III; mediana de tiempo desde el diagnóstico 2,5 (extremos, 0,2-10,4) años; subtipos de MM IgG (50%), Bence Jones (20%) e IgA (13%); los eGFR basales medios según CG, MDRD y CKD-EPI fueron 20,0/20,0/19,2 ( $\pm$ 7,5/9,3/9,0) ml/min, sin diferencias significativas entre fórmulas. Los principales tratamientos administrados para el MM fueron: lenalidomida (38%), bortezomib (31%) y otros tratamientos (OT, 31%: 20% quimioterapia, 11% otros tratamientos no quimioterápicos). Durante el tratamiento del MM, la proporción de pacientes con deterioro renal agudo (DRA) fue del 50,5% (clasificación RIFLE). Según CG, el 26,3% (IC 95%, 16,7-33,8) de los pacientes tuvo respuesta renal (2,1% completa, 1,1% parcial y 23,2% mínima). La mediana del tiempo hasta la mejor respuesta renal fue de 1,7 meses (extremos, 0,5-8,9). Tras ajustar por características demográficas y clínicas (53 pacientes evaluables), la presencia de hipertensión y el estadio III de ISS se asociaron significativamente con una peor respuesta renal. No hubo diferencias en la mejora de la GFR según el tratamiento administrado ( $P=0,334$ ). La respuesta global al MM ( $\geq$ RP) fue 38,4%; 51,6% y 43,2% para los pacientes con bortezomib y lenalidomida, respectivamente, únicamente el 11,5% de pacientes con OT alcanzaron  $\geq$ RP. La SLP fue 14,9/6,5/2,6 meses con lenalidomida/bortezomib/OT ( $P=0,0002$ ). La SG fue 24,6/14,6/4,6 meses con lenalidomida/bortezomib/OT ( $P<0,0001$ ).

**Conclusiones:** Los tratamientos con lenalidomida y bortezomib son los regímenes más utilizados en práctica clínica en pacientes con MMRR e IR grave. Estas terapias pueden mejorar la IR en cerca del 26% de los pacientes. A pesar de ello, todavía muchos pacientes presentan DRA durante el tratamiento.

### PC-018

#### PLASMOCITOMA ÓSEO SOLITARIO: UNA ENTIDAD INFRECIENTE. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Cornejo Calvo M.E., Clavero Sánchez E., García Cabrera I.M., Rios Tamayo R., Jurado Chacón M.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves

**Introducción:** El plasmocitoma óseo solitario (POS) es una entidad poco

frecuente, con una incidencia acumulada de 0.15/100.000 y constituyendo el 5% de todas las neoplasias de células plasmáticas. La edad media de aparición es de 55 años, siendo más predominante en la mujer (2:1) y afectando principalmente al esqueleto axial. La progresión a Mieloma Múltiple (MM) descrita se encuentra en torno al 75% de los casos, con una media de tiempo de aproximadamente 2 años, existiendo modelos de estratificación de riesgo para dicha progresión que contemplan como factores la edad, la ratio de cadenas ligeras libres (CLL), las células plasmáticas aberrantes en Inmunofenotipo y la persistencia de componente monoclonal (CM) tras el tratamiento, entre otros. La supervivencia global se establece en torno a 7.5-12 años.

**Métodos:** Hemos realizado un análisis retrospectivo de los pacientes diagnosticados de POS en muestra de Anatomía Patológica desde 2004 hasta la actualidad en nuestro Centro. Para la estratificación de los pacientes según el riesgo de progresión (J. Caers *et al.* Journal of Hematology & Oncology, 2018) hemos recogido datos analíticos: el ratio de CLL en suero alterado, la aberrancia inmunofenotípica en células plasmáticas y la presencia de componente monoclonal tras un año de tratamiento. Hemos considerado el tratamiento recibido, el cual ha sido radioterapia (RT), quimioterapia (QT) y/o cirugía, y la posible progresión de la enfermedad a Mieloma Múltiple. La reevaluación de respuesta al tratamiento en todos los pacientes se ha hecho mediante PET-TC.

**Resultados:** De un total de 12 pacientes diagnosticados de POS, el 75% fueron hombres y el 25% mujeres. La media de edad al diagnóstico fue de 55.6 años. Atendiendo a los factores pronósticos presentaban el 41.7% alteración de la ratio de CLL, el 8.3% aberrancias inmunofenotípicas y el 25% persistencia del CM tras un año de tratamiento. Según el modelo de estratificación de riesgo el 41.7% eran de bajo riesgo, el 50% de riesgo intermedio y el 8.3% de alto riesgo. El 58.3% de nuestros pacientes recibieron tratamiento exclusivo con radioterapia (RT), mientras que el 41.7% de ellos recibió tratamiento combinado con cirugía y QT. La progresión a MM se objetivó en el 41.7% del total de pacientes.

**Conclusiones:** Históricamente, el tratamiento en el POS ha sido la quimioterapia junto con la RT. Actualmente, sin embargo, el tratamiento de elección es la RT, formando parte de la práctica clínica habitual de nuestro Centro. Se observa en nuestra serie que tan sólo el 14.3% de los pacientes tratados exclusivamente con RT progresan a MM. La estratificación de riesgo de progresión de nuestros pacientes no se ajusta a los resultados esperados. Dada la baja incidencia de POS creemos que el análisis retrospectivo de los datos nos ayuda a resolver y seguir analizando los interrogantes relacionados con los factores pronósticos y el tratamiento óptimo de esta patología.

### PC-019

#### BENEFICIO CLÍNICO DE BORTEZOMIB I LOS IMIDS EN LOS PACIENTES DE MAS DE 75 AÑOS COM MIELOMA MULTIPLE EN LA PRACTICA CLINICA HABITUAL. ESTUDIO RESTROPECTIVO Y UNICENTRICO

Gonzalez Y., Cruz D., Moret C., Osca G., Tuset E., Gallardo

Hospital Universitario Dr Josep Trueta de Girona. Instituto Catalán de Oncología

**Introducción:** El esquema de tratamiento de 1ª línea del mieloma múltiple (MM) en pacientes (pcts) mayores no elegibles para trasplante se ha transformado con la incorporación del bortezomib (Btz) y los IMIDs retrasando la progresión de la enfermedad y prolongando la supervivencia. En la práctica clínica es habitual el uso de estos fármacos en la población menor de 75a, sin embargo en la población más mayor no está tan extendido su uso ya que los beneficios clínicos no son tan consistentes. El objetivo de nuestro estudio fue describir nuestra población de estudio y analizar el beneficio clínico de estos fármacos en la práctica clínica habitual según subgrupos de edad: grupo1(G1) pacientes de 65 a 74a y grupo2(G2) los  $\geq$ 75a.

**Pacientes y Métodos:** Se revisó retrospectivamente los pctes mayores de >64a no elegibles para trasplante que recibieron tratamiento de primera línea en un nuestro centro de enero-2009 a diciembre-2017 incluyéndose un total de 77 pctes. Se analizaron las características clinicobiológicas, esquema de tratamiento, tasa respuestas y la supervivencia en función del grupo de edad. Los análisis de supervivencia se realizaron con el método de Kaplan-Meier.

**Resultados:** La mediana de edad fue de 75.4a (65-88), con la siguiente distribución según grupo de edad: G1 45.5% y G2 54.5%. En las características clinicobiológicas de los 77 pctes evaluables (sexo, ISS, tipo de mieloma, insuficiencia renal, plasmocitomas y citogenética) no hubo diferencias significativas. Trat 1ª línea: esquemas con Btz 66.2%, IMID

6.5%, agentes alquilantes 19.5% y combinaciones Btz+IMID 7.8%. Aunque hubo diferencias significativas en la distribución de los esquemas de tratamiento siendo más frecuente los alquilantes en G2; no se observaron diferencias según el esquema recibido en la calidad y tasa de respuestas globales entre G1 y G2. Los pacientes que recibieron Btz o IMIDS o ambos independientemente del grupo de edad, obtuvieron SLP no significativamente diferentes ( $p>0.9$ ), en G1 27.4m (19.1-35.8) y G2 28.2m (18.3-38.1). Del total de los pcts un 59.7% no recibieron una 2ª línea de tratamiento, los motivos fueron: no progresión clínica 26%, exitus 23.4%, estar en trat de 1ª línea 11.4% y pérdida seguimiento 3.9%. Tras una mediana de seguimiento de 28.3m (2.9-104.6) la SG de toda la población a estudio fue 58.8m (48.5-69.1) sin observarse diferencias ( $p=0.32$ ) entre G1 (63.8 meses) y G2 (54.5 meses).

**Conclusiones:** Nuestros resultados muestran como los pcts de  $\geq 75$ a con MM tratados en 1ª línea con Btz y/o IMIDS en la práctica clínica habitual obtuvieron el mismo beneficio que los pcts no tan mayores al no apreciarse diferencias significativas en términos de supervivencia.

**PC-020**

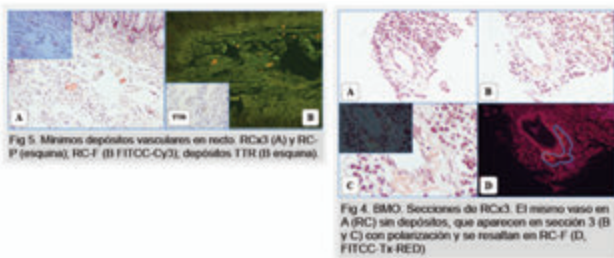
**TÉCNICAS DE AUMENTO DE SENSIBILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ Y MÁS EFICAZ DE AMILOIDOSIS**

Sarasa Valdés M., Carvajal Álvarez M., Domínguez Iglesias F., Rodríguez Aguilar R., Sánchez Matías S., Torres Varona J., De Brabandere Cassandra C., Davalos Cedillo C.A., Sánchez Argüello D., Meijide Santos G., Suárez Suárez F., Cuevas Fernández J., Martínez Fernández A., Pérez Díaz G., Fernández Canal C., Chamorro Chamorro P., González García E., Vegas Valle J.M., Mansilla A., López Y., Fernández Álvarez R., Gonzalvo Rodríguez P.

Hospital Universitario De Cabueñes

**Introducción:** En la actualidad, el diagnóstico temprano de la amiloidosis sistémica sigue siendo un reto a mejorar. Este sigue basándose en la detección de los depósitos extracelulares de amiloide con técnica de Rojo Congo con polarización (RC-P) en grasa abdominal, glándula salival, recto u órgano afectado. La eficacia de estas técnicas, junto al tipaje amiloide, es fundamental para el diagnóstico y tratamiento precoz de estos pacientes, que de otra manera tienen un mal pronóstico de vida. El presente estudio muestra la aplicación de técnicas de aumento de la sensibilidad diagnóstica en amiloidosis sistémica.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de 88 muestras para diagnóstico de amiloidosis en 38 pacientes, con alguna muestra diagnóstica positiva, en el período 2011-2017 realizadas en el Hospital Universitario de Cabueñes. Se realizó revisión de las 88 muestras para confirmar o modificar diagnóstico. Se utilizaron adicionalmente las siguientes técnicas de aumento de sensibilidad: 1. PAAF de grasa abdominal (PAAF-G) con aguja 19G, 2. Triple RC en 3 secciones profundizadas (RC-Px3); 3. Fluorescencia de RC para visualización de sombra amiloide (RC-F). En todos los casos se realizó tipaje por método IHQ.



**Figura 1.**

**Resultados:** Originalmente los 88 estudios correspondían a: PAAF-G, 12 positivas de 23 (43,47%); biopsia de médula ósea (BMO) 11 de 23 (47,82%), biopsia renal (BR) 13 de 13 (100%), biopsia endomiocárdica (BEM) 12 de 12 (100%), recto 4 de 7 (57,14%), estómago-intestino delgado 5 de 6 (83%), piel 2 de 2, glándula salival 1 de 1, e hígado 1 positiva. En la revisión, 5 de las PAAF-G fueron consideradas no aptas para diagnóstico de amiloide por escasos grumos adiposos (<3) y 3 de las originalmente consideradas negativas se encontraron positivas con **Métodos:** de alta sensibilidad (RC-PX3 + RC-F). Todas las muestras recogidas por

método PAAF-G 19G (9), con grumo adiposo procesado como biopsia fueron positivas. De las 12 BMO originalmente negativas, 1 fue considerada no válida por haberse realizado en coágulo, sin representación fibrovascular. 2 BMR y 2 biopsias rectales fueron convertidas en positivas por método RC-Px3 + RC-F. El rendimiento total de cada prueba tras la revisión con aumento de sensibilidad fue: PAAF-G 15+/17 (88,23%); BMO: 13+/22 (60%); recto: 6+/7(85,7%); resto de pruebas sin variación. Un total de 34 pacientes (89,47%) tenían algún estudio de tipaje de amiloide. La distribución por tipos de amiloide fue originalmente: A-AL 20 casos (52,63%), de los cuales 15 fueron AL- $\lambda$  (75%) y 5 AL-k (25%); A-AA, 9 casos (23,68%); A-TTR, 4 casos (10,52%). En la revisión se encontraron dos casos adicionales de AA en BR originalmente no tipadas y 2 depósitos de ATTR en biopsias rectales; en uno de los casos el tipaje inmunohistoquímico no fue posible. Así pues el rendimiento del tipaje IHQ tras revisión de alta sensibilidad fue de 37 sobre 38 casos (97,36%).

**Conclusiones:** El diagnóstico y tipaje correcto es fundamental en el diagnóstico precoz de amiloidosis sistémicas, ya que estos pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento dirigido al proceso de base. En este contexto es fundamental la introducción de técnicas de incremento de la sensibilidad diagnóstica con alta especificidad. Estas técnicas pueden ser aplicadas en cualquier tejido y son de especial valor cuando una técnica originalmente es negativa en pacientes con alta sospecha de amiloidosis sistémica.

**Bibliografía**

- Amyloid and related disorders. 2<sup>nd</sup> Edition. Springer Int Publ. Switzerland 2015. Picken M.M. et al.
- Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification international Society of Amyloidosis 2016. Sipe JD et al. Nomenclature guidelines, amyloid 2016; 23:4, 209-213.
- Modern approaches to treatment of amyloidosis: The critical importance of early detection in surgical pathology. Picken MM. Adv Anat Pathol. 2013; 20:424-439.
- Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of Amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients. Scholand SO, Hegerbart U, Bochtler T, Mangater A, Hansberg M, Ho AD, Lohse P, Röcken C. Blood. 2012. 119: 488-493.

**PC-021**

**VALORACIÓN DEL GRADO DE VULNERABILIDAD EN PACIENTES AFECTOS DE MIELOMA MÚLTIPLE: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA APLICACIÓN DEL JUICIO CLÍNICO Y LA ESCALA DE FRAGILIDAD**

Abella E., García-Pallarols F, Ben Lashen R., Senin A., Martínez L., Montesdeoca S., Parraga I., Torres E., Ferraro M., Angonna A., Besses C. Hospital del Mar, IMIM

**Introducción:** El “International Myeloma Working Group” (IMWG) ha propuesto una escala de fragilidad (EF) de fácil y rápida aplicación basada en el grado de comorbilidad e índices de Charlson y Katz, para pacientes mayores con mieloma múltiple (MM) que inician tratamiento. Esta escala resume los puntos básicos de la escala de asesoramiento geriátrico (GA scale) propuesta por Palumbo y cols, la cual ayuda a decidir el tratamiento más apropiado. Aunque la EF se ha definido como un instrumento fácil, rápido y efectivo, en ocasiones no se implementa durante la visita médica y es el juicio clínico (JC) el factor inicial para decidir acciones terapéuticas.

**Objetivos:** Valorar la concordancia entre el Juicio clínico y la escala de fragilidad. En los casos discordantes, investigar si la decisión terapéutica ha sido la adecuada, basada en la presencia de toxicidad, tolerancia y discontinuación al tratamiento.

**Pacientes y Métodos:** Desde 2015 a 2017, se realizaron 47 evaluaciones en 43 pacientes. La valoración del JC se realizó durante la visita clínica previa a tratamiento. Se consideró la edad, ECOG, soporte familiar y evaluación cognitiva como los principales factores del JC. Se clasificaron los pacientes en 3 grupos: En forma, moderadamente en forma y frágil. El cálculo de la EF fue realizado por la gestora de casos, antes o durante los primeros días del primer ciclo. Tres pacientes finalmente no recibieron tratamiento. Los casos discordantes fueron revisados de acuerdo a la evolución clínica. Se definieron como casos infra o supra-valorados los pacientes con un JC por debajo o por encima del resultado de la EF, respectivamente.

**Resultados:** Se realizaron 25 evaluaciones en pacientes de edades comprendidas entre 65-75 años y 22 en pacientes >75 años. Se observó discordancia entre JC y EF en 21/47 casos (44%) con una concordancia baja (Kappa=0,338). Once casos fueron infravalorados y 10 casos sobrevaloro-



rados. Se discontinuó el tratamiento en 3/11 (27%) casos en el grupo infravalorado y en 2/10 (20%) casos del grupo sobrevalorado. En ambos grupos la toxicidad fue la principal causa de suspensión del tratamiento. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento. Tampoco hubo diferencias significativas en el número de discrepancias entre ambos grupos de edades ( $p=0.96$ ).

**Conclusiones:** La alta discordancia (44%) entre el juicio clínico y la escala de fragilidad y la discontinuación del tratamiento en un 23% de los casos discordantes en los que se aplicó el tratamiento según el JC, indican que esta valoración es insuficiente y apoyarían el uso sistemático de la escala de fragilidad

## PC-022

### VALOR PRONÓSTICO DE LA SUPRESIÓN DEL PAR NO CLONAL EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

García de Veas Silva J.L.<sup>1</sup>, López Vélez M.d.S.<sup>1</sup>, De Haro Romero M.T.<sup>1</sup>, Espuch Oliver A.<sup>1</sup>, González Cejudo T.<sup>1</sup>, González Navarro P.<sup>1</sup>, Pérez Gutierrez E.<sup>1</sup>, Palacios Rodriguez J.<sup>1</sup>, Bermudo Guitarte C.<sup>2</sup>, Rios Tamayo R.<sup>3</sup>, García Lario J.V.<sup>1</sup>, De Haro Muñoz T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Campus de la Salud, <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves

**Introducción:** Recientes estudios indican que la supresión específica de la inmunoglobulina no clonal (uHLC), por ejemplo, la supresión de IgG-Lambda en un mieloma IgG-Kappa, se ha asociado a un peor pronóstico en pacientes con mieloma múltiple (MM). Además, durante los 6 primeros meses tras diagnóstico, las infecciones son una de las principales causas de mortalidad en los pacientes. El objetivo del estudio es evaluar la supresión del par uHLC como factor de riesgo de infecciones y muerte precoz en pacientes con MM.

**Material y Métodos:** Estudio realizado en 114 pacientes con MM (66 hombres:48 mujeres) con mediana de 68 (56-77) años: 49 IgG-Kappa, 26 IgG-Lambda, 21 IgA-Kappa y 18 IgA-Lambda. Las infecciones se definieron como un cultivo positivo relacionado a un síndrome febril. Se consideraron los eventos ocurridos en los 180 días tras el diagnóstico (6 meses). La presencia de inmunosupresión se definió como una supresión superior al 50% por debajo del límite inferior de referencia de la respectiva inmunoglobulina (IgG-Kappa < 1.92 g/L, IgG-Lambda < 0.95 g/L, IgA-Kappa < 0.28 g/L, IgA-Lambda < 0.22 g/L). Las medidas de los pares uHLC se realizaron con Hevlyte® en un analizador SPAPLus. La inmunoparesis sistémica (IS) se definió como la supresión de las inmunoglobulinas monoclonales (por ejemplo; IgA y/o IgM en un MM IgG) superior al 50% por debajo del límite inferior de referencia (IgG < 350 mg/dL, IgA < 35 mg/dL, IgM < 20 mg/dL). La asociación entre variables mediante test de Chi-cuadrado y análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier.

**Resultados:** Al diagnóstico, la supresión del par uHLC se observó en 72 (63%) pacientes y la IS en 52 (45%) pacientes. En los seis meses tras el diagnóstico, el 23% de los pacientes presentó infecciones y el 18% fallecieron. Se observó una asociación significativa entre la supresión del par uHLC y la ocurrencia de infecciones (OR=6.10, IC95%=1.71-21.83;  $p=0.002$ ) y las muertes precoces (OR=4.02, IC95%=1.10-14.66;  $p=0.03$ ). El riesgo de infecciones fue significativamente mayor en los pacientes con supresión del par uHLC vs aquellos sin supresión del par uHLC (34% vs 7%, respectivamente; HR=5.12, IC95%=1.54-17.07,  $p=0.003$ ). En línea con esto, los pacientes con supresión del par uHLC tuvieron una menor OS comparados con aquellos sin supresión del par uHLC (76% vs 93%, HR=3.47, IC 95=1.02-11.83,  $p=0.03$ ). Por el contrario, no se encontró asociación entre IS con el riesgo de infecciones ( $p=0.08$ ) y con la supervivencia ( $p=0.4$ ).

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

## PC-023

### MIELOMA MULTIPLE IGE-KAPPA

García de Veas Silva J.L.<sup>1</sup>, López Vélez M.d.S.<sup>1</sup>, De Haro Romero M.T.<sup>1</sup>,

Espuch Oliver A.<sup>1</sup>, González Cejudo T.<sup>1</sup>, González Navarro P.<sup>1</sup>, Pérez Gutierrez E.<sup>1</sup>, Palacios Rodriguez J.<sup>1</sup>, Bermudo Guitarte C.<sup>2</sup>, Rios Tamayo R.<sup>3</sup>, García Lario J.V.<sup>1</sup>, De Haro Muñoz T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Campus de la Salud, <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves

**Introducción:** El Mieloma Múltiple (MM) IgE es una entidad rara con una prevalencia del 0,01% documentándose menos de 50 casos en literatura. Las cadenas ligeras libres en suero (CLL) presentan una mayor sensibilidad en el diagnóstico y monitorización de las gammopatías monoclonales comparado con las técnicas clásicas como electroforesis de proteínas (SPE) y proteinuria de Bence Jones (PBj). Cuando un paciente presenta un MM cuyo componente monoclonal no puede ser cuantificado por dichas técnicas (SPE y PBj) se denomina MM no secretor. Sin embargo, con la introducción de las CLL el MM no secretor se clasificaría como MM oligosecretor debido a la detección en suero de la cadena ligera monoclonal. Presentamos el caso clínico de una paciente con un MM IgE oligosecretor de mal pronóstico. Exposición del caso: Mujer de 55 años de edad que acude al hospital por dolor lumbar intenso de 6 meses de evolución. Se le realizó un TAC de columna donde se observaron múltiples lesiones hipodensas en cuerpos vertebrales y arcos costales junto a una fractura patológica en cuerpo vertebral D12 que sugirieron como posible origen una metástasis de tumor primario oculto, mieloma o linfoma. En el estudio de laboratorio se observaron dos pequeños picos en la región gamma (0,15 g/dL) del proteinograma con una inmunofijación en suero que solo detectó cadenas ligeras kappa. Las inmunoglobulinas estaban descendidas (IgA=35 mg/dL, IgG=356 g/dL, IgM=39 mg/dL) pero con un ratio K/L muy alterado (kappa=2860 mg/L, lambda=5,36 mg/L y ratio de 535). Además el paciente presentó fallo renal (creatinina=2,8 mg/dL), anemia (hemoglobina=9,2 g/dL), hipercalcemia severa (calcio=13 mg/dL) y una beta-2-microglobulina de 18,7 mg/L. Los marcadores tumorales fueron normales. Con estos resultados se realizó un PET/TAC donde se observó débil captación en todo el esqueleto axial, destacan dos focos en D12 y D8 junto multitud de lesiones hipodensas en todos los huesos. Se le realizó al paciente una biopsia de médula ósea donde se observó un 14% de células plasmáticas de las cuales el 4,5% expresaban un fenotipo patológico mientras que el estudio de la lesión en D12 mostró positividad para CD138+CD38+CD56+ con expresión citoplasmática de IgE y restricción de cadenas ligeras kappa. Con todos estos hallazgos y completado el estudio, el paciente fue diagnosticado de "MM oligosecretor kappa con expresión citoplasmática de IgE" en estadio ISS 3 y extenso daño óseo. La paciente empezó tratamiento con Bortezomib-Lenalidomida-Dexametasona y recibió un primer ciclo tras el cual presentó una severa neutropenia con fiebre siendo ingresada en la Unidad de Cuidados Intensivos. Durante su estancia, la paciente presentó un empeoramiento progresivo y falleció a los 6 días de ingreso.

**Conclusiones:** El diagnóstico del "MM oligosecretor kappa con expresión citoplasmática de IgE" es una entidad rara en la que las células plasmáticas producen tanto IgE como cadenas ligeras kappa, pero sólo las cadenas ligeras son secretadas y detectadas en el suero del paciente. Además, el MM IgE en estadios avanzados, como el caso de nuestro paciente, se caracteriza por un curso agresivo y está asociado a complicaciones severas con una alta tasa de mortalidad.

## PC-024

### EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

Ordoñez Vahi S., Quintero Campos J., Martín Chacon E., Rubio Sanchez V., Madrigal Toscano M.D., Garzon Lopez S.

Hospital De Jerez De La Frontera

**Introducción:** El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) continúa siendo parte importante del tratamiento estándar en los pacientes con mieloma múltiple (MM) a pesar del constante crecimiento del arsenal terapéutico disponible. La aparición de los inhibidores del proteasoma (IP) en primer lugar y los inmunomoduladores (IMiD) posteriormente ha supuesto un importante avance en la supervivencia de estos pacientes, incluso cuestionando el papel del TASPE en primera línea.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticado de MM sometidos a primer TASPE en el Hospital de Jerez de la Frontera entre los años 1993 y 2017.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Variables	N = 152	Porcentaje (%)
Sexo	Masculino	92 60.5 %
	Femenino	60 39.5 %
EDAD (mediana)	58 años (35-69)	
TIPO DE MIELOMA	Ig G	80 52.6 %
	Ig A	30 19.7 %
	Ig M	1 0.7 %
	Ig D	2 1.3 %
	Bence Jones	30 19.7 %
ESTADIO ISS	No secretor	9 5.9 %
	I	40 26.3 %
	II	60 39.5 %
	III	49 32.2 %
INSUFICIENCIA RENAL AL DIAGNÓSTICO (Cr <sub>s</sub> > 2 mg/dl)	No calculado	3 2 %
	SI	27 17.8 %
QUIMIOTERAPIA	NO	49 32.3 %
	SI	103 67.7 %
BORTEZOMIB	NO	70 46.1 %
	SI	82 53.9 %
IMID	NO	128 84.2 %
	SI	24 15.8 %
ESTADO PREVIO AL TASPE	RC/MBRP	83 54.6 %
	RP	69 45.4 %
RECAÍDA	SI	96 63.2 %
	NO	56 36.8 %
EXITUS	SI	55 36.2 %
	NO	97 63.8 %
CAUSA EXITUS	PROGRESIÓN	25 45.4 % de los exitus.
	RELACIONADA CON TASPE	6 10.9 % de los exitus.
	OTROS	24 43.6 % de los exitus.
SITUACIÓN A LOS 100 DÍAS POST TASPE	AL MENOS MBRP	134 88.2 %
	RP	9 5.9 %
	PROGRESIÓN	1 0.7 %
	EXITUS	8 5.3 %

Tabla 2. Supervivencia al año y a los 5 años.

	1 AÑO	5 AÑOS
SLP	76.3 %	29.3 %
SG	78.9 %	54.7 %
No evaluados	8.6 %	14.2 %

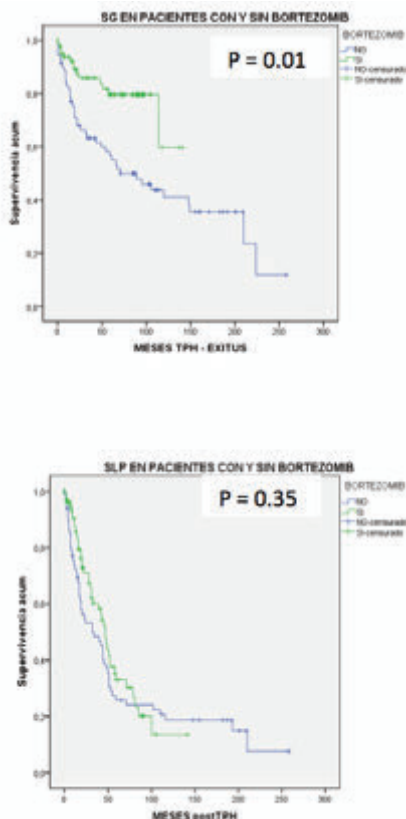


Figura 1. SLP y SG en pacientes con y sin Bortezomib.

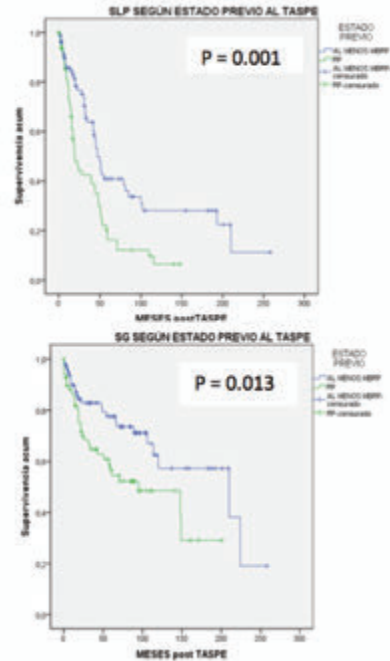


Figura 2. SLP y SG según estado previo al TASPE.

**Resultados:** Durante el periodo analizado se realizaron 152 TASPE en primera línea, con una mediana de seguimiento de 112 meses desde el trasplante. Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1. La mediana de edad al TASPE fue de 58 años (34-69), con predominancia del sexo masculino (60.5%). El 52.6% fue IgG, 19.7% IgA y 19.7% Bence Jones. El 71.7% presentaban estadio ISS  $\geq$  II. El 17,8% presentaron insuficiencia renal al diagnóstico (82.2%). El tratamiento de inducción previo al trasplante varió a lo largo del tiempo: El 44.9% recibió exclusivamente quimioterapia (predominantemente VAD), el 18% QT junto con esquemas basados en Velcade, y el 37.1% sólo esquemas basados en IP en combinación (VD, VTD, VCD). El 54.6% de los pacientes entró al TASPE en  $\geq$ MBRP y el 45.4% en RP. Se observó una tasa de mortalidad relacionada con el procedimiento de 3.9%. En el día +100 post TASPE un 88.2% se encontraba  $\geq$ MBRP. La SLP y SVG al año fueron del 76.3% y 78.9% respectivamente, descendiendo a los 5 años al 29.3% (SLP) y 54.7% (SVG)(Tabla 2). El estado previo al trasplante y el estadio ISS se relacionaron de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) con la SLP y SVG, mientras que el tratamiento previo con Velcade sólo alcanzó significación estadística con la SG. (Gráficas de supervivencia adjuntas). Los pacientes menores de 55 años presentaron una mayor SG con una significación estadística de 0.04 respecto a los mayores.

**Conclusiones:** El TASPE en el MM continúa siendo, a día de hoy, una herramienta útil y segura en pacientes afectos de MM. El estado previo al trasplante es uno de los factores con mayor impacto sobre el pronóstico post TASPE. En nuestra serie los esquemas basados en Velcade mejoran la SVG tras el trasplante sin una evidente mejoría en la SLP. Esta diferencia puede explicarse por la existencia de mayores alternativas tras la recaída en la época actual.

**PC-025**

**EFICACIA DE CARFILZOMIB, LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA EN MIELOMA MÚLTIPLE RECAÍDO. EXPERIENCIA EN LA PRÁCTICA REAL EN TRES CENTROS HOSPITALARIOS**

Segura de la Torre L.<sup>1</sup>, Rámila E.<sup>1</sup>, García M.<sup>2</sup>, Julià M.<sup>3</sup>, Martínez de Sola M.<sup>1</sup>, Vilaseca X.<sup>1</sup>, Piernas S.<sup>1</sup>, Gómez M.<sup>1</sup>, Soler A.<sup>1</sup>, Immaculada R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Parc Taulí, <sup>2</sup>Consorci Sanitari Terrassa, <sup>3</sup>Hospital Universitari Mútua Terrassa

**Introducción:** El estudio ASPIRE ha demostrado eficacia y seguridad de Carfilzomib junto a Lenalidomida y Dexametasona (KRd) en Mieloma múltiple (MM) recaído. Sin embargo se disponen de pocos estudios con experiencia en la práctica real.

**Objetivos:** Analizar la respuesta y toxicidad del esquema KRd en la práctica real en MM recaído/refractario en la vida real.

**Pacientes y Métodos:** Análisis retrospectivo de pacientes (ptes) tratados con KRd en 3 centros hospitalarios.

**Resultados:** Entre Marzo-2016 y Mayo-2018 se han tratado 32 ptes con KRd (21 H.Parc Taulí, 6 H.Terrassa y 5 H. Mútua Terrassa). De ellos un 53% eran varones y un 47% mujeres, la mediana de edad al diagnóstico fue de 63 años (extremos 41-81) y 14 ptes (44%) tenían >70 años al inicio del KRd. Respecto a las características del MM al diagnóstico, el International Staging System (ISS) fue: 28% ISS1, 47% ISS2 y 22% ISS3. Tres ptes (9%) tenían enfermedad extramedular y 6 de los 19 ptes con Hibridación *in situ* (FISH) disponible presentaban mutación en p53. El 100% había recibido previamente Bortezomib (en un 47% con refractariedad), 10 ptes (31%) Lenalidomida previa (con progresión en el 90%) y 17 ptes (53%) habían recibido un autotrasplante. KRd fue administrado como segunda línea en 21 ptes (66%) y en 3ª o más en 11 ptes (34%). Treinta ptes recibieron al menos 1 ciclo, siendo valorables para respuesta. De ellos, 18 (60%) presentaron respuesta global (≥respuesta parcial). Las respuestas, según criterios del International Myeloma Working Group (IMWG) fueron: 3 (10%) respuesta completa, 8 (27%) muy buena respuesta parcial, 10 (33%) respuesta parcial, 5 (17%) enfermedad estable y 4 (13%) progresión. La mediana de ciclos administrados fue de 4 (extremos 1-23). Las toxicidades en los 32 ptes fueron: hematológica en 22 ptes (68%, siendo > a grado 2 en el 54%); cardíaca en 2 ptes en forma de insuficiencia renal (uno requirió ingreso hospitalario); insuficiencia renal en 4 ptes (1 asociada a microangiopatía trombótica que requirió plasmaféresis) y 3 ptes presentaron neuropatía grado >2. Veinte ptes (62.5%) discontinuaron KRd (14 de ellos por progresión, 5 por toxicidad y 1 por otras causas). Con una mediana de seguimiento de 7 meses (extremos 1-24), 22 ptes (69%) están vivos (12 de los cuales siguen en tratamiento) y 10 ptes (31%) han fallecido. La causa de exitus fue: progresión en 8 ptes, toxicidad en 1 (insuficiencia renal) y desconocida en 1 pte.

**Conclusiones:** En esta pequeña serie de ptes, KRd obtuvo una respuesta global aceptable y similar a otras series en la vida real. Respecto a la toxicidad, se ha observado principalmente toxicidad renal y cardíaca (en forma de insuficiencia cardíaca, sin presentarse eventos isquémicos). Se precisa mayor tiempo de seguimiento para la valoración de supervivencia libre de progresión y seguridad a largo plazo.

**PC-026**

**VALIDACIÓN DEL KIT COMERCIAL LYMPHOTRACK® PARA LA CARACTERIZACIÓN DEL REORDENAMIENTO CLONOTÍPICO EN PACIENTES DE MIELOMA MÚLTIPLE**

Medina A.<sup>1</sup>, Jiménez C.<sup>1</sup>, Puig N.<sup>1</sup>, Sánchez-Vega B.<sup>2</sup>, González M.<sup>1</sup>, Ayala R.<sup>2</sup>, Sarasquete M.E.<sup>1</sup>, Paiva B.<sup>3</sup>, Cedena M.T.<sup>2</sup>, Rapado I.<sup>2</sup>, Rosiñol L.<sup>4</sup>, Ocio E.M.<sup>1</sup>, Oriol A.<sup>5</sup>, Hernández M.<sup>6</sup>, Martínez R.<sup>7</sup>, Mateos M.V.<sup>1</sup>, Lahuerta J.J.<sup>2</sup>, Bladé J.<sup>4</sup>, San Miguel J.F.<sup>3</sup>, Martínez-López J.<sup>2</sup>, García-Sanz R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca, <sup>2</sup>Hospital 12 de Octubre, <sup>3</sup>Clínica Universidad de Navarra, <sup>4</sup>Hospital Clínic de Barcelona, <sup>5</sup>Hospital ICO-Germans Trias i Pujol de Badalona, <sup>6</sup>Hospital Universitario de Canarias, <sup>7</sup>Hospital Clínico San Carlos, Madrid

**Introducción:** La caracterización precisa del reordenamiento clonotípico al diagnóstico permite disponer de un biomarcador específico en la evaluación de la Enfermedad Mínima Residual (EMR) en síndromes linfoproliferativos B, incluyendo mieloma múltiple (MM). El estándar actual es la amplificación con primers EuroClonality (EC), seguida de secuenciación Sanger. La secuenciación de nueva generación (NGS) se postula como una alternativa interesante.

**Objetivos:** En el presente estudio decidimos evaluar la aplicabilidad del kit comercial LymphoTrack® (Invivoscribe Technologies, San Diego, CA) para detectar clonalidad, comparándolo con técnicas moleculares convencionales.

**Métodos:** Se incluyeron 101 muestras de médula ósea de pacientes con MM, obtenidas al diagnóstico. Estas muestras fueron analizadas empleando dos aproximaciones metodológicas diferentes: 1) Amplificación por PCR con GeneScanning y Sanger empleando los primers del EC (FR1 y FR2); 2) panel NGS con LymphoTrack® para IGH (FR1, FR2 y FR3) e IGK. Los reordenamientos obtenidos fueron caracterizados mediante el software de IMGT-V-Quest y LymphoTrackAnalysis®, respectivamente.

**Resultados:** En todas las muestras, salvo una, se detectó un pico monoclonal por GeneScan (100/101) y todas ellas pudieron secuenciarse

por Sanger. Los resultados de NGS fueron similares, ya que se detectó monoclonalidad en 99 muestras. La muestra en la que no hubo monoclonalidad mediante EC, gracias a los amplicones de FR3, se observó monoclonalidad con alta tasa de hipermutación somática en IGH (23,2%), justificando falta de alineamiento de los primers FR1 y FR2. No se detectó clonalidad por NGS en dos muestras por escaso número de lecturas totales en un caso y baja cobertura del reordenamiento monoclonal en el otro, datos que se justifican por mala calidad de la muestra. El reordenamiento monoclonal detectado por Sanger coincidió al 100% con el caracterizado por NGS en 97 de los 97 casos concordantes. Cabe destacar que por NGS se detectaron además 7 casos con reordenamiento bialélico (2º reordenamiento no productivo) y 2 casos posiblemente biclonales (doble reordenamiento productivo), que fueron no detectados con EC. De los casos posiblemente biclonales, uno se confirmó por citometría de flujo (había más de una población de células plasmáticas patológicas -CPP) y el otro no (toda la población de CPP era homogénea). No hubo variabilidad intraclonal del reordenamiento IGH, dato que coincide con los estudios de EMR.

**Conclusiones:** El presente estudio confirmó la utilidad de la estrategia LymphoTrack para detectar y caracterizar clonotipos reordenamientos B en MM que luego puedan ser usados en monitorizar la respuesta al tratamiento.

**PC-027**

**ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE NUEVAS ECUACIONES CON VIEJOS PARÁMETROS**

Cepeda Piorno F.J.<sup>1</sup>, Pobes de Salinas A.<sup>2</sup>, Fernández Álvarez R.<sup>3</sup>, Sanchez Moreira V.<sup>1</sup>, Sánchez Matias S.<sup>1</sup>, González Benito D.<sup>1</sup>, De Brabandere C.<sup>1</sup>, Sarasa Valdes M.<sup>1</sup>, Silva Soto A.<sup>4</sup>, Robles Marinas V.<sup>1</sup>, Vázquez Aller S.<sup>1</sup>, Fernández Álvarez C.R.<sup>1</sup>, Fernández E.<sup>1</sup>, González García M.E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicios de Análisis Clínicos y Hematología-Hemoterapia del Hospital Universitario de Cabueñes, <sup>2</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Valle del Nalón, <sup>3</sup>Servicios de Análisis Clínicos y Hematología-Hemoterapia del Hospital Universitario de Cabueñes. Cabueñe, <sup>4</sup>Fundación para la Investigación y la Innovación Sanitaria del Principado de Asturias (FINBA). Hospital Universitario de Cabueñe

**Introducción:** Para mejorar la estimación del filtrado glomerular (FGe) se ha propuesto la utilización de múltiples biomarcadores junto con la creatinina sérica (Cr). Recientemente se ha diseñado una ecuación nueva que incluye la beta2-microglobulina (B2m), utilizada habitualmente para valorar el pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple (MM).

**Objetivos:** Comparar la estimación del FG utilizando las ecuaciones CKD-EPI-Cr y CKD-EPI-B2m en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante (TPH).

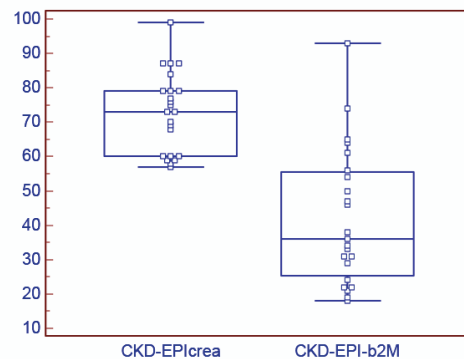


Figura 1.

**Material y Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo. Se seleccionaron de forma consecutiva, en un sólo centro, durante 2 años (2016-2018), los pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a TPH. Se recogieron variables sociodemográficas: edad, sexo e índice de masa corporal (BMI). Se calculó el FG con las fórmulas CKD-EPI-Cr y CKD-EPI-B2M

**Resultados:** Se incluyeron un total de 23 pacientes (12 hombres-11 mujeres). Edad media 76 años, DE +/-7 (rango 62-89). Presentaban valores: BMI 1.78m² DE +/-0.59 (rango 1.48-2.12) y Cr 1.2 mg/dl, DE +/-0.4 (rango 0.63-1.97). El FGe por CKD-EPI-Cr fue de media 73mL/min/1,73m² .DE

+/-11 (rango 57-99), mientras que con la ecuación CKD-EPI B2m fue de media 42mL/min/1,73m<sup>2</sup>, DE +/-19 (rango18-93), con diferencias estadísticamente significativas (p< 0,0001 ;IC95% -40-21).

**Conclusiones:** La estimación de la función renal según la ecuación CKD-EPI B2m en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatas a trasplante, presenta resultados significativamente más bajos respecto de la ecuación CKD-EPI-Cr. La utilidad de esta nueva ecuación para detectar enfermedad renal oculta en estos pacientes o como marcador pronóstico, requiere investigación.

**PC-028**

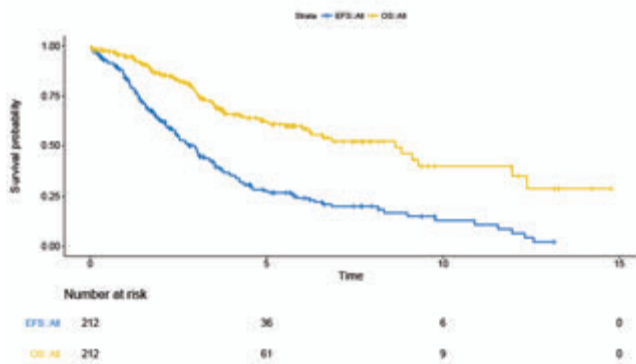
**ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE PACIENTES AFECTOS DE MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO EN PRIMERA LÍNEA. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN/SUPERVIVENCIA GLOBAL**

Caceres S.<sup>1</sup>, Cardesa R.<sup>1</sup>, Cabrera C.<sup>1</sup>, Bañas Llanos H.<sup>1</sup>, Ibañez F.<sup>2</sup>, Prieto J.<sup>3</sup>, Groiss J.<sup>4</sup>, Ramos R.<sup>1</sup>, Toran D.<sup>3</sup>, Hernandez C.<sup>3</sup>, Ortegon S.<sup>5</sup>, Duvois E.<sup>6</sup>, Cerezo E.<sup>7</sup>, Siguenz Salgado R.<sup>7</sup>, Suarez-Varela S.<sup>8</sup>, Carnicero F.<sup>9</sup>, Martín-Mateos M.L.<sup>9</sup>, Arcos C.<sup>10</sup>, Rodríguez-Lopez A.<sup>10</sup>, Moriano B.<sup>2</sup>, Casas I.<sup>11</sup>, Perez-Leal F.<sup>6</sup>, Vazquez-Godoy T.<sup>7</sup>, Vagace J.M.<sup>4</sup>, Bergua Burgues J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital San Pedro De Dalcantara. Caceres, <sup>2</sup>Hospital De Don Benito. Badajoz, <sup>3</sup>Hospital Don Benito. Badajoz, <sup>4</sup>Hospital Infanta Cristina. Badajoz, <sup>5</sup>Hospital De Llerena. Badajoz, <sup>6</sup>Hospital De Coria. Caceres, <sup>7</sup>Hospital De Mérida. Badajoz, <sup>8</sup>Hospital Reina Sofia Cordoba, <sup>9</sup>Hospital De Merida, <sup>10</sup>Hospital Infanta Cristina. Badajoz, <sup>11</sup>Hospital De Llerena. Caceres

**Introducción:** Presentamos el análisis de supervivencia de pacientes afectados de mieloma múltiple en una cohorte de pacientes sometidos a tratamiento de inducción más trasplante autólogo en el Hospital San Pedro de Alcántara.

**Objetivos:** Análisis de la supervivencia libre de progresión (PFS) (desde el trasplante, hasta recaída, progresión o muerte) y la supervivencia global de los pacientes sometidos a trasplante autólogo como primera línea de tratamiento de mieloma múltiple. Pacientes: 186 pacientes diagnosticados de mieloma múltiple y trasplantados en el Hospital San Pedro de Alcántara. La edad media de los pacientes trasplantados es de 59 años (33 años-72 años), con un predominio de hombres (102, 55%). De los pacientes sometidos a un primer trasplante 31 de ellos fueron sometidos a un segundo trasplante autólogo.



**Figura 1.**

**Resultados:** La mediana de supervivencia libre de progresión es de 3.02 años (IC:95%;2.48-3.76). Las probabilidades de supervivencia libres de progresión a los 3,5, y 10 años son 51% (IC:95%;44%-60%), 30% (IC:95%;24%-40%) y 15% (IC:95%; 8.6-26%). A los 13 años solamente un 2% estaba sin progresión (IC: 95%;0%-16%). La mediana de supervivencia global es de 9.12 años (IC: 95%;6.28%-NA). Las probabilidades de supervivencia a los 5 y 10 años son: 64% (IC:95%;56%-73%) and 43% (IC:95%;31%-59%). A los 13 años un 32% de los pacientes está vivo (IC: 95%;18%-54%)

**Conclusiones:** Aunque incurable, un porcentaje alto de los pacientes tratados está vivos a los 10 años del trasplante autólogo. A valorar el impacto de los nuevos tratamientos en la supervivencia de estos pacientes. Dados los datos no parece haber paciente con esta patología que se pueda dar por curado.

**PC-029**

**ACTUALIZACIÓN DEL REGISTRO DE AMILOIDOSIS DE UN ÁREA SANITARIA: PUNTO DE PARTIDA**

Sánchez S.<sup>1</sup>, Fernández R.<sup>1</sup>, De Brabandere C.<sup>1</sup>, Sarasa M.<sup>1</sup>, Cepeda J.<sup>1</sup>, Fonseca E.<sup>1</sup>, García V.<sup>1</sup>, Sánchez D.<sup>2</sup>, Pobes A.<sup>1</sup>, Vegas J.M.<sup>1</sup>, Mansilla A.<sup>1</sup>, Arias I.<sup>1</sup>, Carbajales M.<sup>1</sup>, Silva A.<sup>3</sup>, Gonzalez A.P.<sup>1</sup>, Dominguez F.<sup>1</sup>, López Y.<sup>1</sup>, Fernández C.<sup>1</sup>, González S.<sup>4</sup>, González E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Amiloidosis del Área Sanitaria V de Asturias. Hospital Universitario de Cabueñes Gijón, <sup>2</sup>Hospital de Jarrio, <sup>3</sup>Fundación para la Investigación y la Innovación Biosanitaria del Principado de Asturias (FINBA), <sup>4</sup>Universidad de Oviedo IUOPA e IISPA

**Introducción:** Grupo heterogéneo de enfermedades, que resultan del depósito extracelular en diversos tejidos de material proteico autólogo insoluble. Es fundamental diferenciar los distintos tipos por las implicaciones terapéuticas.

**Objetivos:** Determinar la incidencia de amiloidosis (A) en un área de 300.000 habitantes de forma general y por subtipos: Amiloidosis de Cadenas ligeras (AL), transtirretina (TTR) y secundarias (AA). Describir las características epidemiológicas de los pacientes. Conocer la mortalidad.

**Métodos:** Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo observacional de los pacientes diagnosticados de amiloidosis en el Hospital Universitario de Cabueñes desde marzo de 2010 hasta marzo de 2018. Se desestimaron aquellos casos que no disponían de confirmación anatomopatológica. Se recogieron las variables: edad, sexo, fecha de diagnóstico, órganos biopsiados, tipo de amiloidosis y mortalidad.

**Resultados:** Se obtuvieron datos de 41 pacientes (24 mujeres y 17 hombres), con una edad media de 67 años (25-83) con DE +/-13. Los tipos de amiloidosis fueron: AL 22 casos (Lambda 17 y kappa 5) y no AL 19 casos (TTR 4 y AA 15). Por órganos biopsiados: renal en 16 ocasiones, biopsia endomiocárdica (BEM) en 11, grasa abdominal (PAAF-G) 11, médula ósea (BMO) en 10, colon o recto 7, duodeno en 3 y por último, piel, hepática y glándula salival en 1 paciente cada una. Requirieron más de una biopsia en diferentes órganos 14 pacientes. Se objetivaron 21 éxitos hasta el 29/05/2018, de los cuales, 12 eran pacientes con AL (10 AL lambda, 2 AL kappa) y 9 no AL (7 casos AA, 2 casos TTR).

**Conclusiones:** En nuestro medio la amiloidosis se presenta con una incidencia de 5-6 casos nuevos por año. Siendo más frecuente en nuestra serie la AL. Su incidencia es ligeramente mayor en mujeres, con una edad media al diagnóstico de 67 años. El diagnóstico se realizó principalmente por biopsia del órgano afecto, fundamentalmente renal y BEM. Resulta imprescindible mejorar los circuitos de diagnóstico buscando abordar al paciente en fases tempranas de la enfermedad siendo imprescindible trabajar en unidades multidisciplinarias

**PC-030**

**PRIMEROS DATOS SOBRE EL USO DE DARATUMUMAB EN MONOTERAPIA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Cabrera Ruiz F.J., Revellas Peñas M., Moreno Carrasco G., Rodríguez González M., Ruiz Arredondo J.J., García Sánchez R.

Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga

**Introducción:** Daratumumab es un anticuerpo monoclonal anti CD38 que ha demostrado su eficacia tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes en pacientes con Mieloma Múltiple en recaída/refractarios (MMRR). Daratumumab presenta un mecanismo dual con acción directa sobre la célula mielomatosa y activación del sistema inmune así como ejerciendo una inmunomodulación activa. El uso de Daratumumab en monoterapia está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

**Objetivos:** Evaluar los primeros datos sobre eficacia, toxicidad y reacciones adversas relacionadas con la administración de Daratumumab en monoterapia en nuestro centro.

**Material y Métodos:** Se trata de un estudio descriptivo en el que hemos incluido un total de 6 pacientes con MMRR que han recibido tratamiento con Daratumumab en monoterapia desde febrero de 2017 hasta mayo de 2018. El tratamiento consiste en la infusión de 16 mg/kg de peso, administrada en perfusión intravenosa con una frecuencia semanal durante los dos primeros ciclos (un ciclo está formado por 28 días), siendo pos-

teriormente quincenal hasta el sexto ciclo y mensual a partir del séptimo ciclo de tratamiento. En nuestro centro la primera infusión se ha realizado siempre hospitalizado debido a que pueden aparecer reacciones adversas graves relacionadas con la perfusión, siendo de mayor gravedad en la primera, por lo que es necesaria la administración del fármaco de forma lenta ascendiendo la velocidad de manera progresiva. La tasa de respuestas se evaluó siguiendo los criterios de la IMWG y los efectos adversos según la escala NCI-CTCAE-4.0.

Tabla 1.

Paciente	Edad	ISS	Líneas previas	Ciclos Dara	Respuesta Dara	Estatus
A	64	I	3	7	EP	Vivo
B	68	II	4	3	VGPR	Éxito
C	74	I	2	10	EP	Vivo
D	70	II	5	8	RP	Vivo
E	50	III	3	10	VGPR	Vivo
F	52	I	5	8	EP	Vivo

Tabla 2.

	Tratamiento previo a Dara con:	Tratamiento posterior a Dara con:
Bortezomib	100%	
Karfilzomib	16.6%	16.6%
Talidomida	100%	
Lenalidomida	83.3%	33.3%
Pomalidomida	16.6%	16.6%
Auto-TPH	66.6%	

**Resultados:** Se incluyen un total de 6 pacientes, siendo 4 hombres y 2 mujeres, con una mediana de edad de 66 años, siendo la mediana de tratamientos previos de 4 líneas (2-5). En cuanto al número de ciclos recibidos tenemos en nuestra muestra una mediana de 8 ciclos (3-10). Del total de pacientes, actualmente 2 continúan con Daratumumab en monoterapia. Entre los otros 4 que ya no se encuentran con el fármaco, se produjo un fallecimiento por sepsis respiratoria, no relacionada con el tratamiento (encontrándose en VGPR tras 3 ciclos), y tres progresiones intratamiento, una de las cuales debido a las pocas opciones terapéuticas disponibles en su caso se encuentra actualmente en tratamiento combinado con Daratumumab, Lenalidomida y Dexametasona. De los otros 2 pacientes que sí que continúan con Daratumumab en monoterapia, uno se encuentra en VGPR y otro en RP. La mediana de SLP es de 240 días (8 meses) en nuestra muestra. De los 6 pacientes el 100% presentaron reacciones adversas leves de grado 1-2 relacionadas con la infusión, que se solucionaron parando el tratamiento y administrando medicación para control de síntomas, sin aparición de nuevos problemas relacionados con las infusiones sucesivas. Ninguno de los pacientes presentó toxicidad hematológica relacionada con el tratamiento.

**Conclusiones:** Aunque disponemos todavía de una muestra pequeña, estos primeros resultados obtenidos confirman los publicados sobre Daratumumab en cuanto a eficacia, siendo un fármaco seguro con muy baja toxicidad y buena tolerancia. Sin embargo, será necesario llevar a cabo más estudios cuando dispongamos de un tamaño muestral más grande.

**PC-031**  
**DARATUMUMAB EN MONOTERAPIA EN PACIENTES CON AMILOIDOSIS AL REFRACTARIA/EN RECAÍDA**

Tamariz Amador L.E.<sup>1</sup>, Riesgo García Á.<sup>1</sup>, Hernández Santamaría T.<sup>2</sup>, Villar Fernandez S.<sup>1</sup>, Marcos Jubilar M.<sup>1</sup>, Riego Repullo V.<sup>1</sup>,

Shangutov O.<sup>3</sup>, Iglesias Colino E.<sup>3</sup>, Rodríguez Otero P.<sup>3</sup>, Salteráin González N.<sup>3</sup>, Gavira Gómez J.J.<sup>3</sup>, San Miguel Izquierdo J.F.<sup>1</sup>, Lecumberri Villamediana R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Donostia, <sup>3</sup>Servicio de Cardiología, Clínica Universidad de Navarra

**Introducción:** El tratamiento de los pacientes con Amiloidosis AL refractarios o en recaída es complejo debido, entre otros motivos, a la regular tolerancia a muchos de los esquemas disponibles. Daratumumab, un anticuerpo monoclonal frente a CD38, expresada en las células plasmáticas tumorales, puede ser de utilidad en estos pacientes.

**Material y Métodos:** Análisis retrospectivo de 5 pacientes con Amiloidosis AL en recaída o refractarios, todos ellos con afectación cardíaca, tratados con Daratumumab en monoterapia.

**Resultados:** Entre mayo de 2017 hasta la actualidad han recibido Daratumumab en monoterapia por esta indicación 5 pacientes, 3 varones y 2 mujeres, con edades comprendidas entre 65 y 74 años. El estadio era Mayo-II en 1 caso, IIIa en 3 casos y IIIb en 1 caso. El tiempo desde del diagnóstico inicial oscilaba entre 13 y 85 meses. La mediana de órganos afectados era 3 (corazón los 5, renal en 3, partes blandas en 3, digestivo en 1 y sistema nervioso periférico en 1). La mediana de líneas previas de tratamiento era 2 (rango: 1 - 4), incluyendo Inhibidores del Proteasoma (5 casos), Melfalán (3 casos), Lenalidomida (1 caso) y autotrasplante de progenitores hematopoyéticos (1 caso). Todos recibieron la pauta estándar de tratamiento empleada en mieloma, excepto un paciente que comenzó con pauta quincenal por criterios clínicos. La mediana de dosis administradas es 6 (rango: 5 a 19). La tolerancia al fármaco ha sido muy buena, sin eventos adversos relacionados, salvo una única reacción infusional grado 1 con la primera infusión. Hasta la fecha se han logrado 3 VGPR y 2 respuestas mínimas, a nivel hematológico. En cuanto a respuestas de órgano se observan 2 respuestas renales y 1 cardíaca. Aunque varios de nuestros pacientes no cumplan criterios de respuesta cardíaca por biomarcadores ni parámetros ecocardiográficos, ha existido mejoría de la clase funcional en todos ellos.

**Conclusiones:** Daratumumab parece ser un fármaco muy prometedor en pacientes con Amiloidosis AL con afectación cardíaca, refractaria o en recaída. En la actualidad están en marcha varios estudios prospectivos dirigidos a evaluar la eficacia y seguridad de Daratumumab tanto en primera como segunda línea de tratamiento en pacientes con Amiloidosis AL.

**PC-032**  
**DARATUMUMAB COMO TRATAMIENTO DE COMBINACIÓN EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA: RESULTADOS EN LA VIDA REAL**

Pérez Montaña A., Sánchez Raga J.M., Beltran Serra N., Ros Mateu T., Sampol Mayol A.

Hospital Universitari Son Espases

**Introducción:** En los últimos años han aparecido múltiples fármacos que han permitido aumentar la esperanza de vida de los pacientes con mieloma múltiple (MM). Entre ellos, destacan el desarrollo de anticuerpos monoclonales, como daratumumab, que ha sido el primero en aprobarse y va dirigido contra CD38. Este fármaco fue aprobado para uso como monoterapia, o en combinación, con lenalidomida o con bortezomib. En nuestro trabajo analizamos nuestra experiencia con el uso de daratumumab en combinación en pacientes con mieloma múltiple en recaída dentro de la práctica clínica habitual.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo realizado en el Hospital Universitari Son Espases entre enero de 2017 y mayo de 2018 dentro de la práctica clínica habitual. Se recogieron los datos de 12 pacientes con MM en recaída tratados con daratumumab combinado con lenalidomida o bortezomib y dexametasona. Se estudiaron los datos clínico-biológicos de los pacientes, las respuestas obtenidas según los criterios del International Myeloma Working Group (IMWG), así como las reacciones transfusionales por daratumumab. Para prevenir las reacciones infusionales, se utilizó premedicación con montelukast 10 mg el día antes y el mismo día de la infusión.

**Resultados:** Analizamos 12 pacientes con MM, de los cuales 6 eran varones (50%), y cuya mediana de edad fue de 67,5 años (rango 46-75). Según el Sistema de Estadaje Internacional Revisado (R-ISS), 3 pacientes (25%) presentaban estadio 1; 7 (58%) estadio 2; 0 estadio 3, y era desconocido en 2 pacientes. Los estudios de FISH mostraron 7 pacientes

normales, 1 paciente con delección del cromosoma 13q y otro paciente con amplificación de 1q; en 3 pacientes no se obtuvo resultado. Según la escala ECOG, 10 pacientes (84%) fueron clasificados como 0-1 de un máximo de 5. La función renal según la escala CDK-EPI fue normal (> 60 ml/min) en 10 (83%) de los pacientes, mientras que en los otros dos, la filtración glomerular fue menor de 30 ml/min, estando uno de ellos en diálisis. En general, eran pacientes poco tratados, 5 pacientes (42%) habían recibido sólo 1 línea de tratamiento, 6 (50%) pacientes recibieron 2 líneas y 1 paciente (8%) 3 líneas. La mediana de seguimiento fue de 6,5 meses (rango 1-17). La tasa de respuestas globales fue del 75%, con 2 remisiones completas (17%), 3 muy buenas respuestas parciales (25%), 3 respuestas parciales (25%), 1 enfermedad estable (8%) y 3 progresiones (25%). Cuatro pacientes (25%) presentaron una reacción infusional de grado 1-2 con la primera dosis de daratumumab, y uno de ellos también en la tercera dosis.

**Conclusiones:** Nuestros resultados en un número limitado de pacientes muestran que daratumumab en combinación con bortezomib o lenalidomida y dexametasona se presenta como una alternativa eficaz al tratamiento de pacientes con MM en recaída en la práctica clínica habitual consistente con la comunicada en los ensayos clínicos. De todas formas el seguimiento de nuestros pacientes todavía es corto para sacar conclusiones. La premedicación con montelukast ha reducido de forma notable la tasa de reacciones infusionales, respecto a lo publicado en la literatura.

**PC-033**

**CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA/REFRACTERIEDAD EN ESPAÑA: ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL ESTUDIO CHARISMMMA**

Grande M., Ruíz-Zorrilla A., Fernández-Nistal A., Sanchez-Gabriel A., Baeza L., Díez G., López L., Viñes M., Montoto C.

Takeda Farmacéutica Española

**Introducción:** El Mieloma Múltiple (MM) es una enfermedad hematológica biológicamente compleja y clínicamente heterogénea que engloba distintos perfiles de pacientes. El tratamiento del MM no depende únicamente de las opciones terapéuticas disponibles, también de las distintas estrategias determinadas por el propio perfil y características de cada paciente, como las sociodemográficas, y también de la presencia de comorbilidades (30.3% de los pacientes tienen 3 o más comorbilidades). En España, la evidencia relacionada con el tratamiento de pacientes con MM en base sus características es limitada, no hay estudios demográficos que reflejen la adaptación del tratamiento a las características de los pacientes y su impacto en la calidad de vida. Con el estudio charisMMA (NCT03188536) se pretenden evaluar las variables que podrían tener influencia en la evolución del paciente y en la toma de decisiones de tratamiento, desde la perspectiva del clínico y también de los pacientes (el protocolo fue revisado por la asociación de pacientes AEAL).

**Métodos:** CharisMMA es un estudio observacional, transversal, multicéntrico, que se está llevando a cabo en 30 hospitales repartidos por toda la geografía española (Figura 1). Se realizó un primer análisis descriptivo de las características sociodemográficas de los 125 pacientes con mieloma múltiple en recaída sintomática y/o refractarios reclutados hasta abril 2018, teniendo en cuenta la información recogida en la visita de inicio del estudio así como el estadio y sintomatología CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas) en la recaída.

**Resultados:** La edad media de los 125 pacientes reclutados es 67 (10 años siendo, el 54% hombres. El 74% reside en zonas urbanas y el 26% en zonas rurales. El 88% tiene al menos estudios primarios a frente a un 10% sin estudios. El 65% de los pacientes reclutados está jubilado, y un 22% admite estar incapacitado laboral/temporalmente a causa de la enfermedad. Del 5% de población activa laboralmente, el 80% trabaja jornada completa. Un 88% vive con su familia y un 12% vive solo. Un 51% se presenta como inactivo físicamente frente a un 47% con actividad física moderada. El 30% de los pacientes incluidos son, al menos, dependientes de Grado I. En el momento de la recaída, el estadio ISS es I (33%), II (34%) y III (25%) mientras que, con respecto a sintomatología CRAB, el 37% no presenta ningún síntoma, el 45% presenta al menos 1 síntoma, el 17% presenta 2 síntomas, el 2% presenta 3 síntomas y ningún paciente presenta 4 síntomas.

**Conclusiones:** Tras el análisis de la información disponible hasta la fecha se concluye que, aunque el perfil clínico es importante, las características de la población con MM (como la edad) son relevantes para la elección de la terapia, debido a la heterogeneidad existente, y en base a la dispo-

nilidad de nuevos agentes. Se realizará un análisis más detallado de todas las variables recogidas en el estudio una vez finalizado el reclutamiento, previsiblemente en septiembre de 2018.

**Bibliografía**

Ríos-Tamayo R, et al. Early mortality in multiple myeloma: the time-dependent impact of comorbidity. A population-based study in 621 real-life patients. *Am J Hematol.* 2016 Apr 13. doi:10.1002/ajh.24389

Ríos-Tamayo et al. Trends in survival of multiple myeloma: a thirty-year population-based study in a single institution. *Cancer Epidemiol.* 2015 Oct;39(5):693-9.

Ocio EM, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia.* 2014;28(3):525-42.

Sonneveld P, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica.* 2016 Apr;101(4):396-406.

Kiely F, Cran A, et al. Self-Reported Quality of Life and Symptom Burden in Ambulatory Patients With Multiple Myeloma on Disease-Modifying Treatment. *Am J Hosp Palliat Care.* 2016 May 2.

Samuelson C, et al. High prevalence of cardiovascular and respiratory abnormalities in advanced, intensively treated (transplanted) myeloma: The case for 'late effects' screening and preventive strategies. *Hematology.* 2016 Mar

**PC-034**

**POMALIDOMIDA-DEXAMETASONA (PD) VS POMALIDOMIDA-BORTEZOMIB-DEXAMETASONA (PVD)/POMALIDOMIDA-CICLOFOSFAMIDA-DEXAMETASONA (PCD) EN MM EN RECAÍDA O REFRACTARIO (MMRR)**

Gil Perez Á., Guillén García H., Vázquez Ramo A., Pérez Ortega A., Nuevo López I., Juárez Salcedo L.M., Dolores Subirá P., De Miguel Llorente D.

Hospital General de Guadalajara

**Introducción:** El uso de Pd en MMRR ha demostrado ser eficaz en pacientes previamente expuestos a Lenalidomida y a Bortezomib. Optimizar el tratamiento añadiendo un tercer fármaco (inhibidores del proteosoma, ciclofosfamida, daratumumab etc.) y emplearlo en líneas precoces consigue mejores resultados.

**Objetivos:** El principal objetivo de este estudio es analizar la tasa de respuesta (TR) y la supervivencia libre de progresión (SLP) de los pacientes tratados con Pd vs Pvd/PCd.

**Tabla 1.**

Pd											
P	Sexo	Nº líneas previas	TPH	Alto riesgo	Tiempo dx-TRIP (m)	Ciclos Pd	Edad inicio Pd	SLP (m)	SG (m)	Respuesta	Exitus
1	M	3	SI	SI	52	12	66	11	68	SI	SI
2	F	2	SI	No	58	2	40	2	80	No	No
3	F	4	No	SI	51	3	80	5	56	SI	SI
4	M	2	No	SI	51	6	57	6	57	SI	SI
5	M	4	SI	No	192	5	69	7	194	SI	No
6	F	2	No	No	40	3	80	3	43	SI	No

TRIP (Pvd/PCd)											
P	Sexo	Nº líneas previas	TPH	Alto riesgo	Tiempo dx-TRIP (m)	Ciclos TRIP	Edad inicio TRIP	SLP (m)	SG (m)	Respuesta	Exitus
1	F	2	SI	SI	68	6 (V)	79	19	101	SI	No
2	F	1	SI	No	42	6 (V)	68	13	72	SI	SI
3	M	2	No	No	28	17 (C)	81	17	60	SI	No
4	F	3	SI	No	155	17 (C)	63	17	189	SI	No
5	F	2	No	SI	51	6 (C)	82	5	56	SI	No
6	F	2	No	SI	74	6 (C)	77	5	79	SI	No
7	F	3	SI	No	25	5 (C)	64	4	28	SI	No

TRIP: triplete, P: paciente, M: masculino, F: femenino, TPH: trasplante progenitores hematopoyéticos, m: meses, (V): Pvd, (C): PCd

**Métodos:** Análisis retrospectivo desde mayo 2014 a mayo 2018 en el Hospital de Guadalajara. Se incluyeron 13 pacientes con MMRR tras haber recibido al menos una línea que incluyera Lenalidomida y/o Bortezomib. Los pacientes tratados con Pd recibieron Pomalidomida vo 4 mg/día los días 1-21 cada 28 días, asociado a dexametasona vo 40 mg (20mg si mayor de 75 años) los días 1, 8, 15 y 22. El esquema Pvd, incluyó Bortezomib sc 1,3 mg/m<sup>2</sup> los días 1,8,15 y 22 de cada ciclo. Los que recibieron PCd, la Ciclofosfamida fue administrada vo a dosis 300 mg/semana del día 1-21. Un 54% de los pacientes incluidos fueron considerados MM de alto riesgo (AR), definido como citogenética de AR (del 17p, t(4,14)), leucemia de células plasmáticas o presencia de plasmocitomas extramedulares. Se consideró respuesta óptima a aquellos pacientes que alcanzaron mínimo una respuesta parcial según los criterios de IWGM.

**Resultados:** 13 pacientes fueron tratados con Pd o Pvd/PCd (4H:9M), con una mediana de edad al inicio del tratamiento de 69 años (40, 82). El

46% de los pacientes (6/13) eran de AR. La mediana de líneas previas fue de 2 (2, 4), todos ellos habían recibido previamente Lenalidomida y Bortezomib y el 54% (7/13) habían recibido TPH autólogo. Los meses transcurridos desde el diagnóstico hasta inicio de tratamiento fueron 51 (25, 192) y la mediana de ciclos recibidos fue de 6 (2, 17). La TR fue del 92%, con un solo paciente refractario al tratamiento, la mediana de meses de SLP y de SG fue de 6 (2, 19) y 68 (28, 194) respectivamente. El análisis por subgrupos según el tratamiento recibido (Pd vs PVd/PCd) se muestra en la tabla. El efecto adverso más frecuente fueron las citopenias, en su mayoría grado I, de fácil manejo y sin complicaciones asociadas.

**Conclusiones:** Pd era una opción terapéutica eficaz en MMRR a lenalidomida. En nuestra experiencia, optimizar el tratamiento añadiendo un tercer fármaco (PVd/PCd) aumenta la TR, la SLP y SG en todos los pacientes, incluyendo los de alto riesgo, con buena tolerancia y toxicidad aceptable. Igualmente, el empleo precoz de PVd/PCd en segunda recaída mejora dichos resultados.

**PC-035**

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

Suárez A.<sup>1</sup>, Luzardo H.<sup>2</sup>, Guerra L.<sup>2</sup>, Perera M.<sup>2</sup>, Torres M.<sup>2</sup>, López J.<sup>2</sup>, González J.<sup>2</sup>, Pérez L.<sup>2</sup>, Maite Gómez C.<sup>2</sup>, Lemes A.<sup>2</sup>, González E.<sup>2</sup>, Sáez M.<sup>2</sup>, Jiménez S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

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

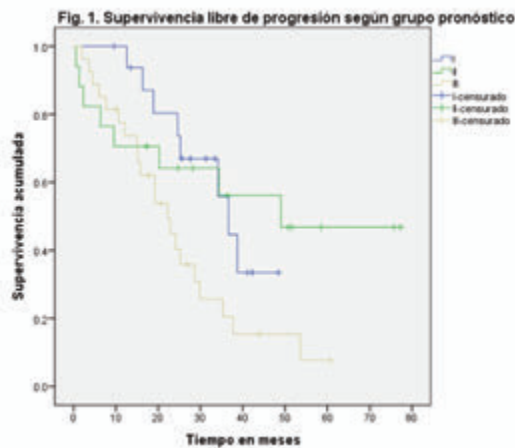


Figura 1.

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

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo observacional, en el que se incluyeron 61 pacientes diagnosticados de MM candidatos a trasplante entre enero 2011 y diciembre 2016, 32 hombres y 29 mujeres, mediana de edad: 60,59 años (33-69). Trasplantados 53/61, no llegaron a TAPH 8 pacientes: 3 por progresión y muerte, 1 por cirrosis VHC, 2 por decisión del paciente, 1 por toxicidad, 1 por decisión facultativa. Regímenes de tratamiento: VCD: 3; VD: 24; VRD: 5; VTD: 24; PAD: 1; VMP: 1. Características: según serotipo: IgG: 32 (52,5%), IgA: 19 (31,2%); cadenas ligeras libres: 9 (14,8%), no secretor: 1 (1,6%). Según índice pronóstico: ISS: I: 17 (27,9%); II: 17 (27,9%); III: 27 (44,3%). R-ISS: no valorable en 3 pacientes. I: 9: (15,5%); II: 39 (67,2%); III: 10 (17,2%). Usamos el SPSS V23 para el análisis por KM de la supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP) y el modelo de los riesgos proporcionales de Cox.

**Resultados:** Respuesta al tratamiento: RC: 27 (44,3%); MBRP: 11 (18,7%); RP: 16 (26,2%); Progresión: 3 (4,9%); EE: 1 (1,6%), muerte precoz: 3 (4,9%). Por tanto respuesta ≥ RP: (88,6%). En la tabla 1 se detallan las respuestas según tratamiento. La mediana de SLP fue de 29.83 meses (IC: 20,16- 39.51). En el análisis multivariante de SLP en función de la respuesta encontramos una disminución del 80,2 % de probabilidad de progresión o muerte en los pacientes que alcanzan una respuesta ≥ RP (p=0,003, HR=0,191). También encontramos diferencia significativa en SLP entre ISS III frente a I (p=0.035) y frente a II (p=0.051) (figura 1). Al analizarla según esquema de tratamiento no se encuentra diferencia significativa entre los distintos esquemas de tratamiento (Tabla 2). En cuanto a SG, nuestra serie no ha alcanzado la mediana y a los 5 años es de 68,1%.

Tabla 1. Respuestas según esquema de tratamiento.

Respuestas	Tratamientos					
	VD (%)	PAD (%)	VMP (%)	VCD (%)	VRD (%)	VTD (%)
RC	11(45.8)	0	1	2 (66.6)	3 (60)	10 (41.6)
MBRP	4 (16.6)	1	0	0	0	6 (25)
RP	8 (33.3)	0	0	0	2 (40)	6 (25)
EE	0	0	0	0	0	1 (4.16)
PE	1(4.16)	0	0	1 (33.3)	0	1 (4.16)
Total	24	1	1	3	5	24

Tabla 2. SLP y SG según respuesta, grupo pronóstico y esquema de tratamiento.

	N (%)	Mediana SLP (meses)	Mediana SG (meses)
<b>Respuesta</b>			
RC	27 (44,3)	37,66	No alcanzada (81,2% 60meses)
MBRP	11 (18,7)	29,83	No alcanzada (62,3% 60meses)
RP	16 (26,2)	25,27	65,67
EE	1 (1,6)	18,9	No alcanzada (100% 40meses)
Progresión	3 (4,9)	1,96	37,73
<b>Grupo pronóstico</b>			
ISS-I	17 (27,9)	36,67	No alcanzada (78,8% 60 meses)
ISS-II	17 (27,9)	49	No alcanzada (66,5% 60 meses)
ISS-III	27 (44,3)	22,27	65,67
<b>Esquema de tratamiento</b>			
VD	25 (41)	25,27	74,5
VTD	24 (39,3)	35,3	No alcanzada (65,8% 60 meses)
VRD	5 (8,2)	36,67	No alcanzada (100% 44 meses)
VCD	5 (8,2)	24,63	47,6
PAD	1 (1,6)	No alcanzada (100% 14 meses)	No alcanzada (100% 14 meses)
VMP	1 (1,6)	20,27	32,27

**Conclusiones:** En nuestra población de pacientes con MM candidatos a trasplante tratados con regímenes que incluyan BTZ la respuesta alcanzada, es equiparable a lo publicado en otros estudios. La SLP global es inferior a lo esperado, si la analizamos según esquema de tratamiento: SLP con VTD > VD (35,5 vs 25,27), según grupo de riesgo mejor ISS-I y II frente a III. Aunque no alcanzamos los resultados publicado por el GEM<sup>(1)</sup>, posiblemente sea por una mayor proporción de pacientes con ISS III en relación con otros estudios (44% vs 22%)<sup>(2)</sup>. Si se confirma en nuestra serie, que el mejor tratamiento de inducción debe ser un triplete que incluya I, proteosomas e IMiDs, La SG de nuestra serie es comparable con la de las publicadas.

**Bibliografía**

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

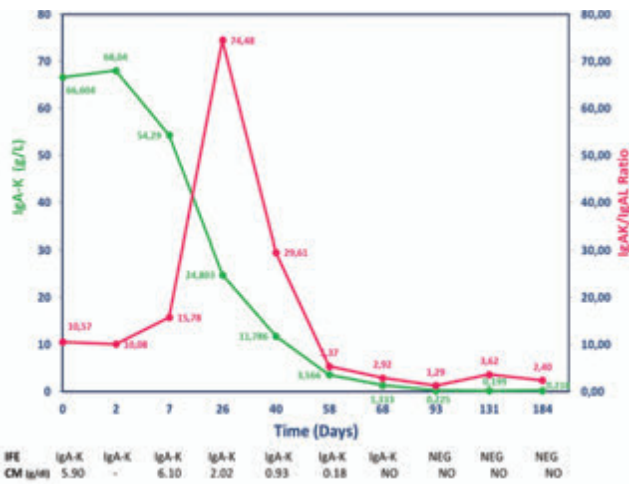
**PC-036**

**PARES ESPECÍFICOS DE CADENAS PESADAS/LIGERAS EN LA MONITORIZACIÓN DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE**

García de Veas Silva J.L.<sup>1</sup>, López Vélez M.d.S.<sup>1</sup>, De Haro Romero M.T.<sup>1</sup>, Espuch Oliver A.<sup>1</sup>, González Cejudo T.<sup>1</sup>, González Navarro P.<sup>1</sup>, Pérez Gutierrez E.<sup>1</sup>, Palacios R.<sup>1</sup>, Bermudo Guitarte C.<sup>2</sup>, Rios Tamayo R.<sup>3</sup>, García Lario J.V.<sup>1</sup>, De Haro Muñoz T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Campus de la Salud, <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves

**Introducción:** La cuantificación de los pares específicos de cadenas pesada/ligera de inmunoglobulinas (HLC) mediante el nuevo inmunoensayo Hevylite está basada en el reconocimiento de epitopos de unión únicos entre las regiones de la cadena pesada y la cadena ligera. Con este ensayo se puede identificar por separado los diferentes tipos de cadena ligera de cada clase de inmunoglobulina (IgGK, IgGL, IgAK, IgAL, IgMK y IgMK). En el Mieloma Múltiple (MM) es de particular interés la posibilidad de cuantificar por separado ambos isotipos de las inmunoglobulinas relacionadas con el tumor. En este caso clínico mostramos la utilidad de la cuantificación del par IgAK, IgAL y su ratio IgAK/IgAL como método para monitorizar un MM IgAK. Presentación del caso: Hombre de 51 años de edad diagnosticado de MM IgAK en estadio III ISS [hipercalcemia severa (16.6 mg/dl), IgA incrementada (4449 mg/dL), hiperproteinemia (12.6 g/dl), anemia normocítica (9.5 g/dl de hemoglobina), ratio entre cadenas ligeras libres alterado (kappa libre=219 mg/dl, lambda libre=1.01 mg/dl, ratio K/L=216.83) y lesiones osteolíticas (lesiones en sacabocados en cráneo y compresiones vertebrales)].



**Figura 1. Monitorización del componente monoclonal del paciente durante el tratamiento.**

Al diagnóstico (Día 0, ver figura) el proteinograma (SPE) mostró un gran pico monoclonal bien definido en región gamma de 4.34 g/dl de componente monoclonal (CM) e identificado por inmunofijación (IFE) como IgA-Kappa. El ratio HLC (IgAK=66.604 g/l, IgAL=6.302 g/l, ratio IgAK/IgAL=10.57) identificó también el componente monoclonal IgAK al diagnóstico. El paciente empezó tratamiento con Bortezomib/Ciclofosfamida/Dexametasona y el CM se monitorizó mediante SPE, IFE y HLC. Durante el tratamiento, el CM fue disminuyendo con una reducción del pico en SPE aunque el ratio IgAK/IgAL permaneció alterado confirmando la presencia de la proteína monoclonal. Esa disminución del CM IgAK es debido a la buena respuesta al tratamiento. En el día +58 (tras el cuarto ciclo de quimioterapia) se observó un pequeño pico en SPE (0.18 g/dl de CM) con IFE positiva y ratio IgAK/IgAL alterado (IgAK=3.566 g/l, IgAL=0.664 g/l, ratio=5.37). Al día +68 la SPE fue negativa pero el ratio IgAK/IgAL permanecía alterado (IgAK=3.566 g/l, IgAL=0.664 g/l, ratio=5.37) confirmado la existencia del CM que fue verificado por IFE. Al día +131 (tras el quinto ciclo de quimioterapia) SPE, IFE y HLC fueron negativas confirmando la ausencia del CM debido a la buena respuesta al tratamiento. Al final del tratamiento (día +184) y tras seis ciclos de quimioterapia, el paciente alcanzó la remisión completa de la enfermedad con IFE negativa, <5% de células plasmáticas en médula ósea y con ratio HLC normalizado.

**Conclusiones:** La monitorización del MM IgA requiere la medida de SPE, IFE y IgA total. El uso de HLC (IgAK, IgAL y IgAK/IgAL) se presenta como un método alternativo con alta sensibilidad para monitorizar esos pacientes, particularmente en aquellas situaciones donde las técnicas tradicionales (SPE y IFE) pueden presentar limitaciones (bajas concentraciones de CM, interferencia de otras proteínas séricas y presencia de fondo policlonal). La alta sensibilidad de la determinación de HLC nos permite tipificar el CM proporcionando información equivalente a una IFE con el valor añadido de proporcionar un valor cuantitativo como una SPE.

**PC-037**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS AL DIAGNÓSTICO Y A LA RECAÍDA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE**

Villalba Valenzuela A., Romero Dominguez S., Santiago Balsera M., Freiria Alberte C., Arnao Herraiz M., Andreu Lapiderra R., Perla Muedra A., Dominguez Malfeito E., Jarque Ramos I.

Hospital Universitario La Fe

**Introducción:** La aparición de nuevos fármacos en el tratamiento del mieloma múltiple (MM) ha mejorado notablemente las tasas de respuesta y el pronóstico de estos pacientes. Pese a estos avances, se sigue considerando una enfermedad incurable y la mayoría de pacientes acaban recayendo. Este trabajo pretende comparar de forma pareada las características clínico-biológicas entre el diagnóstico y la recaída/progresión.

**Tabla 1.**

Variable	n(%)
Sexo (varón)	18(37)
Edad, mediana(extremos)	69,5(30-85)
-<65 años	14(29)
Cadena pesada	
-IgG	18(38)
-IgA	23(48)
-MM cadenas ligeras	7(14)
Cadena ligera	
-Kappa	34(71)
-Lambda	14(29)

**Tabla 2.**

Variable	Diagnóstico	Recaída	P
Afectación ósea	30(63%)	17(36%)	0,01
Afectación extramedular	9(19%)	10(21%)	1
CM suero			
-IF+	47(100%)	46(96%)	1
-Cuantificable	41(85%)	38(79%)	0,4
-Mediana(extremos)	2,5(0-6,7)	1,3(0-5,3)	<0,001
CM orina			
-IF+	38(83%)	37(82%)	1
-Cuantificable	29(63%)	29(64%)	1
-Mediana(extremos)	0,3(0-6,9)	0,3(0-8,0)	0,2
CLL			
-Elevada	35(97%)	41(98%)	1
-Mediana(extremos)	887,2(10,7-8530,0)	447,2(20,1-13700,0)	0,004
-Cociente alterado	35(97%)	42(100%)	1
-Cociente mediana(extremos)	41,5(0-2084,1)	18,3 (0-6860,0)	0,1
Hemoglobina			
-<10g/dL	25(52%)	12(25%)	0,02
-Mediana(extremos)	9,9 (6,9-15,1)	11,2(6,9-15,9)	<0,001
Calcio			
->11mg/dL	4(8%)	1(2%)	0,4
-Mediana(extremos)	9,6(7,0-12,2)	9,2(7,3-12,9)	0,005
Creatinina			
->2mg/dL	11(23%)	6(13%)	0,1

**Métodos:** Se incluyeron en el estudio todos los pacientes diagnosticados de MM entre enero 2010 y diciembre 2016 en el Hospital La Fe que presentaron una recaída o progresión tras respuesta al tratamiento de primera línea. Se excluyeron los pacientes refractarios a 2 líneas de tratamiento. Posteriormente, se realizó un análisis comparativo pareado entre las diferentes características al diagnóstico y recaída/progresión de cada paciente, así como un análisis global de supervivencia.



**Resultados:** Un total de 48 pacientes fueron incluidos, las características al diagnóstico se resumen en la Tabla 1. El 87% de los pacientes fueron tratados con inhibidores del proteosoma, 30% con IMiDs, 11% con daratumumab y 60% con agentes alquilantes. Solo un 23% se intensificaron con ATSP. La mayoría de pacientes (92%) presentaron una recaída biológica. En la Tabla 2 se enumeran las principales características comparativas del diagnóstico y la recaída/progresión. En resumen, las recaídas/progresiones presentaron menor cuantificación del componente monoclonal (CM) en sangre y cadenas ligeras libres (CLL), menor tasa de anemia, hipocalcemia y elevación de LDH, y una mayor frecuencia de alteraciones citogenéticas de mal pronóstico. La mediana de tiempo desde el diagnóstico a la recaída/progresión fue de 19 meses (extremos, 5-63). Con una mediana de seguimiento de 36 meses, (extremos, 12-98), 21 pacientes (44%) estaban muertos. La mediana de SG fue de 53 meses (95% CI, 39-NA), con una tasa de SG a 5 años del 40% (Figura 1).

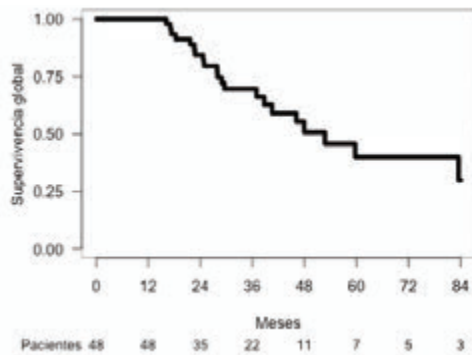


Figura 1.

**Conclusiones:** Gracias a la estrecha monitorización de los pacientes con MM durante y tras finalizar el tratamiento, las recaídas son en la gran mayoría asintomáticas presentado un perfil más favorable clínico-biológico.

**PC-038**  
**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE DARATUMUMAB EN MONOTERAPIA EN PACIENTES ADULTOS CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA Y REFRACTARIO (MMRR)**

Alarcón-Payer C., Clavero Sánchez M., Jiménez Morales A., Salazar Bravo M., Comejo Calvo M., Cano Domínguez S., Ríos Tamayo R., Jurado Chacón M.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves

**Introducción:** La inmunoterapia ha abierto nuevos caminos en el tratamiento del Mieloma Múltiple (MM), siendo la introducción de los anticuerpos monoclonales en el arsenal terapéutico, lo que supone un cambio de paradigma en el tratamiento. El daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1κ, que se une a la proteína CD38 que se expresa con un nivel alto en la superficie de las células tumorales del mieloma múltiple, activando el sistema inmune, induciendo la apoptosis de la célula tumoral y modulando la actividad enzimática de CD38.

**Objetivos:** Evaluar la efectividad y seguridad de daratumumab en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario (MMRR) al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteosoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

**Métodos:** Estudio observacional prospectivo realizado durante un periodo de 2 años en un hospital de tercer nivel. Se han analizado 11 pacientes diagnosticados de MMRR al tratamiento, que han recibido previamente un inhibidor del proteosoma y un agente inmunomodulador, habiendo progresado en el último tratamiento. Para evaluar la efectividad y la seguridad del daratumumab en monoterapia se midieron las siguientes variables: edad, sexo, número de líneas previas, ciclos de daratumumab recibidos, supervivencia libre de progresión (SLP) y reacciones adversas. Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS versión 21 para Windows.

**Resultados:** Se analizaron 11 casos de MMRR tratados con daratumumab en monoterapia, un 80% fueron hombres y un 20% mujeres. La media de edad fue de 63 años. Los resultados en salud medidos en nues-

tra práctica clínica fueron los siguientes: El 50 % de los pacientes recibieron el tratamiento con daratumumab en monoterapia en 3ª línea, el 30% en 4ª línea, el 20 % en 6ª y 7ª línea. La media de ciclos de daratumumab recibidos fueron 7, excepto una paciente que en la actualidad ha completado el ciclo 20. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 4 meses. Sólo se observaron efectos adversos fundamentalmente gastrointestinales leves como náuseas y vómitos en un 20% de los pacientes. En cuanto a la infusión del daratumumab en ningún caso se tuvo que suspender la infusión del mismo. Cabe destacar que se realizó la correcta premedicación previa y posterior a la infusión de Daratumumab, incluyendo el Montelukast de 10mg oral en la primera infusión y respetando los tiempos de infusión según ficha técnica, lo que ha permitido que haya sido bien tolerado.

**Conclusiones:** La medida de los resultados en salud del daratumumab en monoterapia en el tratamiento de pacientes con MMRR son similares a los publicados en el ensayo combinado gen 501 y SIRIUS. Según recientes publicaciones, probablemente la efectividad del daratumumab será mayor en combinación con otros fármacos. Cabe destacar la buena tolerancia del fármaco en la mayoría de los pacientes, con efectos adversos leves, por lo que se considera un tratamiento seguro.

**PC-039**  
**VALOR PRONÓSTICO DE LA RECUPERACIÓN DE LA INMUNOPARESIA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRAS TRASPLANTE AUTÓLOGO. EXPERIENCIA EN UN CENTRO**

Marín Saucedo A., Sánchez Quintana A., Notario Mc Donell C., Ríos Rull P.

HUNSC

**Introducción:** El Mieloma Múltiple (MM) se caracteriza por una proliferación clonal de células plasmáticas y una excesiva producción de inmunoglobulinas (Igs) clonales. De forma secundaria se produce una supresión de las Igs policlonales no implicadas o inmunoparesia (IP), dando lugar a un riesgo mayor de infecciones. El valor pronóstico de la IP y su recuperación se ha estudiado recientemente.

**Objetivos:** Analizar de forma retrospectiva el valor de la recuperación de la IP mediante el cálculo de supervivencia global (SG) y de supervivencia libre de progresión (SLP).

Tabla 1.

<b>Sexo</b>		
Hombre	11	47 %
Mujer	12	52 %
<b>Edad</b>		
Mediana de edad 54 años (37-64)		
<b>Tipo</b>		
IgG	11	47 %
IgA	5	21 %
Bence-Jones	5	21 %
Oligosecretor	2	0 %
Kappa	17	74 %
Lambda	6	21 %
<b>ISS</b>		
I	9	39 %
II	5	22 %
III	9	39 %
<b>Respuesta</b>		
Completa	18	75 %
VGRP	3	15 %
RP	2	10 %
<b>Inmunoparesia al diagnóstico</b>		
Si	17	72 %
No	6	28 %
<b>Recuperación de inmunoparesia a los 12 meses</b>		
Si	5	29 %
No	12	71 %

**Material y Métodos:** De los 28 pacientes jóvenes diagnosticados de MM con criterios de tratamiento en nuestro centro entre 2014 y 2016, se incluyeron 23 pacientes que alcanzaron al menos una respuesta parcial (RP) y tuvieron un seguimiento mayor de 100 días. El tratamiento de inducción fue Bortezomib-talidomida-dexametasona (VTD) seguido de trasplante autólogo (TASPE) y dos ciclos VTD de consolidación posterior. Se determinaron los niveles de inmunoglobulinas no afectas al diagnóstico, previo al TASPE, a los 6 y a los 12 meses postrasplante.

**Resultados:** De los 23 pacientes analizados el 52% son mujeres y el 47% hombres. La mediana de edad fue de 54 años (37-64). El 39% pre-

sentó un ISS III. 17 (72%) presentaban IP al diagnóstico. Las respuestas obtenidas fueron: 75% de respuestas completas, 15% de muy buena respuesta parcial y 10% de respuestas parciales. Previo al TASPE, 2 pacientes recuperaron la IP, que aumentó hasta 5 (29%) pacientes a los 12 meses del TASPE. En este grupo de pacientes, ningún paciente progresó con una mediana de seguimiento de 30 meses, mientras que los que se mantuvieron inmunoparéticos presentaron una mediana de supervivencia libre de progresión de 34 meses.

**Conclusiones:** Aunque se trata de un grupo pequeño y heterogéneo, las diferencias observadas en nuestra serie refuerzan el valor pronóstico de la recuperación de IP en paciente con MM sometidos a TASPE. Se requiere mayor tiempo de seguimiento y una muestra más amplia para poder establecer diferencias en supervivencia global.

**PC-040**

**¿DEBEN SER LOS PACIENTES CON MIELOMA CANDIDATOS A LAS NUEVAS COMBINACIONES EN PRIMERAS LÍNEAS?**

Díaz Valdés J.R., García Mateo A., Castillo Rosa J.C., Torres A., Olivier Cornacchia C., Valencia S.L., Marcellini A.S., Casco Amarilla C.R., Zato Hernández E., Queizán Hernández J.A.

Hospital General de Segovia

**Introducción:** El Mieloma Múltiple (MM) es una entidad hematológica muy heterogénea. Actualmente evaluamos el riesgo pronóstico de nuestros pacientes según la escala ISS-R. Así, aunque no exista evidencia suficiente para decantarse por una opción terapéutica u otra según los índices de riesgo, éstos nos hacen vislumbrar qué pacientes recaerán en el corto o medio plazo y por tanto, son proclives a recibir múltiples líneas de tratamiento. Recientemente se han aprobado nuevas estrategias para primera línea y han aparecido nuevas combinaciones terapéuticas más potentes que han mejorado las tasas de S.L.P. de manera muy significativa para segundas líneas y sucesivas. Además, la evidencia científica muestra que estos fármacos son más eficaces cuando se utilizan en líneas tempranas. Sabemos que existe un porcentaje de pacientes que debido a una presentación agresiva de su enfermedad puede fallecer de manera precoz en líneas iniciales del tratamiento. Nos planteamos qué porcentaje de nuestros pacientes fallecen precozmente y como consecuencia, nunca podrán ser rescatados con los nuevos esquemas terapéuticos aprobados.

**Métodos:** Se incluyeron en el estudio un total de 49 pacientes diagnosticados entre septiembre/2000 y mayo/2018 de MM con indicación de inicio de tratamiento. La mediana de seguimiento fue de 18 meses (rango: 0/204).

**Resultados:** Se analizaron los pacientes según recibieran o no TASPE. Fueron candidatos a trasplante 18 pacientes, con distribución por sexos de 47,4% hombres y 52,6% mujeres. La mediana de edad fue 58 años (rango: 34/67). Según los grupos de riesgo, el 57,9% tenía ISS1, el 31,6% tenía ISS2 y el 10,5% tenía ISS3. Estos pacientes candidatos a trasplante recibieron en primera línea: VTD/VRD (61,1%), VBCMP (16,7%), ECGEM 2012 (5,6%), TD (5,6%), ECGEM 2005 (5,6%) y VD (5,6%). Del total de pacientes que recibió primera línea, sólo el 55,55% recibió segunda línea, el 27,77% tercera línea y el 11,11% recibió cuatro líneas o más. Se deduce que la mitad de pacientes jóvenes no llega a recibir tratamientos de segunda línea y un tercio de los mismos no pasan a tercera línea o sucesivas. No fueron candidatos a trasplante 31 pacientes, con distribución por sexos de 51,3% hombres y 48,7% mujeres. La mediana de edad fue 77 años (rango: 67/89). Según los grupos de riesgo, el 27% tenía ISS1, el 29,7% tenía ISS2 y el 43,2% tenía ISS3. Los pacientes mayores presentaron un riesgo más bajo que los pacientes candidatos a trasplante en nuestra serie. Estos pacientes recibieron en primera línea: VMP (63,3%), CP/D (16,7%), VD (10%), ECGEM 2010 (3,3%), LD (3,3%) y VCP (3,3%). Del total de pacientes que recibieron primera línea, sólo el 48,4% recibió segunda línea, el 16,1% tercera línea y el 3,2% recibió cuatro líneas o más. Al igual que ocurrió con los pacientes jóvenes de nuestra serie la mitad no llegó a recibir tratamientos de segunda línea y un tercio de los mismos no pasó a tercera línea o sucesivas. Aunque el seguimiento de nuestra serie es limitado, en cada línea de tratamiento el número de pacientes disminuye significativamente. Estos resultados son similares a los de otros grupos. Sería interesante realizar más estudios, con series más amplias y con mayor seguimiento, para confirmar estos resultados.

**Conclusiones:** Una cantidad importante de pacientes con MM de alto riesgo al diagnóstico pueden fallecer precozmente en líneas tempranas

de tratamiento, por lo que consideramos importante que las combinaciones de fármacos más efectivas sean aprobadas en líneas tempranas.

**PC-041**

**SÍNDROME DE RETIRADA POST-IBRUTINIB EN UN CASO DE MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM**

Sánchez Quiñones B., Martínez Fernández R., De Poo Rodríguez V., Auria Caballero C., Dourdil Sahun V., Bonafonte Arruga E., Palomera Bernal L.

HCU Lozano Blesa Zaragoza

**Introducción:** El tratamiento de la Macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) en primera línea está basado en inmunquimioterapia. Sin embargo las recaídas y resistencia al Rituximab son frecuentes, por lo que se necesitan otras terapias. Ibrutinib (IB) ha demostrado en varios estudios eficacia. Su discontinuación temporal puede ser necesaria para manejar toxicidades. Presentamos un caso de suspensión de IB en una MW, debido a un episodio de fibrilación auricular, con un cuadro clínico de inicio abrupto con sintomatología y recaída clínico-analítica, compatible con "Síndrome de retirada" en MW recientemente descrito (Castillo JJ, Haematologica 2018).

**Paciente y Métodos:** Varón de 70 años que estaba siendo tratado de Polimialgia reumática con corticoides. En Enero de 2012 se diagnostica de MW, con de neuropatía periférica (PN). ENG compatible con PN sensitivo-motora; IgM: 814 mg/dl: 1ª línea (Marzo 2012): Rituximabx4 con discreta mejoría. En Junio de 2013 cuadro de Leishmaniasis. En Enero de 2014 progresión de la PN con IgM de 2940 mg/dl : 2ª línea con Rituximabx4 sin apenas mejoría. En Noviembre 2014, clínica de PN, Hb: 10g/dl, IgM: 3790 mg/dl: 3ª línea con DRCx6 con escasa mejoría. En Enero de 2016 empeoramiento importante de la PN (marcha atáxica, hiporreflexia, impotencia), Hb:10,2 g/dl, IgM 2900 mg/dl, infiltración MO del 60%, MYD88 +, ENG compatible. En Marzo 2016: 4ª línea con IB 420 mg/día. Mejoría rápida (días) de la clínica con descenso de la IgM en torno a 400 mg/dl que se mantiene y ascenso de la HB a valores normales (VGP). En Diciembre de 2017 episodio de ACxFA sintomática. Se retira IB y se realiza cardioversión con Aminodarona y Apixaban. A los 3 días ingreso por fiebre, quebrantamiento general y reaparición brusca del cuadro neurológico. Analítica aumento rápido e intenso de la IgM (hasta 6490 mg/dl) y anemización (Hb: 8,5 g/dl). Se reintroduce el IB con mejoría clínica súbita, descenso de la IgM y recuperación paulatina de la Hb (Fig1).

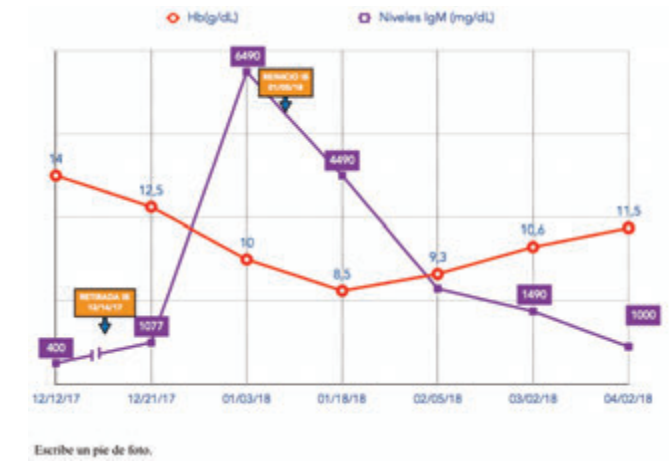


Figura 1.

**Resultados:** En la serie publicada de 114 discontinuados, lo presentaron 22 (20%). Se caracterizaba por un cuadro de fiebre, quebrantamiento general, sudoración y artralgias, que ocurría rápidamente tras la discontinuación. De estos, 7 pacientes presentaron también criterios de progresión de la enfermedad con incremento de la IgM (de 796 mg/dl a 1909 mg/dl) y anemización. Nuestro caso se comportó así, con una subida de la Ig M mucho más evidente y progresión clínico-analítica. En la publicación, como le ocurría a nuestro paciente, ocurría más en los pacientes que habían hecho una óptima respuesta a IB. La etiopatogenia no está

aclarada, pero se atribuye a un síndrome de liberación de citoquinas (CXCL13 entre otras), con reversión rápida del efecto del fármaco e incremento brusco de la IgM. Nuestro paciente, al tener una respuesta óptima, tuvo un cuadro analítico de subida de la IgM mucho más grave que la publicada.

**Conclusiones:** Presentamos el que creemos es la primera descripción de un Síndrome de retirada de Ibrutinib en MW de nuestro país. El cuadro desapareció al reintroducir el fármaco, una vez controlado el efecto adverso. Manejar y prevenir las toxicidades en pacientes sometidos a IB, es clave para evitar discontinuaciones, no perder eficacia y minimizar este u otros tipos de reacciones.

**PC-042**

**DARATUMUMAB EN MONOTERAPIA Y COMBINACIÓN COMO TRATAMIENTO EN MIELOMA MÚLTIPLE RECAÍDO/REFRACTARIO: EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

Auria Caballero C., Gamarro Calvo S., De Poo Rodriguez M.V., Martínez Fernandez R., Sanchez Quiñones B., Dourdil Sahun M.V., Bonafonte Arruga E., Alcacera Lopez A., Palomera Bernal L.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

**Introducción:** Daratumumab es un anticuerpo monoclonal indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple como monoterapia en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento; o en combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

**Material y Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes que recibieron tratamiento con daratumumab (enero 2017-abril 2018). Fuentes: historia clínica electrónica, registro de dispensación de pacientes ambulatorios y externos (FarmaTools) del Servicio de Farmacia.

Tabla 1.

CASO	EDAD	TIPO DE MM	ESTADIO DE RISS-SALMON	GENÉTICA	LÍNEAS PREVIAS	INDICACIÓN DE TRATAMIENTO	DARATUMUMAB EN MONOTERAPIA O COMBINACIÓN	Nº DE CICLO DE PTD	IRB	RESPUESTA ALGANCADA
1	76	IgA Lambda	IIIA	No existe	1	Se inicia tratamiento por infiltración medular	13 Monoterapia. Último ciclo = Valicade	20	1	RP con enfermedad estable (neuropatía)
2	71	IgA IgG1 Lambda	IIIA	No existe	4	Plasmocitoma frontal	Monoterapia	3	3	Progresión de enfermedad al tercer ciclo
3	76	IgG1 oligoclonal de cadenas Kappa	IIIA	FSMR con rearranjo en EGFRCCND1 (BCCL1) positivo	3	Trombopenia y anemia severas	Monoterapia	8	3	Enfermedad estable con mejoría de la anemia y trombopenia. Resposta biológica y clínica al 8º ciclo
4	71	IgA Lambda	IIIB	No existe	4	Plasmocitomas vertebrales	Monoterapia	1	1	No tolerancia a tratamiento
5	63	IgG1 Kappa	IIIA	Delación 17p positivo (87%)	6	Fallo renal agudo	Monoterapia	13	3	RP hasta el 14 ciclo con aumento de compromiso morfológico y en serie
6	75	IgA Kappa	IIIB	Mutación p53	3	Lesiones óseas generalizadas con anemia severa	Monoterapia	17	3	VCRP con mejoría moderada al 17º ciclo
7	74	IgG1 oligoclonal de cadenas ligera	IIA	Cariotipo normal. No mutaciones	4	Lesiones óseas generalizadas con hipertensión vertebral	Monoterapia	3	3	Estabilización de la enfermedad hasta recaída (IIIB)
8	47	IgG1 Lambda	IIIA	No existe	3	Enfermedad por insuficiencia renal aguda	"Valicade + Dexametasona"	8	3	RC
9	74	IgG1 Lambda	IIIB	Cariotipo complejo. MMY1 del FISH. Amplificación de IgG17q, del 17p del 1p.	1	Insuficiencia renal aguda	"Valicade + Dexametasona"	3	3	Estabilización con progresión de plasmocitomas pulmonares
10	76	IgA Kappa	IIIA	Cariotipo normal. Sin mutaciones.	1	Insuficiencia renal aguda	"Valicade + Dexametasona"	3	3	Refractariedad con insuficiencia renal aguda.

**Resultados:** Los resultados obtenidos de daratumumab en monoterapia han sido similares a los de los ensayos clínicos (MMY2002 y GEN501), con una tasa de respuesta del 43%, una media de infusional de 9 y una tasa de progresión del 18% (36%, 12 y 14% en la bibliografía revisada respectivamente). En cuanto a seguridad, la incidencia de efectos adversos ha sido aceptable y no superior a lo publicado, obligando a un paciente a la discontinuación del tratamiento por reacción infusional. En combinación con Velcade y Dexametasona, ha sido eficaz (RC) en un paciente.

**Conclusiones:** Daratumumab en monoterapia o en combinación es una alternativa eficaz y poco tóxica para pacientes con MM recaído/refractario.

**PC-043**

**SÍNDROME DE POEMS CON HIPERTENSIÓN PULMONAR SEVERA: A PROPÓSITO DE UN CASO**

Gutiérrez López de Ocáriz X., Sanchez Pina J.M., Martínez López J.

Hospital Universitario 12 de Octubre

**Introducción:** El síndrome de POEMS, es una entidad clínica infrecuente (0,7% de todas las gammopatías monoclonales) de etiología idiopática, afecta por igual a ambos sexos y suele presentarse entre la 4º-6º décadas de la vida. Para su diagnóstico es necesario un alto índice de sospecha y el cumplimiento de los criterios diagnósticos establecidos. No existe un tratamiento estándar. Se estima que en torno al 36% de los pacientes diagnosticados de POEMS presentan HTP.

**Métodos:** Se describe un caso de una paciente de 47 años HTA, ex-fumadora, con 4º episodios de miopericarditis previos, desprendimiento seroso de retina, episodios recurrentes de urticaria con angioedema e HTP diagnosticada. Alérgica a penicilina. Tratamiento: Enalapril 5mg/12h. Refiere astenia, disnea y debilidad generalizada más acentuada en EII. A la exploración telangiectasias faciales, acrocianosis sin otros hallazgos. LABORATORIO: Hemograma: Hemoglobina 12.8 g/dl, %, Plaquetas 287.000 leucocitos 6.900 con 4700 neutrófilos. Bioquímica: NT-proBNP: 519 pg/ml. Hemostasia, estudio hormonal, autoinmunidad: sin alteraciones. Dosificación de Ig: IgG 1560 mg/dl, IgM 28 mg/dl, IgA 47 mg/dl. EEF e inmunofijación n suero: Paraproteína IgG Kappa de 1,5 g/dl. Cadenas ligeras libres en suero normales. Orina: proteinuria de 0,4 g en 24h no selectiva por EEF e inmunofijación normal. Eco-cardio: VD no dilatado y con función sistólica moderadamente deprimida. VI no dilatado y con función sistólica conservada. Gammagrafía D/P pulmonar: sin datos de TEP. TC tórax: Leves signos de enfisema centrolobulillar y nódulos puntiformes subpleurales no específicos. No datos de fibrosis pulmonar. Espirometría y capiloscopía: sin alteraciones. Ecografía: esteatosis hepática parcheada. Ante estos hallazgos se decide solicitar estudio de médula ósea: 13% de plasmáticas atípicas y por citometría un 0,86% siendo un 99% patológicas. Además se realiza PET/TC: imagen esclerosa inespecífica en hueso iliaco izquierdo con ligero aumento de la actividad metabólica. Se completa con RMN de columna lumbar: no compromiso intrarraquídeo y EMG con patrón de polineuropatía axonal motora en EII. Ante la sospecha de un posible POEMS se solicitan niveles de VEGF que son elevados (574pg/ml).

**Resultados:** Se inicia tratamiento con VRD (bortezomib + Lenalidomida + Dexametasona) para su discrasia sanguínea; y con bomba de perfusión continua de prostaglandinas (epoprostenol) y posteriormente sildenafil para su HTP. Actualmente en tratamiento con prostaglandinas en bomba de infusión intracorporea con mejoría funcional y en tratamiento de mantenimiento con lenalidomida y dexametasona con persistencia de remisión completa morfológica e inmunofenotípica.

**Conclusiones:** El síndrome de POEMS es una entidad muy infrecuente de etiología desconocida para el que no existe un tratamiento establecido y éste se basa en la extensión de la enfermedad, en casos localizados con radioterapia en afectación sistémica quimioterapia con esquemas basados en melfalán o lenalidomida. Se ha formulado la hipótesis de que la asociación entre el POEMS y la HTP sea debido al aumento de los niveles de VEGF, esto aumentarían las resistencias vasculares pulmonares (HTP) y la permeabilidad capilar produciendo una disminución de la difusión gaseosa, lo cual genera mayor grado de hipoxia que serviría de estimulante para la producción de VEGF; constituyendo un círculo vicioso.

**PC-044**

**EL PAPEL DE LA HEPATITIS C EN EL DESARROLLO DEL MIELOMA MÚLTIPLE: UN CASO DE ESTUDIO**

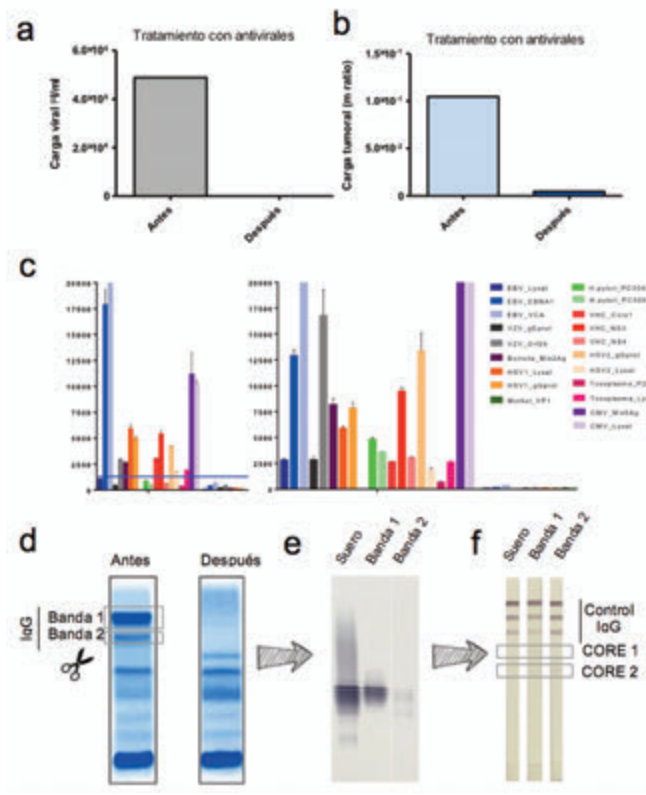
Linares M.<sup>1</sup>, Rodríguez-García A.<sup>1</sup>, Mennesson N.<sup>2</sup>, Sánchez-Vega B.<sup>1</sup>, Alonso R.<sup>1</sup>, Bigot-Corbel E.<sup>2</sup>, Hermouet S.<sup>2</sup>, Martínez-López J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Hematología Traslacional, Hospital 12 de Octubre-CNIO, Madrid, España, <sup>2</sup>CRCINA, INSERM, U1232 Institut de Recherche en Santé 2 (IRS-2), Université de Nantes, Nantes, France

**Introducción:** El mieloma múltiple (MM) es un tumor de células plas-

máticas que representa el segundo cáncer hematológico más frecuente en España. Pese a los grandes avances en su conocimiento y tratamiento ocurridos en la última década, el MM sigue siendo una enfermedad incurable. Aunque aún se desconoce el origen de esta enfermedad, algunos estudios sugieren su asociación con el padecimiento de infecciones, como el virus de la hepatitis C, y virus Epstein Barr. En el presente trabajo se describe la evolución del MM en un paciente con hepatitis C, estableciendo la posible relación entre ambas.

**Métodos:** Se analizaron muestras de suero del paciente antes y después del tratamiento antiviral (Sofosbuvir + Ledipasvir). La carga del virus de la hepatitis C se determinó mediante RT-PCR a tiempo real. Adicionalmente, se estableció la carga viral de los virus citomegalovirus y virus Epstein Barr mediante PCR a tiempo final. El número de clones tumorales se determinó en muestras de médula ósea mediante NGS utilizando el secuenciador Ion Proton y una profundidad de 2000 lecturas/nucleótido. Los picos monoclonales se aislaron mediante electroforesis en gel de agarosa. Su pureza fue evaluada mediante isoelectroenfoque e inmunodetección con anticuerpos anti-IgG. Su reactividad frente a distintos antígenos microbianos se determinó mediante ensayo MIAA (*multiplex infectious-antigen array*) y utilizando el kit comercial INNO-LIA HCV score (Cosmobio).



**Figura 1.** (a) RT-PCR a tiempo real con muestras de suero del paciente antes y después del tratamiento. (b) Carga tumoral en médula ósea del paciente, antes y después del tratamiento, analizada mediante NGS. (c) Ensayo MIAA con antígenos de 20 microorganismos diferentes en muestras de suero antes y después del tratamiento antiviral. (d) Electroforesis en gel de agarosa para aislamiento de los picos monoclonales IgG en muestras de suero antes y después del tratamiento. (e) Isoelectroenfoque e inmunodetección con anticuerpos IgG de suero y de las bandas aisladas para comprobar su pureza. (f) Ensayo con kit comercial INNO-LIA HCV score para detectar su reactividad frente a virus de la hepatitis C.

**Resultados:** Tras el tratamiento antiviral, la carga del virus de la hepatitis C en el suero del paciente disminuyó hasta niveles indetectables (Fig. 1a). Así mismo, los resultados de NGS pusieron de manifiesto la existencia de al menos un clon de células plasmáticas, cuya carga se redujo hasta 25 veces tras el tratamiento con antivirales (Fig. 1b). Tanto antes como después del tratamiento, los sueros del paciente se mostraron reactivos frente a antígenos de dicho virus, así como de otros microorganismos, entre los que destacan Citomegalovirus y Epstein Barr (Fig. 1c). Sin embargo, los niveles de ambos virus resultaron indetectables. Las muestras previas al tratamiento mostraron dos bandas de proteína en la zona de las IgG, que

desaparecieron tras el mismo (Fig. 1d). Tras aislar y comprobar el nivel de pureza de dichas bandas (Fig. 1e), mostró reactividad frente a la proteína core 2 del virus de la hepatitis C (Fig. 1f).

**Conclusiones:** Tras el tratamiento con los antivirales Sofosbuvir y Ledipasvir el paciente entró en fase de remisión completa del mieloma múltiple así como de la hepatitis C. Los resultados obtenidos sugieren una posible relación causal entre la infección por hepatitis C y el desarrollo del mieloma múltiple.

M.L. y A.R.G. han contribuido equitativamente M.L. ha disfrutado de una ayuda del Ministerio de Economía y Competitividad (FPDI-2013-16409) y disfruta de una ayuda de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.

**PC-045**

**MONITORIZACIÓN DEL MIELOMA MÚLTIPLE NO SECRETOR**

García de Veas Silva J.L.<sup>1</sup>, López Vélez M.d.S.<sup>1</sup>, De Haro Romero M.T.<sup>1</sup>, Espuch Oliver A.<sup>1</sup>, González Cejudo T.<sup>1</sup>, González Navarro P.<sup>1</sup>, Pérez Gutierrez E.<sup>1</sup>, Ríos Tamayo R.<sup>2</sup>, Bermudo Guitarte C.<sup>3</sup>, García Lario J.V.<sup>1</sup>, De Haro Muñoz T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Campus de la Salud, <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena

**Introducción:** El Mieloma Múltiple No Secretor (MMNS) se caracteriza por la ausencia de componente monoclonal en suero y en orina; por lo tanto, los estudios invasivos de médula ósea son necesarios para monitorizar la actividad de la enfermedad. Sin embargo, la cuantificación de las cadenas ligeras libres en suero (CLL) nos proporciona un método que tiene una mayor sensibilidad para la evaluación de estos pacientes. Exposición del caso: Paciente de 63 años de edad diagnosticado de MMNS con componente monoclonal IgD-Lambda y presencia de plasmocitomas en vertebrae T7 y T11. Se ha tratado con 6 ciclos de VAD (Vincristina+Adriamicina+Dexametasona) y radioterapia local en los cuerpos vertebrales reseñados. El paciente alcanzó a respuesta completa de la enfermedad tras finalizar el tratamiento y fue sometido a trasplante autólogo de sangre periférica (TASPE). Durante el seguimiento del paciente tras el TASPE, los niveles de la CLL lambda monoclonal empezaron a incrementarse con un ratio anormal: lambda libre de 51.2 mg/L con un ratio de 0.12 en el mes +26 de seguimiento y lambda libre de 144 mg/L con un ratio de 0.08 en el mes +27 de seguimiento tras TASPE. Estos resultados de las CLL sugieren una recaída del MMNS en ese momento. En el mes +30 se alcanzaron unos niveles de lambda libre de 572 mg/L con un ratio de 0.02 lo que suscitó la realización de un estudio de médula ósea evidenciándose un 4% de células plasmáticas. La electroforesis en suero y en orina de 24 horas fueron negativas. El paciente empezó tratamiento con Lenalidomida/Dexametasona recibiendo 13 ciclos con una reducción de lambda libre a 20.1 mg/L en el mes +38 con un ratio de 0.58. En el estudio de médula ósea no se observó presencia de células plasmáticas alcanzado una nueva remisión de la enfermedad. Sin embargo, siete meses más tarde, los niveles de lambda libre empezaron a incrementarse de nuevo con valores de 231 mg/L en el mes +45 con un ratio de 0.09 y de 893 mg/L en el mes +47 con un ratio de 0.01 prediciendo una nueva recaída. En el mes +49, se evidencia la recaída clínica con presencia de nuevas lesiones osteolíticas en las pruebas de imagen. El paciente empezó una nueva línea de tratamiento a base de Bortezomib/Dexametasona.

**Conclusiones:** El incremento progresivo en la concentración de la CLL clonal fue la primera manifestación de proteína monoclonal previa a la recaída del paciente. De esta manera, la cuantificación de las CLL en suero consiste en un método no invasivo que presenta un valor potencial en la monitorización de la actividad en pacientes con MMNS. Debido a su alta sensibilidad, este ensayo puede predecir una recaída de la enfermedad varios meses antes de que se presente evidencia clínica de la recaída; lo que nos permite mejorar la precisión en la monitorización de los pacientes con MMNS. Además, la monitorización mediante la cuantificación de las CLL reduce el número de biopsias de médula necesarias en estos pacientes minimizando la preocupación y ansiedad que genera la realización de biopsias periódicas.

## Gestión y Banco de Sangre

PC-046

### IMPACTO DE LA E-CONSULTA EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DE UN CENTRO DE SEGUNDO NIVEL

Cadahía Fernández P., Trastoy López A., Santos Díaz P., Oubiña Hermida P., Amador Barciela M.L., Dios Loureiro A.M.

Complejo hospitalario de Pontevedra

**Introducción:** En Marzo de 2017, dada la alta carga asistencial en consultas externas de Hematología, se inicia en el Complejo Hospitalario de Pontevedra la solicitud de e-consulta. Se pone a disposición de los 44 Centros de Salud englobados dentro del Área Sanitaria de Pontevedra-Salnés a través de la plataforma electrónica del Servicio Gallego de Salud Pública (IANUs), quedando excluidas aquellas dirigidas al Servicio de coagulación y las referidas a pacientes que presenten criterios de atención urgente. Pueden observarse varios tipos de respuesta: citación ordinaria, citación preferente o alta. En caso de ser precisa la cita presencial, el facultativo de hematología genera la analítica correspondiente que el paciente debe realizar previamente a la misma.

**Métodos:** Creación de una base de datos a partir de información obtenida del registro de historias clínicas electrónicas del Servicio Gallego de Salud pública (IANUS), realizando un análisis retrospectivo de las e-consultas solicitadas desde los Centros de Salud en el período de Marzo de 2017 a Enero de 2018. Análisis estadístico básico de datos que incluye: motivo de solicitud, centro de salud de procedencia, tiempo de espera de contestación y citación en consultas externas.



Figura 1.

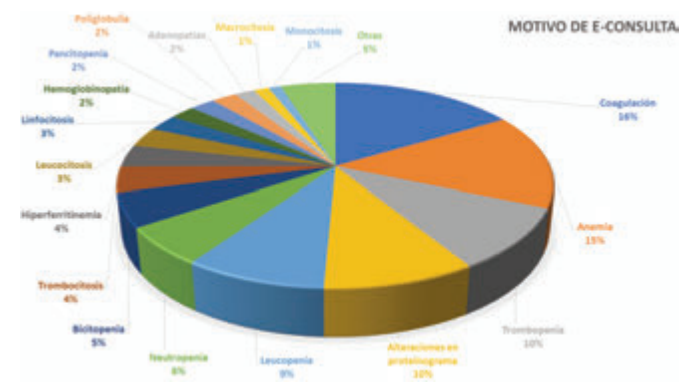


Figura 2.

**Resultados:** Dentro del período estudiado se reciben un total de 446 e-consultas de los diferentes Centros de Salud. La causa más frecuente de e-consulta a pesar de expresarse como criterio de exclusión en los protocolos fue alteraciones en coagulación. Siguiendo a estas en frecuencia se encuentran anemias en un 15% (siendo el 34% de causa ferropénica), trombopenias 10%, alteraciones a nivel de proteinograma 10% y leucopenias 9%. El tiempo de espera (desde solicitud hasta valoración por facultativo) fue de 18,5 días. El tiempo hasta consulta presencial (desde valoración por facultativo hasta citación en consultas externas) fue de

69,6 días. El 42,13% de las e-consulta, tras revisión de antecedentes y analíticas, resultaron alta. Previamente, en un 2% de los pacientes, se solicitó estudio de frotis con alta posterior. El 39,23 % se citaron de forma ordinaria en consultas externas. Un total de 21 pacientes no acudieron a la cita y 15 de ellos no realizaron la analítica solicitada. El 0,9% de las e-consultas requirieron citación preferente. El 0,67% de los casos el paciente ya se encontraba en seguimiento en nuestras consultas externas. A pesar de ser criterio de exclusión, un paciente requirió atención urgente y en el 16% de las e-consultas el motivo era alteraciones en coagulación. En 12 ocasiones se recibe una segunda e-consulta para nueva valoración.

**Conclusiones:** Gracias a la implantación de la e-consulta hemos conseguido reducir el número de pacientes que precisan visita presencial en nuestro servicio, lo que nos ha permitido disminuir nuestra lista de espera. Además, esta valoración inicial, nos ha permitido ajustar en función de las características del paciente y patología, el tiempo hasta la primera cita. Recientemente, dada la buena acogida y resultados de la iniciativa, hemos incrementado el número de e-consultas semanales de 12 a 20. Dado que la mayor parte de la demanda procede de consultas de coagulación, estamos desarrollando un nuevo protocolo que las incluya.

PC-047

### EFICIENCIA E IMPACTO SANITARIO DE LA GESTIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ANEMIA: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Labrador Mateo M., Jara Lopez I., Kestler González K.

Hospital San Juan de Dios, Bormujos, Sevilla

**Introducción:** Anualmente se solicitan en torno a 30.000 estudios de anemia en nuestro centro de los cuales el 80% son rechazados por no presentar anemia, lo que pone de manifiesto que un alto porcentaje de los mismos son solicitados de forma inadecuada. No obstante, hay un gran número de pacientes a los que se le repiten la solicitud de estudios en un intervalo de tiempo inadecuado, por tanto se precisan de medidas para frenar la repeticiones inadecuadas por tiempo así como para disminuir el número de parámetros realizados en las solicitudes rechazadas.

Tabla 1.

ESTUDIOS SOLICITADOS Y REALIZADOS POR MESES 2016-2017								
MES	SOLICITADO		REALIZADO		RECHAZADO		% RECHAZOS	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017
julio	2000	1739	408	292	1592	1447	80%	83%
agosto	2051	2094	439	401	1612	1693	79%	81%
septiembre	2737	2356	494	356	2243	2000	82%	85%
octubre	2702	2708	479	407	2223	2301	82%	85%
noviembre	2712	2504	464	404	2248	2100	83%	80%
diciembre	1853	1396	311	269	1542	1427	83%	84%
TOTAL	14055	13097	2595	2129	11460	10968	81%	83%

**Objetivos:** Analizar el impacto sanitario y económico de las medidas instauradas para frenar repeticiones inadecuadas en tiempo y disminuir el número de parámetros realizados en los estudios de anemia solicitados en nuestro centro a lo largo del segundo semestre del año 2017.

Tabla 2.

AHORRO CON RESPECTO AL ALGORITMO DE 2016			
PARAMETRO	2016	2017	AHORRO
Reticulocitos	13097	2509	10588
Ferritinas	13097	5093	8004
Transferrinas	2509	2129	380
Sideremias	2509	2129	380
Frotis e informe facultativo	2509	2129	380

**Material y Métodos:** En el año 2016 en nuestro centro a todo estudio de anemia solicitado se le realizaba hemograma, reticulocitos y ferritina, si el paciente no presentaba anemia no se ampliaba estudio, y en caso de si presentarla se ampliaba metabolismo férrico completo (TRF, CFT, IST, Sideremia), frotis de SP e informe de anemias realizado por facultativo. Con este algoritmo en torno al 80% de las solicitudes eran rechazadas pero se continuaban realizando solicitudes en un intervalo de tiempo inadecuado y alto número de parámetros en las solicitudes rechazadas. En el año 2017 se instaura algoritmo para minimizar repeticiones inadecuadas y parámetros realizados (Ver figura 1). Se ha realizado estudio observacional retrospectivo para evaluar el impacto económico y sanitario del nuevo algoritmo en nuestro centro en el segundo semestre del año 2017.



Figura 1.

**Resultados:** Tanto a lo largo del año 2016 como 2017 se rechaza una enorme cantidad de estudios (los que no tienen anemia o tienen un estudio previo con menos de 120 días de anterioridad), lo que supone el 83 % de las solicitudes realizadas en el año 2017. (Figura 2). En el año 2016 a 3567 pacientes se les solicita estudio de anemia en un intervalo de tiempo inadecuado y de ellos a 969 (27 %) se les realiza dicho estudio. En el año 2017 se rechazan 380 solicitudes de estudios de anemia por tener un estudio previo diagnosticado con menos de 120 días, realizándose sólo los parámetros evolutivo (hemograma, reticulocitos y ferritina o B12 y fólico), lo que ha supuesto un ahorro en el número de transferrinas, sideremias, frotis e informe facultativos realizados con respecto al año anterior. Igualmente, tal y como vemos en la figura 3, ha existido un gran ahorro al disminuir el número de parámetros en las solicitudes rechazadas.

**Conclusiones:** Se rechazan una gran cantidad de estudios de anemia anualmente, lo que pone de manifiesto que en el 83% de las ocasiones la solicitud es inadecuada por lo que se precisaría de formación en anemias a facultativos peticionarios, 90% de ellos médicos de atención primaria. Las medidas tomadas para frenar las repeticiones inadecuadas por tiempo y disminuir el número de parámetros han supuesto un gran ahorro de recursos sin disminuir el número de diagnósticos ni controles de seguimiento.

PC-048

¿HEMOS CONSEGUIDO LA DESCENTRALIZACIÓN DEL TAO? ANÁLISIS DE NUESTRA REALIDAD

Herruzo Delgado B.I., García-Donas Gabaldón G., García Díez M., Fuentes Cantero S., Montero Benítez J., De la Torre Corona L., Domínguez Velasco N., Rodríguez Fernández A.

Hospital Universitario Virgen Macarena

**Introducción:** Casi el 10% de la población en nuestro medio está anticoagulada, siendo los anti-vitamina K (AVK) los anticoagulantes orales más utilizados. Debido a su estrecho margen terapéutico, la variabilidad individual en la dosis-respuesta y sus interacciones, precisan controles periódicos para ajustar su dosificación según el INR. En nuestra área sanitaria se inició el proceso de descentralización en el control del tratamiento anticoagulante oral (TAO) en el año 2000. Aunque Atención

Primaria (AP) ha mejorado su formación y ha asumido gran parte del seguimiento de estos pacientes, continúa habiendo una gran dependencia de Hematología.

**Objetivos:** Analizar la situación actual del proceso de descentralización del TAO en nuestra área. Estudiar las diferencias entre los diferentes Centros de Salud (CS) y si existe una relación de una mayor derivación a Hematología respecto al volumen de pacientes anticoagulados o la distancia del CS al hospital.

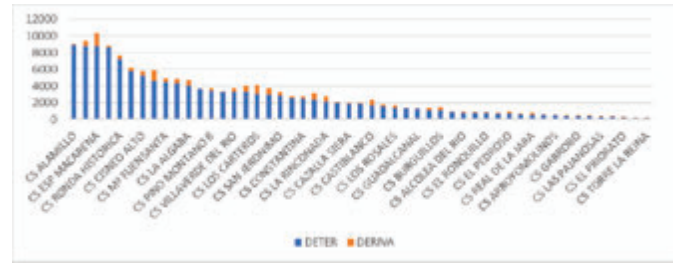


Figura 1. Pacientes dosificados por Centros de Salud (en azul: derivaciones) y derivaciones que realizan para dosificación (en naranja: derivaciones).

**Métodos:** Estudio retrospectivo observacional del total de pacientes anticoagulados con AVK en AP durante el año 2017. Los datos se han extraído del programa informático TaoNet. Las variables que hemos tenido en cuenta son: total de pacientes anticoagulados por CS, dosificaciones que son derivadas “on-line” para que sean realizadas por Hematología de forma remota y distancia en km de los CS a nuestro Hospital (variables recogidas en las Figura 1 y 2).

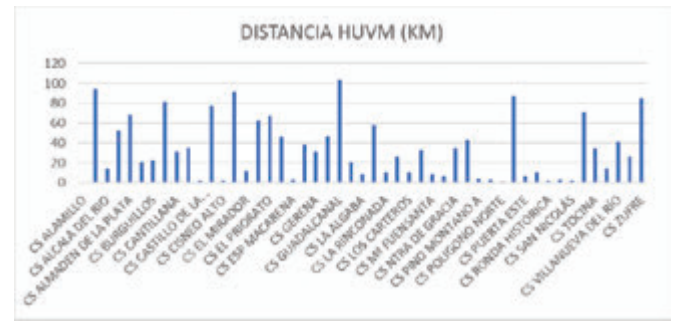


Figura 2. Distancia en Km de los Centros de Salud con nuestro centro.

**Resultados:** Contamos con 51 CS en el área, un total de 9.666 pacientes anticoagulados y 130.706 dosificaciones anuales. La distancia entre estos CS y nuestro centro oscila entre 1 Km y algo más de 100 Km, el volumen de pacientes varía de 12 a 735 y el porcentaje de derivación para dosificación es de un 0.2% a más de un 40%. Dada la heterogeneidad de los CS y con objeto de poder analizar los datos disponibles, se ha agrupado a los CS en cuatro rangos de derivación (muy bajo, bajo, medio y alto) comparando los pacientes totales del área y los pacientes que cada CS nos deriva. Se ha aplicado el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk que establece que nuestra muestra no tiene una distribución normal, aplicando en consecuencia un test no paramétrico (Kruskal-Wallis) que ha determinado que sí existe una relación entre las derivaciones de los CS, la distancia en Km y el volumen de pacientes de cada centro. En base a los datos analizados, podemos establecer que los CS más próximos a nuestro centro y los que más volumen de pacientes activos tienen, son los que más derivan. Sin embargo, existen CS con similares características (566 pacientes vs 695; distancia aproximada de 1 Km) que poseen un porcentaje de derivación muy diferente (7,3% vs 0,3%: 642 derivaciones vs 23 respectivamente).

**Conclusiones:** De nuestro análisis se concluye que en nuestra área hay gran heterogeneidad en la derivación del TAO por parte de AP a Hematología. CS con similar volumen de pacientes y distancia al hospital muestran resultados muy diferentes de derivación, lo que indica que hay otros factores que influyen notablemente en dichos resultados (formación, dotación de medios, interés y motivación de los profesionales implicados...). Así pues, podemos tomar estos datos como un estudio

preliminar que podremos ir ampliando, para poder aplicar medidas correctoras en algunos CS y mejorar la descentralización del TAO, homogeneizar nuestros resultados y ofrecer una mejor asistencia sanitaria para los pacientes.

**PC-049**

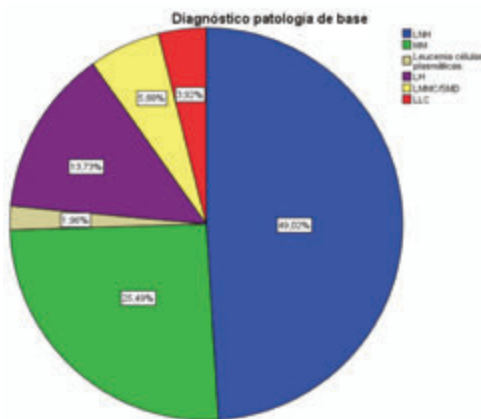
**ACTIVIDAD DEL PROGRAMA DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DESDE LA CREACIÓN DEL RESPONSABLE HOSPITALARIO DE LA DONACIÓN Y TRASPLANTE DE PROGENITORES. EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Pérez A.<sup>1</sup>, Hernández-Boluda J.C.<sup>1</sup>, Goterris R.<sup>1</sup>, Gómez M.<sup>1</sup>, Terol M.J.<sup>1</sup>, Tormo M.<sup>1</sup>, Calabuig M.<sup>1</sup>, Teruel A.I.<sup>1</sup>, Ferrer B.<sup>1</sup>, Ferrández A.<sup>2</sup>, Dosda R.<sup>3</sup>, Martínez-Ciarpaglini C.<sup>2</sup>, Poch M.<sup>1</sup>, Solano C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Hospital Clínico Universitario Valencia. Instituto de investigación Biomédica. INCLIVA, <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario Valencia. Instituto de investigación Biomédica. INCLIVA, <sup>3</sup>Servicio de Radiología. Hospital Clínico Universitario Valencia. Instituto de investigación Biomédica. INCLIVA

**Introducción:** El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es el tratamiento de elección de diversas enfermedades. La modalidad de TPH depende en cada caso de las características de la enfermedad de base y del paciente. El objetivo fundamental del programa de TPH es garantizar al paciente que lo precise la mejor alternativa de TPH en función de cada caso, y realizarlo en el momento adecuado con la mayor celeridad posible.

**Material y Métodos:** Se ha analizado la evolución de los pacientes propuestos por el hospital de origen, para ser incluidos en el programa de TPH de nuestro centro, desde la creación del Responsable Hospitalario de la Programación de Donación y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (RH-TPH).



**Figura 1. Diagnóstico de los pacientes presentados en el Comité de TPH 2017-2018.**

**Resultados:** Entre enero 2017 y mayo 2018 se propusieron al programa de TPH del centro, un total de 51 pacientes, procedentes de 14 hospitales (31 pacientes en 2017 y 20 pacientes desde enero a mayo 2018). La mediana de edad de los pacientes fue 57 años (29-72). Por tipo de trasplante, se propusieron 31 pacientes (60,8%) para trasplante autólogo (TASP) y 20 (39,2%) para trasplante alogénico (alo-TPH). La patología de base con indicación de TPH más prevalente fue el Linfoma no Hodgkin (n=25), seguido del mieloma múltiple (MM) (n=13) y el Linfoma de Hodgkin (n=7) (figura 1). La mediana de tiempo desde la propuesta hasta la respuesta del Comité de TPH del centro y la decisión de la modalidad idónea de TPH, fue de 5 días (1-22). Se revisó la histología de los casos propuestos en el Comité de Hemopatología y Radiología del centro en 31 pacientes (82%), excluyendo a los pacientes con MM. En 2 pacientes (6,4%) hubo un cambio de diagnóstico histológico tras la revisión. La mediana de tiempo desde la propuesta hasta la visita inmediata previa al TPH fue de 87 días (5-337). No se realizó el procedimiento de TPH en 13 pacientes. Las causas de no realización de TPH fueron: no indicación n=6 (4 alo-TPH, 2 TASP), estado de enfermedad en progresión n=3, muerte por complicaciones n=2, neoplasia sólida activa n=1 y decisión propia n=1. Se realizó el procedimiento de TPH en 25 pacientes con una mediana de tiempo desde la presentación al TPH de 124 días (25-347) y

una mediana de tiempo desde el último tratamiento recibido de 45 días (28-115). En el momento del análisis 13 pacientes están pendientes de TPH. De los pacientes incluidos, 5 recayeron durante el proceso; en 2 de ellos se realizó el TPH (1 alo-TPH y 1 TASP) tras tratamiento de rescate, en 2 pacientes no se realizó el TPH por no presentar quimiosensibilidad la patología de base y 1 paciente actualmente está recibiendo el tratamiento de rescate.

**Conclusiones:** Con la incorporación en nuestro centro de la figura de RH-TPH, se ha conseguido gestionar con la máxima eficiencia el proceso de selección de la opción de trasplante más idónea, coordinar con el centro de origen los pasos a seguir hasta el trasplante y minimizar los tiempos hasta el procedimiento, garantizando así una mejor calidad del programa de TPH. Es necesario comparar resultados de supervivencia global a medio-largo plazo y en un número amplio de pacientes para confirmar el impacto real del RH-TPH.

**PC-050**

**ANÁLISIS FÁRMACO-ECONÓMICO DEL TRATAMIENTO DEL MIELOMA EN PRIMERA LÍNEA: ENSAYO CLÍNICO VERSUS TRATAMIENTO ESTÁNDAR**

Silva Soto A.K.<sup>1</sup>, Fernández Alvarez R.<sup>2</sup>, Sarasa Valdes M.<sup>2</sup>, De Brabandere C.<sup>2</sup>, Sanchez Matias S.<sup>2</sup>, Barbazán Vázquez J.<sup>3</sup>, Méndez Rodríguez G.<sup>2</sup>, Vázquez Aller S.<sup>2</sup>, Robles Marinas V.<sup>2</sup>, Fernández Alvarez C.<sup>2</sup>, Carbajales M.<sup>3</sup>, González García M.E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fundación para la Investigación y la Innovación Sanitaria del Principado de Asturias (FINBA). Hospital Universitario de Cabueñes, <sup>2</sup>Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Cabueñes, <sup>3</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario de Cabueñes

**Introducción:** Los Ensayos Clínicos (EC) suponen una vía de mejora de la atención clínica, permiten el acceso precoz terapias innovadores y pueden suponer una ventaja desde el punto de vista del uso de los recursos. Los EC promovidos por Grupos Cooperativos (GC) para el tratamiento de esta patología, suponen un importante esfuerzo para el clínico dada de la complejidad procedimental del desarrollo de los mismos, pero sin duda contribuyen a la sostenibilidad del sistema público.

**Objetivos:** Evaluar el impacto económico que supone tratar pacientes con Mieloma Múltiple en primera línea no candidatos a trasplante (TPH), dentro de EC frente al tratamiento estándar que por su situación clínica les hubiera correspondido.

**Tabla 1.**

TRATAMIENTO ENSAYO	COSTE	TRATAMIENTO ESTÁNDAR ALTERNATIVO	COSTE
23 PACIENTES		12 ESQUEMA VISTA ESTANDAR	588.516 euros
		6 ESQUEMA VISTA AJUSTADO	166.340,24 euros
		5 TRATAMIENTO EN CURSO NO FINALIZADO	61.313,64 euros
	0 EUROS		816.169,88 EUROS

**Material y Métodos:** Se ha seleccionado los primeros 23 pacientes incluidos en un EC del GC Pethema os datos del estudio fueron recolectados y administrados utilizando las herramientas de captura de datos electrónicos REDCap(1). El tratamiento estándar (TE) para este grupo de pacientes hubiera sido el esquema VISTA modificado (9 ciclos). El GC aportó la medicación de los pacientes incluidos en el estudio. El coste del tratamiento estándar se calculó en base a los precios de los fármacos publicados en el nomenclator.

**Resultados:** Los resultados del estudio fármaco-económico se muestra en la siguiente tabla. Se extrapola el gasto que hubieran generado estos 23 paciente de ser tratados con esquema estándar aprobado.

**Conclusiones:** El impacto en el gasto farmacéutico del tratamiento de estos pacientes, en caso de no participar en el ensayo, hubiese sido de 816.169,88. Es importante el apoyo a las actividades de investigación que se presta por parte del sistema sanitario y de las fundaciones de investigación. El hecho de que un investigador y centro sanitario participen

en ensayos es una garantía de calidad y permite, entre otras cosas, ofrecer a los pacientes acceso a nuevos medicamentos

**Referencia**

- 1 Paul A. Harris, Robert Taylor, Robert Thielke, Jonathon Payne, Nathaniel Gonzalez, Jose G. Conde, Research electronic data capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support, J Biomed Inform.2009 Apr;42(2):377-81.

**PC-051**

**ANÁLISIS DEL GRADO DE SATISFACCIÓN DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN LAS CONSULTAS DE HOSPITAL DE DÍA DE UN HOSPITAL TERCIARIO**

Sánchez-Raga J.M., Pérez A., Beltrán N., Ros T., López-Andrade B., Lo Riso L., Bento L., García-Maño L., Ballester M<sup>a</sup>d.C., Toledo N., Duran M<sup>a</sup>A., Sampol A.

Hospital Universitari Son Espases

**Introducción:** Para nuestro centro es un objetivo de primer orden conocer la satisfacción de nuestros pacientes. Consideramos que es una medida de resultado de la atención sanitaria que nos permite introducir planes de mejora.

**Métodos:** Hemos realizado un estudio descriptivo prospectivo en el periodo de marzo de 2017 a marzo de 2018 como parte de un programa de mejora progresiva de la calidad del servicio de Hematología. Se seleccionan a los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple, dada la alta prevalencia de la enfermedad. Se trata de pacientes complejos, crónicos y frágiles, que visitan regularmente las consultas de nuestro servicio. Se ha proporcionado la encuesta de satisfacción a todos los pacientes, independientemente de las características epidemiológicas y clínicas de su enfermedad, siendo únicamente excluidos aquellos que no conocen la lengua del cuestionario (castellano). La encuesta consta de 14 ítems que valoran de forma cuantitativa continua (escala de 0 a 10) el grado de satisfacción del usuario con los profesionales implicados en su cuidado, su coordinación, tiempos de espera y la información recibida. Además de 2 preguntas de respuesta abierta en las que el paciente puede expresar libremente los puntos de mejora.

**Tabla 1.**

REGIÓN	VALORACIÓN
¿Cree que su gestor de casos le ayuda a que usted reciba el mejor cuidado dentro y fuera del Hospital?	9,5 (7-10)
¿Cree usted que hay una buena coordinación entre los médicos, enfermeras y personal administrativo del Hospital?	9 (4-10)
¿Cree usted satisfecho con los tiempos de espera entre las diferentes consultas y pruebas que le realizan en el Hospital?	9 (2-10)
¿Cree usted que el gestor de casos consigue una buena coordinación entre los médicos, enfermeras y personal administrativo del Hospital?	9 (5-10)
¿Hay alguna gestión, servicio, o coordinación que eche en falta?	1/01; 45/ No; 9/ No Responden
¿Cree que se podría mejorar de alguna manera la gestión de las citas, las pruebas y los exámenes?	9 (4-10)
¿Ha comprendido la información y explicaciones que le ha dado el personal (médicos, enfermeras, gestor de casos) del Hospital?	9 (5-10)
En cuanto a su enfermedad: ¿Cree que el personal (médicos, enfermeras, gestor de casos) le da la información necesaria?	9 (6-10)
En cuanto a su tratamiento: ¿Cree que el personal (médicos, enfermeras, gestor de casos) le da la información necesaria?	9 (7-10)
En cuanto a los consejos a seguir para el control de su enfermedad: ¿Cree que el personal (médicos, enfermeras, gestor de casos) le da la información necesaria?	9,75 (6-10)
En cuanto al buen cumplimiento de su tratamiento: ¿Cree que el personal (médicos, enfermeras, gestor de casos) se preocupa de que Ud. lo reciba de manera correcta?	10 (6-10)
¿Confía en el personal (médicos, enfermeras, gestor de casos) del Hospital?	9 (8-10)
¿Se siente comprendido por el personal (médicos, enfermeras, gestor de casos)?	9 (5-10)
¿Le han informado sobre qué debe hacer en caso de urgencia y/o necesidad de consulta?	9,25 (4-10)
¿Cree usted que su familiar/cuidador recibe la información necesaria para apoyarle a usted con su enfermedad?	9 (5-10)
¿Qué recomendaciones nos daría para mejorar su atención en el Hospital?	*

**Resultados:** 115 pacientes diagnosticados de mieloma múltiple se encuentran en seguimiento activo en este periodo de tiempo en nuestro centro. Se han entregado 77 encuestas y 55 fueron cumplimentadas (participación del 71,42%). En la tabla 1 se resumen los resultados obtenidos en cada una de las preguntas, expresados como puntuación mediana y rango (mínimo-máximo). En general, se aprecia una valoración muy positiva en todos los ítems. En el apartado de sugerencias, lo que más reivindican los pacientes es: disminuir los tiempos de espera en las consultas y la administración y dispensación de los tratamientos (manifestado por el 10% de los pacientes), aumento de los recursos humanos y el tiempo en la consulta, creación de vías de atención sanitaria alternativas (contacto telefónico y/o email con los médicos) y la demanda de información por escrito.

**Conclusiones:** La satisfacción percibida por los pacientes es una fuente de información útil para detectar áreas de mejora del servicio. La encuesta evidencia un alto grado de satisfacción en la valoración global de los usuarios. Entre los elementos de mejora destacados relacionados con la organización y tiempos de espera, destacan la disminución de tiempo de espera, proporcionar la información de forma escrita, ya que la falta de ella se traduce en mayor nivel de ansiedad/estrés para los familiares. Se identifica como área de mejora la comunicación médico-paciente fuera de consulta y se crea una consulta de atención telemática.

**PC-052**

**REGISTRO EPIDEMIOLÓGICO DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS EN LOS DEPARTAMENTOS DE SALUD DE CASTELLÓN Y LA PLANA**

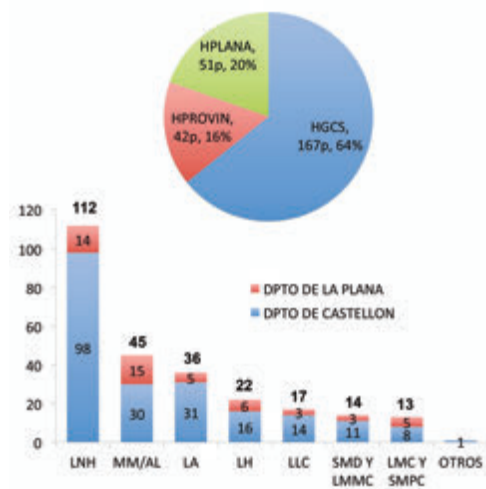
Gascón A.<sup>1</sup>, Lancharro A.<sup>1</sup>, Clavel J.<sup>1</sup>, Linares M<sup>a</sup>D.<sup>1</sup>, Cañigral C.<sup>1</sup>, Mas M.<sup>1</sup>, Fernández-Delgado M.<sup>1</sup>, Serrano L.<sup>1</sup>, Carrascosa P.<sup>1</sup>, Martínez T.<sup>1</sup>, Trejos M.<sup>1</sup>, García-Boyer R.<sup>1</sup>, García I.<sup>1</sup>, Vilar C.<sup>2</sup>, Guinot M.<sup>3</sup>, Cañigral Ferrando G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario de Castellón, <sup>2</sup>Hospital Provincial de Castellón, <sup>3</sup>Hospital Universitario La Plana

**Introducción:** Los datos epidemiológicos de las neoplasias hematológicas (NH) en España son escasos. Conocer su incidencia durante un largo periodo de tiempo nos permite comparar entre poblaciones y planificar eficientemente los recursos. El objetivo de este estudio ha sido analizar los nuevos diagnósticos de NH desde mayo de 2016 y analizar la incidencia de éstas durante el año 2017 en los departamentos de salud de Castellón y La Plana (provincia de Castellón).

**Métodos:** A raíz de la constitución del Subcomité de Tumores Hematológicos el 12 de mayo de 2016 en el Hospital General de Castellón, se creó un registro de nuevos diagnósticos de NH de los pacientes adultos diagnosticados en los siguientes hospitales: Hospital General de Castellón (HGCS), Hospital Provincial de Castellón (HPROVIN) y Hospital de La Plana (HPLANA). Los datos se han registrado de forma prospectiva e incluyen: datos demográficos, diagnóstico y fecha del mismo. Los diagnósticos se han agrupado en: linfomas no hodgkin (LNH), linfomas de hodgkin (LH), mieloma múltiple/amiloidosis (MM/AL), leucemias agudas (LA), leucemia linfática crónica (LLC), síndromes mielodisplásicos/leucemia mielomonocítica crónica (SMD/LMMC), síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPC) y otros. Los casos se han distribuido por diagnóstico, edad, hospital y departamento de salud para su análisis. El cálculo de la tasa de incidencia se ha realizado sobre los casos registrados en 2017 definiéndose como el número de nuevos casos por 100.000 habitantes y año.

**Figura 1. N° de casos por hospitales**



**Figura 1.**

**Resultados:** Desde el 12 de mayo de 2016 se han registrado un total de 260 nuevos casos de NH, el 64% en el HGCS, el 20% en el HPLANA y el 16% en el HPROVIN (figura 1). Los LNH fueron la NH más frecuentes (43% de los casos), seguidos del MM/AL (17%) y de las LA (14%) (figura 2). La edad media de cada patología se muestra en la tabla 1. En la figura 3 se representa la distribución de los nuevos diagnósticos según los departamentos de salud de la Plana y Castellón. Las tasas de incidencia



bruta se muestran en la *tabla 2*, en ella se describen las incidencias de cada patología en ambos departamentos de salud juntos y por separado, así como su comparación con los datos de incidencia publicados de dichas patologías en Europa.

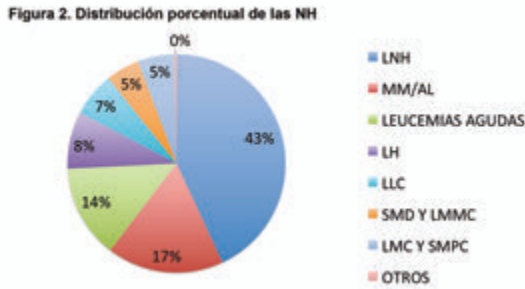


Figura 2.

Tabla 1.

Tabla 1. Edad media de cada patología (años, serie global)		Tabla 2. Incidencia (año 2017)				
Patología	Edad	Dpto. Castellón	Dpto. Plana	Global	Europa	
LNH	63,6	25,7	5,1	17,5	14,4	
LH	45,5	2,5	1,9	2,3	2,5	
MM y AL	70,9	4,6	7,7	5,8	5,8	
LA	59,7	7,1	3,2	5,6	4,9	
SMD y LMMC	75,8	1,7	0,6	1,3	2,2	
LMC/SMPC	58,8	2,5	0,0	1,5	3,3	
LLC	69,4	2,1	1,3	1,8	4,9	

**Conclusiones:** La incidencia de las NH en 2017 del departamento de salud de Castellón y la Plana son similares a las publicadas en Europa con un aumento de la incidencia en el departamento de Castellón de los LNH y de las LA. Los LNH son la NH más frecuente, seguida del MM y de las leucemias agudas. El LH es la NH con una edad media menor al diagnóstico (45.5 años) y los SMD/LMMC es la de mayor edad media (75.8 años). Son necesarios más estudios epidemiológicos para conocer la incidencia de las enfermedades y la distribución de los recursos en función de esta.

**PC-053**

**IMPACTO DE LA VALORACIÓN CONJUNTA ENTRE LOS SERVICIOS DE HEMATOLOGÍA CLÍNICA Y CUIDADOS PALIATIVOS SOBRE EL INGRESO HOSPITALARIO EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS. ANÁLISIS A UN AÑO DE SU IMPLEMENTACIÓN**

Díaz Jordán Bolívar L., Torcal Baz M., Melero Cañadas R., Nieto Ruiz N., Valverde Templado A., Marín Domínguez E.

Hospital General de Valdepeñas

**Objetivos:** La implementación precoz de cuidados paliativos en pacientes oncohematológicos (tanto en ambiente domiciliario como ambulatorio) mejora la calidad de vida, al optimizar recursos y reducir la estancia hospitalaria, y más aún en hospitales comarcales con amplitud geográfica significativa como la nuestra (el área de la Gerencia de Atención Integrada de Valdepeñas abarca poblaciones de hasta 60 km del centro hospitalario matriz). El objetivo de nuevo estudio ha sido analizar la experiencia de la valoración dual entre los servicios de Hematología y Cuidados Paliativos en pacientes oncohematológicos en nuestro centro y su impacto en el ingreso hospitalario en dichos pacientes tras un año de su implementación.

**Métodos:** Se han analizado de forma retrospectiva hasta mayo/2018 un total de seis pacientes oncohematológicos con criterios de valoración conjunta entre ambos servicios. Tales criterios priorizaban la distancia entre el domicilio y el hospital, el estado de la enfermedad hematológica, el entorno social, el apoyo familiar y el control sintomático. La valoración se realizaba en el ambiente hospitalario (consultas de Hematología y Hospital de Día) y/o domiciliariamente (realizada por Cuidados Paliativos, y comunicada a Hematología por vía telefónica). Se recogieron datos clínicos, analíticos y sociosanitarios.

**Resultados:** De la población estudiada, la mediana de edad fue 81,5 años (intervalo 74-89 años) y el 50% era de sexo femenino. Sobre la patología evidenciada, el 50% poseía diagnóstico oncohematológico de estirpe linfoide (mieloma múltiple, amiloidosis de cadenas ligeras y macroglobulinemia de Waldenström). Los tres pacientes restantes tenían como diagnósticos síndrome mielodisplásico tipo AREB-2, leucemia aguda mieloblástica con cambios relacionados a la mielodisplasia y aplasia medular adquirida. La distancia máxima de amplitud entre el domicilio y el centro hospitalario en la muestra era de 42 km. Al momento del diagnóstico, el 50% era semidependiente para las actividades básicas cotidianas, y el 33% de la muestra carecía de apoyo familiar. En algún momento del seguimiento, el 100% necesitó soporte transfusional, realizado en nuestro Hospital de Día, y el 100% precisó ajuste de medicación sintomática domiciliaria. Durante el seguimiento dual, ningún paciente de la muestra precisó ingreso hospitalario. Cinco de los seis pacientes en seguimiento viven hasta el momento actual, falleciendo uno de ellos por progresión de enfermedad hematológica en residencia (al no poseer apoyo familiar y negarse a recibir tratamiento, ejerciendo su derecho de autonomía).

**Conclusiones:** La valoración precoz y dual por parte de los Servicios de Hematología y Cuidados Paliativos, tanto a nivel ambulatorio como domiciliario, impactan de manera positiva en los pacientes oncohematológicos, posibilitando un control sintomático eficaz sin necesidad de ingreso hospitalario, hecho particularmente relevante dada la amplia área geográfica que abarca nuestro centro.

## Banco de Sangre y Práctica Transfusional

### PC-054

#### COMPARACIÓN DE 2 PROTOCOLOS DE TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS ABO INCOMPATIBLE

Díaz González A., Solves Alcaina P., Gómez Seguí I., Blanco Juan A., Marco Ayala J., Carpio Martínez N.

Hospital Universitari i Politecnic La Fe

**Introducción:** El trasplante de progenitores hematopoyéticos ABO incompatible requiere de un manejo transfusional específico, pero no hay guías basadas en la evidencia acerca del protocolo transfusional idóneo para la transfusión de plaquetas. Habitualmente se transfunden plaquetas compatibles con el plasma de donante y receptor para evitar la exposición del receptor a isoaglutininas frente al injerto. Si se dispone de plaquetas suspendidas en soluciones aditivas el título de isoaglutininas es menor. Por ello decidimos cambiar el protocolo transfusional en TPH incompatible y transfundir plaquetas ABO compatibles con el donante y receptor.

**Objetivos:** analizar los 2 protocolos transfusionales de plaquetas en TPH ABO incompatible utilizados en el Hospital La Fe de Valencia.

**Material y Métodos:** Analizamos los 2 protocolos transfusionales: en el protocolo A se transfundieron plaquetas plasma compatibles con donante y receptor, mientras que en el protocolo B las plaquetas transfundidas fueron en su mayoría ABO compatibles con donante y receptor. Estas pautas se mantuvieron siempre que hubiera disponibilidad de plaquetas. Analizamos los requerimientos transfusionales y la independencia a las transfusiones de hematíes (última transfusión y sin transfusión de hematíes en los siguientes 30 días) y plaquetas (última transfusión de plaquetas, sin transfusión en los siguientes 7 días) en los 2 grupos. Hemos usado el software SPSS (v. 17.0 IBM Corporation, Armonk) para realizar el análisis estadístico.

Tabla 1.

	Protocolo A (2000-2013) n=93	Protocolo B (2014-2017) n=16	P
TSCU			
Edad	45 (15-65)	35 (18-52)	0.027
CH 30 Días	6 (0-21)	4 (2-13)	0.711
CP 30 Días	16 (7-52)	11.5 (7-30)	0.015
IT CH Días	n=58	n=10	0.612
	36 (0-232)	22.5 (10-76)	0.355
IT PC Días	n=49	n=11	0.502
	34 (20-170)	34 (19-61)	0.503
Fallo injerto	4	1	0.819
Seguimiento (días)	736 (10-3308)	420.5 (15-1107)	0.433
Vivos	22	9	0.011
TPH SP			
Edad	49 (17-65)	46 (22-65)	0.205
CH 30 Días	2 (0-20)	2 (0-12)	0.852
CP 30 Días	3 (0-54)	3 (0-35)	0.686
IT CH Días	n=52	n=27	0.484
	11 (0-375)	12 (0-415)	0.399
IT CP Días	n=54	n=27	0.283
	11 (0-380)	11 (7-378)	0.483
Fallo injerto	1	2	0.343
Seguimiento (días)	736 (10-3308)	478 (10-1457)	0.004
Vivos	27	21	0.053

TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical. TPH SP: trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. CH: concentrado de hematíes. CP: concentrado de plaquetas. IT: independencia transfusional.

**Resultados:** Revisamos los datos de 109 trasplantes de sangre de cordón umbilical (TSCU) y 89 trasplantes de sangre periférica (TPHSP). Calculamos el título de isoaglutininas en plaquetas O obteniendo un título de anti-A <1/128 como mediana (rango 1/32-1/256) y de anti-B con una mediana de <1/64 (rango 1/16-1/128). En el protocolo A, los pacientes recibieron 2118 concentrados de plaquetas (CP) de las que 1332 (62,8%) eran donante y receptor plasma compatibles y 537 eran donante y receptor ABO compatibles (25,3%). En cambio, en el protocolo B los pacientes recibieron 475 PC, de los cuales 247 (52%) era ABO compatible y 95 (25,7%) eran plasma compatible. El resto de las transfusiones era plasma y ABO incompatibles. Los resultados de los requerimientos transfusionales se muestran en la tabla. En el TSCU detectamos menor requerimiento transfusional tanto de hematíes como de plaquetas en el protocolo B (con significación estadística solo en las plaquetas) Esta di-

ferencia no se puede atribuir solamente al cambio de protocolo si no a otros factores como la mejoría de la celularidad de los injertos. En sangre periférica los requerimientos son similares en ambos protocolos. No hay diferencias estadísticamente significativas en el fallo del injerto en ambos trasplantes.

**Conclusiones:** El protocolo transfusional B es seguro y mantiene los mismos requerimientos transfusionales comparado con el protocolo A. Para detectar si este protocolo tiene alguna ventaja se requerirá un mayor tamaño muestral.

### PC-055

#### REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES DE PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE DISTINTAS FUENTES

Blanco J.A., Díaz González Á., Marco Ayala J., Solves Alcaina P., Gómez Seguí I., Carpio Martínez N., Guillermo Sanz G., Sanz Alonso M.A.

Hospital Universitario La Fe, Valencia

**Introducción:** El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) es el único procedimiento curativo para determinadas enfermedades hematológicas. El trasplante de hermano HLA idéntico es el estándar de tratamiento. Para los pacientes sin donante HLA idéntico disponemos de fuentes alternativas: sangre de cordón umbilical o el donante haploidéntico. La transfusión de hemoderivados es de gran importancia como terapia de soporte para el TPH. El objetivo de este estudio es comparar las necesidades transfusionales de pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos de diferentes fuentes: hermano HLA idéntico, trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU) y donante haploidéntico.

Tabla 1.

Tiempo del TPH (días)	30		90		180	
	UCH*	PLQ**	UCH	PLQ	UCH	PLQ
GRUPO A	3 (0-20)	3 (0-67)	4 (0-47)	4 (0-97)	4 (0-85)	2 (0-91)
GRUPO B	6 (0-28)	15 (4-87)	10 (0-78)	20 (0-271)	12.5 (0-109)	14 (1-104)
GRUPO C	6 (0-25)	12 (2-28)	10 (1-33)	19.5 (2-72)	12 (1-42)	11 (1-82)
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

\*Unidad de Concentrado de Hematíes. \*\*Plaquetas

**Métodos:** Revisamos los requerimientos transfusionales de pacientes sometidos a TPH de distintas fuentes durante un periodo de 5 años (2013-2017) en un único centro. Analizamos las transfusiones a los 30, 90 y 180 días del trasplante. Las transfusiones de plaquetas se realizan con cifras de plaquetas menores de 20.000/μl. Las unidades de concentrados de hematíes (UCH) son administradas si la hemoglobina es menor de 8 g/dL. La independencia transfusional se define como el día de la última transfusión sin transfusiones de plaquetas en los siguientes 7 días siguientes o sin transfusiones de UCH en los siguientes 30 días. Todos los hemoderivados fueron irradiados antes la transfusión con 25 Gy. Para el análisis estadístico se utilizó SPSS v. 17.

**Resultados:** El estudio incluye a 331 pacientes (mediana de edad: 46 años, rango 13 a 69), 185 varones y 146 mujeres. Ciento sesenta y siete pacientes recibieron trasplante de sangre periférica HLA idéntico (grupo A), 112 pacientes recibieron un TSCU (grupo B) y 52 recibieron un TPH haploidéntico (grupo C). Las necesidades transfusionales se muestran en la tabla adjunta. Los resultados se expresan como mediana y rango. La independencia transfusional de plaquetas fue alcanzada por el 87,4% de pacientes en el grupo A en una mediana de 11 días (0-390), en el 59,8% de pacientes en el grupo B en una mediana de 32 días (15-406) y por el 73% de pacientes en el grupo C en una mediana de 23 días (8-173) con una p<0.001. La independencia transfusional de UCH fue alcanzada por el 86,2% de pacientes en el grupo A en una mediana de 11 días (0-415), por el 52% de pacientes en el grupo B en una mediana de 31 días (0-406) y por el 71,1% de pacientes en el grupo C en una mediana de 25 días (0-287) con una p<0.001. Cuando comparamos el grupo B y C entre sí, el grupo de TSCU presenta mayores requerimientos transfusionales de plaquetas a los 30 días post-TPH y tarda más días en alcanzar la independencia transfusional de plaquetas que el grupo de trasplante

haploideéntico, siendo ambas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$  y  $p = 0,048$ ). Con una mediana de seguimiento de 179 días (6-1375), 178 pacientes (53,8%) están vivos.

**Conclusiones:** Tanto el TSCU como el trasplante haploideéntico tienen mayores requerimientos transfusionales que el trasplante de hermano HLA idéntico siendo esta diferencia significativa. El grupo de TSCU presenta mayores requerimientos transfusionales de plaquetas a los 30 días post-TPH y tarda más días en alcanzar la independencia transfusional de plaquetas que el grupo de trasplante haploideéntico. Esta información se debería tener en cuenta cuando se realiza un TPH.

**PC-056**

**DETERMINACIÓN DE LAS CÉLULAS MONONUCLEADAS (CMNS) EN EL PRODUCTO DE FOTOAFÉRESIS MÉTODO "OFF LINE". CONCORDANCIA ENTRE HEMATIMETRÍA Y CITOMETRÍA DE FLUJO (CF)**

Fernández-Caldas González P., Guerra Domínguez L.M., Lemes Castellano M.A., Sosa Cárdenas M.V., Pérez Ortiz L., González del Castillo L.M., Arbelo Alonso R., De la Iglesia Íñigo S.N., Molero Labarta T., Acosta Fleitas C., De la Nuez Melián H., González Pinedo L., Gonzálvez Hernández J.A.

Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

**Introducción:** La fotoquimioterapia extracorpórea (FEC) es una terapia celular efectiva empleada, entre otros, en la enfermedad injerto contra huésped (EICH). La recolección eficiente de células mononucleares por leucaféresis en el método "off line", es importante para su posterior tratamiento. Los sistemas de aféresis requieren personal experimentado capaz de recolectar eficientemente CMNs con alta pureza. De la misma forma es deseable un método adecuado de cuantificación de las CMNs en el producto obtenido. Realizamos un análisis concordancia entre la hematimetría (Celldyn sapphire) y la CF (FACS CANTO II), en la determinación de CMNs en el producto de aféresis para establecer la eficiencia de la colección de MNCs (CE).

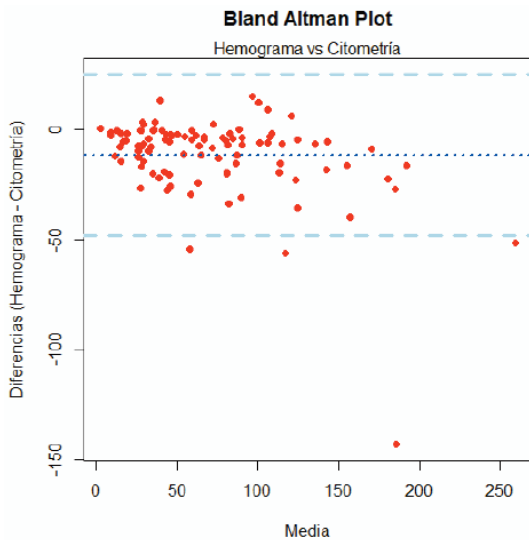


Figura 1.

**Métodos:** Se ha realizado una toma de muestras en condiciones de esterilidad de 99 productos de CMNs obtenidas mediante aféresis (Cobe Optia) en nuestro centro, a 13 pacientes afectados de Enfermedad de Injerto contra Huésped, entre 12/2016 y 04/2018. Se estudia por duplicado las CMNs obtenidas, mediante hematimetría (Celldyn Sapphire) y CF tras incubación con CD45-V500 según estándares establecidos (Euroflow). Análisis estadístico realizado :a) Distribución Normal de variables cuantitativas (test de Shapiro-Wilk ) b) Coeficiente de concordancia de Lin c) Passing- Bablok c) Bland-Altman para representar graficamente la concordancia entre ambas variables. El programa estadístico utilizado ha sido R Core Team (2018).

**Resultados:** Coeficiente de concordancia de Lin 0,91 (IC 95%: 0,87-0,93): concordancia moderada. Recta de Regresión de Passing Blablok: Coeficiente de la constante 2,34 (IC 95%: -0,17-6,00) y pendiente 1,06

(IC 95%: 1.02-1,12). No se observan diferencias sistemáticas pero no se puede afirmar que no haya diferencias proporcionales. A medida que aumentan las CMN, mayor es la diferencia. Gráfico de Bland y Altman: la citometría mide más que el método de hematimetría, de media 11,54 unidades.

Tabla 1.

Variable: Hemograma		Variable: citometría	
N	99	N	99
Media	65,29	Media	76,83
Desv. tip	46,23	Desv. tip	53,74
Min	2,98	Min	2,34
P25	29,9	P25	35,28
P50	57	P50	67,23
P75	98	P75	101,84
Max	233,66	Max	285,18
Test de Normalidad Shapiro-wilk	<0,001	Test de Normalidad Shapiro-wilk	<0,001

**Conclusiones:** La aproximación multiparamétrica (FSC/SSC/CD45) por citometría de flujo permitiría una mayor discriminación entre granulocitos y monocitos. La citocentrifugación altera las características morfológicas de las células sanguíneas, y su dispersión de luz. Sin embargo, los antígenos se encuentran preservados. Se plantea que la CF es una mejor herramienta para el recuento de CMNs en estos casos.

**PC-057**

**MANEJO DE LA HEMORRAGIA DE CAUSA OBSTÉTRICA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE**

Galán Vega J., Chica Gullón E., Álvarez Juárez M.Á., Herrera F., Carmona Zabala I., Escolano Escobar C., Somolinos De Marcos N., Oña Compán F.

Hospital Universitario de Getafe

**Introducción:** Se define la hemorragia obstétrica aquella que cursa con una pérdida sanguínea mayor de 500 ml tras un parto vaginal o de 1000 ml tras una cesárea. También aquella que causa hipovolemia significativa, reducción del hematocrito al menos un 10% o la que precisa transfusión de hemoderivados. Entre las causas más frecuentes se encuentran la atonía uterina en primer lugar, seguido a distancia de placenta retenida y laceraciones cervicales y/o vaginales.

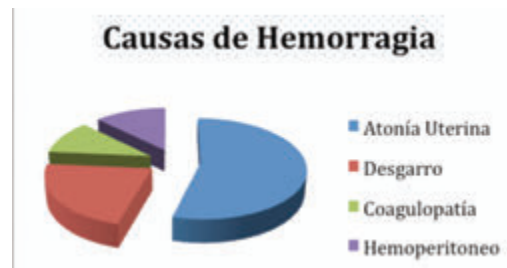


Figura 1. Causas de hemorragia obstétrica en nuestra muestra.

**Objetivos:** analíticos, basándonos en el protocolo de hemorragia obstétrica que seguimos en el H. de Getafe, son: mantener una Hb >8g/dL, plaquetas >75.000/mcl, tiempos de coagulación de menos de 1.5 veces la normalidad y fibrinógeno >2g/dL.

Tabla 1. Datos analíticos obtenidos.

	Hb (g/dL)	HTO (%)	Pla (10 <sup>9</sup> /mcl)	TP (s)	TPA (seg)	Fibrinógeno (mg/dL)	Creat (mg/dL)	pH	Lact (mmol/L)	Ca <sup>2+</sup> (mg/dL)
Pre-Tx (IC al 95%)	12,8 ± 1,76	31,30 ± 6,97	186 ± 47	104,6 ± 14	49 ± 20,1	303,2 ± 69,1	0,76 ± 0,18	7,32 ± 0,13	6,6 ± 3,86	8,6 ± 0,76
Post-Tx (IC al 95%)	7,38 ± 1,38	21,7 ± 3,10	128 ± 36	85,7 ± 18	46,6 ± 11,5	210,9 ± 52,1	0,88 ± 0,31	7,28 ± 0,17	7,26 ± 4,34	6,81 ± 0,76

**Métodos:** Se trata de un estudio observacional retrospectivo de casos de hemorragia obstétrica reclutados desde enero de 2016 a mayo de 2018. Las variables recogidas fueron: componentes sanguíneos transfundidos, parámetros analíticos previos y posteriores al episodio (cifra de hemoglobina, plaquetas, tiempos de coagulación, creatinina, calcio iónico, pH, ácido láctico) y fármacos empleados durante el evento.

**Resultados:** Se recogen 9 casos, de los cuales 5 fueron por atonía uterina (56%), 2 por desgarro (22%), 1 por coagulopatía (11%) y 1 por hemoperitoneo (11%). (Figura 1). La edad media de las pacientes fue de 32 años (24-40). De los 9 casos, 5 de ellos requirieron ingreso inmediato en Unidad de Cuidados Intensivos (56%) y los otros 4 (44%) no lo precisaron. La supervivencia global fue del 89%, con una fallecida (11%). Entre los datos de mayor gravedad, 1 de las pacientes quedó con un déficit neurológico como secuela inmediata. La media de transfusión de hemoderivados fue de 8.11±3.56 CH, 5.28±2.12 PFC y 2.5±0.97 PP para IC del 95%, siendo el ratio transfusional CH:PFC:PP 12:7:3 (media) y 4:2:1 (moda). Los datos analíticos se recogen en la Tabla 1. Entre los productos hemostáticos, los más utilizados fueron el ácido tranexámico empleado en 7/9 pacientes (78%) con un total de 9 gramos y el fibrinógeno que se utilizó en 9/9 (100%) pacientes con un total de 41 gramos. Fue necesaria la administración de otros componentes como el complejo protrombínico en 2/9 pacientes (22%), utilizándose 6 viales en total. No se utilizó factor VII recombinante activado en ningún caso.

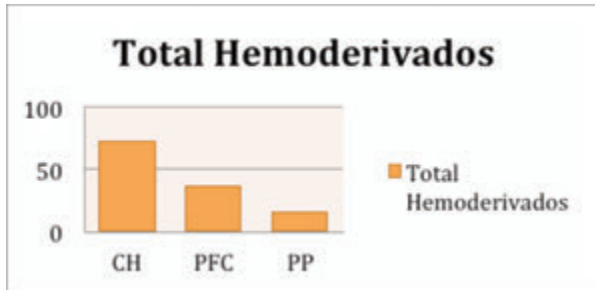


Figura 2. Total de hemoderivados administrados.

**Conclusiones:** La hemorragia obstétrica continúa siendo hoy en día una de las causas más frecuentes de desarrollo de hemorragia masiva. La atonía uterina sigue ocupando el primer lugar, como también ocurre en nuestra corta serie, pero con más frecuencia están emergiendo otras causas como el desarrollo de coagulopatías. No es despreciable el alto número de pacientes que precisan ingreso en UCI tras el episodio, así como la morbimortalidad de la situación, por lo que es importante una detección inmediata y multidisciplinar desde el principio.

#### PC-058

##### EL RETO DE LA REFRACTARIEDAD PLAQUETARIA INMUNE. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Chica Gullón E.<sup>1</sup>, Galán Vega J.<sup>1</sup>, Alvarez Juarez M.A.<sup>1</sup>, Carmona Zabala I.<sup>1</sup>, Herrera F.<sup>1</sup>, Escolano Escobar C.<sup>1</sup>, Somolinos de Marcos N.<sup>1</sup>, Monteserín Monteserín M.<sup>3</sup>C.<sup>1</sup>, Oña Compán F.<sup>1</sup>, Lucea Gallego I.<sup>2</sup>, Rodríguez Gambarte J.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Getafe, <sup>2</sup>Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid

**Introducción:** La transfusión de plaquetas es fundamental en el manejo de los pacientes oncohematológicos pero hasta un 30-50% de ellos pueden desarrollar una falta de respuesta a la terapia transfusional. La mayoría de las veces la causa es no inmunológica, pero en un 5-10% de los casos se trata de una refractariedad de causa inmune (RPI) generalmente mediada por anticuerpos anti-HLA de clase I, aunque también pueden estar implicados anticuerpos anti-HPA y ABO de alto título. Debido a las condiciones de estos enfermos, es a veces difícil llegar al diagnóstico de RPI.

**Objetivos:** Describir las características y la evolución clínica de los pacientes afectados de RPI en el Hospital de Getafe desde Enero 2016 a Abril 2018.

**Material y Métodos:** Se analizaron los pacientes con RPI diagnosticados en nuestro centro en dicho periodo en cuanto a sexo, edad, patología de base, antecedentes obstétricos y transfusionales previos, cifra de plaquetas y tiempo hasta el diagnóstico, anticuerpos implicados, productos transfundidos antes de alcanzar el diagnóstico, complicaciones hemorrágicas según escala OMS, recuentos plaquetarios en el episodio hemorrágico más severo, plaquetas HLA dirigidas usadas y supervivencia. Todos estos datos se extrajeron de la historia clínica y de los registros informáticos del Servicio de Transfusión.

**Resultados:** En este tiempo hemos tenido 4 casos de RPI, todas mujeres con antecedentes obstétricos y transfusionales. Media de edad 59 años (42-79). Patología de base: 2 LMA, 1 HPN evolucionada a SMD y 1 Aplasia Medular. Las necesidades transfusionales medias previas al diagnóstico de RPI fueron de 12,2 concentrados de hematías (4-33) y 12,5 pools de plaquetas (5-29). El recuento medio de plaquetas al diagnóstico fue de  $6 \times 10^9/L$  ( $4-9 \times 10^9/L$ ). Todos los casos fueron mediados por anticuerpos anti-HLA de clase I. Tiempo medio hasta el diagnóstico 38 días (18-56). Todas presentaron complicaciones hemorrágicas: 1(25%) grado 2 de la OMS y las 3 restantes (75%) grado 3 (hemorragia retiniana, hematoma perirrenal y hemoptisis). La cifra media de plaquetas en el momento del evento hemorrágico fue de  $7 \times 10^9/L$  ( $3-14 \times 10^9/L$ ). Sólo en un caso se había iniciado transfusión de plaquetas HLA dirigida antes del evento hemorrágico más severo. Tiempo medio de seguimiento desde que se inició la transfusión dirigida 8,5 meses (1-21). Media de aféresis HLA dirigidas precisadas a lo largo del seguimiento 12,5 (2-24). Una de las pacientes con LMA precisó trasplante de médula ósea haploidéntico de su hermana, para lo que necesitó tratamiento previo con anti-CD20 y recambio plasmático en otro centro. Respecto a la supervivencia, 3 están vivas y una de ellas falleció por progresión de la enfermedad de base.

**Conclusiones:** En nuestra serie se evidencia que la RPI es una complicación grave en los pacientes oncohematológicos, con un 75% de eventos hemorrágicos grado 3 de la OMS. El manejo de estos enfermos es complicado, requiere de importantes recursos técnicos y humanos para la búsqueda de donantes dirigidos y de una coordinación adecuada con los Centros de Transfusión. Un diagnóstico precoz es fundamental para realizar un tratamiento adecuado y así intentar minimizar las complicaciones hemorrágicas que puede conllevar.

#### PC-059

##### NUESTRA EXPERIENCIA INDICARÍA QUE LA EXISTENCIA DE ANTI-D EN LA LECHE MATERNA PUEDE ALARGAR LA HEMÓLISIS EN EL RECIÉN NACIDO

Ordoñez Vahi S., Blazquez Goñi C., Correa Alonso M.A.

Hospital de Jerez de la Frontera

**Introducción:** Después de los antígenos del sistema ABO, el antígeno D es el más inmunógeno de los antígenos eritrocitarios. Cuando un individuo D negativo toma contacto con este antígeno puede formar anti-D, que puede producir reacciones transfusionales hemolíticas y enfermedad hemolítica del feto y recién nacido (EHFRN). Desde la implantación de la administración de gammaglobulina anti-Rh D a toda mujer D negativa post-alumbramiento de un hijo D+ y en las semanas 28-30 de gestación, la tasa de inmunización anti-D ha disminuido drásticamente. Cuando se produce isoimmunización anti-D, el embarazo requiere un seguimiento estrecho para detectar precozmente la presencia de anemia fetal y evitar el desarrollo de hidrops. La presencia de anti-D en la leche materna es un hecho demostrado y, aunque se duda de la absorción intestinal de estos anticuerpos, recientemente se ha demostrado la contribución de la lactancia a la perpetuación de la hemólisis en un recién nacido<sup>1</sup>.



Figura 1. Investigación de Anticuerpos irregulares.

**Métodos:** Gestante de 31 años. Grupo O, D negativo, madre de un hijo D positivo con correcta profilaxis con gammaglobulina anti-Rh D. En la semana 9 de la segunda gestación se detecta anti-D título 2 y anti-C, título 1 (anti-D+G) (ID-Card, LISS-Coombs BIO-RAD). Desde ese momento es controlada por obstetras y hematólogos. El título de anti-D se va elevando hasta 512 en la semana 32. La valoración por ecografía convencional descartó signos indirectos de anemia y la medición mediante eco-doppler del pico sistólico de la velocidad de la arteria cerebral media (PSV-ACM) no era compatible con anemia fetal. En la semana 37 se procede a la finalización del embarazo por hemoglobina fetal de 8 gr/dl. El recién nacido no presentaba hidrops, pero la Hb y bilirrubina en sangre de cordón umbilical eran de 4.4 g/dl y 6 mg/dl respectivamente. El grupo era O, D positivo, el TCD positivo y en plasma y eluido se detectaba anti-D. Se realiza exanguinotransfusión con hematíes 0, D negativo. Al alta la cifra de Hb era 13.5 gr/dl. Posteriormente se observó descenso de la cifra de Hb (7 gr/dl).

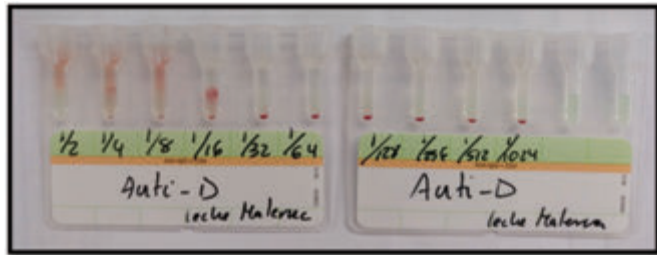


Figura 2. Título Anti-D.

**Resultados:** A los 2 meses, ante la persistencia de la anemia y hemólisis, se realiza nuevo estudio al niño y se estudia la leche materna. El niño presentaba TCD positivo y en el plasma aún se detectaba anti-D a título 2. En la leche materna se detectaban anti-D, título 16 (Imágenes 1 y 2) y anti-C, título <1 (Imágenes 1 y 3). La madre decidió interrumpir la lactancia materna. El niño ha presentado posteriormente cifras de Hb en torno a 9-10 g/dl.

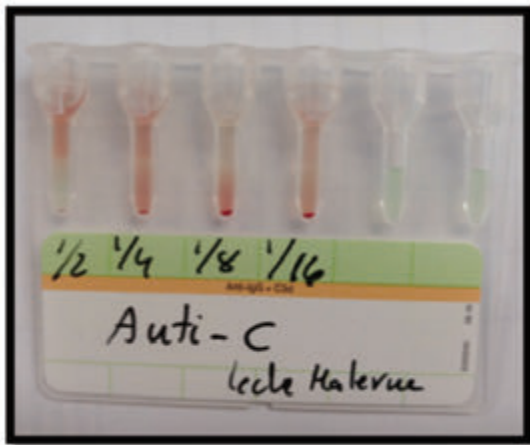


Figura 3. Título Anti-C.

**Conclusiones:** La leche materna es una importante fuente de proteínas, células e inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM, IgD, IgE) cuyo objetivo es cubrir las necesidades nutricionales e inmunes del neonato. Los casos de AH adquiridos por anti-D pasivo presente en leche materna son muy raros, ya que la ingesta oral de Ig no permite una buena absorción gastrointestinal, si bien es de esperar una sinergia de acción entre el anti-D adquirido intra-útero y el adquirido por la lactancia. En nuestro caso, es posible que el anti-D presente en la leche materna contribuyese a la perpetuación de la anemia.

**Referencia**

- 1 Persistent hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) associated with passive acquisition of anti-D in maternal breast milk. Li M, Blaustein JC. Transfusion. 2017 Sep;57(9):2121-2124.

**PC-060**

**UTILIZACIÓN CLÍNICA DE PLASMA EN EL ADULTO - EXPERIENCIA DE 2 AÑOS**

Leal A.R., Oliveira F., Pavão C., Moreira A., Oliveira J., Araújo A.L., Viveiros C., Fraga C.

Hospital Divino Espírito Santo de Ponta Delgada

**Introducción:** El uso adecuado de componentes sanguíneos, especialmente de plasma, es de extrema importancia en el ámbito de la medicina transfusional. Su uso cuidadoso debe tener en cuenta la relación riesgo/beneficio y la capacidad de alterar el pronóstico, considerando la posibilidad de que ocurran efectos adversos. Las indicaciones para el uso de plasma están bien definidas y se describen en recomendaciones nacionales e internacionales.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de las solicitudes de transfusión de plasma en adultos, en nuestra institución, entre enero/2016 y diciembre/2017, y la posterior evaluación de la adecuación de la terapia de acuerdo con la norma de la Direção Geral de Saúde (DGS) de Portugal N°009/2012 (*Utilização Clínica de Plasma no Adulto*). Los datos fueron obtenidos por consulta en el Sistema Integrado de Bancos de Sangue (SIBAS).

**Resultados:** Se registraron 258 solicitudes de plasma, correspondientes a 145 pacientes. En la mayoría de los casos (149), el motivo fue hemorragia por déficit múltiple de factores, incluyendo enfermedad hepática, trauma o transfusión masiva. En 28 casos para profilaxis de procedimientos invasivos en situaciones de déficit adquirido de factores, sin hemorragia, con razón APTT y/o TP superior a 1,5 veces la referencia. La reposición profiláctica/terapéutica del déficit congénito de factor XI, asociado a hemorragia, fue indicación en 9 situaciones. En 6 casos, la indicación fue tratamiento de síndromes de microangiopatía trombótica, en particular síndrome urémico hemolítico (SHU) y síndrome de HELLP. En 11 casos, hubo superposición de indicaciones, mayoritariamente doble indicación por hemorragia activa y profilaxis de procedimientos invasivos con alteraciones de las pruebas de coagulación. La norma de la DGS prevé además la utilización de plasma en situaciones como en el déficit aislado de factor V, en la hemorragia asociada a la terapia trombolítica y, en la indisponibilidad de concentrados de complejo protrombínico, para la reversión de la intoxicación por dicumarínicos. No se observó ninguna de estas condiciones. En 55 casos, se administró plasma en situaciones no previstas, como para la corrección de alteraciones analíticas sin manifestación clínica (30 casos) o para profilaxis de técnicas invasivas sin alteraciones de las pruebas de coagulación (25 casos).

Tabla 1.

Indicaciones	Hemorragia por déficit múltiple de factores de coagulación	Profilaxis para procedimientos invasivos, sin hemorragia, con alteración de las pruebas de coagulación	Reposición profiláctica/terapéutica de déficit congénito de factor XI con hemorragia	Tratamiento de síndromes de microangiopatía trombótica (SHU, HELLP)	Más de 1 indicación	Sin indicación
Nº de administraciones	149 (58%)	28 (11%)	9 (4%)	6 (2%)	11 (4%)	55 (21%)

**Conclusiones:** En el análisis de las indicaciones para prescripción de plasma, se concluye que en 203 casos (79%) había indicación para su utilización, mientras que en 55 casos (21%), la indicación no estaba contemplada en las recomendaciones, siendo necesario mantener estrategias de sensibilización de los médicos para la correcta prescripción de plasma.

**PC-061**

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA ALOINMUNIZACIÓN ERITROCITARIA EN NUESTRO ENTORNO**

Benzaquén Vallejos A., Gómez Calafat M., Goterris Viciado R., Solano Vercet C.

Hospital Clínico Universitario Valencia

**Introducción:** La aloinmunización eritrocitaria es uno de los problemas de mayor importancia que pueden ocurrir en un Servicio de Transfusión. La detección e identificación de los aloanticuerpos es el suero/plasma de gestantes y receptores es imprescindible para poder seleccionar el componente sanguíneo adecuado, evitando reacciones hemolíticas así como la enfermedad hemolítica del recién nacido. La aparición de anticuerpos va a depender de múltiples factores derivados del antígeno (frecuencia, inmunogenicidad...) y del paciente (respuesta inmunológica). Nuestro

objetivo es analizar los aloanticuerpos detectados en nuestro servicio durante un año para conocer su frecuencia y las características de los pacientes que los desarrollan.

**Material y Métodos:** Se realiza un análisis retrospectivo de la presencia de aloanticuerpos en los pacientes con solicitudes de transfusión en nuestro departamento entre enero y diciembre de 2017. Se recogen los siguientes datos: edad, sexo, embarazos, unidades transfundidas previamente, causa de la transfusión y aloanticuerpo detectado.

Tabla 1.

Anticuerpo	N =177
Anti-E	35 (20%)
Anti-K	26 (15%)
Anti-D	21 (12%)
Anti-C	16 (9%)
Anti-M	12 (7%)
Anti-Jka	12 (7%)
Anti-c	10 (6%)
Anti-Fya	9 (5%)
Anti-Lua	7 (4%)
Anti-S	7 (4%)
Anti-Kpa	6 (3%)
Anti-Lea	6 (3%)
Anti-Fyb	2 (1%)
Anti-Jkb	2 (1%)
Anti-Leb	1 (0,5%)
Anti-N	1 (0,5%)
Anti-P	1 (0,5%)
Anti-Cob	1 (0,5%)
Anti-Fy5	1 (0,5%)
Anticuerpo de baja frecuencia	1 (0,5%)

**Resultados:** Durante el periodo estudiado se han detectado 117 pacientes aloinmunizados [mujeres n=73 (62%) y varones n=44 (38%)] con una mediana de edad de 68 años (extremos, 5-95), siendo el 74% de ellos mayores de 60 años. Se detectan aloanticuerpos de nueva aparición en 90 pacientes [mujeres n= 58 (64%) y varones n= 32 (35%), con una mediana de edad de 69,6 años (extremos, 6-95)], que corresponde a una tasa de inmunización del 1,9% del total de pacientes transfundidos (n=4655). La mediana de concentrados de hematies transfundidos antes de la aparición del anticuerpo es de 2 (extremos, 0-59). 27 mujeres tenían antecedentes de embarazo y no habían recibido transfusión previamente. Los diagnósticos son: neoplasia n=35, cirugía n=37, patología crónica n=20, patología hematológica n=11, hemorragia n=8 y otras causas n=6. De los 11 pacientes con patología hematológica, 8 son síndromes mielodisplásicos y 1 es una anemia drepanocítica. Presentan anticuerpos frente a antígenos del sistema Rh 63 pacientes (54%), Kell en 26 pacientes (22%), MNS en 20 pacientes (17%), Kidd en 14 pacientes (12%), Duffy en 11 pacientes (9%), Lewis en 7 pacientes (6%), Lutteran en 7 pacientes (6%), Kappa en 5 pacientes (5%) y otros en 4 pacientes (3%). Se detectan 177 anticuerpos, la frecuencia de cada uno se detalla en la tabla 1. El número de anticuerpos detectados por paciente es: 1 n=77 (66%), 2 n=25 (21%), 3 n=10 (8,5%), 4 n=4 (3%) y 5 n=1 (1%). Presentan reacción hemolítica serológica 15 pacientes (13%), sin embargo sólo la paciente con anemia drepanocítica, que desarrolla un anti-Jkb y un anti-Fy5, tiene signos de hemólisis en la analítica.

**Conclusiones:** La incidencia de aloinmunización eritrocitaria en nuestro centro es discretamente inferior a lo descrito. Se confirma la mayor prevalencia en mujeres, en pacientes mayores de 60 años y en pacientes con patología oncológica, siendo los anticuerpos más frecuentemente implicados los dirigidos frente a antígenos del sistema Rh y Kell, acorde con los datos publicados por otras series.

**PC-062**

**AUTODONACION PREDEPOSITO. ANALISIS RETROSPECTIVO SNS-O**

Zalba M.S.<sup>1</sup>, Aranguren Azparren A.<sup>1</sup>, Rodriguez Segura E.<sup>2</sup>, Ezpeleta Iraizoz I.<sup>1</sup>, García Erce J.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia2. Complejo Hospitalario de Navarra, <sup>2</sup>Banco de Sangre y Tejidos de Navarra.

**Introducción:** Aunque la transfusión de componentes sanguíneos es uno de los tratamientos médicos más seguros, persisten riesgos residuales (la

anemización o el error humano considerada la causa más común de complicaciones que se asocia al acto transfusional, tanto asociados al acto transfusional como a largo plazo. En nuestra comunidad está establecido desde hace más de 30 años un programa de autodonación predeposición. En la actualidad son remitidos para los pacientes de traumatología candidatos a artrodesis de columna, cirugía de cadera y rodilla (prótesis simple o recambio de la misma). Este programa debió su implantación al riesgo que en épocas previas podía suponer el uso de sangre alogénica, pero afortunadamente con el uso combinado de la NAT y serologías es drásticamente reducido. Por otra parte, también se dispone de recuperadores sanguíneos intraoperatorios. Esta modalidad, considerada en su tiempo “gold estándar”, está en desuso, y diferentes Documentos de consenso y guías basadas en la evidencia, no recomiendan su uso universal, y el Documento de Sevilla no lo recomienda en cirugía ortopédica para dos o menos unidades. Se ha decidido como parte el Programa de Patient Blood Management su revisión.

**Objetivos:** Reevaluación de la efectividad, seguridad y adecuación de nuestro programa de autodonación predeposición. Presentar una revisión de los pacientes incluidos en el programa desde la unificación del complejo hospitalario (años 2014-2017) y valorar la utilización de unidades autólogas.

**Material y Métodos:** Revisión de todos los pacientes remitidos al programa desde la unificación del complejo hospitalario (años 2014-2017). Estimar tasa de rechazo y causa; efectividad (evitación sangre alogénica); tasas de transfusión y adecuación (autóloga, alogénica y total) y valorar la utilización de unidades autólogas. Búsqueda informática retrospectiva en dos programas: uno de gestión (e-delphyn®, de Hemosoft) de autodonación/transfusión y otro de historia clínica para diagnóstico y seguimiento analítico. Revisión base prospectiva específica creada Análisis estadísticos de los datos.

**Resultados:** Los principales se presentan en la tabla adjunta:

	2014	2015	2016	2017
Nº de donantes (predeposición), a los que se les propone el procedimiento a pacientes remitidos	202	132	187	158
Donantes aceptados	196	128	154	155
Donaciones aceptadas y validadas	189	124	148	151
Unidades predeposición transfundidas	84 (44,4%)	59 (47,8%)	49 (33,8%)	56 (37%)
Nº de pacientes transfundidos con sangre autóloga	78 (41,26%)	33 (42,74%)	44 (29,65%)	46 (30,46%)
% pacientes que requirieron además transfusión alogénica	24,35%	22,64%	11,62%	4,34%
Nº de pacientes transfundidos con sangre alogénica	19 (9,7%)	12	5	2
Media de Hemoglobina pre	8,82	9,26	9,94	11,96
Media de Hemoglobina post	9,84 g/dl	9,92 g/dl	9,93 g/dl	10,45 g/dl
Patologías*	AT 25 PTC 25 PTR 23 RC4 RR 1	AT 16 PTC 13 PTR 17 RC 5 RR 2	AT 20 PTC 14 PTR 7 RC 1 RR 2	AT 18 PTC 17 PTR 11

\*AT: artrodesis de columna

PTC: prótesis total de cadera PTR: prótesis total de rodilla

RC: recambio de cader

RR: recambio de rodilla

**Nota:** Sobre la hemoglobina pre es la media de hemoglobinas que constan en la petición de hemoderivados pudiendo incluso contabilizarse hemoglobinas de ingreso de los pacientes, que son los datos que se registran en e-delphyn®.

**Conclusiones:** La valoración y estudio post-transfusional por parte de los facultativos de hematología tanto del servicio como del centro de transfusión es un punto clave para la mejora en la práctica transfusional. Se aprecia un descenso de las transfusiones anualmente, lo que plantea modificaciones en los criterios de aceptación de pacientes al programa, focalizándose en los procedimientos y tipo de paciente. Sería muy recomendable disponer de una medición de la hemoglobina pretransfusional, pudiéndonos beneficiar de la futura implantación de la petición electrónica.

**Bibliografía**

1. Leal-Naval SR, et al. 2013. Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento Sevilla. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2012.12.003>.

**PC-063**

**INTERCAMBIO ERITROCITARIO AUTOMATIZADO EN LOS PACIENTES CON DREPANOCITOSIS CON SEPARADOR CELULAR SPECTRA OPTIA® APHERESIS SYSTEM**

Lavrukhhina O., Syamro N., Mykhayliv V., Fernández J.R., Tomaz J.

Centro Hospitalario y Universitario de Coimbra. Portugal

**Introducción:** La transfusión sanguínea en la drepanocitosis, es un procedimiento común, que permite la corrección de la anemia y la disminución del porcentaje de hemoglobina S (Hb-S), pudiendo ser realizado en situaciones agudas, en régimen crónico o como preparación para cirugías. **Objetivo:** Evaluar la eficacia de la utilización del Intercambio Eritrocitario Automatizado, en los pacientes con drepanocitosis, en situaciones críticas o como preparación para cirugía programada.

**Material y Métodos:** Se realizaron siete procedimientos a tres pacientes con drepanocitosis. Separador celular de flujo continua SPECTRA OPTIA® Apheresis System. Concentrados eritrocitarios con fenotipo compatible para los sistemas ABO, Rh (D,C,c,E,e), K, Jk(a), Jk(b), Fy(a), Fy(b) y negativos para Hb-S.

**Resultados:** Los 7 procedimientos realizados durante el año 2017 en la UATC del CHUC se destinaron al tratamiento de un paciente con crisis vaso-oclusiva y a la preparación para cirugía electiva en otros dos. - Un paciente de 29 años, ingresado en el Servicio Hematología, con una crisis vaso-oclusiva con valores iniciales de Hb-S del 90.0%. Se realizaron 2 procedimientos de IEA pasando la Hb-S para el 28.7%. - Una paciente de 33 años, ingresada en el Servicio de Traumatología para cirugía programada (colocación de la prótesis total de cadera), con niveles iniciales de Hg-S 90.6%. Se realizaron 2 procedimientos de IEA, consiguiéndose unos valores de Hb-S del 30.7%. - Una paciente de 15 años, ingresada en el Hospital Pediátrico de Coimbra para realización de cateterismo cardíaco por enfermedad valvular reumática grave, le fueron realizados 3 procedimientos de IEA que permitieron disminuir los niveles de Hb-S 76,5% para el 21.1%. El volumen medio de eritrocitos intercambiados fue de casi 39.8 mL / kg y el procedimiento tardó entre 40-120 minutos. La disminución media de los niveles de Hb-S fue del 58.8%. El paciente con diagnóstico de crisis vaso-oclusiva presentó una mejoría clínica significativa después del segundo tratamiento. En los pacientes propuestos para cirugías, después del tratamiento con IEA, fue posible evitar la transfusión de componentes sanguíneos homólogos en el período peri y post-operatorio, disminuyendo el riesgo significativo de hipoxia asociado a la anestesia general.

**Conclusiones:** La IEA permite una disminución controlada de los niveles de Hb-S, manteniendo niveles estables de la concentración de hemoglobina y del hematocrito, evitando la sobrecarga hídrica y de hierro. Utilizando la técnica IEA es posible calcular (aumentar o disminuir) el nivel de Hemoglobina y Hematocrito el final del procedimiento. En comparación con la transfusión permuta manual, la IEA está asociada a menos complicaciones, y demostró ser un método eficaz y seguro en el tratamiento de la crisis vaso-oclusiva y en la optimización de los valores de la Hb-S para cirugías programadas, dado que el volumen extra corporal no supera los 185 ml.

**PC-064**

**ALOINMUNIZACIÓN ERITROCITARIA EN PACIENTES CON SMD, LMMC Y LMA EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Seri Merino C.

Hospital Central De La Defensa Gomez Ulla

**Introducción:** El soporte transfusional con concentrados de hemáties (CH) constituye un pilar fundamental del tratamiento de los pacientes con SMD, LMMC y LAM. La aloinmunización eritrocitaria es una complicación importante del soporte transfusional crónico. El objetivo principal del estudio fue determinar la frecuencia de aloinmunización en los pacientes diagnosticados de SMD, LMMC y LAM que recibieron tratamiento con soporte transfusional crónico.

**Objetivos:** secundarios fueron determinar la frecuencia de los diferentes aloanticuerpos y estudiar la posible relación entre aparición de aloanticuerpos y características de los pacientes, diagnóstico y número de CH transfundidos.

**Material y Métodos:** Se incluyeron pacientes diagnosticados en nuestro centro de SMD, LMMC y LAM, entre los años 2010 y 2015, que habían recibido tratamiento con soporte transfusional de CH. Se realizó estudio de grupo sanguíneo, Rh y escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI). Los

pacientes con EAI negativo se transfundieron respetando compatibilidad de grupo ABO y Rh. En los pacientes con EAI positivo se realizó estudio complementario en un panel de 15 células para determinar la especificidad del anticuerpo y previo a la transfusión se realizaba una prueba cruzada con unidades de hemáties compatibles para grupo, Rh y negativas para el antígeno correspondiente al aloanticuerpo encontrado. Es un estudio observacional de tipo transversal, retrospectivo y de muestreo consecutivo no probabilístico. Como grado de significación estadística se empleó un valor de  $p < 0,05$ . La aplicación estadística empleada fue SPSS® versión 15.

**Tabla 1.**

Tabla 1. Características de los pacientes.

		Total n = 57	Varones n = 37	Mujeres n = 20
Edad Media (DE)		50 (8,2)	51 (5,8)	76 (11,7)
Diagnóstico	SMD	39 (68,4 %)	30 (81,1 %)	9 (45 %)
	LAM	16 (28,1 %)	6 (16,2 %)	10 (50 %)
	LMMC	2 (3,5 %)	1 (2,7 %)	1 (5 %)
Aloanticuerpos	SI	7 (12,3 %)	5 (13,5 %)	2 (10 %)
	NO	50 (87,7 %)	32 (86,5 %)	18 (90 %)
Nº de CH Transfundidos Mediana (IQR)		12 (21,5)	20 (23)	9 (8,5)

**Resultados:** De los 57 pacientes, 7 (12,3%) desarrollaron un total de 8 aloanticuerpos. 6 pacientes formaron un solo aloanticuerpo y 1 paciente formó dos. Los aloanticuerpos más frecuentes fueron anti-E (4 casos) y anti-K (2 casos), seguidos por anti-c (1 caso) y anti-Jka (1 caso). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de aloanticuerpos o no en función de si el diagnóstico era SMD u otra enfermedad (LMMC y LMA) ( $p=0,085$ ). En cuanto a la aparición de aloanticuerpos y la cantidad de CH transfundidos, 5 (13,5%) pacientes desarrollaron aloanticuerpos entre los pacientes transfundidos con  $\geq 10$  CH y 2 (10%) pacientes entre los transfundidos con  $< 10$  CH ( $p > 0,99$ ).

**Tabla 2.**

Tabla 2. Frecuencia de aloanticuerpos en función del diagnóstico.

Diagnóstico			Aloanticuerpos		Total
			SI	NO	
SMD	Recuento	7	32	39	
		%	17,9%	82,1%	100,0%
	No SMD	0	18	18	
		%	0%	100,0%	100,0%
Total		7	50	57	
		%	12,3%	87,7%	100,0%

**Tabla 3.**

Tabla 3. Frecuencia de aloanticuerpos en función del número de CH transfundidos.

Nº de CH transfundidos			Aloanticuerpos		Total
			SI	NO	
$\geq 10$ CH	Recuento	5	32	37	
		%	13,5%	86,5%	100,0%
	$< 10$ CH	2	18	20	
		%	10,0%	90,0%	100,0%
Total		7	50	57	
		%	12,3%	87,7%	100,0%

**Conclusiones:** El 12,3% de los pacientes desarrollaron aloanticuerpos y todos ellos estaban diagnosticados de SMD. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el desarrollo de aloanticuerpos y el sexo de los pacientes, tipo de enfermedad, ni número de CH transfundidos. El 87,5% de los aloanticuerpos eritrocitarios desarrollados fueron del sistema Rh/Kell, siendo el anti-E el más frecuente, seguido de anti-K. Transfundir a los pacientes con SMD según fenotipo Rh/Kell hubiera evitado el 87,5% de los aloanticuerpos. Estos resultados sugieren que transfundir según fenotipo Rh/Kell reduciría la tasa de aloinmunización en pacientes con SMD.

**PC-065**

**DESCRIPCIÓN DE UN CASO DE ANEMIA HEMOLÍTICA INDUCIDA POR APOMORFINA EN UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Fernández Poveda E., Funes V.C., Rosique Cortina P., García Molina E., López Sánchez J., Cabañas Perianes V., Blanquer Blanquer M., Cerezo Manchado J.J., Navarro Almenzar B., Leal Rubio J.D., Moya Arano M., Martínez Marín A., Moraleda Jimenez J.M.

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

**Introducción:** La Apomorfina es un fármaco antidopaminérgico que se utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. En su ficha técnica describe un test de Coombs positivo en un 6% de los pacientes y en un 2% con anemia hemolítica asociada, no obstante, sólo existe un caso publicado en la literatura. El mecanismo de inducción de la anemia hemolítica por anticuerpos calientes de otros antidopaminérgicos como la Levodopa se conoce desde 1972.

**Caso clínico:** Presentamos el caso de un paciente con enfermedad de Parkinson avanzada, en tratamiento con Levodopa desde hace más de 5 años y con Apomorfina (mediante bomba de infusión subcutánea) desde hace 16 meses. Consultó en urgencias por dolor torácico sugestivo de isquemia cardíaca e ictericia. Se realizó un electrocardiograma y una seriación de troponina T y se diagnosticó de un infarto agudo de miocardio. A su vez se detectaron valores de hemoglobina de 6.9 g/dl, hematocrito del 25.1%, volumen corpuscular medio 113 fL, hemoglobina corpuscular media 36.2 pg/célula, presencia de 1.6% de eritroblastos y plaquetas y serie blanca dentro de la normalidad. Destacar de las pruebas bioquímicas que el paciente tenía una función renal normal, una bilirrubina total de 4.19 mg/dl de la que 2.42 mg/dl era bilirrubina indirecta y una lactato deshidrogenasa (LDH) de 744 U/L. El test de Coombs directo fue positivo con un score ++++/++++ a expensas de IgG. En la morfología de sangre periférica se observaba policromasia y ausencia de esquistocitos. Los reticulocitos tenían un valor de 337.40 x10<sup>3</sup>/uL con un porcentaje total de 18.5%.

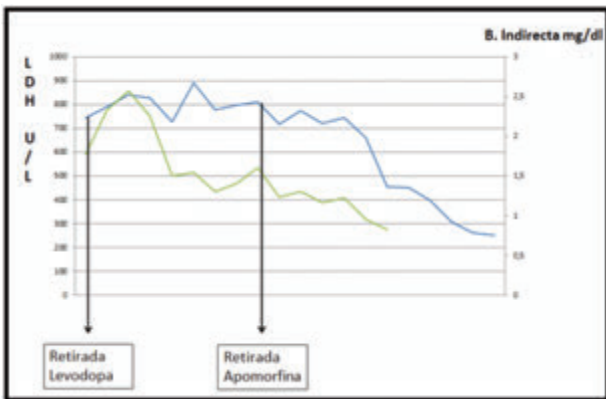


Figura 1.

La haptoglobina resultó < mg/dl y la hemopexina estaba disminuida a 28 mg/dl. Se diagnosticó de anemia hemolítica autoinmune. Se sospechó la Levodopa como agente causal por lo que se suspendió gradualmente para evitar el síndrome neuroléptico maligno y se iniciaron corticoesteroides. Se transfundieron 2 concentrados de hematías. El paciente presentó una evolución tórpida durante la siguiente semana, repitiéndose los cuadros de ángor hemodinámico en dos ocasiones más, la última de ellas, habiendo retirado la Levodopa por completo. En ese momento se sospechó que el agente etiológico pudiera ser la Apomorfina y se inició su retirada, reintroduciendo la Levodopa. Desde este momento el paciente mejora clínicamente y se normalizan las cifras de LDH y bilirrubina. Los corticoesteroides se fueron reduciendo paulatinamente y dos meses después del primer episodio el paciente no presentaba anemia (Figura 1).

**Conclusiones:** La Apomorfina es un fármaco capaz de producir anemia hemolítica por el mecanismo autoinmune, siendo imposible determinar mediante pruebas de inmuno-hematología esta causalidad. Además se puede producir un retraso diagnóstico y terapéutico debido a que es habitual la administración conjunta con Levodopa. Las escasas referencias en la literatura y el hecho de no existir siempre una clara relación causa-

efecto añaden dificultad al diagnóstico. Es importante comunicar estos eventos para utilizar el fármaco de forma más segura y generar evidencia que apoye el manejo clínico en el futuro.

**PC-066**

**MANEJO DE LA ANEMIA PREOPERATORIA: TRATAMIENTO CON DOSIS ALTAS DE HIERRO INTRAVENOSO, COMPARACION DE DOS PREPARADOS DE HIERRO**

Morais Bras L.R., Castañón Fernández C., García Gala J.M., Martínez Revuelta E., Fernández Rodríguez M.A.

Hospital Universitario Central de Asturias

**Introducción:** El tratamiento de la anemia preoperatoria es un punto clave en un programa de Patient Blood Management (PBM). Para su tratamiento, se dispone de diferentes presentaciones de hierro. Dentro de las opciones de hierro intravenoso están el Hierro Isomaltósido (HI) y el Carboximaltosa (HC). Presentamos los datos comparativos del uso de ambos preparados en el manejo de la anemia preoperatoria dentro de un programa de PBM.

**Material y Métodos:** Se recogieron datos correspondientes a los pacientes vistos en la consulta de anemia preoperatoria entre junio 2016 y marzo de 2018 y que fueron intervenidos. Datos recogidos: Demográficos. Analíticos: Hemoglobina previa al inicio de tratamiento y a la cirugía, niveles de hierro, ferritina, IST, vitamina B12, folato. Tratamiento administrado: Tipo de hierro, dosis, nº de visitas, efectos adversos. Transfusiones recibidas.

Tabla 1.

Tratamiento hierro IV (N=143)	HIERRO ISOMALTÓSIDO	HIERRO CARBOXIMALTOSA	
Nº pacientes (%)	84 (58.7%)	59 (41.3%)	
Dosis media (g)	1,26 ± 0,3	1,33 ± 0,04	n.s.
Nº visitas al hospital	1,12 ± 0,3	1,49 ± 0,5	P < 0,05
% pacientes con 2 visitas al hospital	12%	49%	P < 0,05
Media de días hasta cirugía	42 ± 60	37,90 ± 28	n.s.
Hb (g/dL±DS) inicio tratamiento	10,4 ± 1,2	10,28 ± 1,2	n.s.
Hb (g/dL±DS) fin tratamiento	11,09 ± 1,6	11,27 ± 1,4	n.s.

**Resultados:** Se recogieron datos de 163 pacientes. De ellos, 143 recibieron tratamiento con hierro IV. El 40,7% fueron hombres y 59,26% mujeres. La edad media fue de 70,8 años (39-88). Los principales motivos de cirugía fueron: 37,8%, neoplasias, principalmente neoplasias de colon-recto-sigma (57% de las neoplasias); 23,8% cirugía recambio valvular; 4,2% cirugía recambio valvular y coronaria; 4,2% Prótesis de Cadera; 4,2% Prótesis de Rodilla; 2,8% Cirugía coronaria. La hemoglobina media al inicio fue de 10,3g/dl (7,4-13). En todos los casos, salvo uno, presentaron datos de ferropenia. Los datos de ferrocínica fueron: Hierro 54,97 mg/dl (7,4-13,3). Ferritina 118ng/ml (3-1312). IST 12,33% (2-57). En 22 casos se detectó, además, déficit de folato asociado. En 84 pacientes se empleó HI y en 59 HC. En los casos de déficit de folato se asoció al tratamiento ácido fólico 5 mg/día. En 39 pacientes que recibieron HI (46% del total de HI) se administró una dosis de 1,5g en una única visita. Sólo se recogió un efecto adverso (reacción alérgica leve) tras la 1ª dosis de HC. La media de días hasta la cirugía fue de 40,64 ± 50 días. Tras el tratamiento, la media de Hb previa a la cirugía era de 11,17 g/dl (9-15) (p < 0.05). Con ambos preparados de hierro IV el incremento de la hemoglobina fue estadísticamente significativo.

**Conclusiones:** El uso de hierro IV es un tratamiento eficaz en el manejo de la anemia preoperatoria. Existe un significativo porcentaje de pacientes que presenta déficit de folato asociado a la ferropenia.

**PC-067**

**FACTORES PREDICTORES DE MOVILIZACIÓN Y COLECTA EN DONANTES SANOS EN NUESTRO CENTRO**

Ordoñez Vahi S., Salamanca Cuenca A., Verdugo Cabeza De Vaca V., Raposo Puglia J.A., Correa Alonso M.A.

Hospital De Jerez De La Frontera

**Introducción:** En las últimas décadas la sangre periférica se ha convertido en la principal fuente de progenitores hematopoyéticos (PH) en el tras-



plante alogénico. La variabilidad interindividual en la respuesta a la administración de G-CSF (factor estimulante de colonias granulocíticas) en donantes sanos se ha analizado en numerosos estudios. Si bien la edad es, probablemente, el único factor ampliamente reconocido como condicionante del éxito de la movilización, con impacto negativo sobre la misma, existen otros factores que pueden intervenir en la eficacia de la colecta de PH.

Tabla 1.

a. Correlación de la CD34+ basal con datos analíticos basales y características del donante			
	Mediana	Rango	p
Leucocitos basales	35,8 x 10 <sup>9</sup> /µL	13,5 - 97,7 x 10 <sup>9</sup> /µL	< 0,01
Hematocrito basal	41,5 %	34,5 - 50,5 %	0,55
Plaquetas basales	206 x 10 <sup>9</sup> /µL	93 - 395 x 10 <sup>9</sup> /µL	0,013
	Media	Rango	p
Edad	43,2 años	8 - 74 años	0,26
Peso	76 kg	28 - 123 kg	0,001
Sexo	-	-	0,21

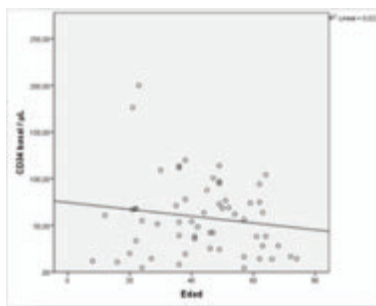
  

b. Correlación entre datos analíticos basales y movilizaciones fallidas						
CD34+ BASAL	Leucocitos	Hematocrit	Plaqueta	CD34 obtenida	Edad	Peso
≤ 10 / µL	Media 19,1	30,2	190	95	39	65,3
> 10 / µL	Media 40,6	42	210	407	43	76,5
p	0,02	0,001	0,58	0,04	0,64	0,28

c. Correlación de la CD34+ obtenida con datos analíticos basales y características del donante			
	Mediana	Rango	p
Leucocitos basales	35,8 x 10 <sup>9</sup> /µL	13,5 - 97,7 x 10 <sup>9</sup> /µL	0,023
Hematocrito basal	41,5 %	34,5 - 50,5 %	0,21
Plaquetas basales	206 x 10 <sup>9</sup> /µL	93 - 395 x 10 <sup>9</sup> /µL	0,7
	Media	Rango	p
Edad	43,2 años	8 - 74 años	0,62
Peso	76 kg	28 - 123 kg	0,004
Sexo	-	-	0,01 (Masculino)

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en el que analizamos los resultados de la primera leucaféresis realizada a donantes sanos entre Enero de 2014 y Diciembre de 2017. Un total de 59 donantes (31 varones), con edades comprendidas entre 8 y 74 años (mediana 45) recibieron G-CSF (10µg/kg/día) para movilización de PH a sangre periférica en este periodo, iniciando la leucaféresis en la mañana del 5o día de administración de G-CSF. Los procesadores utilizados fueron Cobe Spectra® y Spectra Optia® Terumo BCT. La mediana de volemias procesadas fue de 3 (1.7-5.3).

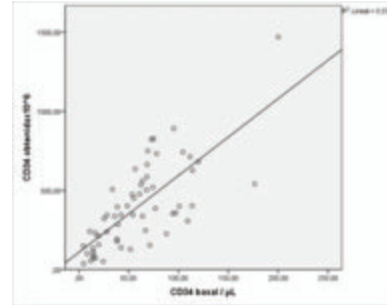


Correlación ente la edad y las CD34 movilizadas preaféresis

Figura 1.

**Resultados:** La mediana de células CD34+ basales fue 55/µL (4.25/µL-200/µL). La correlación entre los datos analíticos basales y las y las características de los donantes con la CD34+ basal previa al inicio de la sesión de leucaféresis se muestran en la tabla 1a, evidenciándose correlación significativa con los leucocitos y las plaquetas basales, así como con el peso. Se observó correlación negativa entre la edad y la movilización de CD34+, si bien ésta no fue estadísticamente significativa (Figura

1). En el grupo de malos movilizadores (< 10 CD34+/µL) se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los leucocitos basales, el hematocrito basal, y la cantidad de células CD34+ obtenidas (tabla 1b). La mediana de células CD34+ obtenidas fue 345,3 x 10<sup>6</sup> células CD34+ (37,4 - 1467,8). La correlación entre los datos basales y la cantidad de células CD34+ obtenidas se muestra en la tabla 1c, constatándose relación significativa entre la obtención de CD34 final y los leucocitos basales, el peso del donante, y el género masculino. La correlación entre la cifra basal de CD34 y la obtención final obtuvo una fuerte significancia, con una p= 3,61 x 10<sup>-11</sup>. (Figura 2).



Correlación entre la CD34+ basal y las células CD34+ obtenidas.

Figura 2.

**Conclusiones:** En nuestra serie, tanto la cifra basal de leucocitos como de plaquetas se traducen en una mejor movilización de células CD34+. Sin embargo, únicamente los leucocitos basales se relacionan con una mayor obtención de células CD34+ tras la aféresis. El peso del donante influye en nuestra casuística tanto en la movilización como en la obtención final de células CD34+. Según nuestros resultados, la CD34+ basal preaféresis es el predictor más importante de la cantidad de células CD34+ que se obtendrán en el producto final.

**PC-068**

**ESTUDIO DESCRIPTIVO SOBRE TRANSFUSIÓN MASIVA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL PREVIO A LA INTRODUCCIÓN DEL TROMBOELASTÓGRAFO**

González del Castillo L.M., Guerra Domínguez L., Fernández-Caldas González P., Acosta Fleitas C., Pérez Ortiz L., González Pinedo L., Molero Labarta T.

Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

**Introducción:** La hemorragia masiva es toda aquella situación clínica en la cual la pérdida de sangre es de tal cantidad y velocidad, que sobrepasa los mecanismos fisiológicos de compensación del organismo, provocando en el paciente una hipoperfusión tisular con descompensación y fracaso circulatorio. Al tratarse de una situación de riesgo vital, con una alta mortalidad (40 - 50%), requiere de un pronto reconocimiento y un tratamiento precoz que permita restaurar el volumen perdido, mantener la oxigenación tisular y conseguir una adecuada hemostasia. Por ello, en muchas ocasiones se requiere gran cantidad de componentes sanguíneos (CS) y/o hemoderivados, lo que puede ocasionar una gran cantidad de efectos secundarios y elevada mortalidad que conlleva esta transfusión masiva (TM). Las causas más frecuentes de TM son el sangrado gastrointestinal, complicaciones hemorrágicas obstétricas/ginecológicas, hemorragia pulmonar, rotura de aneurismas, hemorragias retroperitoneales, cirugía cardíaca y politraumatismos graves.

**Métodos:** Se ha recogido los casos de TM comunicados en nuestro centro entre julio de 2016 y mayo de 2018 y analizado los datos epidemiológicos, motivos de TM, consumo de CS, así como las complicaciones posteriores a la misma: exitus, lesión asociada a transfusión (TRALI) y/o desarrollo de aloinmunización posttransfusional (ver tabla 1)

**Resultados:** Durante el periodo analizado, se han detectado un total de 55 casos de TM, 34 en varones y 21 en mujeres, con edades comprendidas entre los 24 - 97 años, con una media de 62,3 años. Los motivos por los que requirieron TM fueron variables, primando los casos de sangrado intraoperatorio (21.8 %) y postoperatorio (20 %) de cirugía cardíaca y las hemorragia digestivas (14 %). Otras causas de TM en nuestro hospital fueron los politraumatismos (10 %) y los aneurismas de aorta rotos

y las disecciones de aorta (9 %). En total, se transfundieron 688 concentrados de hematíes (CH), 334 plasmas frescos congelados (PFC) y 179 plaquetas (CP), dando una media de transfusión en cada caso de 12.5 CH, 6.07 PFC y 3,25 CP. Respecto a las complicaciones posteriores a la TM, de los 55 casos un total de 26 fueron exitus, de los cuales, 19 (47.2 %) fallecieron en las primeras 24 horas. Hasta 16 pacientes (29 %) presentaron complicaciones infecciosas posteriores a la TM, aunque no se pudo adjudicar en ninguno de los casos a un defecto en los componentes sanguíneos utilizados. Sólo fueron comunicados 2 casos (3.6 %) de TRALI y sólo se ha detectado el desarrollo de aloinmunización postransfusional en 1 de los pacientes (1.8 %) sometidos a TM.

Tabla 1.

Table with columns: Caso, Sexo, Edad, Diagnóstico, Motivo TM, CS transfundido (CH, PFC, CP), Salvo, Complicaciones post-TM (Infección, TRALI, Aloinm. postTx), and Alotipos, postTx.

TM: transfusión masiva. CS: componente sanguíneo. H: hombre. M: mujer. CH: concentrado hematíes. PFC: plasma fresco congelado. CP: concentrado de plaquetas, TRALI: lesión pulmonar asociada a transfusión. Aloinm. postTx: aloinmunización postransfusional. PO: postoperatorio. IO: intraoperatorio. TEP: tromboembolismo pulmonar. HDA: hemorragia digestiva alta. HDB: hemorragia digestiva baja. LMA: leucemia mieloide aguda. LMC: leucemia mieloide crónica. SMD: síndrome mielodisplásico.

Conclusiones: Existe un alto porcentaje de mortalidad en los pacientes sometidos a TM. La baja tasa de TRALI detectada probablemente se deba por un lado a infradiagnóstico y por otro, al fallecimiento precoz (dentro de las primeras 24 horas) de la mayoría de los pacientes. Aunque no se trata de una serie amplia de casos, se ha observado la gran variabilidad en la práctica transfusional en los diferentes casos de TM. Por este motivo, desde el Comité de Transfusión de nuestro centro, se ha impulsado la implantación de un protocolo de TM guiado.

PC-069
ABORDAJE TRANSFUSIONAL EN PACIENTES TRATADOS CON DARATUMUMAB

Moran Sanchez J.1, Sanchez Ramirez M.2, Garrastazul Sanchez MªP.1, Capote Garcia FJ.1, Capote Huelva FJ.1, Paz Coll A.2, Lopez Rodriguez R.1
1Hospital Universitario Puerta Del Mar, 2Hospital Universitario De Puerto Real

Introducción: Daratumumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD38 (Ig G1), aprobado para tratamiento del mieloma múltiple: monoterapia tras recaída o refractariedad a un inhibidor de proteosoma y un inmunomodulador o combinado con lenalidomida/ Bortezomib y Dexametasona tras al menos un tratamiento previo. Este fármaco se une directamente al CD38 endógeno de la membrana del hematíe causando puerreactividad in vitro (aglutinación positiva en pruebas indirectas de antiglobulina), interfiriendo en el estudio pretransfusional de los pacientes (Investigación de anticuerpos irregulares (IAI) y pruebas cruzadas (PC) en medio de Coombs) simulando resultados positivos, efecto que puede permanecer hasta 6 meses tras suspensión del fármaco. La técnica de Ditiotreitolo

(DTT) es el método recomendado para el estudio que desnaturaliza la proteína CD38 del hematíe, previene la unión del Daratumumab y evita las interferencias en estudios de Coombs indirecto.

Objetivos: Proponemos evaluar los estudios pretransfusionales realizados en pacientes tratados con Daratumumab de nuestra área, es estrategia y planificación de la transfusión, necesidades transfusionales, eficacia del DTT, fenotipo respetado y dificultades encontradas.

Material y Métodos: Revisamos datos clínicos e historia transfusional de los 13 pacientes tratados con Daratumumab desde Enero de 2017 hasta la fecha en nuestra área. La mediana de edad al diagnosticado de Mieloma múltiple es de 62 años, siendo 7 de tipo IgG (6 kappa y 1 lambda), 3 IgA (1 kappa y 2 lambda), 2 Bence-Jones y 1 IgM. Media de 4 líneas (2-6 líneas) de tratamiento previo, mediana de inicio del fármaco desde el diagnóstico de 36 meses, y media de 6 administraciones del fármaco (en 8 casos monoterapia y 5 combinación con Bortezomib y Dexametasona).

Tabla 1. Pacientes en tratamiento con daratumumab.

Table with columns: DIAGNOSTICO, EDAD, LINEAS, FENOTIPO RESPETADO, Nº ESTUDIOS (DTT), UNIDADES HEMATÍES, and NEGATIVIDAD INTERFERENCIA.

Resultados: Previo al inicio de Daratumumab el médico prescriptor se comunica con el Servicio Transfusional para realización de estudio basal: Grupo ABO/Rh, IAI, Coombs directo y fenotipo extendido completo de los pacientes, registrándolo en su historia transfusional. Se cumplió este protocolo en todos los pacientes y en ninguno se demostró alo-anticuerpos. Realizamos estudio transfusional en 8 pacientes (61.5%), todos con probable panaglutinina en Coombs. En un caso solo hicimos IAI y PC con muestra previa del paciente (no transfusiones desde el estudio de fenotipo), por no disponibilidad de DTT (Enero-2017); el resto fueron con DTT (32 estudios). En todos los casos transfundidos, se respetó fenotipo Kell y fenotipo antigénico propio estudiado clínicamente significativo recomendado (Rh, Kell, Duffy, Kidd, MSs) y Cw. Las necesidades transfusionales durante Daratumumab y en los tres meses posteriores fue escasa, con media de 4 -5 unidades de hematíes transfundidos, la mayoría habían recibido >4 líneas de tratamiento, no guardando relación con fármaco en monoterapia o com binado. A pesar de la laboriosidad de la técnica, se pudieron transfundir todos los pacientes sin demoras. No objetivamos aloinmunización, observándose cuando fue posible su comprobación (4 casos) la negativización de las pruebas de compatibilidad tras 3 meses de suspender el fármaco, el resto (4 fueron exitus y 5 siguen en tratamiento actual).

Conclusiones: La técnica de DTT es un método reproducible y eficaz, que permite realizar pruebas de compatibilidad transfusional mínimamente seguras en pacientes tratados con Daratumumab. En nuestra serie permitió una transfusión sin incidencias, demoras, ni aloinmunización posterior. Es fundamental la buena comunicación entre Clínicos y Servicios transfusionales, que permita prever las necesidades de hemoterapia con una selección de Hematíes adecuada y desarrollo de estudios pertinentes con mínima demora. En 4 casos evidenciamos negativización de las pruebas de compatibilidad tras tres meses de suspensión del tratamiento. El aumento previsible de próximos años del uso de este fármaco hace necesario que se desarrollen técnicas menos laboriosas y más seguras para el abordaje transfusional de estos pacientes.

PC-070
EVALUACIÓN DE LA TASA TRANSFUSIONAL 2015-2016 TRAS IMPLANTACIÓN DE PROGRAMA DE CORRECCIÓN DE ANEMIA PERIOPERATORIA CON HIERRO INTRAVENOSO

Morente Constantín E., García Ruiz M.A., Ortega López A.B., Pérez Zenni F.J., Moreno Abril E., Prieto Cuéllar M., Jurado Chacón M.

Servicio De Hematología Hospital Universitario Virgen De Las Nieves De Granada; Servicio De Hematología Hospital Universitario Virgen De Las Nieves De Granada; Servicio De Anestesiología Y Reanimación Del Hospital Virgen De Las Nieves De Granada; Servicio De Hematología Hospital Universitario

Virgen De Las Nieves De Granada; Servicio De Anestesiología Y Reanimación Del Hospital Virgen De Las Nieves De Granada; Servicio De Anestesiología Y Reanimación Del Hospital Virgen De Las Nieves De Granada; Servicio De Hematología Hospital Universitario Virgen De Las Nieves De Granada

**Introducción:** Existe evidencia creciente de que los programas de Patient Blood Management (PBM) reducen de manera eficaz la transfusión innecesaria y evitable y mejora la evolución postoperatoria y costes. La cifra de hemoglobina preoperatoria es el principal factor predictivo de transfusión. Con la idea de corregir la anemia preoperatoria como estrategia PBM, fundamentalmente en áreas de Traumatología, Cirugía General y Cardiovascular, se generó un circuito multidisciplinar para la optimización de la masa eritrocitaria con la administración de hierro intravenoso (iv). Tras un año de implantación del circuito analizamos los cambios en la tasa transfusional de diferentes procedimientos programados y urgentes.



Figura 1.

**Métodos:** La estrategia implantada consiste en la realización en consulta de preanestesia de un estudio de anemias en los pacientes propuestos para cirugías programadas (prótesis de rodilla y cadera, válvulas cardiacas y cirugía colorrectal laparoscópica y abierta) con nivel de Hb <12g/dL y administración de hierro iv (sacarosa y/o carboximaltosa) 2-4 semanas antes de la intervención. En procedimientos urgentes (fractura de fémur y hemorragias digestivas) se valoró la administración de hierro intravenoso postoperatorio en los casos susceptibles. A través del proyecto Maturity Assessment Patient Blood Management (MAPBM) comparamos la tasa transfusional en 2015 y 2016 de los procedimientos estudiados para valorar nuestra intervención.

**Resultados:** Según los datos recogidos por el proyecto MAPBM no existen diferencias en las tasas transfusionales entre 2015-2016 (Figura 1).

**Conclusiones:** Se evidencia que la implementación de nuestra estrategia no ha supuesto una mejora en la tasa transfusional en los procedimientos estudiados. Las limitaciones que encontramos en nuestro programa pueden ser la causa de la falta de respuesta. Entre ellas destacan: Programación prematura de algunos pacientes, sobre todo en cirugía cardiovascular, que condiciona que el tiempo entre la indicación quirúrgica y la visita preoperatoria sea muy escaso. La falta de adecuación del tratamiento a la fecha de la intervención por desconocimiento de la misma, sobre todo en cirugía general. Los criterios rígidos para la dispensación de hierro carboximaltosa limitan la inclusión de pacientes que tienen fecha de intervención más próxima o condiciona una dosificación insuficiente de hierro sacarosa. Falta de difusión de nuestro programa a los diferentes servicios en la actuación de corrección de anemia postoperatoria con hierro iv. Desde la Comisión de Transfusión se establecerán estrategias para la mejora o solución de los problemas detectados.

#### PC-071

##### ANTI-KO EN PACIENTE PENDIENTE DE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA: ¿Y AHORA QUÉ HACEMOS?

Yacoubi S.<sup>1</sup>, Urrutia Rodríguez S.<sup>1</sup>, González Carmona P.<sup>1</sup>, Rondón F.<sup>1</sup>, Padilla Conejo I.<sup>1</sup>, Ahmadi Sabbagh A.<sup>1</sup>, Santamarta M.<sup>1</sup>, González P.<sup>1</sup>, Muñiz E.<sup>2</sup>, Nogues N.<sup>2</sup>, Vidán Estévez J.<sup>1</sup>, Rodríguez García J.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital de León, <sup>2</sup>Banc de Sang i Teixits

**Introducción:** El sistema Kell está constituido por 35 antígenos numerados del 1 al 38. El antígeno K se detecta con una frecuencia del 9% en la raza blanca y un 2% en la raza negra; por el contrario, el antígeno k es de alta frecuencia en todas las poblaciones. Los diferentes fenotipos de

Kell resultan de mutaciones puntuales que conducen a cambios de aminoácidos en la glicoproteína Kell. En el fenotipo Kell Nulo (K<sub>0</sub>), los hematíes no poseen ningún antígeno del sistema Kell.

**Caso clínico:** Mujer de 77 años transfundida en 2011 y con historia de 2 embarazos. Ingresa para cirugía programada de insulinoma pancreático. Se realizan pruebas de compatibilidad pretransfusional, detectando la presencia de AI positivos, procediendo a su identificación. Estudio Inmunoematológico: Grupo: O positivo. Fenotipo: D+ C+ E- c+ e+ K- .TCD: Negativo. Anticuerpos Irregulares: positivos sin especificidad (panaglutinina). Autocontrol: Negativo. Se realizan aloadsorciones diferenciales, persistiendo reactividad marcada del suero problema. Ante la sospecha de aloanticuerpo frente a antígenos de alta incidencia/ Anticellano, se remite la muestra a un centro de referencia. Banc de Sang i Teixits, Presencia de un aloanticuerpo que reacciona con todos los antígenos del Sistema Kell (anti-K<sub>0</sub> de clase IgG), con un título de 8192. Se realiza Genotipo Eritrocitario de la paciente (tecnología Blood Chip): Sistema Kell: K-,k+, Kp<sup>a</sup>-,Kpb, Jsa-,Jsb+. A pesar del resultado del genotipo en el que se detectan los polimorfismos asociados a los antígenos Cellano, Kp(b) y Js(b), estos antígenos no se están expresando debido a una alteración molecular, por lo que se secuencia el gen. La secuenciación del gen KEL detecta la mutación 382C>T en homocigosis, que da lugar a la síntesis de la proteína Kell truncada. La mutación detectada corresponde al alelo silente KEL\*02N.02 que se asocia al fenotipo Kell nulo.

**Resultados:** Se diagnostica de Anti-K<sub>0</sub> de clase IgG en paciente con fenotipo Kell nulo y se procede a orientar las necesidades transfusionales de la paciente de cara a la cirugía. Se solicita sangre fenotipo Kell Nulo a todos los Centros de Transfusión a nivel nacional, pero, ante la imposibilidad de encontrarla, y dado que el procedimiento quirúrgico conlleva un riesgo de sangrado moderado-alto, se decide estudiar al único hermano de la paciente y se prepararla para realizar un procedimiento de autodonación, extrayéndose 2 unidades. Tras comprobar que su hermano carecía también de los antígenos del sistema Kell, se procedió a extraer una unidad para realizar donación dirigida tras irradiar al componente.

**Conclusiones:** Los individuos de fenotipo Kell nulo pueden producir un anticuerpo de especificidad anti-K<sub>0</sub>(anti-KEL5) cuando se sensibilizan, que aglutina todos los hematíes, excepto los de otros individuos de fenotipo idéntico. Cuando un paciente con fenotipo inusual desarrolla aloanticuerpos resulta muy difícil encontrar sangre compatible. En nuestro caso, a nivel nacional, no existía sangre compatible para preparar la intervención quirúrgica. El hecho de poder recurrir tanto a la autodonación como a la donación dirigida de su hermano nos permitió asegurar la reserva quirúrgica y que se llevara a cabo la intervención.

#### PC-072

##### PRÁCTICA TRANSFUSIONAL INTERCENTROS A NIVEL NACIONAL EN EL 2016. EVALUACIÓN Y COMPARACIÓN DE RESULTADOS

Morente Constantín E.<sup>1</sup>, Ortega López A.B.<sup>2</sup>, García Ruiz M.A.<sup>1</sup>, Pérez Zenni F.J.<sup>1</sup>, Moreno Abril E.<sup>2</sup>, Prieto Cuéllar M.<sup>2</sup>, Jurado Chacón M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio De Hematología Hospital Universitario Virgen De Las Nieves De Granada, <sup>2</sup>Servicio De Anestesiología Y Reanimación Del Hospital Virgen De Las Nieves De Granada

**Introducción:** La transfusión de sangre alogénica constituye un tratamiento vital y efectivo para la corrección de la anemia. Sin embargo, es un bien escaso y no está exenta de riesgos. Existe una inexplicable y enorme variabilidad en la práctica transfusional que puede oscilar entre 7,8- 92,8% según el centro. Esto evidencia que la transfusión de sangre innecesaria o inapropiada es frecuente y tiene una importante repercusión en la evolución clínica de los pacientes y los costes.

**Métodos:** Analizamos la variabilidad intercentros en diferentes procedimientos (programados y urgentes) comparando nuestra práctica con la política transfusional del resto de centros participantes (35 hospitales nacionales) en el proyecto Maturity Assessment Patient Blood Management (MAPBM). Para ello se evalúan los siguientes ítems respecto a los valores esperados obtenidos por ajuste de edad, sexo y comorbilidades: Tasa transfusional. Estancia hospitalaria. Mortalidad. Complicaciones. Readmisiones. Se obtendrán índices de dichas variables (observado/esperado): Índice >1: Eventos observados superiores a los esperados (Desfavorable). Índice =1: Eventos observados igual a los esperados. Índice <1: Eventos observados inferiores a los esperados (Favorable).

**Resultados:** Se observa de forma global que nuestra práctica transfusional es similar al resto de centros participantes, salvo en cirugía car-

diaca y cirugía colorrectal, teniendo una tasa transfusional muy superior. En cuanto a los demás ítems, de forma global nuestros índices de mortalidad y complicaciones son desfavorables respecto a los resultados esperables. Sin embargo, la estancia y reingresos son inferiores a los esperados. Los resultados por procesos se recogen de forma detallada en la Tabla 1.

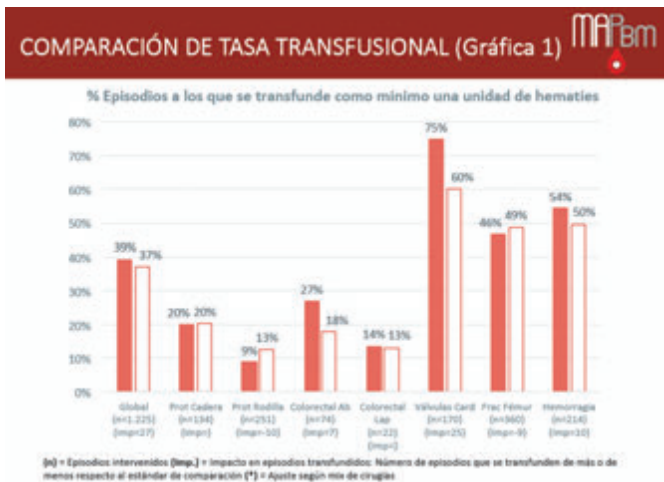


Figura 1.

Tabla 1.

**Conclusiones:** Dados los resultados desfavorables, es fundamental la introducción de mejoras y actualización en uso óptimo de hemoderivados por parte de nuestros profesionales. La concienciación de una adecuada política transfusional hospitalaria y de estrategias de Patient Blood Management es prioritaria para reducir la transfusión a la estrictamente necesaria y conseguir así mejorar la atención al paciente y los resultados de salud.

**PC-073**  
**EXPERIENCIA DE RECAMBIO DE HEMATÍES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD FALCIFORME**

Latorre A.<sup>1</sup>, Orbe I.<sup>1</sup>, Ordoñez M.<sup>2</sup>, Gómez M.J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital universitario Mostoles, <sup>2</sup>Hospital Universitario Móstoles

**Introducción:** La drepanocitosis es una de las enfermedades que mayores problemas sanitarios genera. Es una enfermedad genética autosómica recesiva caracterizada por la presencia de hemoglobina S.

**Métodos:** Se ha revisado la experiencia de eritroaféresis en el HUM desde 2004-2016 con un total de 9 procedimientos. La edad de los pacientes comprendía desde el año de vida hasta los 27 años. EL objetivo se basaba en disminuir <30% la hemoglobina S y aumentar la cifra de

hemoglobina hasta 10g/dl y el hematocrito hasta 30%. El sistema utilizado ha sido el cobe spectra.

**Resultados:**

Tabla 1.

Nombre	Sexo	Fecha	Edad	Indicación	Hemoglobina Pre	Hematocrito Pre	HbS Pre	Hemoglobina Post	Hematocrito Post	HbS Post
MSP	Mujer	2004	4	STA	10,3g/dl	30%	73%	11g/dl	33%	26%
BL	Varón	2009	5	STA	9g/dl	27,60%	71%	10,2g/dl	31%	30%
AZ	Varón	2013	20	STA	9,7g/dl	28%	69%	10,5g/dl	32,30%	26%
MBPS	Mujer	2013	13	STA	10g/dl	29,70%	43%	11,6g/dl	35%	21%
AEM	Mujer	2016	7	Preventivo (viaje)	9,4g/dl	29%	76,60	11,6g/dl	35%	32,10%
FIEM	Varón	2016	1	Preventivo (viaje)	8,5g/dl	27,30%	65%	9,5g/dl	30,20%	53%
GNT	Varón	2016	27	STA	8,2g/dl	24%	%	11,8g/dl	35,30%	34%
DMEN	Mujer	2016	23	NAICF	8,8g/dl	29,50%	73%	10,4g/dl	30,40%	33,50%
GAP	Varón	2016	27	NAICF	7,1g/dl	23,50%	85%	8g/dl	23,60%	53,50%

**Conclusiones:** En nuestro centro el RH se ha indicado con mayor medida ante la presencia de síndromes torácicos agudos, ha conseguido el objetivo de Hb S en un 55.5% de los pacientes, sin complicaciones durante el procedimiento y mejorando la calidad de vida de los pacientes. Por lo tanto podemos concluir, que el recambio de hematíes es una terapia efectiva para reducir la HbS.

**PC-074**  
**EL COEFICIENTE DE EFICIENCIA (CE2) EN LA OBTENCIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA. EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO**

Ordoñez Vahi S., Raposo Puglia J.A., Dominguez Acosta L., Olivencia Plaza V., Correa Alonso M.A.

Hospital De Jerez De La Frontera

**Introducción:** La sangre periférica como fuente de progenitores ha sustituido a la médula ósea, casi por completo, en el trasplante autólogo (auto-TPH), y en muy alto porcentaje en el alogénico (alo-TPH). Numerosos trabajos han demostrado que la cantidad de células CD34+ basales es el principal predictor de la dosis de progenitores hematopoyéticos obtenidos en la aféresis, pero hay otros factores como la volemia procesada y el coeficiente de eficiencia (CE) del separador que también intervienen en el resultado final. Conocer el CE de cada separador, en cada centro, puede contribuir a mejorar la planificación de los procedimientos ayudando a procesar el número de litros más aproximado para el objetivo de células CD34+ deseado.

**Métodos:** Entre Enero de 2014 y Diciembre 2017 se llevaron a cabo 242 leucaféresis. Hasta Febrero de 2015 trabajamos solo con Cobe Spectra®, y desde Julio de 2017 exclusivamente con Spectra Optia®; entre ambas fechas se usó una u otra indistintamente. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, diagnóstico, método de movilización en los pacientes, volemias procesadas, células CD34+ x10<sup>6</sup> obtenidas y CE2. Hemos calculado el CE mediante la fórmula CE2: CE2.

Tabla 1.

	COBE SPECTRA <sup>®</sup>		SPECTRA OPTIA <sup>®</sup>		P
	Media (rango)				
Edad	49,8 (74-18)		47,5 (74-8)		
Sexo	Masculino		Femenino		0,006
	80 (66.6%)	60 (49.2%)	40 (33.3%)	62 (50.8%)	
Tipo TPH	Autólogo		Alogénico		<0,01
	89 (74%)	65 (53%)	31 (26%)	57 (47%)	
Movilización	G-CSF		G-CSF+Plerixafor		0,4
	G-CSF+QT		G-CSF+QT+Plerixafor		
	79 (65.8%)	81 (66.4%)	28 (23.3%)	26 (21.3%)	
	12 (10%)	10 (8.2%)	1 (0.8%)	5 (4.1%)	
Volemias procesadas	2,8 (4.1-1.7)		3,4 (5.5-2)		<0,01

**Resultados:** Se han realizado 120 procedimientos con Cobe Spectra® y 122 con Spectra Optia®. La edad, sexo, tipo de trasplante, el tipo de movilización en los pacientes y la cantidad de volemias procesadas se mues-

tran en la tabla 1. De los 154 procedimientos realizados en pacientes, los diagnósticos fueron: Linfoma No Hodgkin (LNH): 78 (51%), Mieloma Múltiple (MM): 54 (35%), Linfoma de Hodgkin (LH): 15 (10%), Leucemia mieloide aguda (LMA): 4 (3%) y Macroglobulinemia de Waldenström: 3 (2%). Del total, la media de CE2 fue 46,8% (6.6-112.4%) con Cobe Spectra® y 60,9% (8.6-393,8%) con Spectra Optia®, siendo la diferencia significativa (p= 0.007). En las aféresis de pacientes la CE2 media fue de 47% (6.6-112.4%) con Cobe Spectra® y 62.6% (8.6-393.8%) con Spectra Optia® (p=0.06). En las 88 aféresis de donantes sanos la media de CE2 fue 46.1% (12.7-98.5%) con Cobe Spectra® y 59% (6.3-205.6%) con Spectra Optia® (p=0.055). La cantidad de células CD34+ total obtenida en cada procedimiento fue superior con Spectra Optia® que con Cobe Spectra® (218,8 x 10<sup>6</sup> células CD34+ *vs* 266,3 x 10<sup>6</sup> células CD34+), si bien esta diferencia no fue significativa (p=0.22).

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, el separador Spectra Optia® ha demostrado una mayor eficiencia de colección que el separador Cobe Spectra®, tanto en donantes sanos como en pacientes, con una CE2 global superior al 60%. Conocer el CE de los separadores celulares de cada centro permitirá, con la ayuda inestimable de la CD34+ basal, programar de manera más precisa la volemia procesada para obtener la cantidad de PH deseados, mejorando los resultados de los procesos y la comodidad de pacientes y donantes.

**PC-075**

**ANEMIA EN DONANTES: CARACTERIZACIÓN DE LOS DONANTES EXCLUIDOS EN UN HOSPITAL PORTUGUÉS**

Vieira L., Lopes S., Legath Alonso Í., Marques J., Magalhães A., Figueiredo M.

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

**Introducción:** En Portugal, en 2016, fueron contabilizados 391415 donantes de sangre inscritos, de los cuales un 18% (n=70463) fueron excluidos. La hemoglobina inferior a los valores legalmente definidos para la donación (Hb≥12,5 g/dL para el sexo femenino y Hb≥13,5 g/dL para el sexo masculino) fue la causa registrada más frecuente (13973 donantes excluidos, 19,8 % de las exclusiones). Este trabajo tiene como objetivo caracterizar un grupo de donantes excluidos por hemoglobina baja a los cuales el médico les pidió un estudio analítico complementario y verificar si había concordancia entre los valores de hemoglobina obtenidos en el análisis de la pre-donación y en el estudio posterior.

**Métodos:** Con base en el registro de los donantes de un Hospital portugués excluidos por hemoglobina baja, con estudio analítico pedido entre 01/05/2016 y 30/04/2018, fue construida una base de datos retrospectiva, analizada a través de IBM® SPSS® Statistics 25.

**Resultados:** Dentro del periodo analizado, se inscribieron 17522 donantes, de los cuales 21,6% (n=3790) fueron excluidos; de estos, 41,3% (n=1564) fueron rechazados por hemoglobina baja, siendo la causa más frecuente de la exclusión. En 5,3% (n=83) de los casos, fue requerido por el médico un estudio complementario; de estos, 78,3% (n=65) eran del sexo femenino y 21,7% (n=18) del sexo masculino, con edades entre los 18 y los 64 años (M=40,9; SD=11,694). En esta muestra, 26,5% (n=22) de los donantes referían fatiga y 1,2% (n=1) palpitaciones. Sobre pérdidas hemáticas, 4,8% (n=4) donantes referían hemorragias rectales y 18,5% (n=12) de las mujeres menorragias. En este grupo, 84,3% (n=70) habían sido previamente excluidos por la hemoglobina baja por lo menos una vez, variando el número de exclusiones entre 1 y 16 (Med=1; IQR=3). La prueba de Mann-Whitney reveló que los donantes sin exclusiones previas presentaban valores de hemoglobina significativamente más bajos que la de los donantes previamente excluidos (Z=-3,720; p<0,001). De los donantes a quien le fue pedido estudio analítico, 72,3% (n=60) cumplieron criterios de anemia (Hb<12 g/dL en el sexo femenino y Hb< 13 g/dL en el sexo masculino) en el análisis pre-donación. En el sexo femenino, la hemoglobina en el análisis pre-donación varió entre 8,9 y 12,4 g/dL (Med= 11,6; IQR= 1); en el sexo masculino, entre 7,8 y 13,4 g/dL (Med=12,7; IQR=1,2). La prueba de Wilcoxon reveló que los valores de hemoglobina del análisis pre-donación eran significativamente inferiores a los de estudio complementario (Med=11,7 y Med=11,9, respectivamente; Z=-6,043; p<0,001). El estudio complementario reveló anemia en un 59% (n=49) de los casos. De estas, 53,1% (n=26) eran normocíticas normocromicas y 46,9% (n=23) microcíticas hipocromicas; 73,5% (n=36) presentaban disminución de las reservas de hierro y 40,8% (n=20) cumplían los criterios de ferropenia.

**Conclusiones:** El Hospital seguido en este estudio presenta como la principal causa de exclusión la hemoglobina baja, lo que coincide con la realidad nacional; la proporción de exclusiones por la cual es responsable es, no obstante, superior. En esta muestra, los valores de la hemoglobina del análisis pre-donación son significativamente inferiores a los del estudio posterior (efectuado en otro dispositivo médico) lo que revela la importancia de evaluar las interferencias preanalíticas que puedan influenciar los resultados de las pruebas.

**PC-076**

**PANAGLUTINACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN DE ANTICUERPOS IRREGULARES: ¿QUÉ HACER?**

Ordoñez Vahi S.<sup>1</sup>, Berruzo Salazar M.J.<sup>1</sup>, Muñoz Diaz E.<sup>2</sup>, Correa Alonso M.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital De Jerez De La Frontera, <sup>2</sup>Banc De Sang I Teixits, Barcelona

**Introducción:** Los antígenos de alta incidencia son aquellos que están presentes en los hematíes de más del 99% de la población general. En la actualidad se han descrito hasta 189 antígenos de alta incidencia, y su importancia radica, precisamente, en carecer de alguno de ellos, con el consiguiente riesgo de aloinmunización cuando estos sujetos se exponen mediante transfusión o embarazo a hematíes portadores de esos antígenos.

**Métodos:** Describimos un caso en que se detecta la presencia del anticuerpo frente al antígeno de alta incidencia Yta. Se trata de una paciente de 55 años diagnosticada de Histiocitosis de células de Langerhans en 2013, con antecedentes de transfusión de 4 concentrados de hematíes, el último en Agosto de 2017. En Septiembre de 2017 se solicita nueva transfusión de un concentrado de hematíes y en las pruebas de compatibilidad transfusional se obtienen los siguientes resultados:

Tabla 1.

Grupo sanguíneo ABO - Rh	B positivo
Test Coombs Directo (TCD)	Negativo
EAI	Positivo (en fase antiglobulina y enzimática)
Autocontrol	Negativo
Identificación de Anticuerpos irregulares	Panaglutinación de intensidad similar en todos los pocillos

\* Tarjetas empleadas: DiaClon ABO/D LISS-Coombs. ID-Card Liss-Coombs. ID-DiaPanel y Dia-Panel P. Bio-RAD.

La homogeneidad en la fuerza de la reacción con todos los hematíes del panel, el autocontrol y el TCD negativos nos hicieron sospechar que podría tratarse de un aloanticuerpo frente a un antígeno de alta incidencia, enviándose la muestra a un Laboratorio de Referencia para estudio inmunohematológico.

**Resultados:** Los estudios realizados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2.

Auto/aloadsorción Acs eritrocitarios	Se realizan adsorciones diferenciales con PEG (x1) y los sueros adsorbidos no muestran ninguna reactividad
Identificación de la clase de Ig (mediante 2-mercaptoetanol) y título	IgG - título 16
Identificación de Ac frente a Ag de baja o alta frecuencia	La muestra reacciona con todas las células de fenotipo escogido, excepto con las de fenotipo Yt(a) negativo.
Genotipo eritrocitario mediante tecnología BloodChip	C+, c+, E-, e+, Cw-, K-, k+, Kpa-, Kpb+, Jsa-, Jsb+, Jka+, Jkb-, Fya-, Fyb+, M+, N+, S+, s+, Dia-, Dib+, Doa-, Dob+, Coa+, Cob-, Lua-, Lub+
Genotipo Cartwright paciente	Ytb/Ytb

La paciente presentaba un anticuerpo contra un antígeno de alta incidencia de especificidad anti-Yta a título 16, sin detectarse aloanticuerpos

ocultos. Ante la imposibilidad de disponer de hematíes carentes del antígeno Yta, las sucesivas transfusiones se han realizado con hematíes Yta positivos, sin haberse objetivado hemólisis.

**Conclusiones:** Yta es un antígeno perteneciente al grupo Cartwright y está presente en el 99.8% de los sujetos de raza blanca. Los anticuerpos anti-Yta son por lo general de naturaleza IgG, reactivos en fase de anti-globulina y no fijan el complemento. Su capacidad hemolítica es incierta y han sido descritas reacciones hemolíticas retardadas asociadas a transfusiones con hematíes portadores del antígeno. Se desconoce si pueden ser causa de Enfermedad Hemolítica del feto y recién nacido (EHFRN). La importancia de este caso radica en la necesidad de pensar, siempre que se encuentre una panaglutinación homogénea al realizar la identificación de un anticuerpo, con autocontrol y TCD negativos, en un posible anticuerpo frente a un antígeno de alta incidencia, siendo necesario recurrir a un Centro de Referencia para identificar el anticuerpo, pues ocasionalmente pueden ser clínicamente significativos, en cuyo caso sería necesario transfundir sangre carente del antígeno.

**PC-077**

**PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA (PTT) REFRACTARIA EN PROBABLE RELACIÓN CON SACUBITRIL/VALSARTÁN TRATADA CON RECAMBIO PLASMÁTICO TEAPÉUTICO Y RITUXIMAB**

Sola Aparicio E., Aguado Bueno B., Vicuña Andrés I., García-Noblejas Moya A., Cannata Ortiz J., Alegre Amor A.

Hospital de la Princesa

**Introducción:** Sacubitril/Valsartán (Entresto®) representa una nueva opción terapéutica para pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y disminución de la FEVI. Presentamos el caso de un paciente que desarrolló PTT tras comenzar tratamiento con Sacubitril/Valsartán, como posible desencadenante. Descripción del caso: Varón de 74 años con HTA, dislipemia y miocardiopatía dilatada de origen isquémico con FEVI del 22%. En tratamiento con Carvedilol, Furosemida, Adiro, Simvastatina y Candesartán. Por encontrarse en clase funcional II de la NYHA a pesar de tratamiento médico óptimo de insuficiencia cardíaca se inició tratamiento con Sacubitril/valsartán. A los 15 días, el paciente presenta astenia y disnea de mínimos esfuerzos sin insuficiencia cardíaca, por lo que acude a Urgencias. EF: ictericia, petequias generalizadas y lesiones hemorrágicas en cavidad oral. Análítica: hemoglobina 9,1 g/dl, hematocrito 27%, VCM 103 fl, plaquetas 10.000/mm<sup>3</sup>, leucocitos 5000/mm<sup>3</sup>. Reticulocitos: 8%. Haptoglobina: 0 mg/dl. AP: 68%, TTPA 31 segundos, Fibrinógeno: 226 mg/dl. Creatinina 1,45 mg/dl, Bilirrubina 5,24 mg/dl, bilirrubina indirecta: 4.85 mg/dl, GOT 72 U/L, GPT 23 U/L, GGT 40 U/L, LDH 1531 U/L, Fosfatasa alcalina 77 U/L. Frotis de SP: presencia de frecuentes esquistocitos (12%) y microesferocitos. Test de Coombs directo: negativo. Test de Coombs Indirecto: negativo. Ante la sospecha de PTT y la relación temporal con el inicio del fármaco, se suspende Sacubitril/Valsartán y se inician recambios plasmáticos terapéuticos (RPT) en las primeras horas de su llegada al hospital, en pauta diaria, y corticoides a 1 mg/kg/día. La actividad de ADAMTS13 antes de iniciar RPT fue del 0% y la tasa de inhibidores detectada alta. Tras 7 sesiones de RPT las plaquetas ascienden a 45.000/mm<sup>3</sup>, pero descienden a 10.000/mm<sup>3</sup> en los dos días siguientes. Se aumenta tratamiento esteroideo a 2 mg/kg/día sin respuesta. Se inicia entonces tratamiento con Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/sem iv., manteniendo RPT diarios con elevación de cifra de plaquetas tras recibir 4 dosis. Tras 3 días manteniendo plaquetas superiores a 100.000/mm<sup>3</sup> se decide espaciar los RPT 48 horas sin disminución de cifra. El paciente alcanza remisión completa y puede ser dado de alta con corticoides en pauta descendente durante 2 semanas más y tres RPT más al alta.

**Conclusiones:** A pesar de iniciar tempranamente el tratamiento con RPT, algunos pacientes con PTT no responden o responden de forma transitoria. Estos pacientes presentan alto riesgo de muerte y Rituximab puede ser una alternativa. Hasta donde conocemos, la PTT inducida por Sacubitril/Valsartán no está descrita con anterioridad, por lo que se necesitan más estudios para confirmar la posible relación causal, el grado de respuesta a RPT y el papel del Rituximab en caso de refractariedad a RPT.

**Bibliografía**

Kappler S et al. Hematol Oncol Clin North Am. 2017 Dec; 31(6):1081-1103.  
Scully M et al. Br J Haematol. 2012 Aug; 158(3):323-35.

**PC-078**

**ANTICUERPOS IRREGULARES: ESTUDIO DE LA POBLACIÓN DE DONANTES EN UN BANCO DE SANGRE EN PORTUGAL**

Machado I.<sup>1</sup>, Delgado B.<sup>1</sup>, Freixo A.<sup>1</sup>, Leite A.<sup>1</sup>, Monteiro C.<sup>1</sup>, Aranda D.<sup>1</sup>, Neves C.<sup>1</sup>, Teixeira S.<sup>1</sup>, Ramalho M.<sup>1</sup>, Lopes S.<sup>2</sup>, Koch C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Hospitalario São João, <sup>2</sup>Centro Hospitalario de Vila Nova de Gaia/Es-pinho

**Introducción:** Los anticuerpos irregulares (AI) pueden causar reacciones transfusionales graves. Estos anticuerpos pueden ser detectados en poblaciones de donantes saludables, muchas veces asociados a una transfusión previa, o en el caso de mujeres, a embarazos anteriores. El presente estudio tiene por objetivo evaluar la prevalencia y la frecuencia relativa de los AI en la población de donantes del Banco de Sangre de Centro Hospitalario São João (CHSJ), durante un período de tres años.

**Tabla 1. Prevalencia de los anticuerpos irregulares en la población de donantes del Banco de Sangre de Centro Hospitalario São João, durante un periodo de tres años.**

	Femenino	Masculino	Total
Total de donantes	10298	9403	19701
Determinación de AI positiva (Prevalencia,%)	55 (0,53)	17 (0,18)	72 (0,37)

**Tabla 2. Las características de los donantes con resultados positivos en la detección de anticuerpos irregulares.**

Grupo	n (%)
Total	72
Sexo	
Femenino	55 (76,4)
Masculino	17 (23,6)
Grupo sanguíneo ABO	
A	39 (54,2)
B	7 (9,7)
O	24 (33,3)
AB	2 (2,8)
Grupo Rh (D)	
Positivo	52 (72,2)
Negativo	20 (27,8)

**Tabla 3. Frecuencia relativa de los anticuerpos irregulares en la población de donantes del Banco de Sangre de Centro Hospitalario São João, durante un periodo de tres años.**

Anticuerpos Irregulares	Frecuencia relativa (%)
Anti-M	17 (28,3)
Anti-E	17 (28,3)
Anti-D	11 (18,3)
Anti-Le <sup>a</sup>	6 (10)
Anti-C <sup>a</sup>	3 (5)
Anti-C	2 (3,3)
Anti-Le <sup>b</sup>	1 (1,7)
Anti-P1	1 (1,7)
Anti-K	1 (1,7)
Anti-Fy <sup>a</sup>	1 (1,7)

**Métodos:** La determinación de AI se hace a todas las primeras donaciones, posteriormente, cada dos años y, a todas las mujeres, después de cada embarazo. En el CHSJ son excluidos todos los donantes con historial transfusional posterior al año 1980. En el período comprendido entre 1 de Enero de 2015 y 31 de Diciembre de 2017, fueron incluidos en el estudio 19701 donantes del Banco de Sangre del CHSJ. La determinación de AI fue efectuada por un método de microcolumna de técnica en gel de agarosa en un analizador de inmunohematología automático Erytra® Diagnostics Grifols. La identificación de la especificidad de los anticuerpos se realiza por el mismo método de microco-

lumna de técnica en gel de la casa Grifols®, recurriendo siempre que fuese necesario a paneles Resolve®-B, Resolve®-C de la casa Ortho o Panocel®.20 de la casa Immucor. En el estudio no fueron incluidos resultados con test de Coombs directo positivo.

**Resultados:** La determinación de AI fue positiva en 72 donantes (0,37%), con predominio del sexo femenino (76,4%). Los anticuerpos identificados fueron: anti-M (28,3%), anti-E (28,3%), anti-D (18,3%), anti-Le<sup>a</sup> (10%), anti-C<sup>w</sup> (5%), anti-C (3,3%), anti-Le<sup>b</sup> (1,7%), anti-P1 (1,7%), anti-K (1,7%) y anti-Fy<sup>b</sup> (1,7%). La especificidad de los AI en 14 donantes fue inconclusiva. Los anticuerpos anti-D, anti-Le<sup>a</sup>, anti-C, anti-Le<sup>b</sup>, anti-P1 y anti-Fy<sup>b</sup> fueron identificados únicamente en el sexo femenino y los anti-E tienen un claro predominio en este sexo (91,7%). Los anticuerpos identificados en el sexo masculino fueron predominantemente anti-M (63,6%).

**Conclusiones:** Los AI contra los glóbulos rojos pueden estar presentes en poblaciones de donantes saludables y su identificación tiene gran importancia en la seguridad de la medicina transfusional. En este estudio, la prevalencia de AI en la población de donantes es de 0,37%, en su mayoría anti-M (28,3%), anti-E (28,3%) y anti-D (18,3%). Resaltar que la presencia del anticuerpo anti-M, por lo general, no tiene implicaciones clínicas significativas.

**PC-079**

**ANÁLISIS DE LA ACTIVIDAD TRANSFUSIONAL DE HEMATÍES Y PLAQUETAS EN UN HOSPITAL TERCIARIO. ESTUDIO RESTROSPECTIVO DE SERIE DE CASOS**

Rodríguez Núñez R.M., Nieto Vázquez A., Insua Vilas C., García Cereijo P.M., Fonte Feal C., Peña Marcos F., Albo López M.d.C. Hospital Álvaro Cunqueiro

**Introducción:** La transfusión es un tratamiento en ocasiones necesario. La mayoría de estudios concluye que en los últimos años ha descendido el número de transfusiones de hematies, manteniéndose el de plaquetas.

**Objetivos:** Realizar un estudio descriptivo de la actividad transfusional de hematies y plaquetas en nuestro hospital, analizando los niveles de hemoglobina y plaquetas pre y post transfusión, así como el tipo de intervención o patología médica y la mortalidad, entre otras variables.



Figura 1.

**Material y Métodos:** Se recogieron los datos de las transfusiones de hematies (TH) y plaquetas (TP) realizadas en el HAC de Vigo desde enero a junio de 2016. Se realizó un análisis descriptivo presentando las variables cualitativas como frecuencia absoluta y porcentaje, y las variables cuantitativas como media y desviación estándar. Para la comparación de variables cualitativas entre los diferentes tipos de cirugía o las diferentes patologías frente a variables de interés se utilizó el test Chi cuadrado y para la comparación de variables cuantitativas se utilizó ANOVA de un factor. El nivel de significación estadística aceptado para todos los contrastes de hipótesis fue de 0,05.

**Resultados:** Se transfundieron 7787 componentes a 1575 pacientes; 6175 TH y 1612 TP. Un 51,4% eran varones. La media de edad fue 69 +/- 19.6 años. La mayoría de las transfusiones fueron a los pacientes con patología médica, y dentro de estos, a aquellos con patología hematológica. Entre los pacientes con patología médica no hematológica, la mayoría de TH ocurrieron en: hemorragia digestiva y neoplasia de órgano sólido; y las TP en: neoplasia de órgano sólido y otras anemias (Figura 1, 2 y 3). En los hematológicos, los que recibieron más TH fueron: Síndrome Mielodisplásico, Linfoma no Hodgkin (LNH) y Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM); y TP en: LAM y Alotrasplante. En los quirúrgicos los que más TH recibieron fueron: traumatología y cirugía cardíaca; y de TP: cirugía cardíaca y vascular. Las otras variables recogidas no influyen de manera clínicamente relevante en la transfusión. La mayoría de pacientes fallecidos pertenecían a la patología médica (71.2%), y dentro de ésta a la neoplasia de órgano sólido (14%), seguida de otras anemias (11.7%) y la hemorragia digestiva (6.4%).

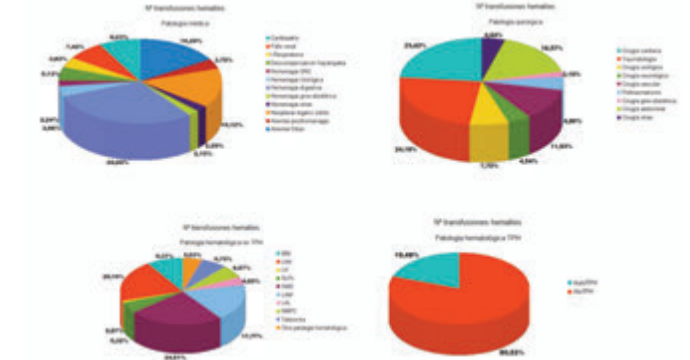


Figura 2.

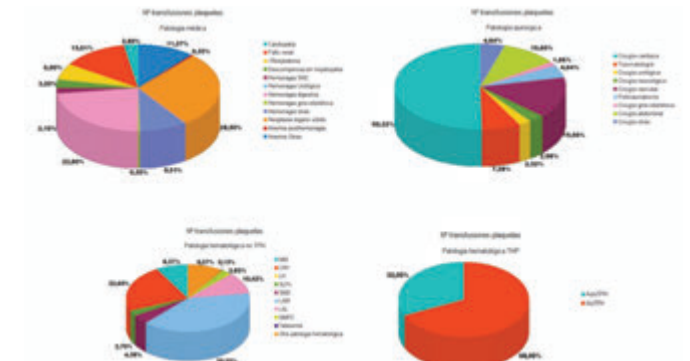


Figura 3.

**Conclusiones:** Al igual que en otros estudios publicados, en nuestro centro observamos que los pacientes más transfundidos son aquellos con patología médica, y dentro de estos aquellos con patología hematológica. Un gran número de TP se realizan con niveles >50000, lo que no se ajusta a lo recogido en las guías; sin embargo, la TH pese a tratarse de una tendencia “liberal” se acerca más a las recomendaciones.

En base a los resultados obtenidos identificamos actuaciones transfusionales inadecuadas, lo que nos ha llevado a implantar un conjunto de medidas correctoras.

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

### PC-080

#### ESTUDIO DE SUBPOBLACIONES DE MONOCITOS EN SANGRE PERIFÉRICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO MULTIDIMENSIONAL

Quiros Caso C.<sup>1</sup>, Fonseca Mourelle A.<sup>1</sup>, Alonso Alvarez S.<sup>1</sup>, Isaieva M.<sup>2</sup>, Oterino J.<sup>2</sup>, Picazos M.B.<sup>2</sup>, Colado Varela E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Central De Asturias, <sup>2</sup>Universidad De Oviedo

**Introducción:** Según la OMS, la Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC) es una neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica caracterizada por monocitosis persistente en sangre periférica (SP) durante al menos 3 meses y displasia mieloide. Sin embargo, el diagnóstico de LMMC en base únicamente al criterio de monocitosis es ambiguo cuando la displasia no es evidente. El estudio de las poblaciones de monocitos en SP ha demostrado ser de utilidad para distinguir entre pacientes con una monocitosis reactiva de aquellos con diagnóstico final de LMMC.

**Objetivos:** Evaluar la distribución de las poblaciones de monocitos en muestras de SP por citometría de flujo multidimensional (CFM) en pacientes con monocitosis con el fin de establecer un punto de corte para el diagnóstico de LMMC.

**Material y Métodos:** Se incluyeron un total de 57 pacientes (n=57) procedentes del Hospital Universitario Central de Asturias en estudio por monocitosis (>1 x10<sup>9</sup>/L) mantenida durante más de 6 meses. La distribución de casos fue 21 pacientes con diagnóstico final de LMMC (n=21), según criterios de la OMS y 36 pacientes con monocitosis reactiva (n=36). Las muestras de SP anticoaguladas con EDTA-K<sub>3</sub> fueron incubadas utilizando una combinación de anticuerpos (CD36, CD64, CD34, CD16, IREM-2, CD14, HLADR, CD45) durante 15min a temperatura ambiente en oscuridad. Las muestras fueron adquiridas en un FACS-Canto II (Becton Dickinson) siguiendo el procedimiento de trabajo estándar del grupo cooperativo EuroFlow y analizadas con el software Infinicyt 2.0 (Cytognos). La población de monocitos fue seleccionada en base a su coexpresión de CD64 y HLADR y/o con CD300e, HLADR y CD16. Las subpoblaciones de monocitos identificadas fueron: M1 o monocitos clásicos (CD16- CD14+), M2 o intermedios (CD16+ CD14+) y M3 o no clásicos (CD16+ CD14-). El análisis inmunofenotípico se realizó de forma ciega a la información clínica del paciente. El análisis estadístico de los datos se realizó utilizando GraphPad Prism. Para comparar los distintos grupos se utilizó el test de Mann-Whitney.

**Resultados:** El porcentaje de las subpoblaciones de monocitos en los pacientes con monocitosis reactiva y LMMC se resume en la Tabla 1. Se observó una expansión de la subpoblación de monocitos clásicos en los pacientes con LMMC a expensas de monocitos intermedios y no clásicos, tanto en porcentaje como en números absolutos (p< 0.001). El análisis de la curva ROC (AUC=0.99) permitió seleccionar un punto de corte del 94% en la población M1 para el diagnóstico de LMMC con una especificidad del 97% y sensibilidad de 95%. Otras variables como la hemoglobina, plaquetas y monocitos absolutos presentaban AUC inferiores y por tanto, menor poder discriminatorio.

**Tabla 1. Porcentaje de subpoblaciones de monocitos en SP de pacientes con monocitosis reactiva y LMMC.**

	% M1 Mediana (Rango)	% M2 Mediana (Rango)	% M3 Mediana (Rango)
Monocitosis reactiva	87,38 (82,56-91,90)	4 (2,85-5,20)	8,42 (4,9-10,30)
LMMC	98 (97-99)	1 (0,20-1,03)	1 (0,80-2)

**Conclusiones:** El análisis por CFM de las subpoblaciones de monocitos en SP utilizando un panel limitado de anticuerpos permite realizar el diagnóstico diferencial entre LMMC y monocitosis reactiva con una elevada sensibilidad y especificidad.

### PC-081

#### DESCRIPCIÓN DE LAS ANOMALÍAS CITOGÉNÉTICAS DE UNA SERIE DE PACIENTES DEL PROTOCOLO PEDIÁTRICO SEHOP-PETHEMA 2013 PARA EL TRATAMIENTO DE LA LLA-B

Hidalgo Gómez G.<sup>1</sup>, Camos M.<sup>2</sup>, Pérez Iribarne M.d.M., Ramírez M.<sup>3</sup>,

Abad L.<sup>3</sup>, Such E.<sup>4</sup>, Hernández Rivas J.M.<sup>5</sup>, González T.<sup>5</sup>, Minguela A.<sup>6</sup>, Bernues M.<sup>7</sup>, Blanco M.L.<sup>8</sup>, Pérez J.A.<sup>9</sup>, Baena N.<sup>10</sup>, Batlle A.<sup>11</sup>, Lassaletta Á.<sup>3</sup>, Tasso M.<sup>12</sup>, Lorite M.<sup>13</sup>, Moreno M.<sup>14</sup>, Badell I.<sup>15</sup>, López Duarte M.<sup>16</sup>, Verdeguer A.<sup>17</sup>, Fuster J.L.<sup>18</sup>, Rives S.<sup>19</sup>, Dapena J.L.<sup>6</sup>, Ortega M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Diagnóstico Integrado, Servicio de Hematología, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, <sup>2</sup>Laboratorio de Hematología, Servicio de Diagnóstico de Laboratorio, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. Institut de Recerca Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid., <sup>3</sup>Servicio de Hemato-Oncología pediátrica y Trasplante hematopoyético, Hospital Niño Jesús, Madrid, <sup>4</sup>Laboratorio de citogenética y biología molecular, Servicio de Hematología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, <sup>5</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, IBSal, IBMCC, Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca, CSIC, Salamanca, <sup>6</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Murcia, <sup>7</sup>Servicio de Genética, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, <sup>8</sup>Unidad de Diagnóstico Hematológico, Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, <sup>9</sup>Servicio de Genética, Complejo Hospitalario de Navarra, Navarra, <sup>10</sup>Laboratorio de Genética. UDIAT-CD, Parc Taulí, Institut. Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, <sup>11</sup>Unidad de Oncología y hematología pediátrica. Hospital Marqués Valdecilla, Santander, <sup>12</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Alicante, Alicante, <sup>13</sup>Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, <sup>14</sup>Unidad de Onco-Hematología Pediátrica del HMI, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, <sup>15</sup>Unidad de Hematología, Oncología y Trasplante Hematopoyético, Servicio de Pediatría, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, <sup>16</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Marqués Valdecilla, Santander, <sup>17</sup>Servicio de Hematología y Oncología pediátrica, Hospital Universitari i Politècnic. La Fe, Valencia, <sup>18</sup>Unidad de Onco-Hematología Pediátrica, Complejo Hospitalario Universitario, Albacete, <sup>19</sup>Servicio de Hematología y Oncología pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

**Introducción:** La Organización Mundial de la Salud clasifica la leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras (LLA-B) en diferentes subgrupos atendiendo a las alteraciones genéticas recurrentes. Éstas condicionan el pronóstico de la enfermedad, especialmente en niños.

**Tabla 1. Características citogenéticas de los 522 casos con alteraciones cromosómicas.**

Grupo Citogenético	Total casos	Casos con Cariotipo	Cariotipo Alterado*	Ganancia de cromosomas adicionales	Pérdida de cromosomas adicionales	Anomalías estructurales adicionales
t(12;21)	126 (24,1%)	89	50 (56%)	23 (26%)	16 (18%)	50 (56%)
Hiperdiploidia	198 (37,9%)	142	130 (91%)	-	6 (4%)	39 (27%)
Hipodiploidia	7 (1,3%)	5	4 (80%)	0	-	2 (25%)
t(1;19)	20 (3,8%)	18	18 (100%)	4 (22%)	3 (17%)	8 (44%)
t(9;22)	21 (4,0%)	15	14 (93%)	5 (33%)	1 (7%)	7 (47%)
t(4;11)	8 (1,5%)	7	7 (100%)	0	0	1 (14%)
Otras t(v;11q23)	10 (1,9%)	8	8 (75%)	2 (25%)	1 (12%)	3 (37%)
dic(9;20)	5 (0,9%)	5	5 (100%)	3 (60%)	1 (20%)	4 (80%)
iAMP21	14 (2,7%)**	11	9 (81%)	3 (27%)	3 (27%)	3 (27%)
Cariotipo complejo	28 (5,4%)	28	28 (100%)	17 (61%)	12 (43%)	26 (93%)
Otras anomalías	84 (16,3%)	62	56 (90%)	16 (26%)	13 (21%)	36 (58%)

\* Se considera cariotipo normal cuando se analizan 20 metafases sin alteraciones; y cariotipo alterado cuando se detecta una alteración estructural o ganancia de cromosomas en dos metafases y/o monosomías en tres metafases.

\*\* La frecuencia de iAMP21 puede estar infravalorada dado que no en todos los centros se ha realizado su estudio.

**Métodos:** Análisis multicéntrico y retrospectivo de los datos citogenéticos de 869 pacientes, incluidos en el protocolo SEHOP-PETHEMA 2013, diagnosticados entre enero de 2013 y marzo de 2018. Los estudios de citogenética, FISH, Q-PCR e índice de DNA (iDNA) se han realizado en cada centro según los protocolos estandarizados y se han sometido a una revisión centralizada. En todos los casos, se han estudiado los reordenamientos *BCR/ABL1*, *KMT2A/AFF1*, *ETV6/RUNX1* y *TCF3/PBX1*. Las alteraciones citogenéticas se han clasificado en 11 grupos distintos: t(12;21)(p13;q22)/*ETV6-RUNX1*, hiperdiploidía, hipodiploidía, t(1;19)(q23;p13)/*TCF3-PBX1*, t(9;22)(q34;q11)/*BCR-ABL1*, dic(9;20)(p13;p11), iAMP21, t(4;11)(q21;q23)/*KMT2A-AFF1*, otras t(v;11q23), cariotipos complejos y otras anomalías.

**Resultados:** De los 869 pacientes incluidos en la serie, 724 presentaban una LLA-B (Figura 1), y de estos disponíamos datos del cariotipo en 639



casos (88%). Un 23% no presentaron crecimiento, y del 77% restante, el 24% tenían un cariotipo normal y el 76% un cariotipo alterado. Mediante los datos de FISH, Q-PCR y/o iDNA se obtuvieron datos informativos de 690 pacientes (95%), de los cuales 522 (76%) presentaban alteraciones citogenéticas. La frecuencia de las alteraciones citogenéticas encontradas ha sido: 37,9% hiperdiploidías, 24,1% t(12;21)/ETV6-RUNX1, 5,4% cariotipos complejos, 3,8% t(1;19)/TCF3-PBX1, 4% t(9;22)/BCR-ABL1, 3,4% reordenamientos de KMT2A, 2,7% iAMP21, 1,3% hipodiploidías y 0,9% dic(9;20) (Tabla 1). La frecuencia de iAMP21 puede estar infravalorada dado que no en todos los centros se ha realizado su estudio. Destacar que la t(4;11)/KMT2A-AFF1 se detecta en el 86% de los pacientes como alteración única, se asocia a un recuento de leucocitos elevado (mediana 394x10<sup>9</sup>/L) y el 50% presentan infiltración extramedular. La hipodiploidía y la iAMP21 se asocian a un recuento de leucocitos bajo entre 11-12x10<sup>9</sup>/L, a un bajo porcentaje de infiltración extramedular y se da mayoritariamente en niños de <10 años. La t(12;21) y las hiperdiploidías se dan con más frecuencia en niños de <10 años y presentan un recuento de leucocitos alrededor de 20x10<sup>9</sup>/L. La t(12;21) se asocia a anomalías adicionales en el 56% de los casos. El dic(9;20) se da mayoritariamente en menores de 10 años, se asocia a un elevado número de leucocitos (mediana 101x10<sup>9</sup>/L) y no presentan infiltración extramedular (Tabla 2).

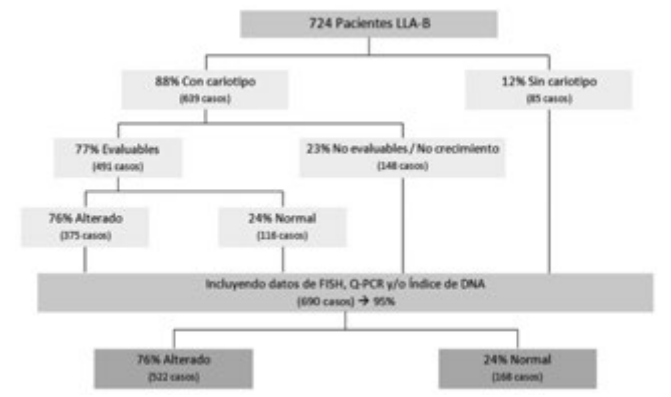


Figura 1. Diagrama de los datos citogenéticos disponibles.

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con alteraciones recurrentes.

Grupo Citogenético	Casos	Masculino	Femenino	Infiltración Extramedular	Edad 1-9 años	Edad 10-18 años	Media del recuento de leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L)
t(12;21)	126	60	66	14%	116 *	10	22,14
Hiperdiploidia	198	106	92	28%	181 *	17	20,73
Hipodiploidia	7	3	4	14%	4	3	12,82
t(1;19)	20	6	13	33%	14	5	28,33
t(9;22)	21	13	8	19%	9	12	54,25
t(4;11)	8	3	5	50%	3	5	394,67 *
Otras t(1;11q23)	10	7	3	22%	7	3	39,75
dic(9;20)	4	3	2	0%	5	0	101,32 *
iAMP21	14	9	4	9%	10	3	11,04
Cariotipo complejo	29	16	11	18%	16	11	45,47
Otras anomalías	84	49	34	32%	59	24	34,29

\*p<0,05.

**Conclusiones:** El porcentaje de no crecimientos citogenético es muy elevado (23%) comparado con la media de los trabajos publicados (12%). Aún así, es importante destacar que se han detectado las alteraciones recurrentes que determinan la estratificación en diferentes grupos de riesgo en la práctica totalidad de los casos, a partir de las técnicas habituales utilizadas en los laboratorios de rutina. Los porcentajes encontrados de las alteraciones citogenéticas se asemejan a los descritos en la literatura, observándose un porcentaje elevado de hiperdiploidías, un 38% en nuestra serie vs. 25% descrito en la literatura. La t(4;11) y el dic(9;20) se han asociado a un recuento de leucocitos elevado siendo las diferencias significativas.

**PC-082**

**EL PAPEL DEL LABORATORIO EN EL PROCESO DE GARANTÍA DE LA CALIDAD DE LOS COMPONENTES SANGUÍNEOS**

Felgueiras M.<sup>1</sup>, Legath I.<sup>2</sup>, Amantegui P.<sup>1</sup>, Martínez J.<sup>3</sup>, Faria M.C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar da Cova da Beira, Covilhã, <sup>2</sup>Serviço de Imuno-Hemoterapia CHVNG/E, <sup>3</sup>Serviço de Imunohemoterapia do Centro Hospitalar da Cova da Beira, Covilhã

**Introducción:** Una de las complicaciones transfusionales más temidas es la transmisión de infecciones por transfusión de sangre alogénica <sup>1</sup>. Tanto la extracción como el procesamiento de los componentes sanguíneos se realizan de manera a minimizar la contaminación bacteriana, pero no se consigue evitar en la totalidad de los casos <sup>1,2</sup>. Para evaluar la tasa global de contaminación de las donaciones se realizan hemocultivos de los concentrados de plaquetas (CP), este método se considera el más eficaz siempre que se cumplan las condiciones de inoculación, incubación y volumen mínimo de muestra. (2 sets de hemocultivos, aerobios y anaerobios incubados por lo menos durante 5 días). Las causas más frecuentes de contaminación bacteriana incluyen la bacteriemia oculta del donante, preparación inadecuada o contaminación del local de punción. Los CP son más vulnerables al crecimiento bacteriano porque éstos incuban a temperatura ambiente <sup>3</sup>. Este trabajo reporta los resultados del control de calidad microbiológico de las unidades de CP de un centro hospitalar (CH) portugués durante el año 2017.

**Métodos:** Se han analizado los resultados de las muestras provenientes del Banco de Sangre a lo largo del año 2017. Por cada unidad de CP se inoculó un volumen entre 8 a 10 mililitros en dos frascos de hemocultivo (uno para aerobios e otro para anaerobios). Los frascos incubaron durante siete días en el equipo BACTEC/ALERT® 3D (bioMerieux). Se consideraron negativos todos los cultivos en los que después de siete días no se detectó crecimiento bacteriano por el autoanализador.

**Resultados:** Durante el año 2017 se efectuaron una media de 5.9±2.2 controles de calidad mensuales, lo que corresponde a un total de 71 estudios por año. Los 71 sets incubados resultaron negativos para crecimiento microbiológico, lo que corresponde a la totalidad de las donaciones de concentrados de plaquetas realizados.

**Conclusiones:** Según el actual estado del arte, estos resultados son satisfactorios. La posibilidad de falsos negativos es una realidad mundial, en los registros de hemovigilancia realizados en el CH no existe ninguna referencia a infecciones postransfusionales durante el periodo analizado. Podemos concluir que los controles microbiológicos realizados en el laboratorio aportan seguridad en el proceso de transfusión.

**PC-083**

**RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO EN EL ANÁLISIS DE PAAFS DE ADENOPATÍAS PROFUNDAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS LINFÓIDES**

Fernández Martínez C., González de Villambrosia S., Cabero Martínez A., García Ávila S., Gomez Lamas D., Vázquez Tobal P., Montes Moreno S., Romay Díez F., Ortiz Portal F., Terán Lantaron Á., Richard Espiga C., Insunza Gaminde A.

H. Valdecilla

**Introducción:** El uso de punción aspiración con aguja Fina (PAAF) para el diagnóstico de neoplasias linfoides, es una técnica que ha demostrado ser poco adecuada. Sin embargo, puede tener su papel en algunos escenarios, como en presencia de adenopatías profundas de difícil acceso.

**Objetivos:** El objetivo primario fue analizar la rentabilidad diagnóstica de la citometría de flujo (CF) en el análisis de las muestras obtenidas por PAAF en adenopatías profundas mediastínicas y abdominales.

**Material y Métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo de 140 muestras obtenidas por PAAF de adenopatías profundas, realizadas en nuestro centro entre 2012 y 2018: 126 mediastínicas mediante EBUS y 14 abdominales mediante ecoendoscopia. El análisis del inmunofenotipo se realizó mediante CF de 4 colores en 55% de las muestras y 10 colores en 45%. Se analizaron por los resultados obtenidos mediante CF y por estudio anatomopatológico (AP). Así mismo se analizó la necesidad de realizar una 2ª biopsia (incisional, excisional o con aguja gruesa) para completar el estudio y su resultado. Finalmente se calculó la sensibilidad (S) y especificidad (E) de la prueba.

**Resultados:** De las 126 EBUS, 15 (11,9%) no fueron valorables por CF. En 13 casos se hizo un diagnóstico de neoplasia linfóide B (5 LLC y 8 LNHB: 1 manto, 1 marginal, 1 BDCG y 5 no subclasificados), una de las cuales no se confirmó. Mediante AP el diagnóstico fue concordante en 12 de las 13 neoplasias linfoides. Además, se diagnosticaron 2 LNHB adicionales, 2 linfomas de Hodgkin (LH) y 21 neoplasias no hematológicas. En 30 casos fue necesario una 2ª biopsia que confirmó 3 LNHB y añadió 5 nuevas neoplasias linfoides: 4 LH y 1 LNHT angioinmunoblás-

tico. Para la CF, la S y E fueron respectivamente 63,2% y 99,1% para neoplasia linfoide y del 85,7% 99,1% para neoplasia linfoide B. En los casos valorables, S para neoplasia linfoide, subió al 100%. De las 14 PAAF's realizadas mediante ecoendoscopia, 4 (28,6%) no fueron valorables por CF y 2 (14,3%) por AP. Se diagnosticó 1 LNHB por CF y otro por AP ambos casos discordantes. En 6 casos se requirió una 2ª biopsia, que confirmó uno de los LNH B y diagnosticó un LNH B adicional en uno de los casos no valorables por CF y AP. La S fue sólo del 33,3% tanto para la CF como para la AP, aunque la E fue del 100%.

**Conclusiones:** En el caso de las EBUS la sensibilidad y especificidad de la CF es alta para neoplasias linfoides B, cercana al 100% en los casos valorables y con una elevada concordancia con la AP. Sin embargo, la sensibilidad es insuficiente, incluso para la AP, en los linfomas de Hodgkin y, probablemente, en los linfomas T. Dada la baja prevalencia de neoplasias linfoides (15,1%) y la dificultad para realizar una biopsia, la EBUS puede tener un papel en la evaluación inicial de adenopatías mediastínicas, cuando la sospecha inicial no sea de linfoma de Hodgkin. Es necesario obtener una cantidad suficiente de material que garantice una muestra valorable y permita un diagnóstico detallado. En nuestra limitada experiencia, las PAAF's de adenopatías abdominales tienen una sensibilidad baja para neoplasias linfoides y una mala concordancia entre CF y AP, por lo que no constituyen un procedimiento recomendable.

**PC-084**

**LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES CON AFECTACIÓN CONCORDANTE DE LA MO. UTILIDAD DE LA CMF Y EVALUACIÓN PRONÓSTICA**

Castañón Fernández C.<sup>1</sup>, Morais Bras L.R.<sup>1</sup>, Alonso Álvarez S.<sup>1</sup>, Alcoceba M.<sup>2</sup>, García Álvarez M.<sup>2</sup>, Blanco O.<sup>2</sup>, Pérez E.<sup>2</sup>, López O.<sup>2</sup>, Vidirales M.B.<sup>2</sup>, Colado E.<sup>3</sup>, Fonseca A.<sup>4</sup>, Caballero M.D.<sup>2</sup>, González M.<sup>2</sup>, Gutierrez N.<sup>2</sup>, Nicolás M.C.<sup>1</sup>, Martín A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Salamanca, <sup>3</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, <sup>4</sup>Hospital Unversitario Central de Asturias

**Introducción:** La infiltración de médula ósea (MO) por un linfoma agresivo se asocia a un pronóstico desfavorable. Presentamos la actualización de una serie española, y una serie prospectiva de validación independiente, en la que se han analizado las características biológicas y el pronóstico de la infiltración concordante de MO.

**Métodos:** La serie de control retrospectiva incluye 232 pacientes con LBDCG (1999-2014) en HUSAL. La serie de validación incluye pacientes diagnosticados de LBDCG desde 01/01/2016-31/12/2017 en HUCA. Para la descripción histológica de la MO, se revisaron las biopsias óseas, clasificándose las muestras como no infiltradas, afectadas por infiltración concordante (histología de LDCBG) o discordante (histología de linfoma de bajo grado). Asimismo, de forma paralela, se revisaron y recogieron en ambas cohortes los análisis de los aspirados de MO realizados mediante citometría de flujo (CFM), para mejorar la detección de clones tumorales y caracterizar fenotípicamente casos discordantes. Analizamos alteraciones en los genes MYC, BCL2 y BCL6 por FISH. Se analizó la incidencia acumulada de recaída del Sistema Nervioso Central (SNC).

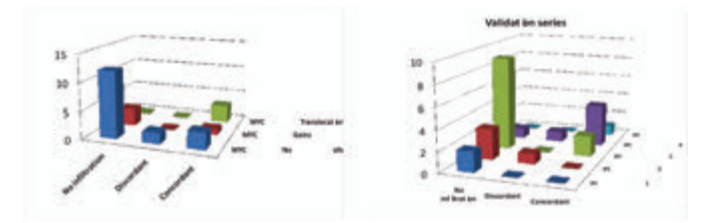
**Tabla 1. Descripción histológica y fenotípica de médula ósea en pacientes diagnosticados de DLBCL.**

Histology	MFC				DLBCL	Composite	I	No
	CLL	FL	MZL	LPL				
Low grade (D)	4	4	2	-	1	1	5	4
High grade (C)	-	-	-	1	21	6	-	9
Unspecified lymphoid infiltrate	3	4	1	2	1	1	11	3

**Bold:** Hospital Universitario Central de Asturias. **Regular:** Hospital Universitario de Salamanca  
 CLL: Chronic lymphoid leukemia; FL: Follicular lymphoma; MZL: Marginal Zone Lymphoma; LPL: Lymphoplasmocytic lymphoma; DLBCL: Diffuse large B cell lymphoma; I: Inespecific; D: Discordant; C: Concordant

**Resultados:** En la serie de control, 31 pacientes (13%) presentaron afectación histológica concordante en MO y 21 pacientes (9%) discordante. La CMF identificó poblaciones linfocitarias clonales en otros 15 pacientes en los que los estudios histológicos no fueron diagnósticos. En la serie de validación, se incluyeron 32 pacientes; 7 (21%) tenían MO con histología concordante y 1 (3%) con histología discordante. La CFM confirmó la afectación de MO en estos pacientes y detectó 2 casos adicionales: 1 fe-

notipo LBDCG y 1 con infiltración de MO por linfoma de bajo grado. La CMF también contribuyó al diagnóstico del 22% del total de casos con infiltración de MO. Por tanto, ésta permitió observar fenotipos sugestivos de diferentes síndromes linfoproliferativos indolentes (Tabla1). El análisis por FISH mostró en ambos grupos de MO concordantes un alto porcentaje de reordenamientos MYC: 5/17 (29%) en la serie control y 3/7 (43%) en la serie de validación. En ambas cohortes, la infiltración de MO concordante se asoció estadísticamente con valores más altos de LDH en el momento del diagnóstico y un IPI de mayor riesgo(Figura1). Recaída del SNC: La incidencia acumulada de recaída en SNC a 5 años (infiltración leptomenígea oculta y clínica) en la serie control fue del 33% en el grupo concordante, 6% en el grupo discordante, 1% en el grupo no infiltrado (p<0.001). La infiltración de MO concordante tuvo una asociación independiente con la recaída del SNC (HR: 11,2; IC del 95%: 2-61,2; p=0,006). En la serie de validación, confirmamos que todos los pacientes con MO concordante cumplían los criterios de alto riesgo para la recaída del SNC (SNC-IPI). La profilaxis fue recomendada. No se ha observado evidencia de recaída del SNC, tal vez debido a la profilaxis sistemática del SNC y al tratamiento intensivo. Tres pacientes con MO concordante recibieron un TASPE como primera línea.



**Figura 1. Serie de validación IPI y estado MYC según tipo de infiltración MO.**

**Conclusiones:** En estas 2 series independientes observamos como la CFM ayuda a identificar casos de MO concordantes en el momento del diagnóstico de LBDCG. Asimismo, nuestros datos muestran una tasa particularmente elevada de traslocaciones de MYC y una asociación entre la infiltración concordante de MO y los factores asociados con la recaída del SNC. Se debe considerar la necesidad de profilaxis del SNC en este grupo. En la serie retrospectiva hemos observado una alta incidencia de recaída del SNC que reproduce bibliografía coetánea. En la serie de validación, no se observó una incidencia más elevada de recaídas en SNC, en concordancia con las series más recientemente publicadas, debido probablemente a las nuevas recomendaciones para la profilaxis de recaída del SNC y la terapia agresiva. La infiltración concordante de MO en LBDCG define un subtipo de linfoma agresivo, asociado con LDH, IPI y traslocaciones de MYC elevados, lo que podría explicar el pronóstico adverso. Con el fin de identificar a estos pacientes, la CFM debe ser parte de la evaluación inicial de la MO en LBDCG.

**PC-085**

**ANÁLISIS DE CLONALIDAD EN EXPANSIONES DE CÉLULAS T CITOTÓXICAS. TO KIR OR NOT TO KIR?**

Quirós Caso C., Alonso Álvarez S., Fonseca Mourelle A., Garcia Moro M.A., Colado Varela E.

Hospital Universitario Central de Asturias

**Introducción:** La demostración de clonalidad mediante el reordenamiento del receptor de células T, o alternativamente, mediante la expresión de isoformas de killer immunoglobulin-like receptor (KIR), es fundamental para diagnóstico de neoplasias de células T citotóxicas. Ambos métodos no se han comparado formalmente.

**Material y Métodos:** Se obtuvo muestra de 38 pacientes consecutivos remitidas a nuestro laboratorio con sospecha de poblaciones citotóxicas T. Los orígenes de las muestras fueron: Biopsia de adenopatía en 1 caso, Líquido ascítico en 1 caso, Médula ósea en 2 casos y sangre periférica en 34 casos. Las poblaciones expandidas fueron CD4-CD8+ (26 casos), CD4+CD8-/d CD56+ (11 casos) y GammaDelta (2 casos). La clonalidad fue demostrada mediante el estudio de uso de familias de vBeta o reordenamiento del receptor de célula T (2 casos, correspondientes a un linfoma T hepatoesplénico alfa beta y un caso de linfocitosis grande granular gammadelta). En un paciente se detectaron dos poblaciones sospechosas diferenciadas (CD4-CD8+ y CD4+CD8+dCD56+). El estudio

de KIRs ("KIRotipo") se realizó con los siguientes anticuerpos monoclonales: CD158<sub>a/h/g</sub>, KIR2DL1 (Clon REA284, Miltenyi Biotec), CD158<sub>b/j</sub>, KIR2DL2 (Clon DX27, Biolegend), CD158<sub>e</sub>, KIR-DL1 (Clon DX9, Biolegend). Las células NK presentes en la muestra fueron utilizadas como control de la técnica. La expresión homogénea de una o varias de las isoformas o la ausencia de expresión generalizada fue considerada como consistente con clonalidad para la población estudiada.

**Tabla 1. Correlación entre la detección de una población sugerente de clonalidad en expansiones de células T citotóxicas y la demostración de clonalidad mediante TCR. Test exacto de Fisher p=0.12.**

	KIR "CLONAL"	KIR "NO CLONAL"
TCR CLONAL	34	0
TCR NO CLONAL	4	1

**Resultados:** Mediante el estudio de TCR, se demostró clonalidad en las células T en 34 de las 39 poblaciones estudiadas. En 5 casos, el patrón fue oligoclonal/reactivo. El estudio de KIRs demostró poblaciones sugerentes de clonalidad en 38 poblaciones y un patrón claramente reactivo en un caso (Tabla 1). El patrón más frecuente fue ausencia de expresión de isoformas (32 casos), restricción en la expresión a una isoforma (5 casos) o coexpresión de dos isoformas restringidas (1 caso). En cuatro casos (10%), el "KIRotipo" presentó un patrón pseudoclonal en poblaciones claramente reactivas/oligoclonales mediante el estudio de TCR.

**Conclusiones:** La detección de poblaciones con restricción de isoformas de CD158/KIR puede ser un método de screening de bajo coste para la demostración de clonalidad en expansiones de células T citotóxicas, sin embargo, puede presentar falsos positivos.

**PC-086**

**USO DE LA PUNCIÓN-ASPIRACIÓN CON AGUDA FINA (PAAF) EN ADENOPATÍAS. ¿MENOS ES MÁS?**

Gil Á., Subirá D., Guillén García H., Vázquez Ramo A., Golbano López N., Morales Sanz D., Pérez Ortega A., Juárez Salcedo L.M., López Nuevo I., Arbeteta Juanis J., Herrero Martín S., De Miguel Llorente D.

Hospital General de Guadalajara

**Introducción:** Pese a que el diagnóstico definitivo de LNH se basa en el estudio histológico, a veces se realiza PAAF ya que es una técnica fácil, rápida y costo-efectiva, que proporciona material para estudio citológico (Ci) y por citometría de flujo (CMF). El objetivo de este estudio es analizar la precisión de ambas técnicas (Ci+CMF) para diagnosticar procesos benignos/reactivos (PR) y neoplásicos (N) a partir del material de las PAAF.

**Métodos:** Entre marzo 2010 y diciembre 2016 se analizaron en Hospital de Guadalajara 380 PAAF de 357 pacientes. Las PAAF procedían de tejido linfoide (n=219), punciones transbronquiales (n=95) y territorios extraganglionares (n=66). El análisis citológico se realizó mediante técnicas convencionales. Para el estudio por CMF se añadió un agente estabilizador a las muestras y tras ≥16 horas, se utilizó el protocolo convencional de tinción, lisis y lavado. En un primer paso se utilizaron Ac frente a los antígenos CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD22, CD56, kappa y lambda. Sólo se añadieron otros Ac cuando el screening indicó malignidad. Se consideró diagnóstico concordante entre Ci y CMF cuando ambas coincidieron en discriminar entre PR y N. Además, las N fueron clasificadas en linfoma, carcinoma, otras neoplasias hematológicas (ONH) y otras neoplasias (ON). El diagnóstico definitivo de cada muestra se determinó mediante seguimiento clínico (mediana de tiempo de seguimiento 35,5 meses, 0;95,4) e histología en aquellos pacientes en los que se realizó biopsia.

**Resultados:** Se descartaron 22 muestras por pérdida de seguimiento (n=7) o necrosis/material insuficiente (n=15). De las 358 muestras restantes, 30 sólo pudieron ser analizadas o Ci o por CMF. Las otras 328 muestras (91,6%), fueron óptimas para el estudio conjunto mediante Ci+CMF. Se observó concordancia diagnóstica en 69,3% de las muestras, la mayoría PR (80,8%). Dentro de las neoplasias hematológicas, Ci+CMF identificó el 81,4% de todos los LNH (35/43) y el 71,4% de ONH (5/7). Además, 33/35 LNH identificados eran *de novo* y en el 78,8% de los casos la CMF fue concordante con el subtipo histológico. En cambio, 4 casos (1 LH y 3 LNH) escaparon al diagnóstico de la Ci y la CMF.

En cuanto a los tumores sólidos, 16 de los 68 (23,5%) no fueron detectados por ninguna técnica. Respectivamente, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del diagnóstico conjunto Ci+CMF de neoplasias exclusivamente hematológicas fue de 90,9%, 98,9%, 93% y 98,5%, y del 81,2%, 98,4%, 95,4% y 92,9% para todo el conjunto de neoplasias.

**Tabla 1.**

Diagnóstico definitivo	Muestras PAAF analizadas											
	Total muestras		Di concordante Ci+CMF				Di solo mediante una técnica				No di por ninguna técnica	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Reactivo/benigno	279	63,97	185	80,8	29	12,66	12	8,24	3	1,11		
LNH	43	12,01	35	81,4	2	4,65	3	6,98	3	6,99		
LH	9	2,51	0	0,0	8	88,89	0	0,00	1	11,11		
ONH	7	1,98	5	71,4	0	0,00	2	28,57	0	0,00		
Carcinoma	66	18,44	20	30,3	30	45,45	1	1,52	15	22,71		
ON	2	0,56	1	50,0	0	0,00	0	0,00	1	50,0		
Otros*	2	0,56	2	100,0	0	0,00	0	0,00	0	0,00		
TOTAL	380		348	91,57	69	18,27	18	8,00	23	6,04		

Di: diagnóstico, Ci: citología, CMF: citometría de flujo, LNH: linfoma no Hodgkin, LH: linfoma Hodgkin, ONH: otra neoplasia hematológica, ON: otra neoplasia, Otros\*: coexistencia de 1 carcinoma y linfoma de bajo grado

**Conclusiones:** El uso combinado de Ci+CMF en el análisis de muestras procedentes de PAAF demostró ser muy eficaz para el diagnóstico de PR, pudiendo evitar en estos casos biopsias innecesarias. Se demostró a su vez eficacia detectando neoplasias hematológicas, siendo menor en carcinomas. Además, el estudio por CMF mostró una alta concordancia con la histología en la subclasificación de los LNH, lo que podría ayudar a adelantar los estudios de extensión a la espera del diagnóstico histológico definitivo.

**PC-087**

**GENOTIPADO DEL CITOCROMO CYP2D6 EN PACIENTES DE ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO I**

López de Frutos L.<sup>1</sup>, Lahoz-Gil C.<sup>2</sup>, Almeida A.<sup>2</sup>, Alfonso P.<sup>2</sup>, Giraldo P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Enfermedad de Gaucher y neoplasias hematológicas (GIIS-012). Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS-Aragón)G, <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón)Grupo de Investigación en Enfermedad de Gaucher y neoplasias hematológicas (GIIS-012).

El citocromo 450 es el principal mecanismo de degradación de fármacos y otros tóxicos, utilizando principalmente la vía del CYP2D6 o de CYP3A4. El gen que codifica para CYP2D6 es un gen altamente polimórfico y cuyas variantes pueden definir cuatro fenotipos metabolizadores: Ultrarrápidos (MU; cuando existen duplicaciones de alelos funcionales), extensivos (ME; cuando el sujeto presenta dos alelos funcionales), intermedios (MI; cuando uno de los dos alelos presenta una actividad reducida o nula) y metabolizadores lentos o pobres (MP; cuando los dos alelos presentan una actividad reducida o nula). Esta vía es la que utiliza la terapia oral de reducción de sustrato, aceptada para tratamiento de adultos con enfermedad de Gaucher (EG) tipo I. La EG es una enfermedad poco frecuente causada por un déficit enzimático que provoca la acumulación de glucosilceramida en los lisosomas. La tipo I es la forma más frecuente de la enfermedad. El presente trabajo presenta la distribución de genotipos y fenotipos para CYP2D6 en 110 adultos diagnosticados de EG tipo I. La metodología utilizada es el genotipado mediante el sistema xTAG de la casa comercial Luminex® que permite identificar mediante una PCR multiplex y una reacción de elongación alelo específica, seguida de una lectura selectiva de microsferas diseñadas por la casa comercial, hasta 19 variantes génicas además de grandes deleciones y duplicaciones. La población analizada presenta mayoritariamente fenotipos asociados a una capacidad metabolizadora normal, 87 de ellos son fenotipo ME y 15 MI. Respecto a los metabolizadores lentos, 6 de los sujetos analizados presenta este fenotipo (MP), por lo que necesitan mayor tiempo para degradar el fármaco. Finalmente, 2 pacientes presentan una duplicación del gen combinada con la presencia de dos alelos funcionales, a pesar de que la técnica no nos permite identificar el alelo duplicado en ambos casos la combinación generará un fenotipo MU. Al igual que se describe en la literatura el alelo más frecuente es la forma salvaje del gen, pero a diferencia de lo descrito en otros estudios en población española la incidencia de alelos nulos es muy superior, dato que hay que tener en consideración en la adminis-

tración combinaciones farmacológicas cuya eliminación se realice por la misma vía.

*Financiación:* Este trabajo ha sido financiado parcialmente por una ayuda de FEETEG.

**PC-088**

**LA SECUENCIACIÓN MASIVA PARA EL ESTUDIO DE PATOLOGÍAS SOMÁTICAS ES ALTAMENTE REPRODUCIBLE Y NO REQUIERE VALIDACIÓN MEDIANTE MÉTODOS ALTERNATIVOS**

Tazón-Vega B.<sup>1</sup>, Blanco A.<sup>2</sup>, Altimiras L.<sup>2</sup>, Urbán S.<sup>2</sup>, Tena M.<sup>2</sup>, Munuera M.<sup>1</sup>, Roué G.<sup>3</sup>, Raheja P.<sup>2</sup>, Bosch F.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Vall d'Hebron Institute of Oncology, <sup>2</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, <sup>3</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Oncology

*Introducción:* La implementación de la secuenciación masiva (NGS) en la práctica clínica ha aumentado de forma exponencial el número de alteraciones moleculares detectadas en pacientes con patologías de origen somático, como las neoplasias hematológicas. Además, al tratarse de una técnica con una gran sensibilidad (1%) ha permitido detectar alteraciones en muy baja frecuencia que representan pequeñas poblaciones de células tumorales. Comparada con la secuenciación Sanger, en la que es necesario partir de una carga tumoral del 10-15%, la NGS detecta alteraciones en baja proporción (1-10%) que son cuestionadas como errores técnicos. El objetivo de este estudio fue valorar la reproducibilidad de la NGS mediante el análisis de un grupo de muestras de pacientes con neoplasias hematológicas a través de tres paneles de NGS y dos plataformas distintas de secuenciación.

*Métodos:* Se analizaron 7 muestras de pacientes con neoplasias hematológicas de origen mielóide (5 leucemias mieloides agudas, una leucemia mielóide crónica y un síndrome mieloproliferativo crónico). Estos pacientes habían sido estudiados previamente mediante técnicas convencionales. Se utilizaron 3 paneles de NGS: *TruSeq Custom Amplicon Low Input* (Illumina), *FusionPlex Myeloid* (Archer Diagnostics) y *OncoPrint Myeloid* (ThermoFisher Scientific). El panel de Illumina analiza DNA, el de Archer analiza RNA y el panel de Thermo analiza simultáneamente DNA y RNA. Los paneles de Illumina y Archer se secuenciaron en el MiSeq (Illumina) y el panel de Thermo se secuenció en el S5 (ThermoFisher Scientific). Todas las muestras se secuenciaron en las dos plataformas y tres de las muestras se analizaron mediante los tres paneles. El análisis se realizó con el *software* comercial correspondiente a cada panel.

**Tabla 1.** Alteraciones detectadas en el DNA y RNA de 7 muestras mediante distintas plataformas de secuenciación y distintos paneles de NGS.

Muestra	Diagnóstico	Muestra (etiología)	Variantes detectadas por el panel	Variantes NGS	Altera VAF (%)	Archer VAF (%)	Thermo VAF (%)
1	LMA	45,0%	FLT3-ITD: ratio 0,86 NPM1-07	FLT3-ITD	Negativo	20,2%	20,2%
				DNMT3A (G42E), DNMT3A (G85E), DNMT3A (R228H), DNMT3A (R228G), DNMT3A (R228C), DNMT3A (R228I)	24,4%	42,4%	25,5%
2	LMA	24,5%	FLT3-ITD: ratio 0,34	FLT3-ITD	Negativo	20,2%	20,2%
				DNMT3A (G42E), DNMT3A (G85E), DNMT3A (R228H), DNMT3A (R228G), DNMT3A (R228C), DNMT3A (R228I)	44,5%	n/a	40,5%
3	SMPC	-	JAK2 (V617F): 1,18%	FLT3-ITD	Negativo	20,2%	20,2%
				DNMT3A (G42E), DNMT3A (G85E), DNMT3A (R228H), DNMT3A (R228G), DNMT3A (R228C), DNMT3A (R228I)	44,5%	n/a	40,5%
4	LMA	73,0%	KIT (D845N): 0,7%	FLT3-ITD	Negativo	20,2%	20,2%
				DNMT3A (G42E), DNMT3A (G85E), DNMT3A (R228H), DNMT3A (R228G), DNMT3A (R228C), DNMT3A (R228I)	44,5%	n/a	40,5%
5	LMA	44,0%	DNMT3A (G42E): 0,4%	FLT3-ITD	Negativo	20,2%	20,2%
				DNMT3A (G42E), DNMT3A (G85E), DNMT3A (R228H), DNMT3A (R228G), DNMT3A (R228C), DNMT3A (R228I)	44,5%	n/a	40,5%
6	LMA	27,0%	No se detectó ninguna alteración	FLT3-ITD	Negativo	20,2%	20,2%
				DNMT3A (G42E), DNMT3A (G85E), DNMT3A (R228H), DNMT3A (R228G), DNMT3A (R228C), DNMT3A (R228I)	44,5%	n/a	40,5%

VAF: porcentaje de frecuencia alélica de la variante; LMA: leucemia mielóide aguda; SMPC: síndrome mieloproliferativo crónico; LMC: leucemia mielóide crónica; S: detectado por secuenciación Sanger; Q: detectado por PCR cuantitativa (qPCR) \*: análisis externo, no se dispone de la nomenclatura de las variantes; n/a: no aplicable (regiones no cubiertas o muestra no analizada mediante ese panel).

*Resultados:* Todas las variantes, incluso las conocidas mediante técnicas convencionales, fueron detectadas por las dos plataformas de secuenciación (Tabla 1). Los distintos paneles sólo mostraron diferencias en la detección de variantes de tipo inserción (*FLT3-ITD* o *KIT*: c.1254\_1255insTTCTTT). Las frecuencias alélicas de las variantes (VAF) en los paneles que trabajan con DNA (Illumina y Thermo) fueron claramente reproducibles incluso a VAF muy baja cercana al 1% (ver muestra 3). Las fusiones génicas también fueron muy reproducibles (Archer y Thermo), con puntos de ruptura en los mismos exones aunque no exactamente iguales. La VAF del panel de Archer que trabaja a partir de RNA no es comparable con los paneles de DNA debido a diferencias de expresión génica. El panel de Archer no detectó la variante *KIT*:

c.1254\_1255insTTCTTT (ver muestra 5). El panel de Illumina no fue capaz de detectar la duplicación *FLT3-ITD*.

*Conclusiones:* Las frecuencias alélicas de variantes somáticas analizadas por NGS son altamente reproducibles entre plataformas de secuenciación, indicando que no es necesario confirmar los resultados de NGS mediante métodos alternativos incluso cuando las frecuencias sean bajas.

*Financiación:* Este trabajo es resultado de un acuerdo suscrito por Celgene y la Fundación VHIO dentro del marco del programa PROFARMA promovido por el Ministerio de Industria, Energía y Turismo, el Ministerio de Economía y Competitividad y el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

**PC-089**

**CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DEL LINFOMA FOLICULAR Y APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL LINFOMA FOLICULAR CD10-NEGATIVO POR CITOMETRÍA DE FLUJO**

Sorigue M.<sup>1</sup>, Orna E.<sup>1</sup>, Tapia G.<sup>2</sup>, Raya M.<sup>1</sup>, Vergara S.<sup>1</sup>, Morales C.<sup>3</sup>, Sarrate E.<sup>1</sup>, Triguero A.<sup>1</sup>, Nieto J.<sup>3</sup>, Granada I.<sup>1</sup>, Ruiz N.<sup>1</sup>, Hernandez I.<sup>1</sup>, Cisneros A.<sup>1</sup>, Santafe N.<sup>1</sup>, Villena C.<sup>1</sup>, Grau J.<sup>1</sup>, Zamora L.<sup>1</sup>, Dominguez D.<sup>1</sup>, Cabezon M.<sup>1</sup>, Marce S.<sup>1</sup>, Sancho J.M.<sup>1</sup>, Ribera J.M.<sup>1</sup>, Navarro J.T.<sup>1</sup>, Feliu E.<sup>1</sup>, Junca J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, ICO-Badalona, Hospital Germans Trias i Pujol, IJC, UAB, Badalona, <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, <sup>3</sup>Laboratorio clínico ICS-Metropolitana Nord, Hematología-Core, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

*Introducción:* El diagnóstico de linfoma folicular (LF) debe establecerse mediante el estudio histológico. Sin embargo, la citometría de flujo (CF) puede ofrecer una aproximación diagnóstica en pocas horas. El LF se caracteriza fenotípicamente por la expresión de CD10, aunque hay casos CD10-negativos. *Objetivos:* de este estudio fueron: 1) describir la concordancia de CD10 entre la CF y la inmunohistoquímica (IHQ), 2) describir el fenotipo del LF, 3) encontrar un marcador o una combinación de marcadores que permitan sospechar un LF CD10-negativo por CF.

*Métodos:* Estudio retrospectivo unicéntrico. Se incluyeron 101 muestras de ganglio linfático de 99 pacientes con LF con estudio citométrico e histológico diagnosticados entre 2010 y 2017. Para los estudios de CF se empleó CD10 (clon ALB1) conjugado con ficoeritrina-cianina 5.1 (PC5). Para el análisis del valor de los marcadores en el diagnóstico diferencial del linfoma folicular CD10-negativo se estudiaron 33 pacientes con diagnóstico histológico de linfoma de la zona marginal (LZM, entidad con la que se suele plantear este diagnóstico diferencial). Los marcadores se consideraron positivos cuando >20% de células clonales lo coexpresaban. Para todos los análisis se empleó el test exacto de Fisher.

**Tabla 1.**

Tabla 1. Positividad de las muestras de linfoma folicular (LF) y linfoma de la zona marginal (LZM) para los marcadores estudiados por citometría de flujo

Marcador	LF (n=101) (%)	LZM (n=33)	p (test exacto de Fisher)
CD10	80/101 (80)	1/33 (3)	<0.0001
CD23	77/101 (76)	16/33 (50)	0.007
CD38	95/99 (96)	10/33 (30)	<0.0001
CD43	3/98 (3)	1/33 (3)	1
CD5	4/101 (4)	7/33 (21)	0.005
FLIC7	90/100 (90)	29/33 (88)	0.74
CD79b	95/100 (95)	28/29 (97)	1
CD200	24/80 (30)	3/13 (23)	0.75
CD11c	15/100 (15)	10/26 (38)	0.012

Tabla 2. Combinación de marcadores para discriminar entre LF y LZM en ausencia de CD10

	LF (n=96) n (%)	LZM (n=24) n (%)
CD38+	95 (97)	6 (25)
CD38+CD23+	73 (74)	4 (17)
CD38+CD23+CD5-	71 (72)	3 (13)
CD38+CD23+CD5-CD11c-	60 (61)	2 (8)

\*Solo se incluyen muestras con información fenotípica completa

*Resultados:* Objetivo 1) De las 101 muestras, 9 fueron negativas para CD10 por CF. La correlación entre la positividad de CD10 por CF y por IHQ fue satisfactoria (91 muestras CD10-positivas por los dos *Métodos*: y 6 negativas por los dos, índice Kappa 0.73). Objetivo 2) La Tabla 1 muestra el porcentaje de LF positivos para cada uno de los marcadores estudiados por CF. No se objetivaron diferencias en la expresión de ningún marcador entre los LF CD10-positivos y los CD10-negativos (salvo la de CD10). Objetivo 3). La Tabla 1 muestra el porcentaje de LZM positivos para cada marcador. Los marcadores con un porcentaje de positividad diferente entre LF y LZM se seleccionaron para encontrar un marcador o combinación de ellos que permitiera sospechar LF CD10-negativo fiablemente (Tabla 2). CD38 fue el marcador con mayor poder

discriminatorio. La combinación CD38+/CD23+/CD5-/CD11c- se observó en 60/98 (61%) muestras con LF evaluables para todos los marcadores, mientras que sólo se objetivó en 2/24 (8%) LZM.

**Conclusiones:** En este estudio, la correlación de CD10 entre CF e IHQ en el LF fue satisfactoria. El LF tiene un fenotipo variable por CF, por lo menos en cuanto a los marcadores analizados en este estudio. Ninguno marcador ni combinación puede distinguir entre LF y LZM de forma fiable pero la combinación CD38+/CD23+/CD5-/CD11c- es infrecuente en LZM, por lo que se tendría que descartar el diagnóstico de LF CD10-negativo mediante el análisis histológico.

**Financiación:** Financiado en parte con la beca PI10/01417 del Fondo de Investigaciones Sanitarias, RD12/0036/0029 de RTICC, Instituto de Salud Carlos III, 2014SGR225 (GRE), Generalitat de Catalunya, y una ayuda de la Fundación "La Caixa".

**PC-090**

**CARACTERIZACIÓN CITOGENÉTICA Y MOLECULAR DE 33 TRASLOCACIONES VARIANTES COMPLEJAS DEL CROMOSOMA PH DIAGNOSTICADAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Y LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**

Costa D.<sup>1</sup>, Arias A.<sup>1</sup>, Gómez C.<sup>1</sup>, Carrió A.<sup>1</sup>, López M.<sup>1</sup>, Espinet B.<sup>2</sup>, Grau J.<sup>3</sup>, Nomdedeu M.<sup>4</sup>, Cobo F.<sup>5</sup>, Cervantes F.<sup>4</sup>, Colomer D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Secció d'Hematopatologia. Hospital Clínic. Barcelona., <sup>2</sup>Hospital del Mar. Barcelona., <sup>3</sup>Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona., <sup>4</sup>Departament d'Hematologia. Hospital Clínic. Barcelona., <sup>5</sup>Hospital Nostra Senyora de Meritxell. Andorra

**Introducción:** La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa que se caracteriza por la presencia de un cromosoma Philadelphia (Ph) que es el resultado de una traslocación recíproca t(9;22)(q34;q11). En el 5-10% de los casos, el cromosoma Ph se genera por reordenamientos variantes, que implican 9q34, 22q11 y una o más regiones genómicas.

**Métodos:** Se presentan 33 casos de traslocaciones variantes complejas del cromosoma Ph, identificadas en 32 pacientes diagnosticados de una LMC y uno de Leucemia Linfooblástica Aguda (LLA). Los estudios de citogenética convencional y FISH fueron realizados en médula ósea en tres centros, Hospital Clínic de Barcelona, Hospital del Mar de Barcelona y Hospital Trias I Pujol de Badalona.

**Resultados:** El tercer cromosoma implicado en las 33 traslocaciones variantes complejas fue el cromosoma 1 (n=7), 5 (n=5), 12 (n=4), 3, 11 (n=3), 2, 6,15 (n=2), and 7,13, 17, 19, 20, 21 (n=1). El número total de puntos de rotura fueron 34 (una de las traslocaciones implicaba 4 cromosomas), y 26 fueron diferentes. El brazo largo de los cromosomas (q) fue el más implicado en las traslocaciones (62%). Los puntos de rotura cromosómicos estaban localizados en el 81% de los casos en las bandas G-claras. Se encontraron una o más anomalías cromosómicas adicionales en 5 de los 33 (15%) casos estudiados. Se realizaron estudios de FISH utilizando la sonda LSI BCR/ABL (VYSIS) en 24 de los 33 casos detectándose el reordenamiento de los genes BCR/ABL en el cromosoma Ph en todos ellos. Estudios de FISH utilizando sondas LSI, CEP y WCP modificaron el cariotipo en tres casos.

**Conclusiones:** La mayoría de los puntos de rotura en nuestra serie implicaban bandas G-claras. La combinación de la citogenética convencional (cariotipo) y la citogenética molecular (FISH), han permitido identificar de manera precisa las traslocaciones variantes complejas del cromosoma Ph en nuestra serie.

**PC-091**

**HALLAZGOS ULTRAESTRUCTURALES, CITOGENÉTICOS Y MOLECULARES EN LA LEUCEMIA DE MASTOCITOS. DESCRIPCIÓN DE UN CASO**

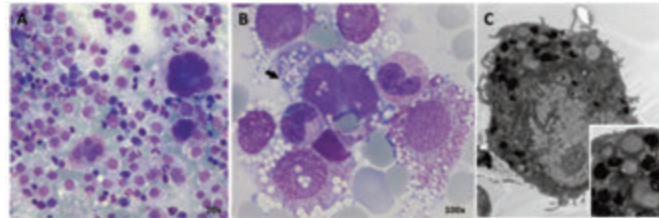
Bosch Vilaseca A.<sup>1</sup>, Monter Rovira A.<sup>1</sup>, Cisa S.<sup>1</sup>, Oñate Hospital G.<sup>2</sup>, Bussaglia E.<sup>1</sup>, Carricono Morcillo M.<sup>1</sup>, Remacha Sevilla Á.<sup>1</sup>, Martínez Valverde C.<sup>1</sup>, Pratcorona Canela M.<sup>1</sup>, Blanco M.L.<sup>1</sup>, Nomdedeu Guinot J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de diagnóstico hematológico. Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), <sup>2</sup>INSERM. Université Aix Marseille, Francia

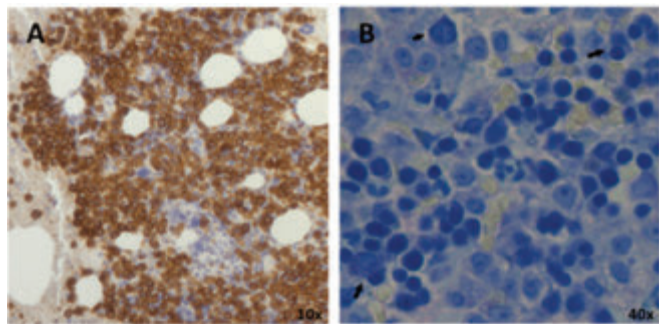
**Introducción:** La leucemia de mastocitos (LM) es una forma agresiva e infrecuente de mastocitosis sistémica (MS). Para su diagnóstico se re-

quiere infiltración medular por ≥20% de mastocitos (habitualmente formas inmaduras y atípicas). Es más frecuente la variante "aleucémica" (<10% de mastocitos en sangre periférica). La mayoría de MS se caracterizan por mutaciones de KIT, especialmente p.D816V, y no se asocia a alteraciones citogenéticas recurrentes. Las opciones terapéuticas en LM son limitadas y el pronóstico es infausto.

**Caso Clínico:** Varón de 86 años que se diagnosticó de LM a raíz de clínica de diátesis hemorrágica en contexto de plaquetopenia aguda severa. Análiticamente se detectaron niveles de triptasa sérica elevados (501 µ/L, VN <15) y un 1% de de células de aspecto mastocitoide. En el estudio medular se observó una infiltración de aproximadamente un 60% de mastocitos de aspecto atípico con granulación mixta azurófila y múltiples inclusiones de contorno regular que no se tiñen con May-Grünwald-Giemsa de aspecto vacuolar que se identifican claramente mediante microscopía electrónica; CD117/c-KIT positivas, CD34 negativas, mieloperoxidasa negativa, cloroacetato-esterasa débilmente positiva y metacromasia en la tinción con azul de toluidina (Figuras 1 y 2).



**Figura 1.** Características citomorfológicas (May-Grünwald-Giemsa): A Infiltración medular por mastocitos atípicos B Mastocitos atípicos y promastocito (flecha). C Ultraestructura celular del mastocito y detalle de la granulación por microscopía electrónica.



**Figura 2.** A Mastocitos c-KIT positivos. B Mastocitos que muestran metacromasia con azul de toluidina (flechas).

**Tabla 1.** Alteraciones génicas identificadas por NGS (panel mioeloid). Abreviaciones: VAF, frecuencia de la variante alélica; AA, aminoácido.

Gen	Mutación AA	Mutación cDNA	VAF
<b>KIT</b>	p.M541L	c.1621A>C	0,57
<b>GATA2</b>	p.A164T	c.490G>A	0,54
<b>EZH2</b>	p.D185H	c.553G>C	0,48
<b>ANKRD26</b>	p.Q20R	c.59A>G	0,56

El estudio citogenético evidenció un cariotipo complejo monosómico: 35,XY,-1,-3,-5,add(5)(q32),-7,-10,-11,-12,-13,-15,-16,-17,-18,+mar1[2]/35,XY,i(1)(q10),-3,-5,add(5)(q32),-7,-10,-11,-12,-13,-15,-16,-17,-18[2]/46,XY[16]. El diagnóstico molecular basado en técnicas de PCR no mostró alteraciones en FLT3, NPM1, CEBPA, MLL, IDH1, IDH2 ni los reordenamientos CBF/ MYH11 y AML-1/ETO. Tampoco se detectó la mutación p.D816V de KIT. Los estudios realizados mediante el panel mioeloid de resecuenciación (54 genes) reveló las siguientes alteraciones expuestas en la tabla 1. De acuerdo con los criterios de clasificación de la OMS 2016, el paciente se diagnosticó de LM tipo aleucémica. Inició tratamiento con midostaurin sin poder valorar la respuesta por presentar

un rápido declive funcional y fallo renal agudo, siendo éxitos a 2 meses del diagnóstico.

**Conclusiones:** La LM es una entidad extremadamente infrecuente, de la cual aún se desconocen bastantes aspectos. Nuestro caso presentaba unas características citomorfológicas atípicas que se complementaron con microscopía electrónica, un cariotipo complejo monosómico y la detección de una variante de *KIT* en el exón 10 que corresponde al dominio transmembrana (p.M541L). Además, se hallaron mutaciones asociadas en los genes *GATA2*, *EZH2* y *ANKRD26*, de las cuáles se deberá ampliar su estudio para comprender su patogenicidad en la LM.

**PC-092**

**DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE NOONAN TRAS ESTUDIO DE NGS POR TROMBOCITEMIA ESENCIAL**

Marco Ayala J., Such E., Zuñiga A., Cervera J., Diaz González A., Blanco J.A., Sanz G., Sanz M.A.

Hospital La Fe

**Introducción:** El síndrome de Noonan (SN) es una enfermedad de transmisión autosómica dominante caracterizada por baja estatura, dismorfia facial y un amplio espectro de cardiopatías congénitas. Está causado en el 50% de los casos por mutaciones germinales en el protooncogen *PTPN11*, que codifica una proteína tirosín fosfatasa denominada SHP-2, importante en la transducción de señales y hematopoyesis. Los pacientes afectos de SN tienen una predisposición a desarrollar leucemia mielomonocítica juvenil y otras enfermedades mieloproliferativas. En este trabajo describimos un caso de una paciente diagnosticada de trombocitemia esencial (TE), en la que se diagnostica además de SN mediante un panel de secuenciación masiva.

**Material y Métodos:** Se realiza una descripción narrativa retrospectiva de un caso clínico. Para el estudio genético de TE se realizó un análisis de los genes incluidos en el panel de secuenciación masiva de nueva generación Myeloid Solution by Sophia (Sophia Genetics®). Para el estudio genético de portadores de variantes en el gen *PTPN11* se analizó, a partir de DNA genómico de muestra de saliva de la paciente, el exón 7 y las regiones intrónicas adyacentes de dicho gen mediante secuenciación directa.

**Resultados:** Se describe el caso de una mujer de 59 años, con antecedentes personales de baja estatura e hipertrofia severa de ventrículo izquierdo e insuficiencia mitral, referida a nuestro centro por trombocitosis mantenida de larga evolución y estudio histológico medular compatible con TE. El estudio de biología molecular inicial es negativo para las tres mutaciones más frecuentes de dicha enfermedad, por lo que se procede a estudio mediante panel de secuenciación masiva, que evidencia la mutación W515L en el exón 10 del gen *MPL* con una frecuencia alélica (VAF) del 33%, además de una variante patogénica en el exón 7 del gen *PTPN11* con una VAF del 51%, lo que hacía sospechar el carácter germinal de la misma. Ello se demostró en un segundo estudio de secuenciación directa en muestra de saliva, por lo que la paciente fue diagnosticada de SN y se procedió a consejo genético.

**Conclusiones:** Este estudio pone de manifiesto la importancia de la secuenciación masiva para la caracterización de las enfermedades hematológicas y el descubrimiento de otros trastornos asociados, como en este caso en el que suponemos que el SN, desapercibido hasta el momento, actuó de *driver* para el desarrollo de una neoplasia mieloproliferativa.

**PC-093**

**DESCRIPCIÓN DE UNA NUEVA VARIANTE ASOCIADA A PORFIRIA CUTÁNEA TARDA**

López de Frutos L.<sup>1</sup>, Lahoz-Gil C.<sup>2</sup>, García Latasa de Aranibar F.J.<sup>3</sup>, Sarría Octavio de Toledo L.<sup>4</sup>, Giraldo P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS-Aragón) Grupo de Investigación en Enfermedad de Gaucher y neoplasias hematológicas (GIIS-012)., <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón) Grupo de Investigación en Enfermedad de Gaucher y neoplasias hematológicas (GIIS-012)., <sup>3</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Royo Villanova, <sup>4</sup>Hospital QuirónSalud Zaragoza

La porfiria cutánea tarda (PCT) se debe a una alteración en la función de la enzima uroporfirógeno descarboxilasa, necesaria para la correcta síntesis del grupo hemo. Clínicamente, se caracteriza por fotosensibilidad y un cuadro de fragilidad cutánea que suele aparecer entre los 20 y los 40 años, siendo más frecuente en varones. También se asocia a afec-

tación hepática. La PCT hereditaria es la responsable del 20% de los casos, causándola mutaciones en el gen *UROD* (MIM\*613521) con un patrón autosómico dominante. El presente trabajo describe un paciente de 48 años sin antecedentes de hepatopatía crónica, enolismo o contacto con otros tóxicos, con erosiones dérmicas en zonas fotoexpuestas, hirsutismo malar y una concentración de uroporfirina en orina de 1.360,97 mcg/24h. Concentración de hierro sérico, ferritina y enzimas hepáticas normales en sangre, VHB, VHC negativos, gen HFE normal. En resonancia magnética hepática se observa un incremento moderado (54mmol/g) en los depósitos de hierro. El análisis mediante secuenciación tipos "Sanger" del gen *UROD* completo detecta tres variantes, una de ellas con baja frecuencia poblacional y sin efecto descrito. Se ha analizado la presencia de esta variante en 21 sujetos control de población ibérica, no observándose en ninguno de ellos. Además, se ha analiza su efecto mediante 5 predictores bioinformáticos, indicando todos ellos que puede tratarse de una variante asociada a patogenicidad. El estudio en familiares de primer grado indica que un hijo del caso índice también presenta la variante. Los resultados del estudio, así como la baja frecuencia poblacional y las manifestaciones clínicas del paciente nos llevan a la conclusión de que esta variante, cuyo efecto no se conocía, se asocia a la porfiria cutánea tarda hereditaria. El hijo del caso presentado es un varón joven que puede no haber desarrollado todavía la sintomatología.

**Financiación:** Este trabajo ha sido financiado parcialmente por una ayuda de FEETEG.

**PC-094**

**ANÁLISIS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO POR CITOMETRÍA DE FLUJO PARA LA DETECCIÓN DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS. ESTUDIO EN UN HOSPITAL TERCIARIO**

Sorigue M.<sup>1</sup>, Orna E.<sup>1</sup>, Vergara S.<sup>1</sup>, Raya M.<sup>1</sup>, Hernández I.<sup>1</sup>, Sarrate E.<sup>1</sup>, Triguero A.<sup>1</sup>, Grau J.<sup>1</sup>, Peña M.<sup>1</sup>, Sitges M.<sup>1</sup>, Dominguez D.<sup>1</sup>, Villena C.<sup>1</sup>, Santafe N.<sup>1</sup>, Franch M.<sup>1</sup>, Gener G.<sup>1</sup>, Santos M.<sup>1</sup>, Lopez L.<sup>2</sup>, Plensa E.<sup>2</sup>, Granada I.<sup>1</sup>, Zamora L.<sup>1</sup>, Ribera J.M.<sup>1</sup>, Navarro J.T.<sup>1</sup>, Feliu E.<sup>1</sup>, Sancho J.M.<sup>1</sup>, Junca J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, ICO-Badalona, Hospital Germans Trias i Pujol, IJC, UAB, Badalona, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, ICO-Hospital de Mataró, Barcelona

**Introducción:** La citometría de flujo (CF) es una herramienta importante en la detección de la infiltración del líquido cefalorraquídeo (LCR) por neoplasias hematológicas. El presente estudio pretende describir los estudios realizados y sus resultados en una unidad de CF de un hospital terciario.

Tabla 1.

Tabla 1. Pacientes (y resultados) incluidos en este estudio de infiltración de líquido cefalorraquídeo (LCR) por neoplasias hematológicas

		Pacientes (n=27)	LCR infiltrado al diagnóstico, n (%)	
Leucemia aguda	Linfoblástica B	33	9 (27)	
	Mieloblástica	25	9 (36)	
	Linfoblástica T	8	3 (38)	
	Otros*	2	1 (50)	
Linfomas de alto grado de malignidad	Difuso de células grandes B	10	3 (30)	
	Células del manto	10	2 (20)	
	T y TBK	3	3 (100)	
	Burkitt	8	1 (13)	
	Cerebral primario	8	3 (38)	
	Linfoma B de alto grado con reemplazamiento de MYC y BCL2	7	1 (14)	
	Plasmablastico	3	1 (33)	
	Otros**	7	0	
	Síndromes linfoproliferativos de bajo grado de malignidad y gammapatías monoclonales	Linfoma folicular	3	1 (33)
		Leucemia linfática crónica	4	1 (25)
Linfoma de la zona marginal		5	1 (20)	
	Mieloma múltiple	9	4 (44)	
Otros neoplasias hematológicas***		5	0	
Estudios solicitados por otras especialidades		17	0	

\*Leucemia aguda linfoblástica T (L), Leucemia de células dendríticas plasmocitoides  
 \*\*Linfoma de Hodgkin (n=3), linfoma de la zona gris, linfoma post-trasplante, linfoma no especificado (n=2)  
 \*\*\*Neoplasia mieloproliferativa crónica Pn-negativa (n=2), linfomatosis granulomatosa (n=1), sarcoma histiocitico (n=1), síndrome mielodisplásico (n=1)

**Métodos:** Estudio retrospectivo de los LCR analizados en una unidad de CF desde enero de 2010 hasta abril de 2018. Las muestras se obtuvieron en un tubo vacutainer con EDTA y Transfix® (conservante celular) y se procesaron de forma habitual, generalmente en menos de 15 horas. En los casos sin un diagnóstico previo o con un diagnóstico de síndrome linfoproliferativo se estudiaron, al menos, CD3, CD45 y CD19, además

del *forward* y *side scatter*. Se estudiaron más marcadores en función del resultado de este estudio básico. En los casos con un diagnóstico previo, el estudio por CF se individualizó al fenotipo de la célula neoplásica. Se analizaron 10.000 eventos (o hasta agotar la muestra) mediante un citómetro FC500 o Navios (Beckman-Coulter) con software CXP o Navios, respectivamente. Para considerar el LCR como infiltrado se precisaron al menos 20 eventos con el fenotipo anómalo.

**Resultados:** Durante el periodo de estudio se analizaron 388 muestras de 275 pacientes. La Tabla 1 muestra los diagnósticos de los pacientes y los resultados de los estudios. Como era de esperar, las neoplasias hematológicas más frecuentemente estudiadas fueron las leucemias agudas y los linfomas de alto grado de malignidad. La frecuencia de infiltración del LCR por CF por leucemias agudas y linfomas de alto grado fue alta. Sorprendentemente, las tasas de infiltración de LCR por CF por síndromes linfoproliferativos de bajo grado de malignidad y gammopatías monoclonales fueron tan altas como las detectadas en leucemias y linfomas de alto grado, muy probablemente debido a que los estudios sólo se solicitan ante sospecha clínica y nunca como cribado.

**Conclusiones:** Las neoplasias hematológicas para las que más se empleó la CF de LCR fueron leucemias agudas y linfomas de alto grado de malignidad. La infiltración de LCR por CF fue frecuente, incluso en síndromes linfoproliferativos de bajo grado de malignidad y gammopatías monoclonales, lo que sugiere un buen rendimiento de esta técnica para el cribado de infiltración del LCR por estas neoplasias.

**Financiación:** Financiada en parte con la beca PI10/01417 del Fondo de Investigaciones Sanitarias, RD12/0036/0029 de RTICC, Instituto de Salud Carlos III, 2014SGR225 (GRE), Generalitat de Catalunya, y una ayuda de la Fundación "La Caixa".

**PC-095**

**VALOR DEL PATRÓN INMUNOFENOTÍPICO DE SUBPOBLACIONES MONOCÍTICAS EN SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA FRENTE A OTRAS CAUSAS DE MONOCITOSIS**

Hillebrand P., Breña J., Mesa M<sup>o</sup>C., Alberich M<sup>o</sup>P., Lorenzo Y., Notario C., Sánchez A., Gonzalez M<sup>o</sup>J., Manchón M<sup>o</sup>H., Vizcarro G., Espinosa M.  
Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria

**Introducción:** Existen numerosas causas de monocitosis, entre ellas las más comunes son las infecciones, trastornos inflamatorios autoinmunes o situaciones fisiológicas como el embarazo. Otra causa de monocitosis es la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), trastorno maligno que comparte características de neoplasia mieloproliferativa (NMP) y síndrome mielodisplásico (SMD). La LMMC se define, entre otros criterios, por una monocitosis de sangre periférica acompañada de displasia de médula ósea, por lo que su diagnóstico requiere realización de estudio de médula ósea, prueba invasiva.

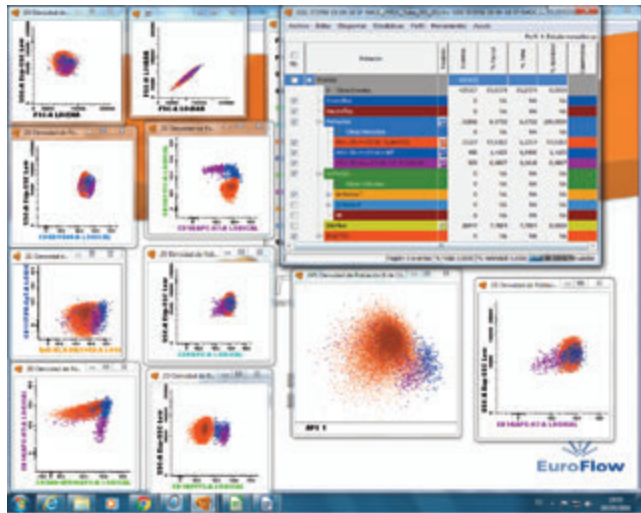


Figura 1.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es intentar reproducir en nuestro medio patrones inmunofenotípicos de subpoblaciones monocíticas en

sangre periférica asociados a la LMMC observados en estudios previos para diferenciar esta entidad de monocitosis de otra causa.



Figura 2.

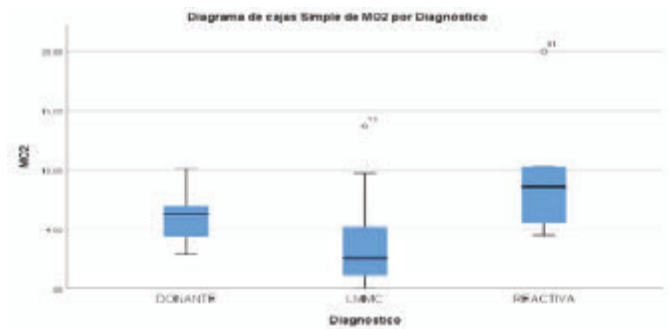


Figura 3.

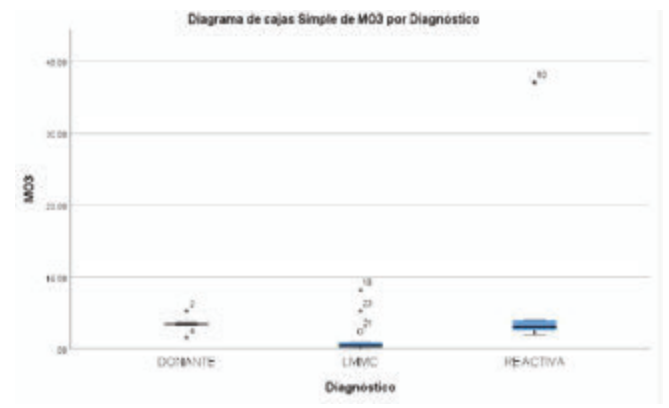


Figura 4.

**Métodos:** Se han estudiado muestras extraídas en EDTA de 14 pacientes ya diagnosticados de LMMC según los criterios de la OMS 2016 (11 varones y 3 mujeres entre 61 y 89 años), 5 donantes sanos (2 mujeres y 3 varones entre 35 y 47 años) y 6 pacientes con monocitosis no relacionada con LMMC, ni otra patología hematológica conocida (4 varones y 2 mujeres entre 35 y 80 años). Las muestras de sangre periférica (100ul) se marcaron según procedimiento estándar en citómetro de 8 colores BD FACSCanto II. Se analizaron al menos 100.000 eventos en cada muestra. Los marcadores analizados en 2 tubos fueron: CD16, CD64, CD34, CD117, IREM300, CD14, HLA-DR, CD45, CD35, CD56, CD117, CD7, CD19, HLA DR. Para la selección de monocitos empleamos el diagrama de complejidad frente a CD45 y selección positiva CD64. Se subdividieron las poblaciones de monocitos según expresión de CD14 y CD16 en subtipo 1 o clásico (MO1) CD14+/CD16-, subtipo 2 o intermedio (MO2) CD14+/CD16+ y subtipo 3 o no clásico (MO3) CD14+débil/CD16+. Además se analizaron las posibles aberrancias en la expresión de otros marcadores. Para análisis estadístico se aplicó el test no paramétrico de Kruskal Wallis.

**Resultados:** Las subpoblaciones de monocitos de sangre periférica en pacientes con LMMC presentaron diferencias significativas en la repartición de las mismas respecto a los donantes y monocitosis de otras causas en cuanto a porcentaje de los diferentes subtipos: MO1, MO2 y MO3 con nivel de significación  $p < 0.05$ . El porcentaje de monocitos MO1 fue de 89,5% (DE 2,74 IC95% 86,1 – 92,9) en donantes y 81,27% (DE 14,91; IC 95% 65,62 – 96,92) en pacientes con monocitosis reactivas. Sin embargo los pacientes diagnosticados de LMMC presentaron un porcentaje mayor de monocitos MO1 y disminución de los subtipos MO2 y MO3. El porcentaje de monocitos MO1 fue de 95,3% (DE 2,56; 95% IC 93,8 – 96,78), significativamente mayor que en los otros dos grupos ( $p < 0.001$  en el test de Kruskal Wallis). Además se observaron aberrancias inmunofenotípicas, ausentes en otros grupos (como la infraexpresión de CD14 en 1 paciente, infraexpresión de CD16 en 2 pacientes, positividad de CD56 en 1 paciente e infraexpresión de HLA-DR en 1 caso).

**Conclusiones:** En este estudio observamos diferencias significativas en distribución de subpoblaciones monocíticas de pacientes afectados de LMMC frente a monocitosis de otras causas. En pacientes afectados de LMMC se observa un aumento de la fracción de monocitos clásicos CD14+ / CD16-. (MO1). Este reparto característico de subpoblaciones monocíticas puede ser útil para diferenciar de una manera rápida y no cruenta los casos de LMMC de las monocitosis de otro origen empleando citometría de flujo de sangre periférica.

**Bibliografía**

Characteristic repartition of monocyte subsets as a diagnostic signature of chronic myelomonocytic leukemia. Doi: 10.1182/blood-2015-01-620781.

**PC-096**

**PURPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA EN DOS GEMELAS UNIVITELINAS Y SU RELACIÓN CON EL COMPLEJO HLA Y POLIMORFISMO DE ADAMTS13. A PROPÓSITO DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

Roman-Bravo D.<sup>1</sup>, Abella E.<sup>2</sup>, Angona A.<sup>1</sup>, Ferraro M.<sup>3</sup>, Gimeno E.<sup>1</sup>, Parraga I.<sup>1</sup>, Diez-Feijoo R.<sup>1</sup>, Jimenez C.<sup>2</sup>, Fernandez C.<sup>2</sup>, Lopez M., Gomez N.<sup>3</sup>, Besses<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hospital del Mar-IMIM, <sup>2</sup>Hospital del Mar, IMIM, <sup>3</sup>Universidad Pompeu Fabra, <sup>4</sup>Carles

**Introducción:** La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una microangiopatía trombótica causada por la deficiencia de la actividad plasmática de la enzima ADAMTS13. Las presentaciones en la infancia suelen ser congénitas, tienen un pronóstico favorable y están relacionadas con mutaciones del gen ADAMTS13. En la edad adulta, la PTT se relaciona con la aparición de anticuerpos que inactivan la enzima ADAMTS13. Como causas desencadenantes se han descrito infecciones, neoplasias, fenómenos autoinmunes, embarazo o uso de fármacos. Por otro lado, se ha descrito una correlación entre el complejo HLA y/o polimorfismos de ADAMTS13 con el desarrollo de una PTT. La presentación en hermanos univitelinos sin causa aparentemente hereditaria es excepcional. Se describe el segundo caso de PTT en hermanos univitelinos.

**Caso clínico:** Se presenta el caso de gemelas univitelinas, sin antecedentes patológicos que fueron diagnosticadas de una PTT, sin complicaciones trombóticas ni hemorrágicas. La primera desarrollo la enfermedad a los 26 años (hermana n°1) y la segunda a los 36 años (hermana n°2). Ambas presentaron un cuadro infeccioso respiratorio días previos al diagnóstico, con estudio microbiológico negativo. El nivel de actividad plasmática de ADAMTS13 fue inferior al 5% con presencia de anticuerpos frente a ella. Se descartaron enfermedades autoinmunes, neoplasias, embarazo o uso de fármacos. La hermana n°1 alcanzó la remisión con el tratamiento convencional (recambio plasmático y corticoides). La hermana n°2 requirió recambio plasmático, corticoides a altas dosis y rituximab hasta resolución del cuadro. El resultado del estudio del complejo HLA en ambas gemelas fue HLA-A\*02/A\*29, HLA-B\*14:02/B\*44, HLA-DRB1\*03/\*13. Se analizó la región codificante del gen ADAMTS13 mediante secuenciación de Sanger, sin detectarse mutaciones ni polimorfismos asociados a la enfermedad.

**Conclusiones:** La PTT es una enfermedad poco frecuente, adquirida en adultos, que puede desencadenarse por un proceso infeccioso. La presentación en gemelos univitelinos es excepcional. Existen casos familiares, relacionados con la presencia de HLA-DRB1\*11, HLA-DQB1\*03 y HLA-DQB1\*02:02 y variantes del gen ADAMTS13. Sin embargo, estos hallazgos no se demostraron ni en las gemelas descritas en la literatura

ni en las gemelas de nuestro estudio. El resultado de HLA obtenido en nuestro caso, tampoco coincidió con el descrito en la literatura. El complejo HLA y los polimorfismos del gen ADAMTS13 no parecen ser los únicos factores predisponentes al desarrollo de la enfermedad, por lo que el estudio de un mayor número de casos ayudaría a determinar la posible existencia de otros desencadenantes.

**PC-097**

**UTILIDAD DE LA TÉCNICA DE HIBRIDACIÓN IN SITU FLUORESCENTE PARA BCR/ABL1 PARA REALIZACIÓN DE SCREENING EN SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES CON SOSPECHA DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA**

Fernandez-Delgado M., Martinez T., Linares M<sup>o</sup>D., Carrascosa P., Serrano L., Trejos M., García-Boyerero R., Gascón A., Clavel M<sup>o</sup>J., Lancharro A., Cañigral C., Mas M., García I., Cañigral G.

Hospital General Castellón

**Introducción:** La leucemia mieloide crónica (LMC) BCR-ABL-1 positivo es una neoplasia mieloproliferativa que se caracteriza por la translocación t(9;22)(q34) que resulta en la formación del cromosoma Philadelphia, que contiene el gen de fusión BCR-ABL-1. El diagnóstico de la LMC se realiza demostrando la presencia del cromosoma Philadelphia por citogenética convencional, el gen de fusión por FISH o ARNm mediante RT-PCR. Hasta en un 5-10% de los pacientes con un cuadro clínico característico de LMC no es posible hallar el cromosoma Philadelphia en las células de médula ósea mediante un análisis convencional del cariotipo. En cerca de la mitad de estos casos es posible demostrar la presencia de una translocación críptica t(9;22) por las técnicas de FISH o bien confirmando la existencia del transcrito Bcr-Abl por técnica de RT-PCR en sangre periférica.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es estudiar la utilidad de la técnica FISH en sangre periférica como técnica de screening y disminuir el número de PCR realizadas en los casos de sospecha de LMC durante un año en el Servicio de Hematología y Hemoterapia en nuestro Hospital.

**Métodos:** Estudio prospectivo descriptivo realizado entre Julio del 2017 y junio del 2018 con muestras de sangre periférica en tubo de EDTA de 60 pacientes con sospecha de en estudio por leucocitosis mantenida. Se realiza procedimiento para FISH de la casa comercial Vysis, sin previo cultivo 24 horas. Los portas procesados fueron analizados utilizando el microscopio de fluorescencia Nikon eclipse 50i y las sondas dual fusión de Vysis (se considera positivo el patrón de 2 fusiones una señal verde y una roja=2F1R1V). Se analizaron 200 células en interfase y los resultados se clasifican como: Negativos <1% de células en las que se observaban 2F1R1V; Dudosos > 1-5% de células con 2F1R1V, 1F2V1R, 1F1V2R, 2F1v, 2F1R o >15% 1F1R1V, 2F; Positivo > 5% 2F1R1V. Aquellos estudios positivos o dudosos se comprueban mediante RT-PCR (GenExpert). Además, los casos dobles positivos se confirman mediante citogenética convencional y molecular (cariotipo y FISH) en médula ósea. Y finalmente, los estudios negativos se les realiza seguimiento hasta diagnóstico o se repite FISH/PCR en caso de no resolución a los tres meses.

**Resultados:**

**Tabla 1.**

RESULTADO	Número de pacientes	Diagnóstico	Porcentaje
Positivo	8	LMC	13%
Negativo	47	Otros SMPC jak2+/Leucocitosis secundarias	78
Dudoso	5	Pendientes de confirmar por RT-PCR	9%

De los 60 pacientes estudiados un 13% resultaron positivos con la técnica estudiada y un 100% fueron confirmados por la técnica gold estándar confirmando el diagnóstico de LMC. Los pacientes con resultados negativos (78%) fueron seguidos hasta diagnóstico de patología secundaria o SMPC philadelphia negativos. Los casos dudosos (5%) quedan pendientes de confirmación por PCR.

**Conclusiones:** La utilidad de la técnica de FISH en muestra de sangre periférica como screening en los casos de sospecha de LMC en nuestro hospital, ha resultado ser un método útil y sensible para detectar pacien-



tes con esta patología, evitando en un primer tiempo el aspirado de médula ósea y disminuyendo el número de PCR's realizadas como screening. En el seguimiento de pacientes no se han detectado falsos negativos ni falsos positivos hasta la fecha y se han disminuido a 13 casos en lugar de 60 la realización de RT-PCR por GenExpert. Se requiere un estudio comparativo de ambos métodos (FISH y RT-PCR) en una muestra mayor para validar la sensibilidad y especificidad de esta técnica de screening en sangre periférica.

**PC-098**

**DIFERENCIAS EN EL PERFIL CLÍNICO-BIOLÓGICO Y MUTACIONAL DE RIESGO ENTRE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS NORMO/HIPERPLÁSICOS, HIPOPLÁSICOS Y ASOCIADOS A DELECCIÓN DE 5Q COMO ANOMALÍA AISLADA**

Comejo Calvo M.E., Badiola González J., Bernal M., Jurado Chacón M., Hernández Mohedo F.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves

*Introducción:* Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un conjunto heterogéneo de enfermedades clonales de las células progenitoras hematopoyéticas. Dentro de ellos podemos diferenciar 3 categorías, SMD con celularidad normal o aumentada (SMD-NH), SMD con celularidad disminuida o hipoplásicos (SMD-h) (10-20%), y otro subtipo específico, el SMD asociado a del (5q) como anomalía aislada (SMD del(5q)); estos dos últimos tienen un pronóstico más favorable, si bien existen muy limitados estudios sobre el posible perfil diferencial de riesgo mutacional asociado a cada uno de estos 3 subtipos específicos de SMD (Nazda, et al. Haematologica 2015).

*Objetivos:* Nuestro objetivo es investigar el perfil mutacional de riesgo asociado a los 3 subtipos de SMD, analizando: SMD-NH, SMD-h y SMD del(5q) según clasificación OMS-2016.

*Métodos:* Estudio prospectivo del perfil mutacional en una cohorte cerrada de SMD subdivididos en 3 categorías SMD-NH, SMD-h y SMD del(5q) procedentes de registro RESMD, desde enero de 2016 a diciembre de 2017. El perfil mutacional se analizó mediante la tecnología next-generation gene sequencing technology (NGS Sophia Genetics-Illumina Sequencing analysis v.1.8.37). Analizamos el número de mutaciones *driver* según la vía molecular implicada (*Splicing, Methylation, Transcription, Chromatin modification, Receptors Kinases, Cohesin and RAS*) y clasificamos como perfil mutacional de alto riesgo si al menos una de estas condiciones está presente: (1)  $\geq 1$  mutaciones de alto riesgo (MAR) TP53, RUNX1, ASXL1, EZH2, CBL, U2AF1 y ETV6 (Bejar, y col., Blood 2015), (2) Score MAR  $\geq 2$  mutaciones cooperantes y (3) Variante de frecuencia alélica (VAF) en MAR  $\geq 40\%$  (VAF en MAR  $\geq 40\%$ ). El análisis estadístico se realizó con el software IBM SPSS.21. Las variables categóricas se compararon mediante una prueba de chi-cuadrado, mientras que las variables continuas se compararon mediante una prueba de suma de rangos de Wilcoxon. Los valores p son bilaterales y se consideran significativos al nivel  $<0.05$ .

*Resultados:* Se han incluido 69 pacientes: 47 con SMD-NH (68,1%), 11 con SMD-h (15,9%: 2 casos SMD-h 2°) y 11 con SMD del (5q) (15,9%). No hemos observado diferencias en categorías de riesgo citogenético o IPSS-R entre los 3 subtipos de pacientes. Con respecto al porcentaje de blastos en médula ósea (MO), este fue  $<5\%$  y  $\geq 5\%$  en el 65,2% y 34,8% de los casos, respectivamente, y significativamente superior en SMD-NH vs SMD-h (4% vs 2%;  $p=0,006$ ). El análisis de mutaciones *driver* según la vía molecular implicada no muestra diferencias entre los 3 subtipos de pacientes. Mientras que en SMD del(5q) el score mutacional para mutaciones de alto riesgo (MAR) fue inferior frente a SMD-NH (MAR: 0,5 frente a 2;  $p=0,01$ ) y la VAF  $\geq 40\%$  para mutaciones de alto riesgo fue inferior en SMD del(5q) (VAF  $\geq 40\%$ : MDS del (5q) 1,7% frente a 27,3% SMD-Hipo y 39,7% SMD-NH;  $p=0,019$ ).

*Conclusiones:* Observamos un perfil mutacional de inferior riesgo en SMD del(5q) frente a SMD-NH, que es independiente de la categoría de riesgo IPSS-R, observándose esta misma tendencia en SMD-h aunque sin alcanzar significación estadística, posiblemente debido a la presencia de casos de SMD secundarios. Adicionalmente el porcentaje inferior de blastos en SMD-h sugiere un predominio del fallo medular e inferior riesgo de progresión a leucemia aguda mieloblástica secundaria frente a SMD-NH. Conjuntamente este estudio parece indicar una arquitectura clonal diferente entre estos 3 subtipos de SMD. La integración del perfil clínico-biológico y mutacional junto al score IPSS-R nos permitirán mejorar la estratificación de riesgo y el plan terapéutico en futuro próximo.

**PC-099**

**PERFIL INMUNOFENOTÍPICO Y CITOGENÉTICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA FILADELFIA POSITIVA EN NUESTRO CENTRO**

García Sánchez C., Mirás Calvo F., Cedena Romero M.T., Sánchez Pina J.M., Martínez-López J.

Hospital 12 de Octubre

*Introducción:* La leucemia aguda linfoblástica (LLA) con cromosoma Filadelfia positiva (Ph+) ha sido considerada como el subgrupo de LLA con peor pronóstico hasta la llegada de los ITKs. Se caracteriza por presentar un reordenamiento en los genes BCR/ABL1 que deriva de la translocación de los cromosomas 9 y 22 (t(9;22)) denominándose cromosoma Filadelfia. Representa el 20-30% de pacientes con diagnóstico de LLA. Suele presentar una gran heterogeneidad citogenética como hiperdiploidías o como cromosoma Ph supernumerarios. Por otro lado, se han descrito algunos inmunofenotipos característicos mediante el estudio de citometría de flujo. El objetivo de este estudio es la caracterización tanto citogenética como inmunofenotípica de los pacientes con reordenamiento BCR/ABL1 positivos en nuestro centro.

Tabla 1.

Citogenética	% (N=23)
Sin otras alteraciones	53%
Hiperdiploidia	13%
Cromosoma Ph supernumerario	17%
Cariotipo complejo	4%
Otros	13%

Tabla 1.

Antígeno	% (N=23)
CD34+	100%
HLA-DR+	100%
CD117+	0%
TdT+	100%
CD20+	42%
CD22+	61,5%
CD24+	66,6%
CD13+	21%
CD33+	26,3%
CD38+	28,5%
CD10+	100%
CD25+	100% (N=2)
CD15+	0
CD66+	7%
CD133+	22%
CD123+	60%
Antígenos T	4%

*Material y Métodos:* Se han seleccionado pacientes de nuestro centro con diagnóstico de LLA y con positividad para reordenamiento BCR/ABL1 (tanto p190 como p210) realizado mediante técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) a tiempo real (N: 23). Se han analizado al diagnóstico los resultados del estudio citogenético mediante cariotipo convencional y FISH tras cultivo de 24 y 48 horas. Además, se ha analizado el inmunofenotipo realizado mediante técnicas de inmunofluorescencia directa multicolor (BD bioscience; Facs Calibur y Facs canto II) con estudio de más de 20 anticuerpos monoclonales de varias estirpes

(linfocito B, linfocito T, mielocito, eritrocito, megacariocito...). También se ha estudiado al diagnóstico parámetros analíticos (hemoglobina, plaquetas, leucocitos, LDH). Para el estudio se ha realizado análisis univariante mediante programa SPSS, dando como significativo  $p < 0.05$ .

**Resultados:** De los 23 pacientes con diagnóstico de LLA Phi+, el 54% son varones y el 46%, mujeres. El 63% se tratan de LLA PreB y únicamente el 37% son LLA B común. En todos los casos estudiados presentaban CD19+, CD34+, CD10+ y HLA-DR. Los antígenos más frecuentes han sido CD22+, CD24+, CD123+, con 61.5%, 66.6% y 60%, respectivamente. El 71.5% son CD38-. El 21% son CD13+ y el 26.3% son CD33+. Solo se estudió el antígeno CD25 en dos pacientes y en ambos fue positivo. El 7% fue positivo para CD66c, y únicamente el 4% presentó positividad para algún antígeno de serie linfocito T. Se ha evidenciado en nuestra muestra una correlación significativa entre la presencia de CD13+ y CD33+ e hiperleucocitosis, con una mediana de 256325 leuc/mm<sup>3</sup> y 44884 leuc/mm<sup>3</sup> en el caso de presentar o no estos antígenos. El resto de los antígenos estudiados no han presentado significación con la hiperleucocitosis. Ningún antígeno estudiado ha presentado significación con el resto de parámetros analíticos. En cuanto al estudio citogenético, nuestros pacientes presentaban cariotipo complejo (4%), hiperdiploidías (13%), cromosoma Ph supernumerarios (17%) y otras (13%). Ningún grupo citogenético se ha correlacionado significativamente ni con inmunofenotipos específicos ni con parámetros analíticos.

**Conclusiones:** Los antígenos que con más frecuencia presentaron en nuestra muestra fueron CD34, y CD10. Un 71.5% presentaban CD38-. En cuanto al cariotipo, más del 50% no presentaron alteraciones añadidas. Por último, objetivamos que los antígenos mieloides (CD13 y CD33) se correlacionan de forma significativa con hiperleucocitosis.

#### PC-100

##### ESTUDIO DE BACTERIEMIA RELACIONADA CON CATÉTER VASCULAR CENTRAL DE ACCESO PERIFÉRICO (PICC) EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS

Pérez Martínez M.d.C., Rodríguez Fernández L., González González A., Bombín Canal C., Cuello García R., Acevedo García R., García Bacelar A., Gutiérrez Morán M.J., Peñarrubia Ponce M.J.

Hospital Clínico Universitario Valladolid

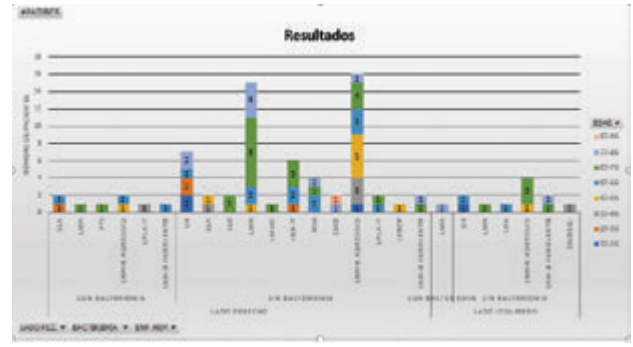
**Introducción:** El catéter tipo PICC es un dispositivo válido para los pacientes hematológicos por su baja tasa de complicaciones y la alta duración media que presenta. La prevalencia del número de PICCs insertados hace que resulte de interés clínico el conocer la incidencia de bacteriemia relacionada con este tipo de dispositivos. Debemos tener en cuenta que los microorganismos que producen infecciones relacionadas con PICC pueden acceder a los mismos mediante la contaminación de los productos de infusión, el punto de conexión, la piel adyacente al lugar de inserción y la superficie extraluminal.

**Objetivos:** Evaluar la incidencia de bacteriemia relacionada con PICC en los pacientes con patología hematológica en nuestro centro. Discriminar entre patologías hematológicas aquellas con un mayor riesgo de bacteriemia.

**Material y Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo que incluye 80 pacientes con patología hematológica y primoimplante de PICC 5F de 2 lúmenes (poliuretano de tercera generación) desde enero de 2016 hasta septiembre de 2017 en nuestro centro de trabajo. Todos los PICCs fueron insertados por enfermeros especializados en la técnica, siguiendo el protocolo de inserción de TMS-US y de Bacteriemia Zero.

**Resultados:** Los datos que se obtienen del estudio reflejan una incidencia de bacteriemia relacionada con PICC del 11,25% (9 casos), correspondiendo en un 55,56% de ellos a pacientes con leucemia aguda. En cuanto al microorganismo responsable encontramos en un 55,56% una bacteria Gram positiva, que en un 60% de ellos corresponde al agente causal de bacteriemia relacionada con PICC más frecuentemente documentado en la literatura: *Staphylococcus epidermidis*. Por otra parte, en el 44,44% restante de los pacientes, se objetivó una bacteria Gram negativa del subgrupo de enterobacterias, correspondiendo el 66,67% de ellas a *Escherichia coli*. Debemos mencionar que sólo en un caso se aisló un microorganismo (*Acinetobacter baumannii*) que obligó a la retirada del catéter y al inicio de antibioterapia por vía sistémica durante 14 días. Los antibiogramas de los microorganismos documentados en el estudio no mostraban una resistencia a los antimicrobianos de manejo convencional (Cefepime, Linezolid, Amikacina y Teicoplanina). No se observó ningún caso de fungemia relacionada con PICC. Por último, cabe destacar que

en un 55,56% de los pacientes con este tipo de complicación la bacteriemia aparece en el plazo menor de un mes desde la inserción del acceso venoso, mientras que en un 22,22% el plazo abarca de 1 a 3 meses y en un 22,22% más de 3 meses.



**Figura 1. Clasificación de los 80 pacientes del estudio con primoimplante de PICC en función de la patología hematológica que presentan, el lado de inserción de PICC y la existencia o no de bacteriemia relacionada con este tipo de dispositivos.**

**Conclusiones:** En vista a los resultados del presente estudio podemos concluir una baja incidencia de bacteriemia relacionada con PICC en nuestro centro (11,25%) frente a los datos presentes en la literatura (15-30%). La leucemia aguda se posiciona como la patología de mayor riesgo, debiendo considerar a este tipo de enfermos como un grupo de alto riesgo en el que se deben de intensificar las medidas de prevención de infección, disminuyendo en número las manipulaciones del catéter y realizando un exhaustivo cuidado en condiciones de asepsia.

#### Bibliografía

Sociedad Española de Medicina Preventiva y Salud Pública. Estudio EPINE: resultados 1990-2011 [consultado 9 Dic 2013]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/Diapos%20resultados%20EPINE%201990-2011.pdf>

Beekmann SE, Henderson DK. Infections caused by percutaneous intravascular devices. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 3697-715.

#### PC-101

##### ACTUALIZACIÓN: HEMOCULTIVO DEL PACIENTE CON NEUTROPENIA FEBRIL: ETIOLOGÍA Y ANTILOGRAMA. ¿ES EL TRATAMIENTO EMPÍRICO ADECUADO?

Uribe L., Notario C., Sánchez A., Cabello A., González H., Marrero C., Hernanz C., Ríos P., Oliva A., Breña J., León A., Ríos M., Figueroa A., Marín A., Hillebrand P., Lorenzo Y., Mesa M.C.

HUNSC

**Introducción:** La neutropenia febril es un diagnóstico frecuente en los pacientes hematológicos que los sitúa en alto riesgo vital y precisa la instauración rápida de una terapia antibiótica dirigida. Quisimos estudiar los gérmenes más frecuentes hallados en los cultivos de estos pacientes y comparar su frecuencia y sensibilidad con respecto al estudio realizado en 2009-2010.

**Objetivos:** Hacer una revisión comparativa de las bacterias asociadas en nuestro medio a la neutropenia febril del paciente con patología hematológica, así como la sensibilidad a los antibióticos comúnmente utilizados.

**Material y Métodos:** Se realiza un estudio observacional retrospectivo incluyendo todas las historias clínicas de los pacientes ingresados en los años 2016 y 2017, escogiendo aquellos que han presentado neutropenia febril tanto al diagnóstico como durante el ingreso. Se registran 175 episodios de neutropenia febril, y recogiendo los datos de los estudios microbiológicos realizados (hemocultivos, urocultivos, cribado de bacterias multiresistentes...) y el antibiograma correspondiente a los episodios, analizamos los resultados con respecto al estudio realizado en los años 2009 y 2010.

**Resultados:** En el 50% de los episodios de NF no se obtienen hallazgos microbiológicos. Los hemocultivos son positivos en el 35% de los casos. Como en los años 2009 y 2010, los gérmenes aislados con mayor frecuencia son *Staphylococcus coagulans* negativo (24%), seguido de *Escherichia coli* (22%). Sin embargo, actualmente ha aumentado el número

de presentaciones de *Pseudomona* spp., adquiriendo ésta el tercer lugar en frecuencia (13%) frente al anterior estudio en el que resultó positiva en un 4%. *Streptococcus* spp y *K. pneumoniae* se presentan en un 11% de los casos. En los gérmenes aislados, las resistencias más habituales fueron las siguientes: *Staphylococcus* coagulasa negativo a trimetoprim-sulfometoxazol y levofloxacin (53%). *E. coli* manifestó resistencia a ampicilina (50%) y ciprofloxacino (36). Con respecto a *Pseudomona* spp cabe destacar no sólo su aumento en frecuencia, sino también forma de presentación como multirresistente (60%) con sensibilidad únicamente frente a colistina y meropenem; y en un 33% de los casos a amikazina. *Klebsiella pneumoniae* presentó resistencia habitualmente a ampicilina (43%) y piperacilina-tazobactam (30%).

**Conclusiones:** En nuestro centro se ha utilizado clásicamente para el tratamiento de la NF la combinación de ceftacídima y amikazina y se añade teicoplanina en pacientes portadores de acceso venoso central. En los años 2009-2010, tan sólo se halló un caso con resistencia a uno de ellos. La aparición y aumento de gérmenes multirresistentes en los últimos años, como se ve reflejado en nuestro estudio de 2016-2017, marca la necesidad ampliar el arsenal de terapias antibióticas en la neutropenia febril.

**PC-102**

**CORRELACIÓN ENTRE EL MARCADOR DE SUPERFICIE CD57 Y EL PATRÓN DE EXPRESIÓN DE TCR**

Sitges Arriaga M.<sup>1</sup>, Morales Indiano C.<sup>2</sup>, Vergara Casamar S.<sup>1</sup>, Raya Corbacho M.<sup>1</sup>, Sorigué Tomás M.<sup>1</sup>, Hernández Rodríguez I.<sup>1</sup>, Peña Domingo M.<sup>1</sup>, Sarrata García E.<sup>1</sup>, Triguero Moreno A.<sup>1</sup>, Franch Sartro M.<sup>1</sup>, Gener Ricós G.<sup>1</sup>, Santos Gómez M.<sup>1</sup>, Cañamero Giró E.<sup>1</sup>, Comes Escoda M.<sup>1</sup>, Espasa Pérez A.<sup>1</sup>, Navarro Ferrando T.<sup>1</sup>, Feliu Frasnado E.<sup>1</sup>, Juncá de Píera J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, ICO-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona., <sup>2</sup>Laboratorio Clínico, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

**Introducción:** El aumento de linfocitos T grandes granulares (T-LGL) en sangre periférica es un hallazgo frecuente en los estudios de linfocitosis. El análisis del reordenamiento de TCR establece si la linfocitosis es clonal, permitiendo el diagnóstico de leucemia de T-LGL, cuyo fenotipo se caracteriza por un aumento de la población CD8/CD57. No obstante, las linfocitosis T no clonales también pueden expresar CD57. El objetivo de este estudio fue analizar el grado de correlación entre la expresión del marcador CD57 y la clonalidad del TCR.

**Tabla 1. Comparación de los diferentes parámetros recogidos en función de la clonalidad del TCR.**

Magnitud	TCR Clonal n=78 (x±sd)	TCR No Clonal n=53 (x±sd)	p
Linfocitos absolutos (x10 <sup>9</sup> /L)	5207,05 ± 2080,03	5924,15 ± 3831,12	0,218
CD3 (%)	82,32 ± 8,54	81,83 ± 8,44	0,747
CD8 (%)	47,83 ± 19,29	42,19 ± 20,97	0,117
CD3/CD57 (%)	29,68 ± 17,39	18,26 ± 17,28	<0,001

**Material y Métodos:** Se incluyeron 140 pacientes con linfocitosis de T-LGL entre 2008 y 2018. El estudio de TCR indicó clonalidad en 78 pacientes y no clonalidad en 52. Se excluyeron los casos asociados con síndromes linfoproliferativos T agresivos. Se recogió el recuento linfocitario total y los porcentajes de linfocitos CD3+, CD8+ y CD3+/CD57+. Se procesaron muestras de sangre periférica en las 24h posteriores a su extracción. La población T se analizó por citometría de flujo en Citómetro FC500 (hasta 2016) y Navios (Beckman Coulter). CD57 se empleó conjugado con fluoresceína (FITC), CD3 con ECD y CD8 con PE. El estudio de correlación se realizó mediante el coeficiente *Rho* de Spearman. Se compararon la media de los resultados entre los dos grupos mediante la prueba *t* de student. El rendimiento diagnóstico de los diferentes marcadores se evaluó con el análisis de las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic).

**Resultados:** El recuento de linfocitos absolutos se correlacionó significativamente con el porcentaje de CD3 (r: 0,298; p=0,01), CD8 (r: 0,359; p<0,001), pero no con CD3/CD57 (r: 0,099; p=0,262). El porcentaje de CD3/CD57 fue más elevado en el grupo de pacientes con TCR reorde-

nado (clonal), (tabla 1). Independientemente del recuento de linfocitos, CD57 fue el único marcador que permitió identificar de manera significativa la clonalidad del TCR, con una AUC de 0,703 (p<0,001) (tabla 2). En pacientes que mostraron un recuento linfocitario inferior a 5000x10<sup>9</sup>/L, CD8 también mostró un buen rendimiento diagnóstico con AUC de 0,769 (p <0,001) para identificar clonalidad.

**Tabla 2. Análisis curvas ROC de las magnitudes estudiadas.**

Magnitud	Total		Linfocitos >5000 (x10 <sup>9</sup> /L)		Linfocitos <5000 (x10 <sup>9</sup> /L)	
	AUC (IC 95%)	p	AUC (IC 95%)	p	AUC (IC 95%)	p
Linfocitos absolutos (x10 <sup>9</sup> /L)	0,448 (0,336-0,560)	0,315	0,711 (0,589-0,834)	<0,001	0,714 (0,554-0,873)	0,011
CD3 (%)	0,512 (0,409-0,615)	0,820	0,424 (0,554-0,873)	0,253	0,652 (0,495-0,808)	0,070
CD8 (%)	0,583 (0,480-0,687)	0,108	0,475 (0,342-0,608)	0,712	0,769 (0,628-0,909)	<0,001
CD3/CD57 (%)	0,703 (0,609-0,796)	<0,001	0,715 (0,595-0,834)	<0,001	0,679 (0,528-0,830)	0,032

**Conclusiones:** En nuestra serie, el marcador de superficie CD57 se correlacionó positivamente con la clonalidad del TCR con significación estadística y buen rendimiento diagnóstico, sobre todo en linfocitosis >5000 (x10<sup>9</sup>/L). Dicho hallazgo podría ser útil en el estudio y diagnóstico diferencial de las linfocitosis.

**PC-103**

**UTILIZACIÓN DE FISH Y ANALISIS DE LAS CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS Y MOLECULARES PARA EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE LBDCG, HGBL CON REORDENAMIENTOS MYC + BCL2/BCL6 Y HGBL, NOS**

Serrano Picazo L., Cañigral Ortiz C., Lancharro Anchel A., Clavel Pia J., Gascón Buj A., Linares Latorre L., Garcia Boyero R., Garcia Navarro I., Cuadrado Orden I., Fernandez-Delgado Momparler M., Carrascosa Mastell P., Cañigral Ferrano G.

Hospital General Castellón

**Introducción:** La clasificación OMS 2016, incluye una nueva entidad: Linfoma B de alto grado (“HGBL”). Entre ellos se diferencian aquellos con reordenamiento de MYC + BCL2 y/o BCL6 (Double hit “DH” y Triple hit “TH”), con comportamiento más agresivo y menor respuesta a QT estándar. Por otra parte los que no presentan reordenamientos llamados HGBL, NOS, pero tienen histología similar y no quedando claro si con el mismo comportamiento clínico y por eso, a día de hoy, sin implicaciones terapéuticas. Para detectar estas alteraciones genéticas es necesario la FISH. Existe controversia en cuanto a su utilización de forma sistemática en todos los LBDCG.

**Objetivos:** Estudiar características y diferencias histológicas, inmunohistoquímicas y presentación clínica de LBDCG y HGBL para optimizar la FISH.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de 31 pacientes con LBDCG, HGBL “DH” o “TH” y HGBL,NOS entre Abril 2016 y Abril 2018. Se analiza el resultado de la FISH para reordenamientos c-MYC, BCL2 y BCL6 y su expresión proteica por inmunohistoquímica. Se determina la variante molecular centro germinal o Célula B activada según MUM1, BCL2 y CD10. Para las variables pronósticas se analizan aquellas incluidas en el IPI.

**Resultados:** De 31 pacientes, 25 (81%) fueron LBDCG, 16 (70%) presentaron Ki67 mayor de 70%. 12 pacientes (50%) presentaron expresión proteica por IHQ, incluyendo Myc (23% Triple+, 18% Myc+Bcl6 y 9% Myc+Bcl2). El patrón molecular fue CBA 14 (56%) y CBA 11 (44%). 14 pacientes (56%) tuvieron IPI>3 con tasa de RC tras 1ª línea de QT estándar de 77%. 2 de 31 (6%) fueron diagnosticados de HGBL con reordenamientos, 1 (50%) “DH” Myc+Bcl2 y 1 (50%) “TH”. El Ki67 fue del 10% y 80% respectivamente. En ambos la histología fue Burkitt-like y subtipo centro germinal, presentando IPI elevado, destacando una importante afectación extranodal y con mala respuesta a tratamiento con QT intensiva con recaídas precoces en los 6 primeros meses tras 1ª RC. 4 pacientes (13%) fueron HGBL,NOS, todos con histología Burkitt-like y presentando 2(50%) positividad proteica incluyendo MYC por IHQ. 3 (75) presentaron IPI elevado y 2 (50%) alcanzaron RC en 1ª línea. En cuanto a la FISH, se realizó a 15 pacientes (48%) del total de LBDCG,

de los cuales 9 (60%) presentaban expresión proteica incluyendo Myc por IHC. 11 (73%) tenían histología de LBDCG y 4 (27%) Burkitt-like. 8 (53%) fueron subtipo CBA mientras que 7 (47%) fueron CG.

Tabla 1.

	ANATOMÍA PATOLÓGICA				Subtipo	FISH	ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL					Respuesta (Pacientes IT sobre valorables en el momento análisis)		
	IGT	IQ	NMYC	Histología			IP1	L2	Abn. t(14;18)	Etad. 1	Etad. 2		PS	
HGBL Myc + Bcl2/Bcl6 n=2	1	100%	Triple +	100%	Burkitt-like	CG	100%	0	0	0	0	0	0	100%
HGBL Myc + Bcl2/Bcl6 n=2	2	100%	Triple +	100%	Burkitt-like	CG	100%	0	0	0	0	0	0	100%
HGBL Myc + Bcl2/Bcl6 n=2	3	100%	Triple +	100%	Burkitt-like	CG	100%	0	0	0	0	0	0	100%
HGBL Myc + Bcl2/Bcl6 n=2	4	100%	Triple +	100%	Burkitt-like	CG	100%	0	0	0	0	0	0	100%

Tabla 2.

	ANATOMÍA PATOLÓGICA				Subtipo	FISH	ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL					Respuesta (Pacientes IT sobre valorables en el momento análisis)	
	IGT	IQ	NMYC	Histología			IP1	L2	Abn. t(14;18)	Etad. 1	Etad. 2		PS
LBDG n=15	None 73% 48%	22% 80+ 22% Bcl2/Bcl6 9% MYC/Bcl2 10% Triple +	10%+0 10%+0 10%+0	LBDCG 73% LBDCG 73.33% LBDCG 73.33%	CG 66% CBA 34%	88.67% 80.0% 97% Triple -10%	≥1: 56%	0.77%	≥1.28%	≥3.89%	≥4.32%	≥4.68%	None 1ª línea 77%

Tabla 3.

INMUNOHISTOQUÍMICA		% EXPRESION MYC	Histología	Subtipo	IP1 Molecular
FISH GLOBAL n15 (40%)	Triple + 40% Myc/Bcl6 + 20% Myc/Bcl2 + 7% BCL6 + 13% Bcl2/Bcl6 + 14% Triple - 6%	≥ 40% Ixp = 47% Ixp = 53%	Burkitt-like 27% Difuso Cél B grande 66%	CG 47% CBA 53%	≥ 3 67% < 3 33%

**Conclusiones:** Nuestra incidencia de HGBL con redordenamientos “DH/TH”, en la población estudiada fue del 6%, concordando con lo publicado en las diferentes series donde oscila entre 5-10% de todos los LBDCG. A pesar de que la mayoría de HGBL “DH/TH” presentan expresión proteica para MYC/Bcl2/Bcl6, lo mismo ocurre con los LBDCG por lo que esta técnica no se debe de utilizar como cribaje para decidir la realización del FISH. A pesar de la baja incidencia de este tipo de Linfomas “DH/TH”, por la implicación pronóstica y terapéutica, se debería de utilizar la FISH en todos los pacientes con LBDCG, especialmente en aquellos casos Burkitt-like.

**PC-104 EL INMUNOFENOTIPO COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA EN TUMORES SÓLIDOS METASTÁSICOS**

García Roa M., Trelles Martínez R., González Fernández F.A., Bolaños Calderón E., Martínez Martínez Rafael B.

Hospital Universitario Clínico San Carlos

**Introducción:** Las metástasis (MTS) localizadas en el sistema nervioso central (SNC) se diagnostican en un 8-10% de los pacientes oncológicos, aunque en estudios de autopsia la frecuencia es mayor. Las más frecuentes se originan en el cáncer pulmonar, el de mama y el melanoma. En cuanto al carcinoma urotelial, las MTS en el SNC son muy poco frecuentes. El carcinoma urotelial, cuyas células derivan del epitelio de transición o urotelio, es el principal tipo histológico de los tumores de vejiga. Los sistemas óseo y pulmonar son los lugares más frecuentes en los que metastatiza, aunque también puede hacerlo a nivel hepático, cerebral y casi cualquier órgano. Los síntomas son muy amplios, dependiendo de su ubicación, y el diagnóstico es complicado. La resonancia magnética (RM) tiene una sensibilidad en torno al 76% y la citología del líquido cefalorraquídeo (LCR) una sensibilidad del 44-67% en la primera punción lumbar (PL), que aumenta a 84-91% en un segundo muestreo. Por ello es necesario ir más allá. Los tumores sólidos de origen epitelial, como el cáncer de pulmón no microcítico, el cáncer de mama o el de ovario (entre otros), expresan moléculas de adhesión de células epiteliales (EpCAM) y glicoproteínas

transmembrana, como el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2 / neu). En la actualidad se han desarrollado técnicas de citometría de flujo para detectar células tumorales circulantes en determinados tejidos o fluidos corporales (como el LCR), basadas en la captura de anticuerpos monoclonales marcados contra EpCAM y HERneu, con una sensibilidad cercana al 100% según estudios<sup>2</sup>.

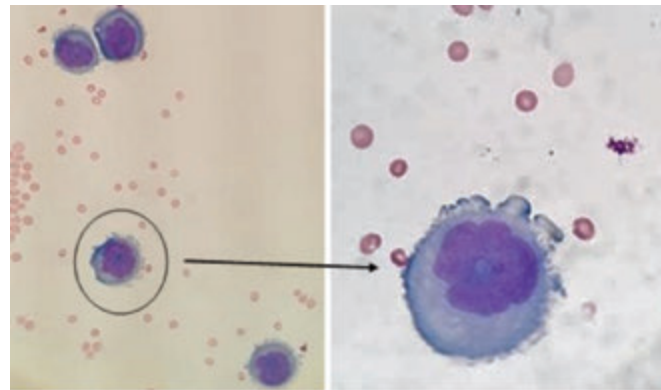


Figura 1.

**Objetivos:** Presentamos un caso de carcinoma urotelial estadio IV con infiltración del sistema nervioso central diagnosticado por citología y citometría de flujo del LCR.

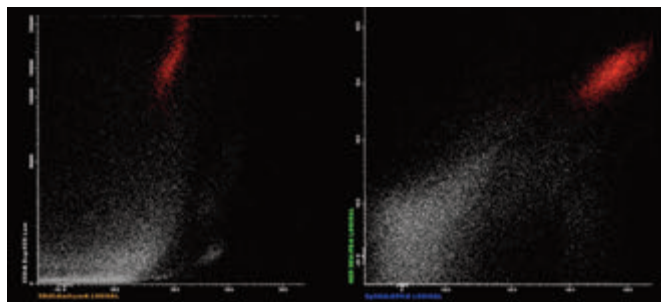


Figura 2.

**Métodos:** Varón de 66 años de edad, diagnosticado de carcinoma urotelial en estadio IV en Enero de 2014. Recibió tratamiento con quimio-radioterapia alcanzando remisión completa. La vejiga se preservó. En Enero de 2017, se observó en RMN una lesión cerebral neoplásica (2 cm) en la región frontal izquierda con un PET-TC negativo, por lo que el paciente se sometió a intervención neuroquirúrgica exitosa. En Febrero de 2017 ingresó por dolor lumbar y cefalea. El estudio de RM fue normal pero la sintomatología del paciente empeoraba a pesar del tratamiento analgésico. Sospechando infección del lecho quirúrgico por el antecedente comentado previamente, se realizó una PL.

**Resultados:** El citocentrifugado del LCR muestra unas células de gran tamaño, bi y trilobuladas y de citoplasma irregular. (Figuras 1 y 2). El inmunofenotipo mostraba células complejas de gran tamaño con expresión de HER-NEU y EpCAM (figuras 3 y 4).

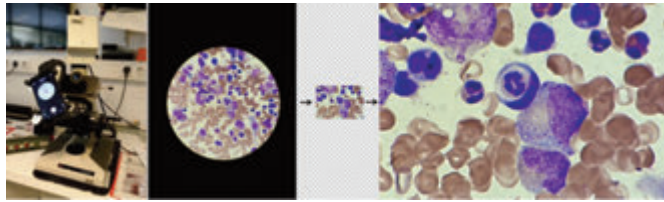
**Conclusiones:** Las MTS del SNC en el carcinoma urotelial son poco frecuentes y su diagnóstico, basado en técnicas convencionales, puede ser muy complicado. Presentamos el caso de un paciente en el que la RM no mostró alteraciones y en el que el estudio del LCR por citología y citometría de flujo fue lo que permitió el diagnóstico de infiltración del SNC por un tumor sólido.

**PC-105 MICROFOTOGRAFÍAS CITOLÓGICAS EN HEMATOLOGÍA: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA CÁMARA DE UN TELÉFONO MÓVIL Y UNA ESPECÍFICA PARA MICROSCOPIO**

González Molina W., Prats Martín C., Pérez Ortega L., Caballero Velázquez T., Vargas M.T., Pérez López O., Carrillo Cruz E., Jiménez Jambrina M., Rojas Martínez J.A., Delgado Fenoll M., Jiménez Morales M., Bernal Ruiz R., Morales Camacho R.M.

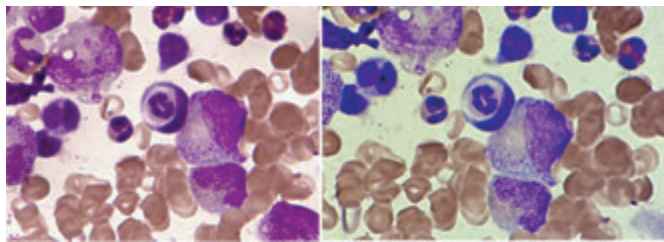
Unidad de Diagnóstico Citológico, UGC Hematología y Hemoterapia, HU Virgen del Rocío, Sevilla

**Introducción:** Las imágenes microfotográficas de estudios citológicos en hematología precisan de cámaras específicamente diseñadas adaptables a los microscopios (CAM-MIC), de alta calidad y elevado precio. Actualmente la difusión de imágenes a través de las cámaras de los teléfonos móviles (CAM-MOV) es un procedimiento rutinario de comunicación. Hasta ahora su baja calidad ha limitado su uso en las presentaciones de casos clínico-citológicos y en las publicaciones científicas. Color (temperatura) y contraste (nitidez) son los pilares básicos sobre los que asienta la calidad de una microfotografía. El objetivo de esta comunicación es una aportación preliminar sobre la calidad de la imagen obtenida con móviles de última generación, como alternativa eficaz y eficiente frente a las cámaras convencionales.



**Figura 1. CAM-MOV, x100. Proceso fotografía, recorte y ampliación de la imagen, en correspondencia a la que se lograría con una CAM-MIC. El tamaño del archivo se recorta de 4,8 Mb a 0,704 Mb.**

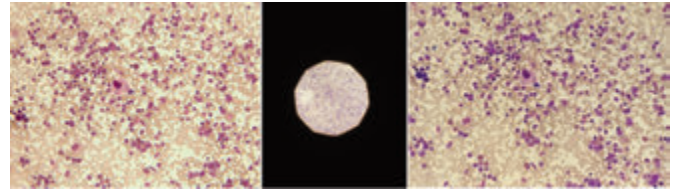
**Métodos:** Se realizaron microfotografías de extensiones de aspirado de médula ósea, procesadas con la tinción de May-Grünwald-Giemsa, con ocular 10x/20 y objetivos x25/x40/x100/APO/inmersión. Se empleó una cámara Leica DFC-500 como referente (CAM-MIC: 12 Mb, resolución de imágenes de 4.5-5.5 Mb, archivos JPG), y la de un móvil Sony (CAM-MOV: 23 Mb, máxima resolución de 4.4-4.8 Mb, archivos JPG) con un adaptador Snypex X-Wing SPA1 Universal Smartphone Adapter. El recorte y ajuste proporcional de las fotografías de la CAM-MOV se han realizado con el software Picasa (Google). Se ha efectuado una valoración comparativa analizando la calidad de la imagen conseguida por la CAM-MOV por los siguientes aspectos: 1) Contraste/nitidez visual, considerando el tamaño en Mb (ej. definición de las cromatinas, la nitidez de los gránulos y estructuras filamentosas), 2) Temperatura y equilibrio del color basofilia y acidofilia/eosinofilia. El ocular debe estar limpio, igual que el cristal protector de la lente de la cámara. El plano de enfoque de ambas cámaras es el mismo.



**Figura 2. MGG, x100. Comparativa de la imagen lograda con la CAM-MIC (5.0 Mb), a la izquierda, frente a la CAM-MOV (0,704 Mb) a la derecha.**

**Resultados:** Se estudiaron 20 imágenes con ambas cámaras, unificando los ajustes del microscopio (iluminación, apertura de diafragma de condensador y de campo, y filtros), y los de ambas cámaras para obtener una tonalidad lo más parecida a la visión directa. El uso del adaptador de la CAM-MOV permitió un centrado preciso, equilibrado y estable. Con el objetivo x100, las fotografías de la CAM-MOV aportaron un campo extenso rodeado de un halo negro (rango 4,4-4,8 Mb), que precisó recortarlas, y posteriormente ampliarlas, con merma de bytes en la imagen final (rango 0.563-0.947 Mb) (Figuras 1 y 2). El uso del zoom digital empeoró la definición de las imágenes. Se observó una correlación del contraste con el tamaño del archivo JPG de la imagen, de manera que en una estimación aproximada, por debajo de 0,7 Mb el resultado fue deficiente, entre 0,7 Mb y 1,5 Mb aceptable, y por encima de 1,5 Mb equiparable a la CAM-MIC. Las tonalidades rojas, azules (basofilias) y anaranjadas (eosinofilias) fueron aproximadas al control.

**Objetivos:** x40 y x25, la reducción de tamaño del archivo JPG de la CAM-MOV fue menor, consiguiendo imágenes superiores a 1.5 Mb (Figura 3).



**Figura 3. MGG, x25. De izquierda a derecha, comparativa de la imagen lograda con la CAM-MIC (3.3 Mb), la CAM-MOV completa (4,6 Mb) y la CAM-MOV recortada a tamaño equivalente (2.5 Mb).**

**Conclusiones:** En este estudio preliminar con una CAM-MOV de 23 Mb se obtuvieron imágenes de archivos JPG equiparables en calidad a la de una CAM-MIC con objetivos x40 y x25, y aceptables con objetivos x100, considerando en éstos un mínimo de 0.7 Mb. Los cambios tecnológicos y el incremento en las capacidades de las CAM-MOV (tamaño de archivo y posibilidad de zoom óptico) facilitarán su aplicación a la obtención de microfotografías de calidad.

**PC-106**

**RENTABILIDAD Y SEGURIDAD DEL LAVADO BRONCOALVEOLAR Y LA BIOPSIA TRANSBRONQUIAL EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS: RESULTADOS DE UN ANÁLISIS RETROSPECTIVO EN NUESTRO CENTRO**

Mora Barrios J.M., González Romero Y., Cabero Martínez A., Bermúdez M.A., Gómez Lamas D., Fernández Luis S., Fernández Martínez C., Richard Espiga C., Colorado Araujo M.d.I.M., López Duarte M., Yáñez San Segundo L.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

**Introducción:** La broncoscopia (BFC) es un procedimiento invasivo poco utilizado en pacientes hematológicos por el temor a complicaciones. El objetivo de este trabajo es analizar la rentabilidad diagnóstica del lavado broncoalveolar (BAL) y biopsia transbronquial (BTB) en pacientes hematológicos, así como las complicaciones derivadas.

**Pacientes y Métodos:** Análisis retrospectivo de 63 broncoscopias con BAL y BTB, realizadas entre los años 2012 y 2017, sobre 61 pacientes hematológicos. La mediana de edad fue de 60 años y 36 (59%) eran varones. El 59% habían recibido previamente un trasplante alogénico y el 24% tratamiento de quimioterapia. La indicación principal fue la sospecha de proceso infeccioso (73%) sin documentación microbiológica mediante técnicas convencionales. En el momento de la BFC el 16% de los pacientes presentaba una cifra de neutrófilos  $\leq 1000/\text{mm}^3$  y el 87% se encontraba en tratamiento antimicrobiano.

**Resultados: Rentabilidad diagnóstica** Se obtuvo aislamiento microbiológico en 37 BAL (59%). En 29 (78%) el aislamiento fue único, siendo los virus los agentes más frecuentemente aislados (62%) seguidos por las infecciones fúngicas (21%). En 8 casos hubo coinfección, siendo el 50% de virus asociado a hongos. Mediante BTB, se identificaron alteraciones histológicas en el 98% de los casos, siendo lo más frecuente la identificación de una causa infecciosa (32%) seguido de daño alveolar difuso (22%) y patología intersticial (13%). La presencia de secreciones en el BAL se asoció de manera significativa ( $p=0.001$ ) al posterior diagnóstico microbiológico de una infección bacteriana y/o fúngica. En 53 pacientes (84%) los resultados condicionaron una modificación del tratamiento. **Complicaciones:** Veintiocho pacientes (44%) tenían alteración en la prueba de coagulación previa por la presencia de trombopenia  $< 100.000/\text{mm}^3$  y 10 pacientes (16%) recibieron una transfusión profiláctica de plaquetas por trombopenia  $< 50.000/\text{mm}^3$ . Ocho pacientes (13%) presentaban además hipoprotrombinemia leve (50-70%). Treinta pacientes (48%) presentaron alguna complicación: 23 hemorragias (77%), 5 broncoespasmos (17%). Respecto a la gravedad, la mayoría fueron leves, 3 pacientes (5%) presentaron una complicación moderada y 3 pacientes (5%) una complicación grave. Ningún paciente falleció a consecuencia del procedimiento. Respecto al riesgo hemorrágico no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la cifra de plaquetas  $> 0$   $< 50.000/\text{mm}^3$  (24% vs 50%,  $p=0.334$ ) y el tratamiento previo recibido (alotrasplante, quimioterapia, autotrasplante).

**Conclusiones:** En nuestro centro, la broncofibroscopia es un procedimiento invasivo seguro para el paciente hematológico siendo los fenómenos hemorrágicos leves la complicación más frecuente. La rentabilidad diagnóstica del BAL y la BTB es alta, habiéndose condicionado cambios en la actitud terapéutica en un elevado porcentaje de pacientes. La presencia de secreciones en el BAL se relaciona significativamente con un aislamiento microbiológico bacteriano y/o fúngico.

**PC-107**

**ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO DE LA LINFOCITOSIS B POLICLONAL PERSISTENTE EN NUESTRO CENTRO**

Morente Constantín E.<sup>1</sup>, Cabo Zabala L.<sup>2</sup>, Garrido Collado M.D.P.<sup>1</sup>, Jurado Chacón M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio De Hematología Hospital Universitario Virgen De Las Nieves De Granada, <sup>2</sup>Servicio De Análisis Clínicos De Hospital Virgen De Las Nieves De Granada

**Introducción:** La linfocitosis B policlonal persistente (LBPP) es una entidad en la que tiene lugar una linfocitosis B moderada (>4x10<sup>9</sup>/L), crónica y absoluta en sangre periférica, de tipo policlonal, que persiste más de 6 meses. Los linfocitos presentes muestran marcadores de población B y falta de clonalidad, lo cual es una característica importante y diferencial. Se relaciona con el tabaquismo e incide especialmente en mujeres de edad adulta. Cursa con un aumento de IgM sérica, asociación con el haplotipo DR7 del HLA, anomalías genéticas como i(3)(q10), inestabilidad cromosómica y múltiples reordenamientos IGH/BCL-2. En sangre periférica destaca la presencia de linfocitos de tipo activado y de un pequeño porcentaje de linfocitos bilobulados y/o profundamente hendidos.

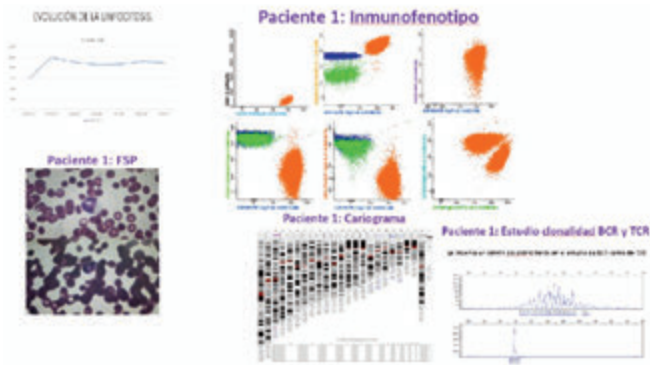


Figura 1.

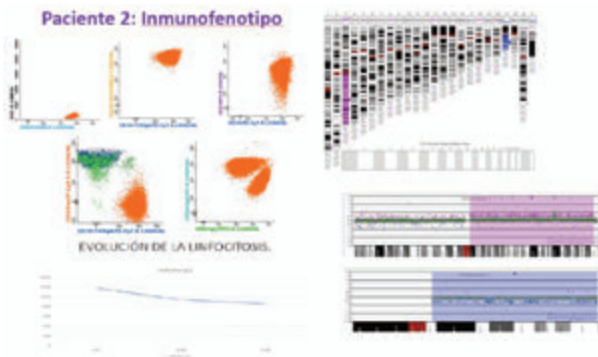


Figura 2.

**Objetivos:** Revisión de la LBPP a partir de los casos diagnosticados en nuestro servicio de 2.012 a 2.018.

**Métodos:** Contamos con 4 pacientes (3 varones y 1 mujer) con una media de edad de 47,25 años (rango de 28 a 63). 3 pacientes eran fumadores. Todos presentaban linfocitosis moderada y 2 presentaban linfocitos activados en el frotis de sangre periférica (1 de los cuales también tenía linfocitos binucleados). El estudio de HLA DR7 fue positivo en 3

pacientes. 3 tenían aumento de IgM, 1 de ellos asociando descenso de IgA y de IgG. En 1 paciente se detectó un isocromosoma 3. Las serologías virales fueron negativas, excepto en 1 paciente en el que la IgG para VEB y VHS-1 y 2 fue positiva. En un paciente se objetivó esplenomegalia. 1 paciente desarrolló cáncer de pulmón y falleció por este motivo; el resto de los pacientes continúan vivos.



Figura 3.

**Conclusiones:** Es necesario profundizar en el conocimiento de la LBPP, para dilucidar si los pacientes que la padecen están afectados de una situación premaligna y lentamente evolutiva, a semejanza de lo que ocurre en las gammopatías monoclonales de significado incierto. Cabe plantearse si la LBPP confiere predisposición a otras hemopatías. Por tanto, es necesario realizar un seguimiento de estos pacientes. Ciertas características morfológicas (bolsillos nucleares), histológicas (infiltración sinusoidal en médula ósea), citogenéticas y moleculares (frecuente constatación de i(3)(q10) o múltiples reordenamientos IGH/BCL-2) predisponen a confusión con la expresión hemoperiférica de un linfoma no Hodgkin, por lo que es preciso conocer esta patología para no realizar un diagnóstico erróneo de la misma.

# Eritropatología

## PC-108

### SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO DE ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS

Martínez Nieto J.<sup>1</sup>, Cuéllar C.<sup>2</sup>, González Fernández A.<sup>1</sup>, Villegas A.<sup>1</sup>, Martínez R.<sup>1</sup>, Bolaños E.<sup>1</sup>, Prieto B.<sup>1</sup>, Bobes A.<sup>1</sup>, Velasco A.<sup>1</sup>, Vicente C.<sup>1</sup>, Trelles R.<sup>1</sup>, Ibarra M.<sup>1</sup>, Moreno N.<sup>1</sup>, Ropero P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico San Carlos, <sup>2</sup>Hospital La Princesa

**Introducción:** Las anemias hemolíticas congénitas (AHCs) engloban varias entidades que entrañan distintos mecanismos fisiopatológicos, como deficiencias en los enzimas del eritrocito o alteraciones de sus proteínas de membrana. El diagnóstico diferencial entre AHCs es complejo a nivel morfológico y bioquímico, sobre todo porque no suele haber centros que dispongan de todo el arsenal de técnicas que se necesitan para esto. Estas anemias pueden estar causadas por mutaciones en multitud de genes, por lo que un análisis genético tradicional por Sanger puede llegar a eternizarse. En este contexto, nos planteamos si en el diagnóstico diferencial entre AHCs sería útil un análisis por secuenciación de nueva generación (NGS).

**Tabla 1. Resultados de la NGS en los 44 pacientes estudiados.**

Paciente	Edad (años)	Género	Sospecha inicial	Mutación 1	Mutación 2	Diagnóstico más probable
#1	28	femenino	Xerocitosis	PIEZO1 Leu2502Arg (LP)		Xerocitosis
#2	25	femenino	Xerocitosis	PIEZO1 Ala1455Thr (SI)		Xerocitosis
#3	23	femenino	Xerocitosis	PIEZO1 Leu3979Phe (SI)		Xerocitosis
#4	33	masculino	Xerocitosis	PIEZO1 Met870Val (LP)		Xerocitosis
#5	17	femenino	Esferocitosis	SPTA1 Glu2384Ter (LP)	LEY1 (intro)	Esferocitosis
#6	4	femenino	Esferocitosis	SPTA1 Glu2487Ter (LP)		Esferocitosis
#7	43	masculino	Esferocitosis	EPBA1 Val286Ter (LP)		Esferocitosis
#8	37	masculino	Deficiencia de G6PD	G6PD Met104Phe (P)		Deficiencia de G6PD
#9	42	femenino	Deficiencia de G6PD	G6PD Ser218Phe (P)		Deficiencia de G6PD
#10	11	masculino	Deficiencia de G6PD	G6PD Arg84Cys (P)		Deficiencia de G6PD
#11	21	femenino	Deficiencia de GPI	GPI Lys343Gln (P)	GPI Lys563Ser (P)	Deficiencia de GPI
#12	35	femenino	ES	SUCA1 Arg730Cys (P)		ES (Orbitocitosis)
#13	20	masculino	Deficiencia de PK	PKLR Arg486Ter (P)	PKLR His240Gln (LP)	Deficiencia de PK
#14	45	masculino	Deficiencia de PK	PKLR Arg510Gln (P)	PKLR Arg510Gln (P)	Deficiencia de PK
#15	24	femenino	Deficiencia de PK	PKLR Arg486Ter (P)	PKLR Glu2413Arg (P)	Deficiencia de PK
#16	43	femenino	Deficiencia de PK	PKLR Arg486Ter (P)	PKLR His240Gln (LP)	Deficiencia de PK
#17	19	femenino	Deficiencia de PK	PKLR Arg486Ter (P)	PKLR Arg537Gln (LP)	Deficiencia de PK
#18	16	masculino	Esfenocitosis	ANKK1 Arg129Ter (LP)		Esfenocitosis
#19	20	femenino	Esfenocitosis	ANKK1 Arg129Ter (LP)		Esfenocitosis
#20	60	femenino	Esfenocitosis	SPTA1 Ala970Asp (SI)	SPTA1 Ala679Asp (SI)	Esfenocitosis
#21	40	femenino	Esfenocitosis	SUCA1 2495dupG (LP)		Esfenocitosis
#22	69	femenino	Esfenocitosis	SUCA1 Glu40Cys (SI)		Esfenocitosis
#23	5	masculino	Esfenocitosis	SPTA1 c.798A>G (SI)	LEY1 (intro)	Esfenocitosis
#24	76	masculino	Esfenocitosis	SPTA1 Arg891Ter (LP)	SPTA1 Leu5483Phe (SI)	Esfenocitosis
#25	5	masculino	Esfenocitosis	SPTA1 Leu1483Phe (SI)	LEY1 (intro)	Esfenocitosis
#26	0	masculino	Esfenocitosis	ANKK1 Asp480GluTer6 (LP)		Esfenocitosis
#27	4	masculino	Esfenocitosis	ANKK1 c.659_660dupGC (LP)		Esfenocitosis
#28	23	masculino	Esfenocitosis en Beta tal	KLF1 Thr182Leu (Intro)	HBB Glu397Ter (P)	Beta talasemia intermedia
#29	32	femenino	Esfenocitosis	PKLR Arg486Ter (P)	PKLR Arg486Ter (P)	Deficiencia de PK
#30	5	masculino	Esfenocitosis	PKLR Arg538Pro (LP)	PKLR Gly413Cys (SI)	Deficiencia de PK
#31	11	masculino	Sn Rilar	PIEZO1 Gly2365Arg (SI)		Xerocitosis*
#32	7	masculino	Sn Rilar	PIEZO1 Gly2365Arg (SI)		Xerocitosis*
#33	15	femenino	Sn Rilar	PIEZO1 Arg5127Met (SI)		Xerocitosis*
#34	0	masculino	Sn Rilar	SPTA1 Val403Met (LP)	LEY1 (intro)	Protoporfirina
#35	27	masculino	Sn Rilar	SPTA1 Ala970Asp (SI)	LEY1 (intro)	Esfenocitosis
#36	27	femenino	Sn Rilar	ANKK1 Leu512Arg (SI)		Esfenocitosis
#37	40	masculino	Sn Rilar	CDANS Ala190Gly (SI)		Perforador de ADC
#38	31	femenino	Sn Rilar	CDANS Ser256Gly (SI)		Perforador de ADC
#39	0	femenino	Sn Rilar	--	--	Descomposición
#40	30	femenino	Sn Rilar	--	--	Descomposición
#41	79	masculino	Esfenocitosis	--	--	Descomposición
#42	58	masculino	Esfenocitosis	--	--	Descomposición
#43	1	femenino	Esfenocitosis	--	--	Descomposición
#44	26	femenino	Xerocitosis	--	--	Xerocitosis (gen KCNN4)

\* Se necesitan estudios de permeabilidad de cationes para confirmar.

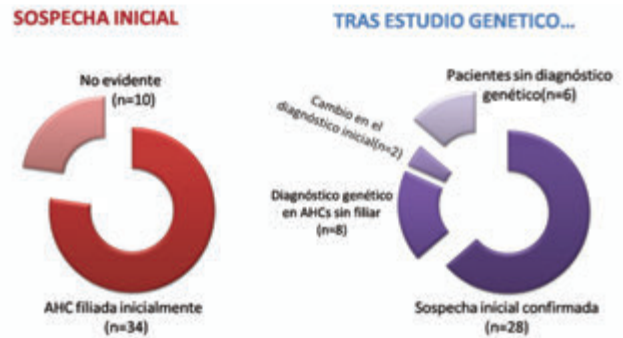
# Por secuenciación de Sanger.

LELY: Alelo de baja expresión de SPTA1; ES: Estomatocitosis sobrehidratada; CDA: Congenital Dyserythropoietic Anemia; (P): Patogénica, (LP): Probablemente Patogénica; (SI): Significado Incierto. Las mutaciones no descritas previamente van en negrita.

**Métodos:** Se han estudiado 44 pacientes con AHC. Para ello se desarrolló un panel (TruSeq Custom Amplicon, Illumina) para la secuenciación de 40 genes (exones y sus límites con los intrones) previamente asociados a AHCs. Las enfermedades a estudiar comprenden membranopatías (esferocitosis, estomatocitosis, etc.), enzimopatías (déficit de G6PD, PK, etc.) y también se incluyeron anemias diseritropoyéticas congénitas. Las hemoglobiopatías se estudian en nuestro centro por otros métodos.

**Resultados:** 34 de los 44 pacientes tenían sospecha de una AHC concreta, el 88% de estos 34 pacientes con sospecha bien definida muestran variaciones genéticas que en principio explicarían el fenotipo del

paciente. Por otro lado, también mostraron alteraciones genéticas 8 de los 10 pacientes con AHC sin filiar. No encontramos alteraciones en 6 pacientes (14%). En total hemos encontrado 17 alteraciones que no estaban descritas previamente (Tabla 1).



**Figura 1. Descripción de la sospecha inicial y diagnóstico final en los pacientes analizados.**

**Conclusiones:** En total hay un alto porcentaje de pacientes (86.4%) con variantes genéticas que pueden explicar la anemia (Figura 1). Alternativamente, hay 6 casos sin variantes significativas; 2 de ellos con anemia sin filiar, 3 con baja sospecha de esferocitosis y 1 con evidente xerocitosis que podría estar causada por mutaciones en KCNN4 (no incluido en el panel). En ciertos pacientes es difícil de establecer el significado biológico de sus alteraciones genéticas, sobre todo cuando se espera que la mutación sea de ganancia de función (como las de PIEZO1 en la xerocitosis). Muchas de las variantes nuevas se tienen que clasificar de “significado incierto” al carecer de la posibilidad de complementar la información genética con análisis funcionales, por lo que va a haber cierto grado de incertidumbre en el diagnóstico de varios pacientes. En 10 casos (#29 a #38), con la NGS se han podido identificar alteraciones que ayudaron a definir mejor el diagnóstico. De especial interés son 2 casos con sospecha inicial de esferocitosis (#29 y #30) en los que el diagnóstico cambió a déficit de PK (para esta última enfermedad hay nuevas opciones terapéuticas en ensayos clínicos).

## PC-109

### EFFECTOS DEL DEPORTE DE RESISTENCIA SOBRE EL METABOLISMO DEL HIERRO, EL ESTADO INFLAMATORIO Y EL DAÑO TISULAR

Rodríguez-Hernández I.<sup>1</sup>, Iraola J.<sup>2</sup>, Rizzato J.<sup>3</sup>, Barallat J.<sup>4</sup>, Morales-Indiano C.<sup>4</sup>, Tejedor X.<sup>4</sup>, Orma E.<sup>1</sup>, Grau J.<sup>1</sup>, Sarrate E.<sup>1</sup>, Granada I.<sup>1</sup>, Zamora L.<sup>1</sup>, Cisneros A.<sup>1</sup>, Ruiz-Xivillé N.<sup>1</sup>, Cabezon M.<sup>1</sup>, Marcé S.<sup>1</sup>, Roca E.<sup>5</sup>, Llopis M.A.<sup>1</sup>, Navarro T.<sup>1</sup>, Feliu E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut català d'Oncologia. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras (IJC), <sup>2</sup>Universitat Pompeu Fabra, <sup>3</sup>Centro de Educació Mèdica e Investigacions Clíniques (CEMIC), <sup>4</sup>Laboratori Clínic del Barcelonès Nord i Vallès Oriental, <sup>5</sup>Universitat Politècnica de Catalunya.

**Introducción:** La anemia asociada al deporte de resistencia es un fenómeno ampliamente descrito, habitualmente más asociado al sexo femenino. Entre sus causas, se ha propuesto la hemodilución, estrés oxidativo inducido por ejercicio, ferropenia, hemorragia gastrointestinal, hematuria y hemólisis mecánica que incluye el impacto en los pies y/o la compresión de la masa muscular contraída sobre los capilares. También se sabe que 1 de cada 148 000 corredores presentará un paro cardíaco, con una mortalidad de 1 de cada 50 000 corredores. Pocos estudios han comparado los datos de hemograma, parámetros del metabolismo del hierro e inflamatorios, y parámetros de daño muscular o cardíaco antes y después de una maratón. El objetivo de este trabajo fue evaluar las variaciones de dichas determinaciones analíticas tras una maratón de 42 km.

**Pacientes y Métodos:** Se incluyeron 32 corredores (27 hombres y 4 mujeres) de la maratón de la ciudad de Barcelona del 11 de marzo de 2018. Se les realizó una extracción de sangre en tres tiempos diferentes: 24 horas antes, pocas horas después (el mismo día) y 48 horas después de correr en la maratón. Se determinaron la hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio (VCM) de eritrocitos y reticulocitos (rVCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) de eritrocitos y reticulocitos (rHCM), amplitud de la distribución eritrocitaria (RDW), leucocitos to-

tales y diferencial leucocitario, recuento de plaquetas, bilirrubina total, hierro, ferritina, índice de saturación de transferrina (IST), capacidad total de fijación del hierro (DTIB), transferrina, creatinina, creatinina quinasa (CK), proteína C reactiva (PCR) y niveles de troponina-1. Para el análisis estadístico, se utilizó la prueba de ANOVA y de Tukey-Kramer para comparación entre variables continuas y categóricas, mediante el programa GraphPad Prism (v6.01).

**Resultados:** Como era de esperar, se hallaron diferencias significativas entre la determinación previa y las 48 horas post-maratón para los siguientes parámetros: descenso de hemoglobina, descenso de HCM en eritrocitos y reticulocitos, descenso de VCM en reticulocitos, aumento de ferritina (y de PCR) pero descenso del hierro (no del IST) y aumento de la DTIB y la transferrina, disminución de las plaquetas, aumento de la bilirrubina e incremento de la CK. Entre estas determinaciones, destacan aquellas que se alteraron precozmente y no se observó un cambio significativo a las 48 horas, como rHCM, rVCM bilirrubina total y ferritina. Al contrario, el cambio resultó más tardío (observándose sólo a las 48 horas) en el descenso de hemoglobina y la elevación de PCR. Destaca el comportamiento de alteración inmediata y posterior resolución a las 48 horas de la creatinina, la troponina y el aumento de las plaquetas.

**Conclusiones:** Los hallazgos de este trabajo confirman el estrés metabólico y el estado de inflamación al que se somete un maratoniano. Además, pese a que la ferritina no lo demostró, ya que se eleva precozmente como reactante de fase aguda, los parámetros indirectos de la hemoglobinización de los reticulocitos nos demuestraron una eritropoyesis ferropénica de instauración inmediata que todavía no se reflejaba en el IST.

**Financiación:** Financiado en parte por ISCIII, MEC, (RTICC, FEDER) (RD12/0036/0044), SEHH; 2016 SGR225 (GRE) Generalitat de Catalunya; soporte económico de Fundació Internacional Josep Carreras y Fundació la Caixa.

## PC-110

### CRIBADO NEONATAL DE HEMOGLOBINOPATÍAS. EVALUACIÓN TRAS 2 AÑOS DE IMPLANTACIÓN EN LA REGIÓN DE MURCIA

Ruiz Serrano M.E.<sup>1</sup>, Berenguer Piqueras M.<sup>1</sup>, Salido Fierrez E.<sup>1</sup>, Juan Fita M.J.<sup>2</sup>, Gonzalez Gallego I.<sup>2</sup>, De Gea Sandoval B.<sup>1</sup>, Arce Pardo I.<sup>1</sup>, Castaño De Mora P.<sup>1</sup>, Lopez Noguera I.<sup>1</sup>, Hita Lopez A.<sup>1</sup>, Albaladejo Ruiz J.<sup>1</sup>, Marin Bermejo A.<sup>1</sup>, Garcia Navarro C.<sup>1</sup>, Moraleda Jimenez J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio Hematología Y Hemoterapia. H.C.U. Virgen De La Arrixaca, <sup>2</sup>Centro De Bioquímica Y Genética Clínica. H.C.U. Virgen De La Arrixaca

**Introducción:** Las hemoglobinopatías son un grupo de enfermedades genéticas que causan elevada morbimortalidad. La hemoglobinopatía más frecuente en el mundo es la anemia falciforme o drepanocitosis, una enfermedad grave que produce anemia, crisis vasooclusivas muy dolorosas, úlceras maleolares de evolución tórpida, alteraciones oculares e infecciones, con elevada mortalidad. La detección temprana de la anemia falciforme y de otros síndromes drepanocíticos mejora tanto la calidad como la esperanza de vida de los pacientes afectados por estas patologías(1). Debido a los movimientos migratorios de los últimos años, han aumentado los diagnósticos de estas patologías en España, convirtiéndose en un problema de salud; por este motivo, en el año 2016 se implantó el cribado universal de hemoglobinopatías en la región de Murcia.

**Objetivos:** Presentar los resultados de los primeros 22 meses de implantación del programa de cribado de hemoglobinopatías en la Región de Murcia.

**Material y Métodos:** Se ha realizado un estudio descriptivo prospectivo de todos los recién nacidos de la Región de Murcia desde Marzo de 2016 hasta diciembre de 2017. La muestra de sangre es la obtenida en la prueba del talón para el Programa de Screening Neonatal de la Región, tomada al tercer día de vida del bebé o tras 48 horas de ingesta y recogida sobre papel de filtro. La separación de las variantes de hemoglobina se realiza mediante (*Minicap, Sebia*) y la confirmación genética mediante la reacción en cadena de la polimerasa en sangre total más hibridación inversa con sondas de oligonucleótidos de las principales mutaciones para las cadenas de globina (*StripAssay® Evaluator, Vienna Lab*).

**Resultados:** Se han analizado un total de 33624 recién nacidos, de los cuales 122 han resultado portadores de algún tipo de variante de hemoglobina, y 4 homocigotos o dobles heterocigotos. Estos resultados permiten establecer una incidencia inicial de portadores en la Región de Murcia de 1: 287 recién nacidos (3,48 por cada 1000 nacimientos), y una incidencia de 1,12: 10000 recién nacidos con síndrome drepanocítico. Las diferentes variantes de hemoglobina halladas pueden observarse en la tabla 1.

**Tabla 1. Variantes detectadas en el cribado de hemoglobinopatías en la Región de Murcia.**

Variantes de Hb detectadas	Estado homocigoto	Estado heterocigoto
Hb S	0	70
Hb C	2	47
Hb SC	2	-
Otras Hb	0	5

**Conclusiones:** En la Región de Murcia se ha producido un notable incremento en el número de portadores de hemoglobina S debido al aumento en la inmigración. Con el programa de cribado neonatal se espera que disminuya la morbimortalidad de estos pacientes en los primeros años de vida.

## PC-111

### HEMOGLOBINOPATÍAS CON BAJA AFINIDAD POR EL OXÍGENO. SERIE DE CASOS

González Salinas A.M.<sup>1</sup>, Moreno Paredes Nahir D.<sup>1</sup>, Torres Jimenez W.<sup>2</sup>, Daorta Melisa A.L.<sup>1</sup>, González Fernandez F.A.<sup>1</sup>, Trelles Martinez R.<sup>1</sup>, Ropero P.<sup>1</sup>, Martínez Nieto J.<sup>1</sup>, Lopez Garcia A.<sup>1</sup>, Bobes Fernandez A.M.<sup>1</sup>, Ibarra Morales M.M.<sup>1</sup>, Garcia Roa M.<sup>3</sup>, Bolaños Calderon E.<sup>1</sup>, Medina Salazar S.F.<sup>1</sup>, Iñigo Rodriguez B.<sup>1</sup>, Benavente Cuesta C.<sup>1</sup>, Peña Cortijo A.<sup>1</sup>, Perez López C.<sup>1</sup>, Martínez Martínez Rafael B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico San Carlos, <sup>2</sup>Laboratorio Central BR Salud, <sup>3</sup>Hospital Fundación Alcorcón

**Introducción:** Las hemoglobinopatías estructurales se producen como consecuencia de mutaciones en los genes de globina, correspondiendo en más del 95% de los casos en un cambio puntual de aminoácido en las secuencias de las cadenas de globina. En la actualidad se han descrito más de 1000 variantes diferentes con una expresión clínica y fenotípica silente, en la mayoría de los casos. No obstante en otras ocasiones, esto no es así y el cambio de aminoácidos puede determinar que el hierro del grupo hemo se oxide de forma permanente o presente una afinidad disminuida por el oxígeno, con situaciones de cianosis y/o baja saturación de oxígeno. A continuación les presentamos la caracterización molecular de 7 variantes de hemoglobinopatías, cuyo diagnóstico de sospecha y posterior estudio se basó en la presentación de cianosis y/o baja saturación de oxígeno inexplicadas.

**Tabla 1. Registro de pacientes con hemoglobinopatías de baja afinidad por el oxígeno.**

Familia	Nº Pacientes (Edad/sexo)	Hb (g/dl)	HPLC Hb	HPLC Cadenas	Mutación Molecular
1*	1 (35/M)	17.9	Hb A/Hb X	$\beta^A \alpha^A$ $\alpha^X$	Hb M-Boston $\alpha^2 58 (E7) (CAC>TAT)$ His>Tyr
2**	3 (35/F; 32/F;62/F)	10.6- 12.1	Hb A/Hb X	$\beta^A \beta^X \alpha$	Hb M-Hyde-Park $\beta 58 (F8) (CAC>TAC)$ His>Tyr
3*	1 (19/F)	11.3	Hb A/Hb X	$\beta^A \beta^X \alpha$	Hb M-Saskatoon $\beta 63 (E7) (CAT>TAT)$ His>Tyr
4*	1 (34/M)	12.3	Hb A/Hb X	$\beta^A \alpha^A$ $\alpha^X$	Hb Titusville $\alpha 2 94 (G1) (CAC>TAC)$ Asp>Asn
5*	1 (22/M)	15.6	Hb A/Hb X	$\beta^A \beta^X \alpha$	Hb Higashitochigui $\beta 25/26 (B6 o B7)$ del GGT; Gly>O
6**	2 (5/M;32/M)	10.8- 12.8	N	$\beta^A \beta^X \alpha$	Hb Arta $\beta 45 (CD4) (TTT>TGT)$ Phe>Cys
7**	2 (3/F;41M)	9.5-9.2	Hb F/Hb A/Hb A2	NR	Hb Sendagi (CD1) (TTT>GTT) Phe>Val

\*1 generación; \*\*2 generaciones. NR: No realizada.

**Métodos:** Las hemoglobinopatías se caracterizaron mediante HPLC de intercambio iónico o HPLC de fase inversa para las cadenas de globina. El análisis molecular se realizó mediante la secuenciación automática de los productos amplificados por PCR de los genes  $\alpha$  y/o  $\beta$  utilizando el kit de reactivos ABI Prism TM dRhodamine Terminator Cycle Sequencing



Ready (PE Applied Biosystems, Foster City, AC) y la secuencia se estudió en una ABI Prism 310 Genetic Analyzer (PE Applied Biosystems).

**Resultados:** Los datos demográficos, resultados hematimétricos y cromatográficos se resumen en la tabla 1.

**Conclusiones:** En la Hb M-Boston y Hb M-Saskatton el cambio de histidina distal por tirosina a nivel de cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ , respectivamente y en la Hb Hyde-Park el cambio de histidina proximal por tirosina en el anclaje del grupo hemo en la cadena  $\beta$ , produce la oxidación permanente del hierro del grupo hemo, que no puede incorporar oxígeno. En la Hb Titusville, el cambio de aspártico por asparaginasa en la posición G1 de la cadena  $\alpha$ , implicada en el contacto  $\alpha 1\beta 2$ , determina que la Hb se establezca en su conformación deoxi T y por tanto presente una baja afinidad por el oxígeno. La Hb Hgashitochigi se produce por la pérdida de un aminoácido de glicina en la hélice B que distorsiona indirectamente la unión del grupo hemo con la histidina distal lo que favorece la oxidación del hierro central. En cuanto a la Hb Arta y la Hb Sendagi la sustitución de aminoácido (fenilalanina por cisteína y valina respectivamente) se produce a nivel del segmento CD que es crítico en la transición de la configuración deoxi T o R u oxi-Hb, favoreciendo la configuración deoxi T y determinando una menor afinidad por el oxígeno. En todos los casos estas alteraciones moleculares tienen como consecuencia una baja afinidad por el oxígeno y por tanto la aparición de cianosis y baja saturación de oxígeno. En caso de esta presentación clínica, no explicable por otros motivos, debe tenerse en cuenta la posibilidad de la presencia de una hemoglobinopatía estructural. Aunque no tenga un gran impacto clínico, esto evita que los pacientes sean sometidos a estudios extensos e innecesarios.

**PC-112**

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO DE LA CLÍNICA NO-HEMATOLÓGICA POR DEFICIENCIA DE VITAMINA B12**

Remacha Angel F, Payan S., Serra M., Sarda M.P., Zapico E., Remacha J., Diaz-Suarez M.F., Corrochano M., Sainz S., Marti J., Geli C.

Hospital de Sant Pau

**Introducción:** En el déficit de vitamina B12 (B12) el tratamiento con dicha vitamina supone la recuperación de los parámetros hematológicos. Sin embargo, hay algunos aspectos poco establecidos como la pauta de mantenimiento, la respuesta de la clínica no hematológica a dicho tratamiento y la necesidad de realizar en los pacientes con anemia perniciosa un seguimiento regular con gastroscopias. Un aspecto crucial es la respuesta de la clínica no-hematológica que acompaña al déficit de vitamina B12. Dentro de esta clínica destacan la neuropsiquiátrica y la epitelial.

**Tabla 1 Manifestaciones neuropsiquiátricas y respuesta al tratamiento sustitutivo.**

	Neurológicas				Psiquiátricas			
	SCP*	Parestesias	Neuropatía	Total	Demencia	Depresión	Sueño	Total
N	12	8	4	37(14,5%)	9	26	4	43(17%)
Respuesta	11	8	0^	27(73%)	4&	14	4	24(56%)

\*SCP: síndrome cordonal posterior (5 respuestas completas y 6 parciales)

^3 asociadas a diabetes mellitus y 1 alcohol.

&2 respuestas completas y 2 parciales

**Objetivos:** Evaluar la respuesta al tratamiento con vitamina B12 de la clínica no hematológica.

**Métodos:** Desde 1991 se han visitado en la Sección de Eritropatología 255 pacientes con déficit de vitamina B12. A todos ellos se les trató con vitamina B12 parenteral. Los que no tenían problemas neuropsiquiátricos recibían 1mg de cianocobalamina intramuscular semanal durante 4 semanas consecutivas y después una vez al mes, a los tres meses se volvieron a evaluar. Los que tuvieron problemas neuropsiquiátricos recibieron tres inyecciones la primera semana y después una vez a la semana durante 8 semanas, posteriormente se les reevaluó. En 5 casos (2%) hubo una alergia a la cianocobalamina y se trataron con hidroxocobalamina de forma similar.

**Resultados:** En 71 pacientes (28%) hubo manifestaciones neuropsiquiátricas, de los que 70 fueron evaluables (1 exitus), 37 eran neurológicas

(14,5%) y 43 psiquiátricas (16,8%). 27 de los 37 con alteraciones neurológicas respondieron al tratamiento (73%) (ver tabla 1). Con respecto a las manifestaciones psiquiátricas en 24 de los 43 hubo alguna respuesta al tratamiento (55%). En cuanto a las manifestaciones epiteliales (tabla 2), 41 tuvieron sintomatología bucal (dolor en lengua y/o úlceras orales) (16%), 40 respondieron. Con respecto a otra sintomatología epitelial hubo 95 episodios en 78 casos (30,5%), sólo respondieron 17 pacientes (22%).

**Tabla 2 Manifestaciones epiteliales y respuesta al tratamiento sustitutivo.**

	Bucales				Otras				
	Dolor lengua	Úlceras orales	Úlceras Y dolor	Total	Síndrome seco	Fibromialgia	Disfagia	Dispepsia	Total
N	7	23	11	41(16%)	37*	8	2	13	78(30,5%)
Respuesta	7	22	11	27(98%)	3	2	2	0	17(22%)

\*todos con S. de Sjogren.

**Conclusiones:** La clínica no hematológica es frecuente en pacientes con déficit de vitamina B12. Con el tratamiento se observó mejoría en muchos casos, especialmente en la clínica bucal (98%) y neurológica (73%). La sintomatología psiquiátrica puede mejorar en la mitad de los casos. De forma aislada, algunos casos con sintomatología epitelial no bucal, también lo hacen. Este trabajo pone énfasis en la evaluación de la respuesta de la clínica no-hematológica en el déficit de vitamina B12.

**PC-113**

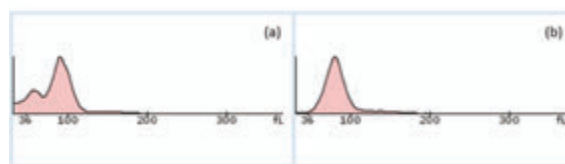
**PIROPOQUILICITIS HEREDITARIA. A PROPÓSITO DE UN CASO**

Moreno Paredes N.<sup>1</sup>, Gonzalez Salinas A.<sup>1</sup>, Martinez Nieto J.<sup>1</sup>, Ropero Gradilla P.<sup>1</sup>, Gonzalez Fernandez F.A.<sup>1</sup>, Daorta M.<sup>1</sup>, Trelles Martinez R.<sup>1</sup>, Lopez Garcia A.<sup>1</sup>, Ibarra Morales M.M.<sup>1</sup>, Garcia Roa M.<sup>2</sup>, Iñigo Rodriguez B.<sup>1</sup>, Medina Salazar S.<sup>1</sup>, Bolaños Calderon E.<sup>1</sup>, Benavente Cuesta C.<sup>1</sup>, Peña Cortijo A.<sup>1</sup>, Perez Lopez C.<sup>1</sup>, Martinez Martinez R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico San Carlos, <sup>2</sup>Hospital Fundación Alcorcón

**Introducción:** La piropoquilocitosis hereditaria (PPH) es una membranopatía rara debida a mutaciones en homocigosis o doble heterocigosis en el gen que codifica la  $\alpha$ -espectrina, lo que condiciona una alteración de las uniones horizontales del citoesqueleto de la membrana del hematíe, con pérdida de su módulo de elasticidad y fragmentación. Cursa con anemia hemolítica de intensidad variable que puede presentar requerimientos transfusionales desde los primeros meses de vida y alteraciones morfológicas eritrocitarias características en el frotis de sangre periférica (FSP) que recuerdan a las observadas en los pacientes que han sufrido quemaduras térmicas. Describimos un caso diagnosticado en nuestro centro y su evolución.

**Figura 1. Histograma de los hematies al diagnóstico (a) y actualmente (b)**



**Figura 1.**

**Métodos:** Presentamos el caso de un niño de 2 años de edad que al momento del nacimiento tenía Hb 10.6g/dl Hto 31.4% VCM 87.3fL HCM 29.5pg ADE 47.4% (Figura 1) objetivándose en las primeras semanas de vida anemia progresiva de hasta 6.3 g/dl de Hb, con test de coombs directo negativo, reticulocitosis (13%), aumento de LDH y bilirrubina, que requirió una transfusión puntual. En el FSP presentaba una marcada anisopoiquilocitosis con frecuentes poiquilocitos microcíticos, policromatofilia sin presencia significativa de eliptocitos (Figura 2). Se realizó estudio a los progenitores, presentando una hematimetría y morfología eritrocitaria en el FSP normal. A los seis meses de vida se objetivó una mejoría progresiva de los niveles de hemoglobina, presentando a los dos

años de vida Hb 12.2 g/dl Hto 37% VCM 72fL HCM 23.7pg ADE 17.4% (Figura 1). De forma paralela se observó un cambio en la morfología eritrocitaria en el FSP presentando en la actualidad frecuentes eliptocitos y aislados poiquilocitos microcíticos (Figura 2).

Figura 2. Frotis de sangre periférica al diagnóstico (a) y actualmente (b)

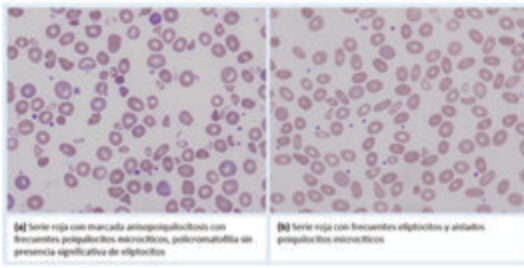


Figura 2.

**Resultados:** Por secuenciación masiva se encontró en un alelo la variante genética His469del en STPA1, que produce la pérdida de un aminoácido histidina en la posición 469 de la proteína y en el otro la mutación Leuc1858Val que determina el alelo LELY (Low allele expresion Lyon). El estudio de la expresión de Eosin-5-Maleimida (EMA) demostró un detrimento de expresión del 25,22% con ratio de 0,75 respecto a la media de expresión de los controles (Figura 3).

Figura 3. Test de EMA

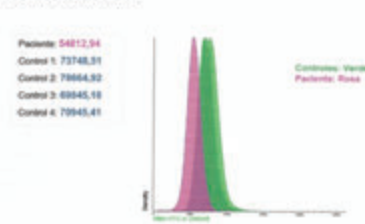


Figura 3.

**Conclusiones:** La PPH se considera un subtipo grave de eliptocitosis hereditaria cuyo diagnóstico de sospecha se basa en una anemia hemolítica grave con requerimientos transfusionales y las alteraciones morfológicas características en el FSP, no obstante el diagnóstico definitivo en el momento actual lo confirma el estudio molecular por secuenciación masiva. Aunque su curso clínico es variable, es característica la presencia de anemia grave al nacimiento que mejora progresivamente a partir del sexto mes de vida modificando su fenotipo al de una eliptocitosis congénita leve. Probablemente esta evolución está en relación con el alto contenido del 2,3-DPG de los hematíes neonatales que es debido a su poca afinidad por la HbF y que interfiere en las uniones de las proteínas del citoesqueleto. Con el switch de cadenas gamma a cadenas beta el contenido de 2,3-DPG disminuye significativamente lo que justificaría la mejoría del fenotipo de la enfermedad.

**PC-114**

**PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA ADQUIRIDA EN EL PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO: A PROPÓSITO DE UN CASO**

Moreno Gamiz M.<sup>1</sup>, Arrizabalaga Amuchastegui B.<sup>1</sup>, Del Orbe Barreto R.A.<sup>1</sup>, Gómez Pérez C.<sup>2</sup>, Dueñas Usategui M.<sup>1</sup>, Mateos Mazón J.J.<sup>1</sup>, Arzuaga Méndez J.<sup>1</sup>, García Ruíz J.C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H. U. Cruces, <sup>2</sup>Hospital Mendaro

**Introducción:** Un 5-10% de los casos de PTT están relacionados con el embarazo. El riesgo de mortalidad fetal es alto y se relaciona con el momento de la gestación, siendo menor cuando se presenta en el 3º trimestre del embarazo. El registro inglés de PTT representa la mayor cohorte de PTT asociada al embarazo publicada hasta la fecha, reportándose 12 casos de debut de PTT adquirida, dos de ellos en el primer trimestre, ninguno con RN a término. La supervivencia fetal global fue del 58% (7/12)<sup>1</sup>. Resumen del caso: Mujer de 35 años, gestante de 7 semanas, que

se presenta en Urgencias por hematomas en extremidades, sin otra clínica acompañante. No refería antecedentes médicos de interés, ni embarazos previos. La analítica muestra: hemoglobina 8.1mg/dl, plaquetas 15.000/µl, bilirrubina indirecta 10mg/dl, LDH 2500U/L, 121.000 reticulocitos/µl, Hb plasmática 15.5mg/dl, creatinina 1.16mg/dl y en el frotis se observaban 4-5% esquistocitos. 48 h después de su ingreso los niveles de actividad de ADAMTS13 <3% y el título de anticuerpos anti-ADAMTS13 de 4.72 (valores normales 0-1) confirman que se trata de una PTT adquirida. La secuenciación del gen ADAMTS13 no mostró variantes patogénicas. La paciente inicia corticoides (2mg/kg/día) y recambios plasmáticos diarios, alcanzándose 178.000 plaquetas/µl al séptimo día de iniciado el tratamiento, por lo que se continúa con plasmaféresis más espaciadas. En el día 18 y tras dos días sin recambios plasmáticos y pauta descendente de corticoides, se objetiva una caída en la cifra plaquetar (fig. 1). Se retoman plasmaféresis diarias, corticoides y se comienza tratamiento con Rituximab (3 dosis de 375mg/m<sup>2</sup>/s). Tras 27 sesiones de plasmaféresis, se confirma estabilidad clínica y analítica (control semanal de hemograma, frotis, LDH, actividad ADAMTS13 y Ac anti-ADAMTS). Las plasmaféresis se interrumpen definitivamente en la semana 19 de gestación (niveles de ADAMTS13>40% en 8 semanas previas). Durante el resto de embarazo se continuaron los controles analíticos semanales incluidos la actividad de ADAMTS13 sin observarse ninguna recaída. La paciente mantuvo tratamiento con HBPM y AAS 100mg/día durante la gestación por el riesgo de preeclampsia. En la semana 37 de gestación se procede a la inducción del parto que finaliza por cesárea debido a bradicardia fetal. El RN obtiene puntuación test Apgar 7 y 9, y no presenta complicaciones morfológicas ni neurológicas al nacimiento ni en los 3 meses posteriores. La paciente ha requerido 40 sesiones de plasmaféresis y se han realizado 26 dosificaciones de actividad ADAMTS13.

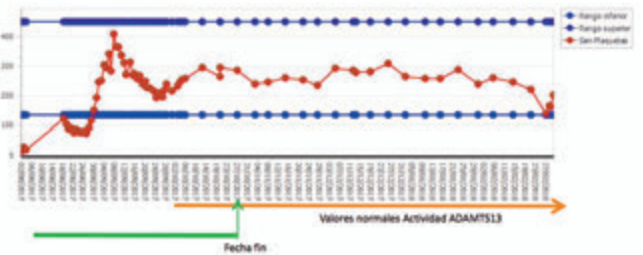


Figura 1.

**Conclusiones:** Existe escasa evidencia sobre el manejo de la PTT adquirida en el embarazo, así como del pronóstico materno-fetal. Es el primer caso de un RN a término sano tras un primer brote de PTT adquirida en el primer trimestre del embarazo. Es fundamental un abordaje terapéutico temprano para evitar complicaciones. Además, un control exhaustivo hematológico y de actividad de ADAMTS13 pueden ser esenciales para detectar recaídas de forma precoz.

**Referencia**

1 Scully M, Thomas M, Underwood M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. Blood. 2014;124(2):211-9.

**PC-115**

**ESTUDIO CLÍNICO DESCRIPTIVO DEL DÉFICIT DE PIRUVATO KINASA EN LA REGIÓN DE MURCIA**

Fernández Poveda E.<sup>1</sup>, Salido Fierrez E.<sup>1</sup>, Navarro Almenzar B.<sup>1</sup>, Leal Rubio J.D.<sup>1</sup>, Martínez Marín A.<sup>1</sup>, Moya Arano M.<sup>1</sup>, Macizo Soria M.I.<sup>2</sup>, Pérez López R.<sup>1</sup>, Labbadía F.<sup>1</sup>, Berenguer Piqueras M.<sup>1</sup>, Moreno Belmonte M.J.<sup>1</sup>, García Candel F.<sup>1</sup>, Cerezo Manchado J.J.<sup>1</sup>, Cabañas Perianes V.<sup>1</sup>, Blanquer Blanquer M.<sup>1</sup>, García Hernández A.M.<sup>1</sup>, Moraleda Jiménez J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Universidad de Murcia., <sup>2</sup>Servicio de Ginecología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Universidad de Murcia

**Introducción:** El déficit de piruvato quinasa (PK) es la eritroenzimopatía más frecuente de la vía de la glucólisis. La enzima PK eritrocitaria está codificada por el gen PK-LR (habiéndose descrito más de 260 mutaciones, la mayoría de ellas *missense*); su herencia es autosómica recesiva y, su frecuencia, aunque se estima en 1:20.000, probablemente es mayor. El déficit de PK ocasiona una anemia hemolítica (AH) congénita y crónica, que puede cursar con episodios de exacerbación. Puede ser causa de AH neonatal y de muerte intarútero en casos graves. Clínicamente cursa con anemia de grado variable, que puede ser transfusión dependiente y requerir esplenectomía. Sin embargo hay que destacar la presencia de casos leves incluso sin anemia en los que predomina una hemólisis crónica compensada. En éstos, es importante el diagnóstico para evitar los problemas derivados de la sobrecarga férrica secundaria a la hemólisis crónica (hemosiderosis no transfusión dependiente, HNTD) que puede ser causa de importante morbilidad.

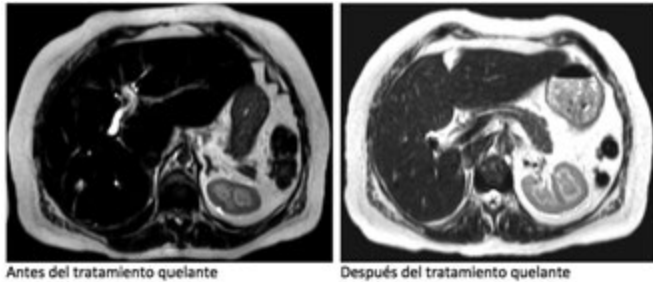


Figura 1.

**Objetivos:** Estudiar la prevalencia del déficit de PK en la Región de Murcia y hacer un estudio descriptivo de sus principales características clínicas.

**Métodos:** Nuestro laboratorio actúa como de referencia para los estudios de eritroenzimopatías en nuestra Comunidad. El diagnóstico se ha establecido mediante cuantificación enzimática y en algunos casos se ha procedido al estudio molecular.

**Resultados:** Los resultados se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 1.

N	FAMILIA	EDAD	PKE (Ugr/Yb)	IRI basal (gr/d)	TFD	ESPLENECTOMIA	MOLECULAR	IST (%)	RMN T2*	QUELACION
1	1	48	1,3	12,5	NO	NO	NO	25	NO tiene	NO
2	1	12	2,5	12	NO	NO	NO	14	NO tiene	NO
3	1	7	2,3 / 0,6	10,5	NO	NO	NO	22	NO tiene	NO
4	2	51	1,9	13	NO	NO	NO	21	NO tiene	NO
5	2	44	1,7	10	NO	NO	Arg486Tyr Exon 10 35(potencialmente Glu Exon 3 (significado incerto))	82	250 mmol Fe/gr	DEFERASIROX
6	3	28	3	10	NO	NO	NO	81	NO tiene	NO
7	3	18		9,5	NO	NO	NO	57	NO tiene	NO
8	4	60	0,9	9	NO	SI	Arg486Tyr Exon 10 (potencialmente patogénica) Exon 7 (probablemente patogénica)	84	110 mmol Fe/gr	DEFERASIROX
9	5	47	1	12	NO	NO	NO	38	36 mmol Fe/gr	NO
10	6	25	1,3	11,7	NO	NO	NO	86	NO tiene	NO

Tabla 2.

N	Ferritina (ngr/ml) Inicial-actual	IST (%) Inicial-actual	LPI Inicial (µMol)	RMN T2* (mmol Fe/gr) Inicial-actual
5	1900-309	82-47	0,3 (umbral tóxico)	260-continúa tto. quelante
8	2522-488	84-22	0,1 (no tóxico)	110-32,4

En cuanto a la HNTD, se ha detectado signos de sobrecarga en el 50% de los pacientes. Uno de ellos mostraba incluso niveles tóxicos de hierro plasmático libre (LPI). Dos pacientes siguieron tratamiento quelante (deferásirox) con efectividad:

**Conclusiones:** Aunque con estos casos, su prevalencia es inferior a la descrita en la literatura, esperamos contribuir al Registro del Grupo de Eritropatología que hasta la fecha posee datos de 34 pacientes a nivel nacional. Nuestros casos corresponden a formas leves-moderadas. Destacamos la existencia de signos de HNTD en el 50%, realizando tratamiento quelante en dos de ellos y habiéndose objetivado reducción de la sobrecarga férrica en ambos, por lo que se demuestra su beneficio en estas situaciones. Es importante estudiar todos los pacientes a nivel molecular pues los métodos de cuantificación enzimática poseen una baja sensibilidad.

**PC-116**

**VALOR PREDICTIVO DIAGNÓSTICO DE LOS PARÁMETROS ESPECIALES DEL HEMOGRAMA EN EL ESTUDIO DE LAS HIPOVITAMINEMIAS B12**

Remacha Angel F., Serra M., Zapico E., Sardà M.P., Queraltó J.M., Remacha J., Diaz-Suarez M.F., Pérez-Cases A., Criado V., Ranera L., Cinta M.

Hospital de Sant Pau

**Introducción:** Los marcadores metabólicos, ácido metilmalónico (AMM) y homocisteína (HCY), permiten demostrar la presencia de un déficit de cobalamina (Cbl, vitamina B12) (B12D) y diferencian los casos con déficit de los casos con niveles bajos de vitamina B12 sin déficit (B12B). La determinación de Hcy es sencilla y está disponible en muchos laboratorios; en cambio, la del AMM se circunscribe a especializados. Sin embargo, a pesar de la buena concordancia entre Hcy y AMM, en un 30% de los casos con B12D la Hcy es normal y el AMM está elevado. Por lo tanto, es importante distinguir entre los dos tipos de B12D, y estos con la simple B12B. La nueva generación de autoanalizadores proporciona nuevos parámetros eritrocitarios, reticulocitarios y leucocitarios que podrían ser útiles para orientar el estudio de las hipovitaminemias B12.

**Objetivos:** Evaluar el valor diagnóstico de estos parámetros en el estudio de las hipovitaminemias B12.

**Métodos:** De forma prospectiva y como un estudio preliminar, se evaluaron durante 11 meses consecutivos, tres poblaciones de hipovitaminemias B12 (B12 sérica < 150 pmol/l). A todos en los que la HCY sérica era <15,5µmol/l, se les determinó la concentración de AMM; se consideró una elevación de AMM si el nivel era >0,4nmol/l. Estos nos dan tres poblaciones (Casos con B12D con Hcy elevada (B12DHCY) casos con B12D y sólo AMM elevado (B12DAMM) y casos con ambos metabolitos normales; es decir, B12B sin déficit. A todos ellos se les recogió las datos del hemograma convencional y especiales (HHypo, HHyper, Hmicro, Hmacro, IRF, Ret-He, NE-X, NE-Y, NE-Z, NE-WX, NE-WY, NE-WZ, MO-X, MO-Y, MO-Z, MO-WX, MO-WY, MO-WZ). Corresponiendo a la complejidad celular (granulación), contenido de ARN- ADN (núcleo) y tamaño celular. Todos fueron obtenidos con los autoanalizadores Sysmex XN. Usando el paquete estadístico SPSS se compararon estas variables en los diferentes grupos, con las significativas se realizó un análisis multivariante mediante una regresión logística y después una curva ROC para evaluar su valor diagnóstico.

**Resultados:** Se evaluaron 73 pacientes con B12DHCY, 21 con B12DAMM y 31 con B12B. No se observaron diferencias entre los grupos B12DHCY y B12DAMM, por lo que se agruparon en un grupo único B12D de 94 pacientes. En cambio, si se observaron varias variables con diferencias significativas entre los grupos B12D y B12N. En el estudio multivariable hubo cuatro significativas, la vitamina B12 circulante, la HCM, la cifra de plaquetas y la variable MO-X (complejidad celular de los monocitos). Con las curvas ROC se comprobó un valor global diagnóstico del 70% de estas 4 variables.

**Conclusiones:** Es de destacar la similitud entre los grupos B12DHCY y B12DAMM, favoreciendo que ambos grupos son realmente deficitarios, con diferencias frente al grupo sin déficit (B12B). Esta evaluación preliminar ha comprobado el valor diagnóstico de algunos parámetros de los Sysmex-XN en el estudio de las hipovitaminemias B12, abriendo la puerta a nuevos estudios y con más potencia estadística.

**PC-117**

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA CASUÍSTICA DE HEMOGLOBINOPATÍAS EN LAS ISLAS BALEARES**

Formica-Tranchida A.P., García-Recio M., López B., Sampol A., Durán M.A., Lo Riso L.

HUSE

**Introducción:** Las hemoglobinopatías constituyen un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios autosómicos que se caracterizan por alteraciones en las cadenas de globina debidas a mutaciones en los genes que codifican su síntesis (Hoppe, IJLH, 2013). Se clasifican en "Hemoglobinopatías Estructurales" cuando existen alteraciones cualitativas y en "Talasemias" cuando existen alteraciones cuantitativas. Las hemoglobinopatías clínicamente significativas afectan a más de 330.000 recién nacidos en el mundo. Las hemoglobinopatías representan un problema de salud creciente en 71% de 229 países (Aguilar-Martinez *et al.* OJRD, 2014). Dado que se trata de un problema de salud creciente en

Europa y teniendo en cuenta la localización de nuestra comunidad en un área geográfica con gran variedad étnica, población inmigrante en constante crecimiento y alta prevalencia de talasemia, decidimos realizar un estudio descriptivo para conocer la prevalencia de ésta patología.

**Tabla 1. Proporción de estudios realizados/no realizado.**

Número total solicitudes:	1970 (100%)
Número total de estudios realizados:	1556 (79%)
Número total de estudios no realizados:	414 (21%)
• Ferropenia	118 (29%)
• Falta de criterio clínico analítico y/o familiar	269 (65%)
• Otras incidencias	27 (7%)

**Métodos:** Se incluyeron todas las solicitudes de “Estudio de hemoglobinas” que llegaron a nuestro centro remitidas desde toda la comunidad balear entre 2016 y 2017. Como es habitual en nuestro centro, se realizó una selección previa de estas peticiones. Aquellas que no reunían suficientes criterios para su realización (justificación analítica, clínica o estudio familiar), se descartaron. Los datos se recogieron a partir del sistema informático de laboratorio de nuestro centro (GestLab). Los estudios se realizaron por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) y electroforesis capilar (EC). La confirmación de alfa talasemia y algunas hemoglobinas (Hb) variantes se llevó a cabo mediante estudio molecular en centros externos de referencia.

**Tabla 2. Distribución según resultado de pruebas.**

Estudios Normales	476 (31%)
Estudios Alterados (nuevos diagnósticos)	946 (61%)
Estudios de seguimiento	126 (8%)
Estudios repetidos sin indicación	8 (1%)
<b>Total:</b>	<b>1556 (100%)</b>

**Tabla 3. Frecuencia de Hemoglobinopatías detectadas.**

Hb S heterocigota	340 (36%)
Beta-talasemia menor	181 (19%)
Sospecha de alfa-talasemia no diagnosticada	150 (16%)
Hb C heterocigota	101 (11%)
Alfa Talasemia remitidas a estudio molecular	45 (5%)
Hb F elevada fisiológica	24 (3%)
Delta/BetaTalasemia	23 (2%)
Hb S heterocigota con posible asociación con alfa-talasemia	17 (2%)
Hb D-Punjab heterocigota	11 (1%)
Hb SS (Anemia Drepanocítica)	8 (1%)
Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal	7 (1%)
Hb F elevada por causas secundarias	6 (1%)
Hb SC (doble heterocigota)	6 (1%)
Hb S/Beta-talasemia	5 (1%)
Hb variantes estructurales pendientes de tipificar	5 (1%)
Hb E heterocigota	3 (<1%)
Hb S/Alfa-talasemia confirmada	3 (<1%)
Hb H - Bart	2 (<1%)
Hb C/Beta-talasemia	1 (<1%)
Hb D-Punjab Homocigota	1 (<1%)
Hb E/Beta-talasemia	1
Hb F elevada por transfusión feto materna	1
Hb H con Beta-talasemia asociada	1
Hb Korle Bu Heterocigota	1
Hb O-Arab heterocigota	1
Hb S/Delta-Beta Talasemia	1
Hb Sarrebourg Heterocigota	1
<b>Total:</b>	<b>946 (100%)</b>

**Resultados:** Entre 2016 y 2017 se recibieron un total de 1970 peticiones, de los cuales se realizaron 1556 estudios (79%). (Tabla 1). No se realizaron 414 estudios (21%) de los cuales, 118 (19%) fueron por ferropenia en el momento de la solicitud, 269 (65%) carecían de criterio clínico, analítico y/o familiar y 27 (7%) no se realizaron por incidencias técnicas. Del los estudios realizados, en 476 (31%) no se detectaron alteraciones, 946 (61 %) fueron positivos para algún tipo de hemoglobinopatía de nuevo diagnóstico y 126 (8%) fueron estudio de seguimiento (Tabla 2). Las principales hemoglobinopatías diagnosticadas fueron: Hb S heterocigota (36%), beta-talasemia menor (19%), Hb C heterocigota (11%) y alfa-talasemia menor (5%). Un 16% fueron sospechas de alfa talasemia menor no confirmados. Las hemoglobinopatías clínicamente significativas de nuevo diagnóstico fueron 23 (Tabla 3).

**Conclusiones:** Gracias a la selección previa de las peticiones, 414 (21%) fueron rechazadas, evitando así gastos innecesarios. Se han detectado 946 (61%) de nuevos casos de hemoglobinopatías de los cuales 2.4% fueron clínicamente significativos. Gracias a programas como el cribado

neonatal y la colaboración estrecha con pediatría y atención primaria se consigue adelantar el diagnóstico de las hemoglobinopatías, ofrecer tratamiento precoz y realizar consejo genético minimizando así posibles futuros recién nacidos afectados.

**PC-118**

**IMPLANTACIÓN DE UN REGISTRO ESPECÍFICO DE REACCIONES ADVERSAS A FERROTHERAPIA ENDOVENOSA AMBULATORIA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

Salvador Rupérez E., Villalba Montaner M., Pinzón Mariño S., García Ortego A., Hernández Mata C., Martín-Consuegra Ramos S., Gómez Martínez A., Galego Vizoso M.T., Mena Molina M.J., Clerencia Torre B., Martínez Eguizabal R., Aulés Leonardo A., Para Salinas I., Delgado Beltrán P., Montañés Gracia M.A., Recasens Flores V.

Hospital Universitario Miguel Servet

**Introducción:** La Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) estableció en 2013 nuevas recomendaciones para la administración intravenosa de preparados de hierro tras la notificación de reacciones de hipersensibilidad. Aunque estos preparados mantienen un balance beneficio-riesgo favorable se deben establecer medidas específicas para la identificación temprana y el tratamiento inmediato de las reacciones alérgicas.

**Pacientes y Métodos:** Implantación de medidas de seguridad en la vigilancia de la administración intravenosa de preparados de hierro cumpliendo los tiempos de observación recomendados por la AEMPS. Elaboración de un formulario de reacciones adversas específico para la administración de ferrotterapia endovenosa, de fácil cumplimentación por el personal de Enfermería del hospital de Día de Hematología del Hospital Universitario Miguel Servet. Análisis de la incidencia de reacciones adversas en relación con la ferrotterapia prescrita desde la consulta de Eritropatología a pacientes con anemia ferropénica. Estudio descriptivo y prospectivo realizado en un periodo de 4 meses (Enero 2018 – Mayo 2018). Análisis de las reacciones adversas detectadas en relación al tratamiento con hierro endovenoso disponible en nuestro centro en diferentes posologías: hierro-sacarosa (Venofer®) 200 mg, hierro-carboximaltosa (Ferinject®) 500 mg y 1 gr.

**Tabla 1.**

TIPO DE HIERRO ADMINISTRADO	VENOFER 20mg/ml (hierro sacarosa)		FERINJECT 50mg/ml (hierro carboximaltosa)		
	vial 2,5ml (50mg hierro)	vial 5ml (100mg hierro)	vial 2ml (100mg hierro)	Vial 10ml (500mg hierro)	Vial 20 ml (1000mg hierro)
FECHA DE ADMINISTRACIÓN					
REACCIONES ADVERSAS POSTADMINISTRACIÓN	SI / NO				
Sistema inmune	Reacción alérgica				
Sistema nervioso	Alteración del gusto (dysgeusia) Cefalea, mareo, parestesia, hipotensión Síncope, somnolencia [nivel conciencia, pérdida conciencia, confusión Ansiedad, temblores				
Cardíacos	Palpitaciones Bradicardia, Taquicardia				
Vasculares	Hipertensión Sofocos, fiebri Tramadol				
Respiratorios	Disona Broncoespasmo				
Gastrointestinales	Náuseas Vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento				
Piel	Prurito, erupción cutánea Urticaria, eritema				
Músculo	Espasmos musculares, migraña, artralgia, dolor extremidades, dolor espalda				
AL. locales	Reacciones en el lugar de la administración Escalofríos, atonía, cansancio, edema periférico Dolor local, hiperhidrosis, fiebre Sudor frío, malestar, palidez				
Otros					
HA PRECISADO MEDICACIÓN	SI Corticoides: Antihistamínicos: Adrenélicos: Otros		NO		

**Resultados:** Se han estudiado 77 pacientes. 52 hombres y 25 mujeres. La mediana de edad fue 68 años. 21 (27,27%) pacientes tenían alergias o intolerancias conocidas previamente. 53 (68,83%) recibieron tratamiento con hierro sacarosa (200mg) y 24 (31,17%) con hierro carboximaltosa [20 (83,83%) 500mg, 4 (16,67%) 1g]. Todos los pacientes cumplieron los tiempos de vigilancia recomendados por la AEMPS. Únicamente dos pacientes presentaron reacciones adversas al hierro y ambos con dosis de 200mg de hierro sacarosa. Los dos presentaron reacciones gastrointestinales leves de duración autolimitada de unos 15 minutos, sin repercusión orgánica y sin precisar medicación para su resolución.

**Conclusiones:** Las reacciones graves de hipersensibilidad al hierro endovenoso son, como en nuestra serie de casos, efectos adversos muy poco frecuentes. A diferencia de los casos descritos de reacciones graves anafilácticas, en nuestro centro no hemos detectado ninguna gravedad en todos los tratamientos administrados. Tampoco hemos podido relacionar las dos reacciones leves detectadas con predisposición previa de los pacientes al desarrollo de alergias medicamentosas u otras intolerancias, ni tampoco con la dosis de hierro o preparado administrado. Dada la alerta de la AEMPS, nuestro registro específico de reacciones adversas a feroterapia endovenosa nos permite estar alerta y constatar de manera objetiva la existencia o no de dichas reacciones así como su gravedad.

### PC-119

#### SÍNDROME DE ATR-16: OTRA FORMA DE ALFA-TALASEMIA

Guerrero Fernández L.<sup>1</sup>, Cabezudo Molleda L.<sup>1</sup>, Albarrán Severo B.<sup>1</sup>, Solano Tovar J.<sup>1</sup>, Golvano Guerrero E.<sup>1</sup>, Peña Valenceja A.<sup>1</sup>, Bartolomé Porro J.M.<sup>1</sup>, Moreno Cantero T.<sup>2</sup>, Alonso Alonso J.M.<sup>1</sup>, Andrés del Llano J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Complejo Asistencial Universitario de Palencia, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Móstoles

**Introducción:** El síndrome de ATR-16 es un desorden genético extremadamente raro, que se produce por la pérdida de un segmento del cromosoma 16. Esto conlleva la aparición de alfa-talasemia y retraso intelectual leve-moderado. Se produce por reordenamientos, o más frecuentemente, deleciones subteloméricas en el cromosoma 16p13.3. En este cromosoma se alojan los genes que codifican para la alfa-globina (HBA1 y HBA2). Esta anomalía se traduce en una alfa-talasemia caracterizada por anemia moderada, microcitosis y disminución del CHCM. Presentamos un caso clínico de un paciente con síndrome de ATR-16 diagnosticado a partir de los hallazgos clínicos y microcitosis.

**Métodos:** Se trata de un varón de 3 años y 10 meses que consulta por moderado retraso del desarrollo psicomotor en octubre de 2013. La exploración física es aparentemente normal, salvo discreto hipertelorismo y cuello corto, por lo que en ese momento no se realizan más estudios. En marzo 2015 se solicita RMN craneal para descartar patología neurológica, con resultado compatible con Arnold-Chiari tipo 1, sin otros hallazgos relevantes. En abril 2016 comienza con deposiciones blandas casi diarias, molestias abdominales y aumento de distensión abdominal. Se realiza estudio analítico que descarta celiaquía. En la analítica presenta: Hematías  $5.42 \times 10^{12}/L$ , Hb 104 g/L, VCM 62,1 fl, CHCM 31 g/dl, IDH 15%, Leucocitos  $6,7 \times 10^9/L$  (42,5% S, 43,6% L, 10,1% M, 3% E, 0,8% B), Plaquetas  $335 \times 10^9/L$  y morfología de sangre periférica sin hallazgos significativos. Glucosa, función renal, electrolitos, perfil hepático, metabolismo del hierro y función tiroidea eran normales. Se repite control a los 6 meses con persistencia de discreta anemia microcítica con perfil férrico normal, por lo que se solicita estudio electroforético de hemoglobinas, con patrón normal (Hb A 97,7, Hb F <0,5, Hb A2 2,3). En el estudio del genoma mediante arrays GeneChip se evidenció una deleción terminal de aproximadamente 544 kb en el brazo corto del cromosoma 16, afectando a la región del genoma 16p13.3, compatible con el síndrome ATR-16.

**Resultados:** El síndrome de ATR-16 es una rara enfermedad, con un fenotipo mal definido y heterogéneo que puede ir desde discreta anemia y leve retraso intelectual hasta autismo, epilepsia, amplias malformaciones osteoesqueléticas entre otras, en función de la longitud del segmento perdido y de la afectación de la banda 13.3 en el brazo corto del cromosoma 16, donde existe mayor densidad génica. Su diagnóstico prenatal es prácticamente nulo, pues la mayoría de los casos son *de novo* y se diagnosticarán durante la etapa de crecimiento. El estudio genético incluye desde un cariotipo convencional hasta FISH o hibridación genómica comparativa (CGH arrays). Debemos diferenciarlo de otra entidad muy similar, déficit intelectual ligado al X, pues también cursa con alfa-talasemia y déficit intelectual entre otras. No existe tratamiento para la ATR-16. El manejo está basado en los síntomas y precisa de un abordaje multidisciplinar.

**Conclusiones:** El síndrome de ATR-16 es un desorden congénito muy infrecuente, por lo que su diagnóstico puede retrasarse en la mayoría de los casos, si no se realiza un estudio genético. Debemos sospecharlo en casos con retraso intelectual, rasgos dismórficos y anemia microcítica. Su tratamiento es sintomático, sobre todo en ámbito educativo, y multidisciplinar.

### PC-120

#### HAPLOTIPOS DEL CLUSTER BETA-GLOBINICO ASOCIADOS CON LA VARIACIÓN DE LA HbF EN PORTADORES DE ETA-TALASEMIA DE ORIGEN PORTUGUESA

Manco L.<sup>1</sup>, Bento C.<sup>2</sup>, Relvas L.<sup>2</sup>, Maia T.<sup>2</sup>, Ribeiro M.L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigação em Antropologia e Saúde (CIAS), Universidade de Coimbra, Portugal, <sup>2</sup>Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Coimbra, Portugal

**Introducción:** En el genoma humano fueron identificados varios *loci* implicados en la regulación del cambio de hemoglobina fetal (HbF) a hemoglobina adulta. El primero polimorfismo descrito que influye en la expresión del gen gamma globina (*HBG*) fue el polimorfismo -158C>T del *HBG2*, también denominado Xmn1-*HBG2* (rs7482144). La importancia funcional de esta mutación no se ha definido claramente y es posible que refleje un desequilibrio con un polimorfismo funcional en cualquier parte del *cluster* de la  $\beta$  globina. Fue sugerido que el Xmn1-*HBG2* está en desequilibrio con un polimorfismo en la región de control del *locus* de  $\beta$  globina (LCR) en el 5'HS4 (rs16912979). El objetivo principal de este trabajo fue definir los haplotipos en el grupo de genes del *cluster* beta globinico que podrían explicar la variación de la HbF en una muestra de población portuguesa de portadores de  $\beta$ -talasemia.

**Métodos:** Se estudiaron 57 portadoras de  $\beta$ -talasemia de ascendencia portuguesa (33 mujeres y 24 varones de 2-77 años (media 34,5 años), con niveles de HbF del 0,2% al 5,1% y niveles de HbA2 del 3,4% al 6,8%. Los niveles de HbA2 y HbF se determinaron por HPLC. Veinte y dos individuos son heterocigóticos para la mutación *HBB*: c.92+6T>C (IVS1-6 (T>C)) y 12 son heterocigóticos para la mutación *HBB*: c.118C>T (CD39 CAG> TAG). Los SNP rs16912979 y rs7482144 se determinaron por PCR-RFLP. Las asociaciones de SNP con niveles de HbF se evaluaron mediante modelos de regresión lineal utilizando PLINK. El consentimiento informado fue firmado por todos los participantes.

**Resultados:** La regresión lineal usando un modelo dominante mostró una fuerte asociación entre el alelo *minor*-T (MAF 0,161) de Xmn1-*HBG2* (rs7482144) y HbF ( $\beta=1,335$ ;  $P=7,47 \times 10^{-5}$ ) y una asociación nominal marginal entre el alelo *minor*-G (MAF 0,264) de 5'HS4 (rs16912979) y HbF ( $\beta=0,652$ ;  $P=0,039$ ). La mutación *HBB*: c.118C>T (0,105) también mostró asociación con HbF elevada ( $\beta=1,323$ ;  $P=0,00034$ ), y se encontró una asociación significativa con HbF para el alelo *major* (0,807) *HBB*: c.92+6T ( $\beta=-1,089$ ;  $P=0,00044$ ). La definición de haplotipos (rs16912979 | rs7482144 | IVS1-6 | CD39) resultantes de la combinación sucesiva de los alelos individuales asociados a HbF mostró un aumento en el estado de asociación con los niveles de HbF: haplotipo GT  $P=2,039 \times 10^{-5}$ ; haplotipo GTT  $P=4,66 \times 10^{-7}$ ; haplotipo GTTT  $P=3,84 \times 10^{-7}$ . En el modelo haplotípico, todas las variantes muestran efectos genéticos independientes en la expresión de HbF (rs7482144  $P=0,035$ ; c.118C>T  $P=0,013$ ; c.92+6T>C,  $P=0,031$ ), excepto el SNP 5'HS4 (rs16912979  $P=0,147$ ).

**Conclusiones:** Nuestros datos sugieren que en los portadores portugueses de  $\beta$ -talasemia el polimorfismo *HBG2*-Xmn1 está fuertemente asociado con los niveles de HbF así como la mutación *HBB*: c.118C>T, mostrando efectos genéticos independientes. Además, los haplotipos que combinan sucesivamente los alelos asociados a HbF aumentan la predicción para los niveles de HbF. El efecto marginalmente significativo sobre la expresión de HbF de la variación común 5'HS4 (rs16912979) parece ser mediado por los efectos de otro *locus* en el *cluster* de beta globina.

### PC-121

#### PAPEL DE LA GASTROSCOPIA EN EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON ANEMIA PERNICIOSA.

Remacha A.F., Payan S., Remacha J., Corrochano M., Awol R., Sainz S. Hospital de Sant Pau

**Introducción:** En el déficit de vitamina B12 (B12) el tratamiento con dicha vitamina supone la recuperación de los parámetros hematológicos. Sin embargo, están poco establecidas la pauta de mantenimiento, la respuesta de la clínica no hematológica a dicho tratamiento y la necesidad de realizar en los pacientes con anemia perniciosa un seguimiento con gastroscopias. En relación con las gastroscopias, una vez realizado el diagnóstico de anemia perniciosa, es un tema controvertido realizar su seguimiento mediante gastroscopia como escrutinio de neoplasias gástricas.

**Objetivos:** Evaluar el papel de la gastroscopia en el seguimiento de los pacientes con anemia perniciosa.

**Métodos:** Desde 1991 se han visitado en la Sección de Eritropatología 255 pacientes con déficit de vitamina B12. De ellos 193 (76%) se diagnosticaron de anemia perniciosa. A todos menos 35 (6 por edad avanzada, 3 perdidos, 2 exitus, 18 por negativa y 8 por seguimiento en otro centro), 158 (81%), se les realizaron gastroscopias de seguimiento cada año y medio aproximadamente.

**Resultados:** Los principales hallazgos se hallan reflejados en la tabla 1. Es de destacar en el estudio inicial la presencia de *Helicobacter pylori* en un 2,1%, pólipos gástricos (6,2%) y dos tumores carcinoides (1%, uno con pólipos gástricos), 1 con angi displasia y otro con celiaquía. En el seguimiento se observaron 6 casos con neoplasias, incluyendo 2 con adenocarcinomas (uno con *H. Pylori*) y 4 con tumores carcinoides (todos con pólipos gástricos). Además, se observaron 11 pólipos gástricos y un úlcus gástrico. En total se observaron 8 tumores en 7 personas (4,5%). Es de destacar, que de los 21 pacientes pólipos gástricos, se observó 5 tumores carcinoides (19%). No hubo ningún exitus relacionado con dichos tumores.

**Tabla 1. Principales hallazgos en la gastroscopia de pacientes con anemia perniciosa.**

	Inicial	Seguimiento	Total
Número	193	158(82%)	-
Pólipos gástricos	12 (6,2%)	11(7%)	23(21 pacientes)
Adenocarcinoma	0	2(1,3%, 2 años y 17 años) *	2
Tumor carcinóide	2(1%)	4 (2,5%, 3 años a 8 años)	6 (5 pacientes) **
<i>Helicobacter pylori</i>	4 (2,1%)	1 (0,6%)	5

\*Años desde el diagnóstico. \*\*5 tumores carcinoides en 21 casos con pólipos (24%).

**Conclusiones:** Es de destacar que 4,5 % de los pacientes con anemia perniciosa desarrollan tumores gástricos. De 21 pacientes (13 %) con pólipos gástricos un 19% tuvieron tumores carcinoides. Estos datos sugieren que los casos con anemia perniciosa deberían seguirse con gastroscopias, especialmente aquéllos con pólipos gástricos.

**PC-122**

**VARIACIÓN DE LA FLUORESCENCIA EN EL TEST DE UNIÓN DE 5'EOSINA MALEIMIDA EN ERITROCITOS DE CONTROLES SANOS EN RELACIÓN AL GRUPO ETARIO Y AL VOLUMEN CELULAR ERITROCITARIO**

Gómez-Ramírez P.<sup>1</sup>, Molina P.<sup>1</sup>, Mañú-Pereira M.<sup>2</sup>, Fornells J., Pereira A.<sup>3</sup>, Escolar G.<sup>1</sup>, Diaz-Ricart M.<sup>1</sup>, Isola I.M.<sup>1</sup>

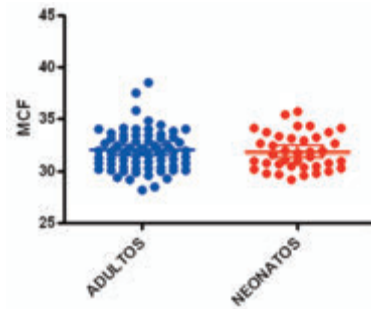
<sup>1</sup>Hematopatología, Anatomía Patológica, CDB, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, <sup>2</sup>Vall d'Hebron, Barcelona, <sup>3</sup>CDB/BST, Hospital Clínic, Barcelona

**Introducción:** El test de unión de 5 eosina maleimida (EMA) es una prueba de citometría de flujo utilizada para el diagnóstico de la esferocitosis hereditaria (EH). El EMA se une al complejo proteico banda 3 en la membrana del eritrocito, lo que permite detectar deficiencias en su expresión. El diagnóstico de la EH en el período neonatal es crucial para evitar complicaciones asociadas a la hiperbilirrubinemia, pero resulta un desafío por las diferencias fisiológicas del eritrocito en este grupo etario. El test de unión de EMA está recomendado como una manera sensible y específica para diagnosticar la EH en la población neonatal, pero la disponibilidad de controles sanos de recién nacidos puede constituir un impedimento a la hora de realizar esta prueba.

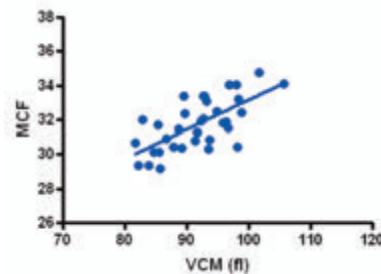
**Objetivos:** Comparar la fluorescencia en el test de unión de EMA de los eritrocitos de controles sanos de recién nacidos con la de individuos sanos de edad adulta.

**Métodos:** Se realizó el test de unión de EMA en sangre periférica de 72 individuos sanos de edad adulta y en sangre de cordón de 39 recién nacidos sanos. Se analizó también el volumen corpuscular medio (VCM) de las muestras de ambos grupos, así como el porcentaje de hemoglobina fetal (HbF) en las muestras de sangre de cordón. La media de fluorescencia (MCF) fue medida por citometría de flujo. Seis de las muestras de recién nacidos fueron analizadas también mediante un ectacitómetro de nueva generación (LoRRca MaxSis). La diferencia de MCF y VCM entre los dos grupos fue analizada según el test de Mann-Whitney y el

coeficiente de correlación Spearman fue utilizado para evaluar la relación entre MCF y VCM/HbF.

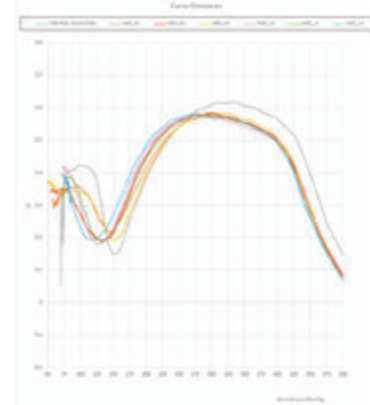


**Figura 1. Fluorescencia media (MCF) de eritrocitos conjugados con EMA en controles sanos adultos y neonatos, p=07668**



**Figura 2. Correlación entre el volumen corpuscular medio (VCM) y la fluorescencia media de eritrocitos conjugados con EMA en adultos sanos, r=0.63, p<0.0001**

**Resultados:** La MCF de las muestras de adultos normales y sangre de cordón resultó ser similar (Figura 1), mientras que el VCM resultó significativamente mayor en muestras de recién nacidos. La MCF mostró asociación con el VCM en el grupo de adultos sanos (coeficiente de Spearman  $r=0.63$ , Figura 2), pero no en las muestras de sangre de cordón. Tampoco pudo constatare asociación entre la MCF y los valores de HbF. Las muestras de sangre de cordón analizadas por ectacitometría mostraron un perfil diferente al control adulto y a valores de referencia establecidos previamente a partir de 171 controles normales, presentando un desplazamiento de la curva a la izquierda y valores disminuidos de elongación máxima (Figura 3).



**Figura 3. Curvas osmoscan de seis muestras de sangre de cordón y un control adulto sano (gris)**

**Conclusiones:** La fluorescencia (MCF) asociada al test de unión de EMA en adultos y recién nacidos (sangre de cordón) sanos de nuestra serie resultó similar. La asociación previamente reportada entre VCM y fluorescencia solo pudo ser comprobada en las muestras de individuos de edad adulta. Según estos resultados, adultos sanos podrían ser utilizados como controles en esta prueba de cribado aún tratándose de pacientes recién nacidos, lo que facilita de manera importante su realización. En el caso de la ectacitometría, si bien el número de muestras analizadas es

reducido, las diferencias constatadas podrían indicar la necesidad de utilizar controles del mismo grupo etario.

**PC-123**

**DETECCIÓN DEL DÉFICIT DE ÁCIDO FÓLICO Y VITAMINA B12 MEDIANTE MAGNITUDES MORFOMÉTRICAS. UTILIDAD DEL VOLUMEN DE LOS LEUCOCITOS**

Leis Sestayo A., Tejedor Ganduxé X., Sala Sanjaume M.À., López Molina M., Nieto Moragas X., Espinosa M., Ramos E., Checa S., Alumà Trullàs A., Llopis Díaz M.A., Morales Indiano C.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

**Introducción:** La vitamina B12 (B12) y el ácido fólico (AF) son factores que intervienen en la síntesis del DNA y en la maduración celular. Su déficit causa eritropoyesis ineficaz y asincronismo madurativo en las diferentes series celulares produciendo macrocitosis y megaloblastosis. Habitualmente se sospecha de déficit de estas vitaminas por la presencia de macrocitosis (VCM>100 fL) en el hemograma. El analizador Unicel-DxH800 de Beckman Coulter, a parte del hemograma, aporta información sobre la morfología de las diferentes poblaciones leucocitarias mediante los *Cell Population Data*(CPD).

**Objetivos:** Evaluar si los CPDs que proporcionan la media del volumen (MN-V) de los neutrófilos (NE), linfocitos (LI) y monocitos (MO), pueden detectar cambios en el tamaño de estas células y de esta forma presentar utilidad diagnóstica para predecir el déficit de VB12 y/o AF.

**Material y Métodos:** Se estudiaron 152 pacientes clasificados en 3 grupos: 50 sujetos como grupo control (GC), 50 pacientes con déficit de VB12/AF sin anemia megaloblástica (DSA) y 52 pacientes con anemia megaloblástica (AM). Las magnitudes hematimétricas y la MN-V-NE, MN-V-LI y MN-V-MO se determinaron mediante el Unicel-DxH800 (Beckman Coulter) y la VB12 y el AF por inmunoensayo (Architect i2000, Abbott). Se realizó una comparación de medias entre los tres grupos mediante el test de ANOVA y se comprobó el rendimiento diagnóstico mediante curvas ROC para la detección del déficit de VB12/AF. Los resultados se analizaron con el programa estadístico SPSS v20.0.

**Resultados:** Los CPDs de las medias del volumen de los NE (MN-V-NE), LI (MN-V-LI) y MO (MN-V-MO) y el VCM presentaron diferencias significativas entre los tres grupos aumentando de forma progresiva (Tabla 1). El VCM, la MN-V-LI y la MN-V-MO mostraron, significativamente mayor rendimiento diagnóstico que la MN-V-NE para la detección del déficit de VB12/AF (AUC:0,807, 0,747, 0,734 y 0,631, respectivamente). La AUC mejora si comparamos el GC con el grupo AM (AUC:0,845, 0,820, 0,802 y 0,646, respectivamente). Al combinar el VCM, la MN-V-LI y la MN-V-MO se obtiene la mayor capacidad para discriminar entre pacientes con déficit y no déficit (AUC:0,854; p<0.001 y también al comparar el GC y AM (AUC:0,932; p<0,001).

**Tabla 1. Diferencias entre los CPDs de la media del volumen de los neutrófilos, linfocitos y monocitos y el VCM entre los tres grupos.**

	GC (n=50)	DSA (n=50)	DCA (n=52)	p
MN-V-NE	148.38±6.24	150.72±7.01	152.33±7.34	0,817
MN-V-LI	85.70±3.59	87.82±3.61	90.52±3.74	<0,000
MN-V-MO	172.64±5.05	176.96±7.76	181.90±9.75	<0,001
VCM	88.90±3.22	95.85±9.43	101.07±11.96	<0,001

**Conclusiones:** Los CPDs de volumen de los leucocitos han reflejado en nuestro estudio su capacidad para detectar los cambios morfológicos producidos por el déficit de VB12/AF, aumentando de forma significativa a medida que se produce la anemia megaloblástica. El VCM fue el parámetro que mostró mayor capacidad para detectar el déficit de estas vitaminas, pero si se combina con la MN-V-LI y MN-V-MO mejora su rendimiento diagnóstico. Los CPDs se obtienen de forma simultánea al hemograma sin que suponga un coste adicional. Utilizar la combinación de estas magnitudes podría ayudar en la detección precoz de aquellos pacientes con déficit de factores madurativos que posteriormente evolucionarán a anemia megaloblástica.

**PC-124**

**UTILIDAD DE LA MORFOLOGÍA ERITROCITARIA VALORADA POR UNA METODOLOGÍA DE DIGITALIZACIÓN MORFOLÓGICA EN LA PRÁCTICA DIARIA**

Serra M., Sánchez-García J., Sales X., Cerdá N., Escudero E., Guerrero L.,

Criado V., Duran M., Pérez-Cases A., Díaz-Suárez M.F., Remacha J., Remacha A.F.

Hospital de Sant Pau

**Introducción:** La evaluación de la morfología eritrocitaria es una prueba de laboratorio de ejecución lenta que requiere personal entrenado. Está sujeta a una gran variabilidad interobservador. La utilización de la tecnología de digitalización morfológica celular facilita su estandarización y automatización. En dos estudios previos se ha estandarizado y automatizado un sistema de digitalización morfológica. Falta por evaluar su utilidad en la práctica diaria.

**Objetivos:** Evaluar en la práctica diaria la utilidad de un sistema de digitalización automatizada para estudiar la morfología eritrocitaria.

**Material y Métodos:** Con el sistema Advanced RBC asociado a Cella Vision DM96(Cella Vision AB, Lund Sweden distribuido por ROCHE), se ha estudiado la morfología eritrocitaria de los estudios de anemia en un hospital universitario. Durante dos semanas consecutivas, con un mínimo de 200 estudios, se evaluó la morfología eritrocitaria usando el sistema automatizado anterior por personal especializado. Se estudió el rendimiento en la rutina de esta técnica, valorando los casos que se tuvieron que revisar con el microscopio óptico.

**Resultados:** En las dos semanas se efectuaron 239 estudios, de ellos no hubo extensión valorable en 13. De los 226 valorables (94,6%) en 194 no fue necesaria la revisión morfológica por microscopía óptica. En los 32 restantes (14%) se efectuó una revisión microscópica. En 2 la extensión no fue valorable (6%). De los 30 restantes en 17 (57%) se confirmaron los hallazgos encontrados en el sistema automatizado. Las causas de revisión en los 30 fueron: 8 esferocitosis (en 6 no confirmada por microscopía óptica), 4 esquistocitosis (en 2 no se confirmó), 4 macrovalocitosis (confirmada en 3) y los 14 restantes fueron revisados por diferentes hallazgos, que se confirmaron en 10 de ellos. Es de destacar que de los 13 en que no se confirmó la morfología, la discrepancia se debía a esferocitosis (6 casos) y esquistocitosis (2 casos).

**Conclusiones:** La evaluación rutinaria automatizada de la morfología eritrocitaria ofrece unos resultados excelentes, fue posible en el 95% de los estudios, de ellos sólo un 15% precisaron una posterior revisión morfológica por microscopía óptica, aunque en más de la mitad de los casos se confirmó lo observado por el método automatizado. La mayoría de las discrepancias se debieron a la presencia de esferocitosis o esquistocitosis. Por lo tanto, esta metodología ofrece unos resultados excelentes y es fácilmente utilizable en la rutina diaria

**PC-125**

**UTILIDAD DE LA NGS EN EL DIAGNÓSTICO DE ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS DE APARICIÓN EN EL PERIODO NEONATAL**

Alonso Caballero C.<sup>1</sup>, Arrizabalaga Amuchastegui B.<sup>2</sup>, Del Orbe Barreto R.<sup>2</sup>, Leal Martínez I.<sup>1</sup>, Caballero Álvarez D.<sup>1</sup>, Uriarte Elguezabal J.<sup>1</sup>, Blanco González Á.<sup>1</sup>, Barrenetxea Lekue C.<sup>1</sup>, Herráez Rodríguez S.<sup>1</sup>, Hernández Vazquez L.<sup>1</sup>, Márquez Navarro J.<sup>1</sup>, Díez Gallarreta Z.<sup>1</sup>, Marco de Lucas F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Cruces, Bilbao

**Introducción:** Las anemias hemolíticas congénitas pueden manifestarse desde el periodo neonatal con manifestaciones clínicas de gravedad. El diagnóstico en el recién nacido es aún más difícil debido a las muestras pequeñas, necesidad de exanguinotransfusión, y debido a que los resultados de la dosificación enzimática pueden estar artefactados por la reticulocitosis.

**Métodos:** Se describe a continuación un caso de un recién nacido con anemia moderada e hiperbilirrubinemia. Se realizó un estudio completo que consistió en: hemograma, revisión de frotis de sangre periférica, electroforesis de Hb, test de EMA, resistencia globular osmótica, dosificación enzimática y NGS mediante el panel de anemias hemolíticas congénitas.

**Metodología empleada:** Extracción de DNA a partir de la muestra recibida y secuenciación masiva paralela (Ion Torrent™ PGM) de las regiones exónicas de los genes CDAN1, SEC23B, KLF1, GATA1, SPTA1, SPTB, ANK1, EPB72, FAM38A, GYPA, GYPC, EPB3, EL11, EB42, G6PD, HK1, GPI, AK1, GSS, PKLR, PGK, TPI1, ALDOA, PFKFB1, BPGM, NT5C3A, CFH, CFHR1, CFHR3, CFHR4, CFI, CFB, MCP (CD46), THBD, ASP (C3), DGKE, ADAMTS13, PIGA, PIGT y de las regiones intrónicas y exónicas del gen HBB.

Resultados:

Tabla 1.

Prueba	Resultado
Hemoglobina	10.2 g/dL (13.4-19.8 g/dL)
VCM	114.5 fL (95-123 fL)
Reticulocitos	15% (1-2.1 %)
LDH	520 U/L (160-1500 U/L)
Bilirrubina total	13.26 g/dL (<6 g/dL)
Eritroblastos	672 eritroblastos/100 leucos
Morfología	Anisopoiuquilitosis con presencia de aislados dacriocitos, esferocitos y equinocitos
Electroforesis de Hb	Patrón AF (normal)
Test EMA	Normal
Resistencia globular osmótica	Normal
Análisis enzimático	973 mU/10 <sup>9</sup> (60-220 mU/10 <sup>9</sup> )
Glucosa-6P-deshidrogenasa	87 mU/10 <sup>9</sup> (60-220 mU/10 <sup>9</sup> )
Piruvato quinasa	

Estudio genético mediante NGS

PKLR: c.1130C>T (p.T377I) en heterocigosis (HGMD: CM981570).

PKLR: c.1456T>C (p.R486W) en heterocigosis (HGMD: CM950958).

**Conclusiones:** El estudio genético de paneles mediante NGS ha permitido identificar un genotipo doble heterocigoto en el gen PKLR que son variantes patogénicas causantes de déficit de PK. Ambas mutaciones son conocidas. La c.1456T>C (p.R486W) es la mutación París, frecuente en España. <sup>1</sup> Como bien es sabido la dofosificación de los niveles de PK puede estar artefactado debido al aumento de PK de los reticulocitos, dando inicialmente un resultado erróneo, como queda reflejado en nuestro caso. La secuenciación con nuestro panel es una manera altamente eficiente en la detección de mutaciones que causan anemia, incluyendo nuevas mutaciones. Es un método de detección NSG que está listo para poder utilizarse en los laboratorios<sup>2</sup>. Además la identificación de la mutación tendrá importancia en el futuro debido a los avances en terapia génica y nuevas moléculas<sup>3</sup> farmacológicas que están en fase de desarrollo.

Referencias

1. Carbonell M, Woessner S. Anemia hemolítica por déficit de piruvato cinasa. Rev Esp Pediat 1967; 23: 711.
2. Rafael Del Orbe et al. Detection of new pathogenic mutations in patients with congenital haemolytic anaemia using next-generation sequencing. International Journal of Laboratory Hematology 2016.
3. María García-Gómez et al. Safe and Efficient Gene Therapy for Pyruvate Kinase Deficiency. ASH 2016.

PC-126

**ANEMIA MEGALOBLÁSTICA POR DÉFICIT DE B12 EN NUESTRO MEDIO: ANEMIA PERNICIOSA VS OTRAS CAUSAS Y RELACIÓN ENTRE NIVELES DE B12 Y AUTOINMUNIDAD**

De la Nuez Melián H., Fernández-Caldas González P., Pérez Ortiz L., González Hernández J.A., Acosta Fleitas C., González Pinedo L., Afonso Medina M.d.P., Alarcón Torres I., Molero Labarta T.

Hospital universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

**Introducción:** Las anemias megaloblásticas se deben a un trastorno en la síntesis del ADN, afectando los trastornos de la megaloblastosis a todas las series hematopoyéticas. Este trastorno puede resultar principalmente del déficit de folato y/o cianocobalamina. Los productos de origen animal constituyen la única fuente natural de Cianocobalamina. Debido a la gran reserva en relación con la ingesta diaria son necesarios años para desarrollar una deficiencia y para el inicio de los síntomas. Las causas principales del déficit de B12 son: el aporte insuficiente con la dieta, la malabsorción gástrica (a destacar Anemia pernicioso), intestinal, fármacos y trastornos congénitos.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de los pacientes de la sección de Eritropatología de nuestro hospital durante los últimos 10 años. Se incluyeron aquellos que presentaron Anemia megaloblástica por déficit de B12 para valorar las principales causas en nuestro medio. Se analizaron los datos biológicos, clínicos y analíticos.

**Resultados:** Se revisaron un total de 185 pacientes, 104 mujeres y 81 hombres, diagnosticados de Anemia megaloblástica, durante diez años (2010-2018). La media de edad fue de 67,5 años. La media de Hemoglobina fue de 7,6 g/dL (2,61-16,1), con un VCM medio de 113 fL (86-142). El 91% de los pacientes presentaba déficit de B12, con una media de 80 pg/mL (30-2000). 85 pacientes presentaron anticuerpos anti cél parietales

y/o anti-FI (46%). De éstos, 40 pacientes presentaron Ac anti-cél. Parietales, 16 anti-FI y ambos positivos en 29 pacientes. En cuanto al resto, 77 pacientes resultaron negativos para la autoinmunidad y en 23 no se solicitaron porque el déficit era secundario a otras causas. Por tanto, el 54% presentaba Anemia megaloblástica por déficit de B12 asociado a otras causas. Además se observó que aquellos con un déficit leve de B12 presentaban en su mayoría positividad para la autoinmunidad (52%).

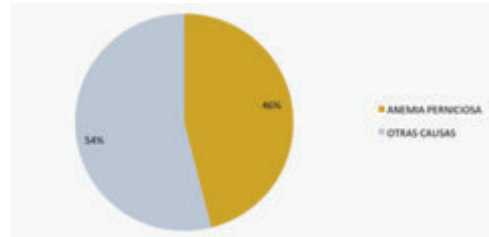


Figura 1. Causas de Anemia megaloblástica por déficit de B12 en nuestro medio.

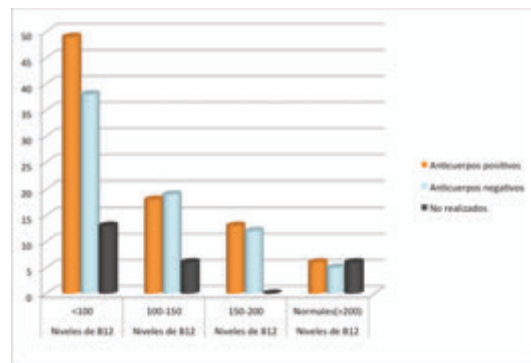


Figura 2. Relación entre niveles de B12 y autoinmunidad.

**Conclusiones:** Podemos concluir que en nuestro medio es menos frecuente la Anemia pernicioso frente a otras causas de déficit de B12. Las guías recomiendan la determinación de anticuerpos anti-FI para el screening diagnóstico de Anemia pernicioso (mayor especificidad), solicitando anticuerpos anti-cél. Parietales sólo si los primeros son negativos. A pesar de esto, nuestro estudio demuestra que la mayoría de casos de Anemia pernicioso se presentaban únicamente con anticuerpos anti-cél. Parietales, por lo que se podría valorar realizar esta determinación en primer lugar (sólo si ya tenemos diagnóstico de Anemia megaloblástica por déficit de B12). Además, un déficit leve de B12 no minimiza las posibilidades del diagnóstico de Anemia pernicioso.

PC-127

**FRECUENCIA DE DISTRIBUCIÓN DE HEMOGLOBINOPATÍAS EN LA REGIÃO AUTÓNOMA DA MADEIRA**

Pires M., Freitas E., Noronha C., Coelho A.

Serviço de Patologia Clínica. Hospital Central do Funchal

**Introducción:** Las hemoglobinopatías representan las enfermedades hereditarias autosómicas recesivas más frecuentes en el hombre que incluyen los síndromes talasémicos y las variantes estructurales. En Portugal continental, los estudios epidemiológicos se llevan a cabo antes de 1993 y muestran prevalencia baja (<2%). En la Región Autónoma de Madeira (RAM), tampoco existen datos recientes de prevalencia o incidencia de estas enfermedades.

**Objetivos:** Conocer la incidencia y la frecuencia de distribución de hemoglobinopatías detectadas en la población de la RAM.

**Material y Métodos:** Análisis retrospectivo de los estudios de hemoglobinopatías realizados en nuestro Servicio, entre abril de 2012 y mayo de 2018. Se incluyeron pedidos procedentes de la atención primaria de salud y consultas / internamientos hospitalares para el estudio de las anemias, clarificar la microcitosis / hipocromía, estudios familiares de hemoglobinopatías y, además, estudios realizados a pacientes con cromatogramas anómalos en el programa HbA1c. En nuestro servicio se atiende una



población de 256424 habitantes. Los estudios fueron realizados por HPLC en el equipo Variant II, BIORAD (Variant Beta-Thal DUAL program). En muestras con cromatogramas normales, pero con alteración de los índices eritrocitarios, sin ferropenia, se solicitó estudio genético en laboratorio externo, para detección de alfa-talasemia.

**Resultados:** Se realizó HPLC a 956 pacientes, con una edad media de 41.3 años, de los cuales 362 presentaron resultados alterados, lo que supone una incidencia de 1.41 por mil. La frecuencia total de hemoglobinas variantes en este estudio es de 38.3%. Las hemoglobinopatías de interés clínico encontradas son: HbA2 (28.86%), HbAS (4.44%),  $\alpha$ -talasemia (1.27%), Hb AC (0.32%) y HbSS (0.21%). Se identificó el 12% de otras variantes de hemoglobina, las cuales son clínicamente silenciosas y cursan con una concentración de hemoglobina e índices eritrocitarios normales. Corresponde a la mayoría de las pruebas realizadas en los cromatogramas de HbA1c modificados.

Tabla 1.

Hemoglobinopatía	Parámetros hematológicos [media $\pm$ desviación estándar]				
	RBC ( $\times 10^7/\mu\text{L}$ )	Hb (g/dL)	MCV (fL)	HCM (pg)	RDW (%)
HbAA	4,6 $\pm$ 0,9	11,7 $\pm$ 2,2	80,1 $\pm$ 9,7	25,9 $\pm$ 9	16,4 $\pm$ 4,2
HbA2	5,7 $\pm$ 0,6	11,7 $\pm$ 1,3	66,1 $\pm$ 4,9	20,8 $\pm$ 1,7	16,1 $\pm$ 1,2
HbAS	4,6 $\pm$ 0,8	12,6 $\pm$ 2,3	83,6 $\pm$ 8,2	27,4 $\pm$ 3,4	14,9 $\pm$ 4,0
HbSS	2,6 $\pm$ 0,1	8,6 $\pm$ 0,5	98,5 $\pm$ 0,8	33,2 $\pm$ 0,4	21,2 $\pm$ 1,3
HbC	5,3 $\pm$ 0,3	12,9 $\pm$ 0,2	75,7 $\pm$ 3,7	24,2 $\pm$ 1,3	16,5 $\pm$ 1,5
HbV*	4,8 $\pm$ 0,5	14,1 $\pm$ 1,5	86,9 $\pm$ 4,9	29,3 $\pm$ 1,8	13,9 $\pm$ 1,1
$\alpha$ -talasemia	5,3 $\pm$ 0,7	12,4 $\pm$ 1,4	73,8 $\pm$ 5,0	23,5 $\pm$ 1,6	15,2 $\pm$ 1,7

\*Otras hemoglobinas variantes

Tabla 2.

Hemoglobinopatía	Tipo de Hemoglobina [media $\pm$ desviación estándar]				
	HbA2 (%)	HbA2 (N)	HbF (%)	HbS (%)	Otras Hb (N)
HbA	96,9 $\pm$ 0,8	2,5 $\pm$ 0,4	0,6 $\pm$ 0,7	-	-
HbA2	93,2 $\pm$ 1,7	5,3 $\pm$ 0,8	1,6 $\pm$ 1,4	-	-
HbAS	63,5 $\pm$ 5,9	2,9 $\pm$ 0,5	0,6 $\pm$ 0,6	33,0 $\pm$ 5,8	-
HbSS	13,3 $\pm$ 7,5	2,6 $\pm$ 1,2	11,2 $\pm$ 2,4	73,1 $\pm$ 2,4	-
HbC	63,1 $\pm$ 0,2	3,1 $\pm$ 0,3	0,6 $\pm$ 0,1	-	33,2 $\pm$ 0,3
Otras	57,7 $\pm$ 4,7	2,6 $\pm$ 0,4	0,5 $\pm$ 0,4	-	38,9 $\pm$ 3,9
$\alpha$ -talasemia	96,8 $\pm$ 0,6	2,6 $\pm$ 0,3	0,4 $\pm$ 0,5	-	-

**Conclusiones:** La alteración más frecuente es el estudio es la HbA2 elevada, por lo que se sospecha que el 28.86% de los pacientes (n=273) son portadores de  $\beta$ -talasemia. Apesar que la incidencia calculada es baja, creemos importante reforzar el papel del rastreo prenatal como medida de prevención de formas graves de la enfermedad. Para una caracterización adecuada de algunas variantes, sera necesario complementar con estudio genético.

**PC-128**

**IDENTIFICACIÓN DE HEMOGLOBINA YUDA (HB ALPHA 130 [H13]ALA-ASP) COMO CAUSA DE ANEMIA POCO FRECUENTE. PRIMER CASO DESCRITO EN UN PACIENTE ESPAÑOL**

Herráez-Albendea M.M.<sup>1</sup>, Jarilla-Fernández-Fernández M.C.<sup>2</sup>, Verdesoto-Cozzarelli S.M.<sup>1</sup>, Gonzalez-Real E.<sup>3</sup>, Martinez-Fernández M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Santa Bárbara, <sup>2</sup>Hospital General Universitario De Ciudad Real, <sup>3</sup>Reference Laboratory Genetics

**Introducción:** El estudio de los datos hematológicos de pacientes asintomáticos con anemia normocítica y normocromica de etiología no filiada, asociados a una saturación de oxígeno ligeramente disminuída sin una patología justificada, puede determinar la detección de variantes de hemoglobina anómala, como es el caso que presentamos.

**Métodos y Resultados:** Varón de 28 años, hijo de padres sanos, español, natural de Ciudad Real con antecedentes personales de anemia normocítica y normocromica de etiología no filiada desde el primer año de vida, fue remitido para estudio. Refería dificultades para realizar actividades deportivas, no desarrollando otra sintomatología. El recuento de células sanguíneas determinó anemia normocítica normocromica (Hb 10.3g/dl, VCM 86fl, HCM 28.4pg, CHCM 33g/l), ferritina 41ng/ml, IST 24%, eritropoyetina 3.7 mU/ml. El resto del estudio (reticulocitos, frotis sangre periférica, vitamina B12, folato, bilirrubina, LDH, Haptoglobina, función hepática y renal) fue normal. La electroforesis capilar mostró una HbA2:3%, HbF<0.5%, mostrando una Hemoglobina anómala. El

test estabilidad térmica e isopropanol fue negativo. La secuenciación automática del gen  $\alpha$ 2-globina identificó una mutación puntual GCT>GAT en el codon 130 originando la sustitución del aminoácido citosina por adenina, en la posición 392, traduciendo el aminoácido ácido aspártico en estado heterocigoto (Hb alpha 130 [H13] Ala-Asp). El resto de estudios mostraron una saturación de Oxígeno: 85-90%. Un ecocardiograma determinó un corazón estructural y funcionalmente normal, la ecografía abdominal descartó esplenomegalia. El estudio familiar a los padres no pudo realizarse.

**Conclusiones:** El interés del presente caso es doble, tratándose del primer caso hallado en España, y el segundo caso en el mundo, dado que la presente mutación fue descrita por primera vez, en una mujer japonesa. Por otro lado, aunque poco frecuente, es debida a baja afinidad por el oxígeno, siendo estos pacientes en general asintomáticos, haciendo difícil el diagnóstico. Descartada una ferropenia latente, así como inestabilidad de la hemoglobina, entre otras etiologías, consideramos Hemoglobina Yuda, causa de la misma, resultado de hiperoxigenación de los tejidos y síntesis de eritropoyetina disminuída. No obstante, en presencia de una saturación de oxígeno disminuída en individuos asintomáticos, sin otra patología justificativa, sería necesario incluir estudios de hemoglobina variantes como diagnóstico diferencial.

**PC-129**

**PAUTA DE MANTENIMIENTO SUSTITUTIVO EN EL DÉFICIT DE VITAMINA B12. AJUSTE POR LA CLÍNICA NO-HEMATOLÓGICA**

Remacha Angel F, Payan S., Serra M., Sarda M.P., Zapico E., Remacha J., Diaz-Suarez M.F., Corrochano M.

Hospital de Sant Pau

**Introducción:** En el déficit de vitamina B12 (B12) el tratamiento sustitutivo supone la recuperación de los parámetros hematológicos. Sin embargo, está poco establecida la pauta de mantenimiento (cada mes, cada tres meses o más) y la respuesta de la clínica no hematológica a dicho tratamiento. Una de las consecuencias de la falta de una adecuada pauta de mantenimiento es que puede persistir o reaparecer sintomatología derivada de dicho déficit. Las necesidades de vitamina B12 para mantener una hematopoyesis adecuada son mínimas; sin embargo, se conoce menos en el caso de la clínica no-hematológica.

**Objetivos:** Evaluar el papel del mantenimiento sustitutivo con vitamina B12 en la clínica hematológica y no-hematológica.

**Métodos:** Desde 1991 se han visitado en la Sección de Eritropatología 255 pacientes con déficit de vitamina B12, de ellos 247 fueron evaluables (3 fueron exitus y 5 se controlaron fuera). Tras el tratamiento inicial con 1 mg de cianocobalamina (CNCbl) (excepto 5 casos con alergia que recibieron hidroxocobalamina (OHCbl), se reevaluaron los pacientes clínica y analíticamente a los 3 meses. Se adaptó la posología según los resultados clínicos y analíticos, hasta espaciar el tratamiento a 1 vez cada 3 meses. Cuando existía un déficit combinado (folato y/o hierro) se añadieron estos al tratamiento con B12. Cuando la clínica no respondió bien a la CNCbl (periodicidad <2 semanas) se probó con la OHCbl.

Tabla 1. Ajuste del tratamiento sustitutivo con vitamina B12 a la clínica no hematológica.

	Astenia	Depresión	Úlceras orales	Úlceras y astenia	Úlceras y dolor lengua	Total
N	32(13%) <sup>a</sup>	6(2,4%) <sup>a</sup>	10(4%)	8(3,2%)	3(1,2%)	60(25%)&
2 s	4	-	2	3	-	8
3 s	13	2	1	3	1	20
4s	12	3	7	3	1	26
OHCbl	3	1	-	-	1	5

\*1 astenia + dolor lengua. <sup>a</sup>1 astenia + depresión & 1 B12 cada 4 semanas por prurito. s: semanas. OHCBL. Hidroxocobalamina.

**Resultados:** Los 247 casos corrigieron los datos analíticos, aunque después se diagnosticó 3 casos de anemias normocíticas por insuficiencia renal, una estomatocitosis hereditaria y una beta talasemia. Sin embargo, 60 casos (25%) con clínica no hematológica (Tabla1), todos con datos analíticos normalizados, necesitaron acortar el periodo entre inyecciones a 2, 3 ó 4 semanas para evitar su reaparición. Incluso, en 5 el cambio a OHCbl supuso una mejoría clínica frente a la CNCbl. La astenia pre-ad-

ministración de B12 es la sintomatología más frecuente, el acortamiento de la periodicidad supone su desaparición. Además, en 2 casos de 12 con síndrome cordonal posterior el uso de OHCbl después de recibir CNCbl supuso una mejoría de su clínica neurológica.

**Conclusiones:** Debe tenerse en cuenta la sintomatología no-hematológica en el ajuste de la pauta de mantenimiento en el déficit de vitamina B12. Hasta en un cuarto de los casos una inyección cada 3 meses, incluso una al mes, no es suficiente. Por lo tanto, la pauta debe ajustarse analíticamente y clínicamente, algunos necesitarán tratamiento más frecuentemente o cambio a OHCbl.

**PC-130**  
**IRON-REFRACTORY IRON DEFICIENCY ANEMIA (IRIDA): A PROPÓSITO DE UN CASO**

Villalba Montaner M., Salvador Rúperez E., Pinzón Mariño S., García Ortego A., Gómez Martínéz A., Hernández Mata C., Martín-Consuegra Ramos S., Ferrer Garrido G., Izquierdo Álvarez S., Rodríguez-Vigil C., Montañés Gracia M.A., Recaséns Flores V.  
*Hospital Miguel Servet, Zaragoza*

**Introducción:** IRIDA es una entidad que cursa con anemia ferropénica, de herencia autosómica recesiva, aunque se han reportado algunos casos que son sólo heterocigotos (herencia autosómica dominante), debidos a mutaciones en el gen Tmprss6 que codifica la proteína matriptasa-2. Se cree que la prevalencia de IRIDA es inferior a 1: 1.000.000, pero probablemente está infradiagnosticada.

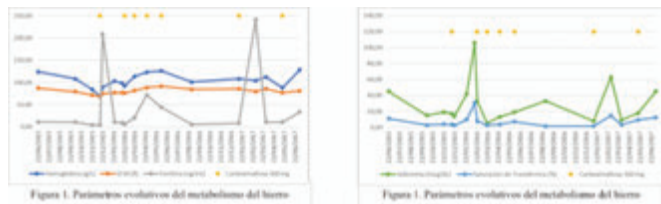


Figura 1.

**Caso clínico:** Mujer de 17 años con antecedentes personales de retraso psicomotor y trastorno de espectro autista. Cariotipo 46 XX, descartándose síndrome X-frágil FRAXA, síndrome de Angelman y síndrome de Rett. Ha presentado varios episodios de trastornos de conducta con desorganización motora y dificultad de convivencia. Controlada en Hematología desde 2015 por anemia microcítica hipocrómica ferropénica sin respuesta al hierro oral y con respuesta parcial al hierro intravenoso. A lo largo del seguimiento en esta consulta se han descartado enfermedad celiaca (anticuerpos anti-gliadina (IgG e IgA), anti-transglutaminasa (IgA) negativos), helicobacter pylori (test del aliento negativo), pérdidas digestivas de hierro (sangre oculta en heces negativa), pérdidas urinarias y pulmonares. Ha presentado niveles bajos de hemoglobina (máximo 69 g/L) con microcitosis importante (máximo VCM 68,50 fl) e índices de saturación de hasta 2,5%. Desarrollo ponderoestatural y puberal normal. Tras recibir diferentes compuestos de hierro oral, sin respuesta a ninguno de ellos, se inicia tratamiento con hierro endovenoso, precisando medidas de contención para la administración del mismo, motivo por el que ha recibido tratamiento con hierro-carboximaltosa (Ferinject®) 500 mg, permitiendo administrar mayor cantidad de hierro en una sola dosis (Figura 1 y 2). Ante la sospecha de IRIDA se solicita un análisis de mutaciones puntuales en el gen Tmprss6 que codifica la proteína matriptasa-2. La paciente no presenta mutaciones puntuales en las regiones analizadas, sin embargo, en el análisis de las secuencias se observan los siguientes polimorfismos (SNPs) en el gen Tmprss6: p.Lys253Glu (exón 7), IVS7+23A>G (intrón 7), p.Val736Ala (exón17) interpretados como variantes benignas (no patogénicas).

**Conclusiones:** Existen aproximadamente 69 defectos diferentes del gen Tmprss6 en 65 familias diferentes. Sin embargo, están apareciendo nuevas mutaciones, no descritas por el momento y que podrían ser causa IRIDA, respaldando la hipótesis de que este síndrome clínico puede ser más común de lo que se pensaba anteriormente y su genética ser más heterogénea de lo que se describió inicialmente. Además se han descrito nuevos polimorfismos como p.Val736Ala que asocian mayor susceptibilidad al desarrollo de anemia ferropénica. Dado que su cuadro neurológico sigue sin diagnóstico preciso, ante la presencia concomitante de

estos polimorfismos, se decide el estudio de secuenciación del exoma completo.

**PC-131**  
**DOBLE HETEROCIGOSIS PARA HEMOGLOBINOPATÍA ESTRUCTURAL CON FENOTIPO DE TALASEMIA INTERMEDIA. A PROPÓSITO DE UN CASO**

Gonzalez Salinas A.M.<sup>1</sup>, Moreno Paredes Nahir D.<sup>1</sup>, Perez Vasquez G.<sup>2</sup>, Daorta Melisa A.<sup>1</sup>, Gonzalez Fernandez F.A.<sup>1</sup>, Trelles Martinez R.<sup>1</sup>, Ropero Gradilla P.<sup>1</sup>, Martinez Nieto J.<sup>1</sup>, Lopez Garcia A.<sup>1</sup>, Ibobes Fernandez A.<sup>1</sup>, Ibarra Morales M.M.<sup>1</sup>, Garcia Roa M.<sup>3</sup>, Bolaños Calderon E.<sup>1</sup>, Medina Salazar S.F.<sup>1</sup>, Iñigo Rodriguez B.<sup>1</sup>, Benavente Cuesta C.<sup>1</sup>, Peña Cortijo A.<sup>1</sup>, Perez Lopez C.<sup>1</sup>, Martinez Martinez R.B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico San Carlos, <sup>2</sup>Hospital de Valdecilla, <sup>3</sup>Hospital Fundación Alcorcón

**Introducción:** La talasemia intermedia constituye un grupo muy heterogéneo de síndromes sintomáticos sin necesidades transfusionales regulares que incluye desde casos con un grado mayor de anemia que la talasemia menor hasta casos menos severos que las talasemias mayor con requerimientos transfusionales ocasionales ante situaciones de estrés biológico (cirugías, embarazos, infecciones) o intermitentes para prevenir/tratar complicaciones de la enfermedad (retrasos en el crecimiento, masas paravertebrales, úlceras en MMII). Describimos el caso de un paciente doble heterocigoto para 2 hemoglobinopatías que fenotípicamente se comportan como una talasemia intermedia.

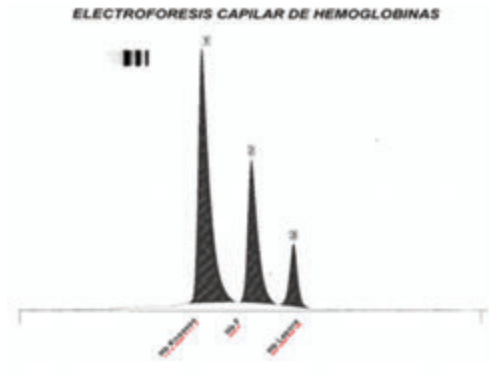


Figura 1. Electroforesis capilar

Figura 1.

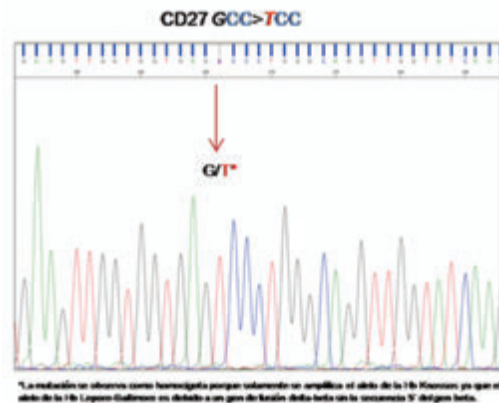


Figura 2. Secuenciación directa Hb Knossos

Figura 2.

**Métodos:** Varón de 36 años de origen griego, diagnosticado de talasemia intermedia en su país. En su evolución ha requerido transfusiones ocasionales y como complicación derivada de la hipoxia desarrollo úlceras en ambos miembros inferiores, presentando sobreinfección de las

mismas por *S. aureus* y *E. hermannii* que precisó de regímenes de antibiocioterapia de amplio espectro. Debido a la esplenomegalia, secundaria a hematopoyesis extramedular e hiperesplenismo, el paciente fue esplenectomizado. En la actualidad sigue tratamiento quelante con Deferiprona, con últimos controles por RMN sin datos de sobrecarga férrica a nivel cardíaco y hepático. Se realizó estudio molecular para la caracterización de su genotipo.

**Resultados:** Doble heterocigosis para Hb Knossos y Hb Lepore-Baltimore. La identificación de la Hb Knossos se realizó por secuenciación directa Sanger; y la de la Hb Lepore-Baltimore por PCR-gap más PCR-RFLP (Pvu II).

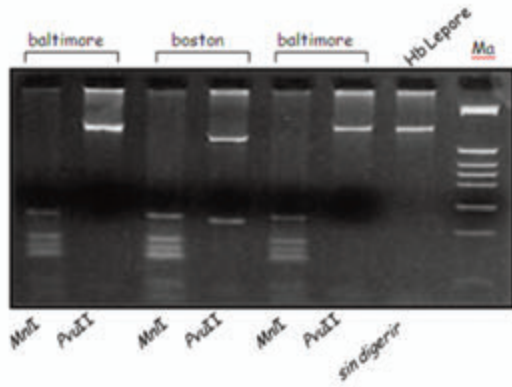


Figura 3. PCR-gap / RFLP (Pvu II)

Figura 3.

**Conclusiones:** Las talasemias constituyen una alteración cuantitativa (disminución o ausencia) de las cadenas de globina normales. No obstante en algunos casos de hemoglobinopatías estructurales existe una disminución de la síntesis de la cadena anómala por lo que van a presentar un fenotipo de talasemia. La talasemia intermedia presenta una gran variabilidad a nivel molecular, incluyendo casos homocigotos o dobles heterocigotos con menor desequilibrio entre cadenas  $\alpha/\alpha$  por sobreexpresión de genes  $\gamma$ , a casos heterocigotos con mayor desequilibrio de cadenas  $\alpha/\alpha$  por menor expresión de genes  $\gamma$ . En este caso el fenotipo de talasemia intermedia es debido a la asociación de la Hb Knossos en la que la mutación además de determinar el cambio de aminoácido condiciona la formación de una nueva zona consenso del splicing por lo que se sintetiza menor cantidad. La Hb Lepore por un entrecruzamiento no homólogo entre genes  $\delta$  y  $\beta$  que condiciona la formación de un gen de fusión  $\delta\beta$  que codifica la síntesis de una cadena híbrida que se sintetiza en menor cantidad ya que la zona promotora corresponde al gen  $\delta$  que se expresa en menor cantidad que el gen  $\beta$ , además condiciona una mayor expresión de los genes  $\gamma$  por un mecanismo de falta de competencia al desplazarse la maquinaria de transcripción hacia los genes  $\gamma$  por la ausencia del gen  $\beta$ , y su asociación en el caso de la Hb Lepore-Baltimore con la mutación -158 ct(XN1) que se asocia a una mayor expresión gen  $\gamma$ .

**PC-132**

**PRIMER CASO DE HEMOGLOBINA LANSING-RAMATHIBODI EN PACIENTE CAUCÁSICA**

Oñate G.<sup>1</sup>, Bosch A.<sup>1</sup>, Serra M.<sup>1</sup>, Rojas E.<sup>2</sup>, Bernal S.<sup>2</sup>, Remacha Á.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona;

<sup>2</sup>Servicio de Genética, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

**Introducción:** Las alfa-talasemias son debidas a la disminución o ausencia de la producción en las cadenas alfa de la globina en su mayoría en contexto de deleciones de uno o varios genes alfa. Más raramente pueden aparecer por mutaciones en los genes HBA1 o HBA2.

**Caso clínico:** Se presenta el caso de una paciente de 69 años natural de Galicia, sin antecedentes familiares de interés, que fue remitida para estudio de leve microcitosis persistente sin otra sintomatología acompañante. La exploración física no mostró alteraciones. Analíticamente no se evidenciaron alteraciones del perfil férrico (tabla 1) o en el estudio de hemoglobinas (Figura 1). Con la sospecha de posible alfa-talasemia se realizó estudio genético.

Tabla 1. Resumen de los valores de hemograma y perfil férrico.

Hemoglobina	129 g/L (120-150)
Hematocrito	0.40 L/L (0.35-0.45)
Hemates	5.16 x10 <sup>12</sup> /L (3.90-5.00)
VCM	76.7 fL (80.0-90.0)
CCMH	326 g/L (320-360)
HCM	25 pg (27.0-32.0)
RDW	15.0 % (12.0-15.0)
Sideremia	9.5 µmol/L (0-26.0)
Capacidad total transporte hierro	54.4 µmol/L (44.0-74.0)
Índice de saturación	17 % (25-45)
Ferritina	100 µg/L (10-200)

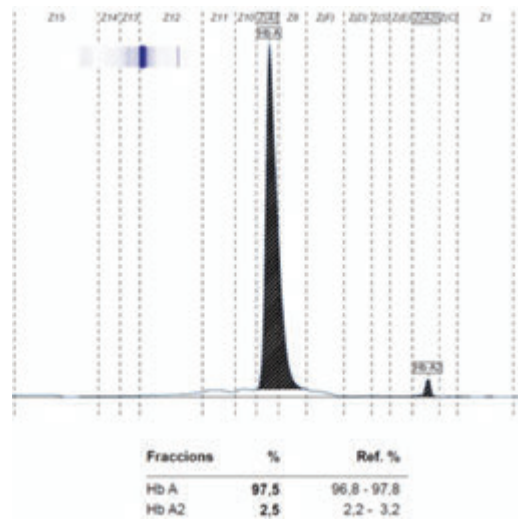


Figura 1. Estudio de hemoglobinas mediante electroforesis capilar.

**Métodos:** El estudio de hemoglobinas se realizó mediante electroforesis capilar. El análisis genético se realizó a partir de ADN extraído de células nucleadas de sangre periférica, con amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de la región del cromosoma 16, donde se encuentra el cluster de los genes de la globina alfa. La secuenciación de los genes HBA1 y HBA2 se realizó mediante método Sanger. Las mutaciones se describieron según la secuencia de referencias NM\_000558 y de acuerdo a las recomendaciones de nomenclatura de la Human Genome Variation Society (HGVS).

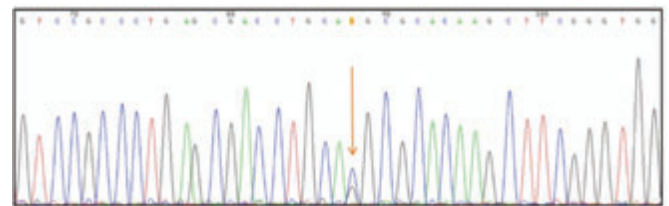


Figura 2. Imagen de la secuenciación del exón 2 del gen HBA1. La flecha muestra la mutación c.264C>G correspondiente a p.His88Gln.

**Resultados:** En la muestra de ADN de la paciente se detectó en heterocigosis el cambio de nucleótido c.264C>G en el exón 2 del gen HBA1 (Figura 2). Esto conlleva el cambio de aminoácido de Histidina a Glutamina en el codón 88 (p.His88Gln) de la cadena alfa globina codificada por el gen HBA1. Esta mutación está descrita en la literatura como hemoglobina de Lansing-Ramathibodi e implica una alfa-talasemia con genotipo  $\alpha^{\text{Lansing-Ramathibodi}}$ /aa. Esta misma mutación fue recientemente descrita en una familia de origen tailandés (Trakulsrichai S et al. 2016) asociado a hipoxemia espuria sin consecuencias clínicas significativas.

Hasta el momento no se encontraban descritos casos similares en España. En nuestro caso la paciente únicamente presentaba microcitosis sin otras alteraciones clínicas.

**Conclusiones:** La hemoglobina de Lansing-Ramathibodi es una mutación de la familia de las alfa-talasemias con genotipo  $\alpha^{\text{Lansing-Ramathibodi}}\alpha^{\text{aa}}$ . Hasta ahora solo había sido descrita en una familia de origen tailandés por lo que este caso evidencia su presencia también en la población caucásica. Es importante su diagnóstico para proporcionar consejo genético adecuado y evitar tratamientos innecesarios de la microcitosis.

### PC-133

#### INCIDENCIA DE $\beta$ -TALASEMIA, $\Delta\beta$ -TALASEMIA Y HB LEPORE, EN UNA POBLACIÓN DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA EXTREMEÑA

Restrepo Correa J., Gómez Vera S., Anaya Aznar P., Hernández Sánchez E., Crespo Núñez C., Blanco Gelaz L., Macia Martínez M.D., Herranz Arriero M., Moreno Risco M.B., Ramos Fernandez de Soria R., Casado Calderón M.S., Alonso Escobar N., Rincón Ferrari R., De la Maya Retamar M.D., García Domínguez M., Groiss Buiza J., Lopez Santamaria C.C., Cabanillas Nuñez Y., García Yun P., Alejo Gonzalez S., Bueno Llerenas M.J., Campano Val F., Vagace Valero J.M.

Hospital Infanta Cristina

**Introducción:** Las talasemias son trastornos hereditarios autosómicos codominantes, caracterizados por el déficit cuantitativo en la síntesis de las cadenas de globina. La  $\beta$ -talasemia se origina a partir de mutaciones del gen beta que se localiza en el cromosoma 11. Desde el punto de vista genotípico, al existir un solo gen beta, encontramos talasemias heterocigotas por alelos  $\beta^+$  o  $\beta^0$  y homocigotas o dobles heterocigotas por alelos  $\beta^+$  o  $\beta^0$ . La incidencia de  $\beta$ -talasemia en España es de 0,1-2%, menor que la de otros países del área mediterránea. Menos frecuente son otros cuadros fenotípicamente idénticos como la  $\delta\beta$ -talasemia y la hemoglobina Lepore. Esta última es el prototipo de hemoglobinopatía caracterizada por la fusión de cadenas de globinas; se debe al entrecruzamiento no homólogo de material de los genes  $\delta$  y  $\beta$ , y es frecuente en algunas regiones del sur de Europa. Estudiamos la incidencia de estos cuadros en una población adulta de un área sanitaria situada al oeste de la provincia de Badajoz, durante un periodo de 4 años.

**Pacientes y Métodos:** Hemos revisado las determinaciones de Hb glicosilada, Hb A<sub>2</sub> y Hb F, realizadas en nuestro hospital mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa en un periodo de cuatro años, descartándose a la población inmigrante. Seleccionamos los casos que presentaban elevación de Hb A<sub>2</sub> y/o Hb F, junto con microcitosis. En aquellos en los que se sospechó la existencia de hemoglobina Lepore, se remitió muestra para confirmación a un laboratorio de referencia.

**Resultados:** En el periodo comprendido entre abril de 2014 y marzo de 2018 se realizó determinación de hemoglobinas a un total de 43.996 pacientes. Se objetivaron niveles de hemoglobina A<sub>2</sub> entre 3,6 y 7% y microcitosis en un total de 267 (0,6% del total). De ellos, 45 también presentaban un nivel de Hb F elevada (0,1% del total). Solamente se observaron 3 casos con Hb F entre el 5-20% y Hb A<sub>2</sub> normal ( $\delta\beta$ -talasemia). Entre las muestras remitidas al laboratorio de referencia, un total de 6 pacientes fueron diagnosticados de Hb lepore heterocigota.

**Conclusiones:** La incidencia de  $\beta$ -talasemia minor observada en una población de nuestra área sanitaria (0,6%), es semejante a la comunicada en estudios publicados en nuestro país. Entendemos que esta baja prevalencia en comparación con otras comunidades puede deberse a que se trata de una zona alejada del Mediterráneo, en la que históricamente se han producido escasos cruces con otros pueblos. Hemos detectado pocos casos de  $\delta\beta$ -talasemia. La hemoglobina Lepore es altamente infrecuente en nuestro medio, al contrario que en países como Grecia e Italia.

### PC-134

#### INCIDENCIA DE HEMOGLOBINOPATÍAS ESTRUCTURALES EN UNA POBLACIÓN DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA EXTREMEÑA

Hernández Sánchez E., Gómez Vera S., Crespo Núñez C., Restrepo Correa J., Anaya Aznar P., Groiss Buiza J., Blanco Gelaz L., Macia Martínez M.D., Herranz Arriero M., Moreno Risco M.B., Ramos Fernandez de Soria R., Casado Calderón M.S., Alonso Escobar N., Lopez Santamaria Castro C.,

Cabanillas Nuñez Y., Rincón Ferrari R., De la Maya Retamar M.D., García Domínguez M., Bueno Llerenas M.J., Alejo Gonzalez S., García Yun P., Campano Val F.

Hospital Infanta Cristina

**Introducción:** Las hemoglobinopatías son las alteraciones monogénicas más frecuentes en el mundo. Su incidencia varía ampliamente de unas regiones a otras al igual que su relevancia clínica que oscila entre casos asintomáticos (la mayoría) hasta formas graves como la drepanocitosis. Estos trastornos se deben a mutaciones puntuales, deleciones, inserciones, o a fusión de material de los genes de las cadenas de globina, fundamentalmente de la cadena beta. Los estudios realizados en España en población autóctona muestran que la incidencia de las mismas es poco elevada. Analizamos la prevalencia de estos cuadros en una población adulta de un área sanitaria situada al oeste de la provincia de Badajoz, durante un periodo de 4 años.

**Pacientes y Métodos:** Hemos revisado las determinaciones de hemoglobina glicosilada realizadas en nuestro hospital mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa en un periodo de cuatro años, descartándose a la población inmigrante. Con la técnica utilizada se pueden identificar hemoglobinas S, C, D, E, y otras. En aquellos en los que se sospechó la existencia de hemoglobina Lepore, se remitió muestra para confirmación a un laboratorio de referencia.

**Resultados:** En el periodo comprendido entre abril de 2014 y marzo de 2018 se realizó determinación de hemoglobinas a un total de 43.996 pacientes. Se identificaron 72 casos de hemoglobinopatías estructurales: 50 hemoglobinas S, 4 hemoglobinas C, 12 hemoglobinas D y 6 hemoglobinas Lepore, todas heterocigotas excepto una hemoglobina D homocigota. Esto supone una incidencia del 0,16 % del total de la población estudiada. No se detectó ningún paciente con hemoglobina E ni O.

**Conclusiones:** La incidencia de hemoglobinopatías estructurales observada en una población de nuestra área sanitaria (0,16 %), es inferior a la comunicada en los estudios publicados en nuestro país que han sido realizados en neonatos antes de la era de la inmigración. Entendemos que esta baja prevalencia puede deberse a que se trata de un estudio retrospectivo, realizado además en una zona en la que históricamente se han producido escasos cruces con otros pueblos. En cuanto a la hemoglobina Lepore, es altamente infrecuente en nuestro medio, al contrario que en países como Grecia e Italia.

### PC-135

#### HEMOGLOBINA D-OULED RABAH: A PROPÓSITO DE DOS CASOS EN UN ÚNICO CENTRO

Pérez Ortega A., Juárez Salcedo L.M., Arbeteta Juanis J., De Miguel Llorente D., Guillén García H., Vázquez Ramo A., Gil Pérez A., Nuevo López M.I., Golbano López N., Morales Sanz M.D., Herrero Martín S.

Hospital Universitario de Guadalajara

**Introducción:** Las hemoglobinopatías son las alteraciones monogénicas más frecuentes. La Hb D-Ouled Rabah ha sido únicamente descrita en estudios antropológicos con muy pocos estudios de significación clínica. Presentamos el caso de dos miembros de una familia: El padre presenta una Hb D-Ouled Rabah en estado homocigoto y el hijo presenta una Hb D-Ouled Rabah y una Hb-S en estado de doble heterocigoto.

**Métodos:** En Marzo de 2017 es derivado a nuestras consultas un recién nacido con sospecha de una hemoglobinopatía según los resultados de la prueba del talón (sospecha de una Hb S y una  $\beta$  talasemia). Mediante un hemograma y una bioquímica se descartó la presencia de hemólisis en esa primera visita. Posteriormente se realizó una cromatografía líquida de alta resolución y una electroforesis de hemoglobinas (en medio ácido y en medio alcalino) al caso índice y a sus progenitores. Debido a que los resultados anteriores no fueron concluyentes fue necesario un estudio de biología molecular para determinar qué tipo de mutación presentaban tanto el padre como el hijo (caso índice).

**Resultados:** El hemograma del caso índice reveló una hemoglobina de 12 g/dl (volumen corpuscular medio de 90 fl), hematocrito 32 % y un porcentaje de reticulocitos del 1%. En el frotis de sangre periférica únicamente se objetivaban dianocitos. El cromatograma arrojó los siguientes **Resultados:** Hb A<sub>2</sub>: 45%, Hb F: 5.7% y Hb S: 39%. Sin embargo, el padre presentaba un pico de Hb A<sub>2</sub> de 77.3 % y la madre un pico de Hb S del 35 %. Cuando se realizó una electroforesis de hemoglobinas en medio ácido y en medio alcalino al caso índice no pudimos llegar a un

resultado concluyente ya que se apreciaba claramente la presencia de una Hb S sin poder determinar si también presentaba una banda correspondiente con una Hb G o una Hb D (Figura 1). En el padre únicamente observábamos una única banda sin poder determinar tampoco si se trataba de una Hb D o una Hb G en estado homocigoto (Figura 2). La madre era portadora de una Hb S en estado heterocigoto. Debido a que no pudimos llegar a un diagnóstico definitivo tanto en el padre como en el hijo se mandaron muestras al Hospital Clínico San Carlos para determinar qué hemoglobinopatía presentaban. En el caso del padre presentaba una Hemoglobina D-Ouled Rabah [ $\beta 19$  Asn> Lys] en estado homocigoto mientras que el caso índice presentaba una Hemoglobina D-Ouled Rabah [ $\beta 19$  Asn> Lys] y una Hemoglobina S [ $\beta 6$  Glu> Val] en estado de doble heterocigosis.

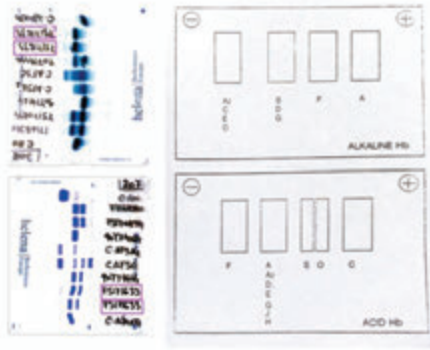


Figura 1.



Figura 2.

**Conclusiones:** Es ampliamente conocido el comportamiento clínico de una Hb D-Punjab y una Hb S en estado de doble heterocigoto pero no es tan bien conocido si se trata de una Hb D-Ouled Rabah y una Hb S. La descripción exhaustiva de nuestro caso creemos que es muy importante para intentar establecer un patrón de comportamiento clínico e intentar predecir el riesgo de hemólisis.

## Insuficiencia Medular y Síndromes Mielodisplásicos

### PC-136

#### APLASIA MEDULAR: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Pastor I., Segado A., Morello D., Blanco B., Pérez A., Martínez C., Remigia M.J., Amat P., Martí E., Navarro B., Tormo M., Calabuig M.

Hospital Clínico Universitario de Valencia

**Introducción:** La aplasia medular (AM) es una enfermedad hematológica curable en la que tratamiento precoz es fundamental para alcanzar mayor número de respuesta. El tratamiento de primera línea se basa en el uso de inmunosupresores así como en la realización de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) en pacientes jóvenes y con donante disponible.

**Objetivos:** analizar las características y resultados de nuestra serie de pacientes con AM.

Tabla 1. Principales características al diagnóstico de los pacientes estudiados.

	Total	Total
Sexo del paciente		Plaquetas (x 10 <sup>9</sup> /L)
Mujer	8 (33,3%)	Media (DT)
Hombre	16 (66,7%)	Mediana (Min.-Máx.)
Edad al diagnóstico		Reticulocitos (x 10 <sup>9</sup> /L)
Media (DT)	53,8 (19,7)	Media (DT)
Mediana (Min.-Máx.)	54 (13-85)	Mediana (Min.-Máx.)
Diagnóstico gravedad AM		Clon HPN
Moderada	20 (83,3%)	Presente
Grave	3 (12,5%)	Ausente
Muy grave	1 (4,2%)	No realizado
Dependencia transfusional al diagnóstico		Citogenética
Si	21 (87,5%)	Normal
No	3 (12,5%)	inv(3)(q21q26.2)
Etiología		No valorable
Idiopática	23 (95,8%)	No realizada
Tumores	1 (4,2%)	

**Material y Métodos:** Se analizan retrospectivamente los datos de 24 pacientes diagnosticados de AM menos grave con requerimientos transfusionales, grave y muy grave entre 1998 y 2017 en nuestro centro, y que habían recibido tratamiento. Se ha realizado un análisis exploratorio de las diferentes variables. Para comparar la respuesta (completa o parcial) en los diferentes tratamientos se han utilizado pruebas chi-cuadrado con el estadístico exacto de Fisher. Las curvas de supervivencia se han estimado utilizando el método de Kaplan-Meier, calculando los intervalos de confianza utilizando la transformación log-log. Se han utilizado los programas IBM SPSS para Windows y R para Windows, considerando en los contrastes pruebas bilaterales con un nivel de significación del 5%.



Figura 1. Supervivencia global estimada de los pacientes que reciben TIS.

**Resultados:** La mediana de edad de los 24 pacientes fue de 54 años [13-85], 16 varones (66,7%) y 8 mujeres (33,3%) (tabla 1). De los 24, 20 (83,3%) tenían una AM moderada, 3 (12,5%) grave y 1 (4,2%) muy grave. El tratamiento de primera línea fue: 11 (45,8%) inmunosupresor (TIS), 4 (16,7%) ciclosporina, 4 (16,7%) Danazol y 2 (8,3%) aloTPH, con una mediana de 23 días desde el diagnóstico al inicio del mismo. Los 2 pacientes que reciben aloTPH alcanzaron una RC. De los 11 con TIS, 6 (54,5%) obtienen una respuesta (2 completa, 4 parcial) a los 120 días frente a 1 (10%) de los 10 que reciben otros tratamientos -CsA, danazol,

EPO/G-CSF- (p-valor=0,063). A los 365 días, 8 pacientes obtienen una respuesta (2 RC, 3 RP con un segundo ciclo de TIS y en 3 sin respuesta al TIS se realiza un aloTPH) frente a 1 (10%) de los 9 que reciben otros tratamientos (p-valor < 0,001). La mediana de seguimiento fue de 48,1 meses [0,6-243,3]. Fallecen 10 (41,7%): 4 (16,7%) por infección, 3 (12,5%) por hemorragia, 1 (4,2%) por ictus isquémico, 1 (4,2%) por insuficiencia cardíaca y 1 (4,2%) por causa relacionada con el trasplante. La mediana de supervivencia global de los pacientes que recibieron TIS fue superior al tiempo de seguimiento y la supervivencia estimada del 100% a los 12 meses y del 81,8% (IC95% 44,7-99,1%) a los 36 meses del inicio del tratamiento (figura 1).

**Conclusiones:** el tratamiento con TIS fue el más utilizado en primera línea con diferencias significativas en la respuesta frente a otros tratamientos. Hay pacientes que tardan en alcanzar una respuesta a TIS. Son necesarios estudios para evaluar la respuesta a las nuevas terapias así como el papel del trasplante en primera línea en los pacientes mayores y/o con donante alternativo.

### PC-137

#### DEGENERACIÓN GELATINOSA DE LA MÉDULA ÓSEA. A PROPÓSITO DE 3 CASOS

Solé Magdalena A., Fernández García S., Sánchez Luizaga S., Morais Bras L., Ávila Idrovo F., Castañón Fernández C., Caro Gómez A., Zambrano Márquez J., Moro García M.A., Alonso Álvarez S., Quirós Caso C., Colado Varela E., Bernardo Gutierrez A., Fonseca Mourelle A.

Hospital Universitario Central de Asturias

**Introducción:** La degeneración gelatinosa de la médula ósea (DGMO) es una entidad de patogenia desconocida y baja frecuencia que se caracteriza por presentar hipoplasia medular focal, atrofia grasa y depósito de material gelatinoso extracelular (ácido hialurónico principalmente). El espectro de enfermedades con el que se relaciona es heterogéneo (anorexia nerviosa, desnutrición, neoplasias, inmunosupresión, autoinmunidad...), existen citopenias en grado variable y es potencialmente reversible.

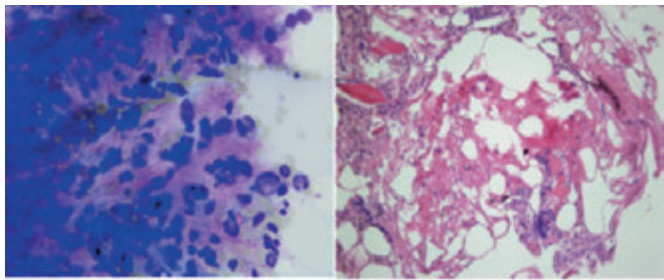


Figura 1.

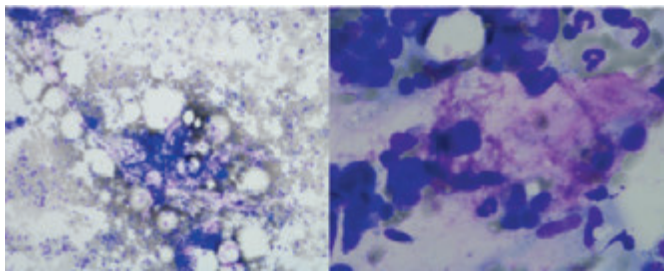


Figura 2.

**Métodos:** El primer caso se trata de un varón de 72 años que a partir de una historia de 2 meses de astenia y pérdida de peso, es diagnosticado de Linfoma no Hodgkin B difuso de célula grande. Recibe tratamiento quimioterápico alcanzando respuesta completa metabólica, con recuperación de cifras hemoperiféricas. En el control a las 3 semanas se objetiva pancitopenia. El segundo caso es un varón de 30 años derivado a consultas de Hematología por neutropenia. Presenta una cifra de neutrófilos de  $0,62 \times 10^3/\mu\text{L}$  y asocia pérdida ponderal significativa. El tercer paciente

es un varón de 52 años con historia de síndrome general, con astenia y adelgazamiento de 10 kg en los últimos 2 meses. Presenta pancitopenia leve, con hemoglobina de 12,4 g/dL,  $1,87 \times 10^3/\mu\text{L}$  neutrófilos y  $10^6 \times 10^3/\mu\text{L}$  plaquetas.

**Resultados:** En el primer caso, ante sospecha de recaída, se realiza aspirado y biopsia de médula ósea. Los resultados son compatibles con DGMO, con recuperación tras tratamiento de desnutrición severa. En el segundo paciente los estudios de médula ósea aportan hallazgos propios de DGMO. Finalmente es diagnosticado de trastorno de alimentación atípico (ortorexia). Se produce recuperación en la cifra de neutrófilos tras el tratamiento con una dieta personalizada. Ante la sospecha de síndrome mielodisplásico, se hace estudio de médula ósea, siendo los resultados de aspirado y biopsia sugestivos de DGMO.

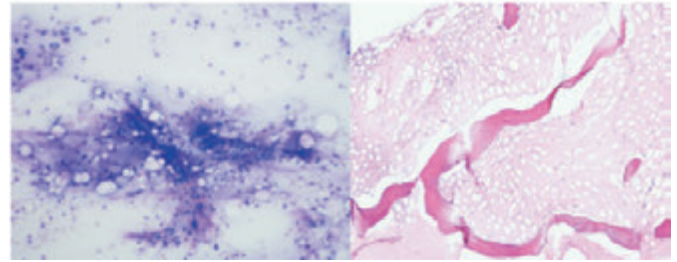


Figura 3.

**Conclusiones:** La DGMO se trata de un desorden poco frecuente, aunque probablemente infradiagnosticado, en el que se produce el depósito de ácido hialurónico en médula ósea, con reducción en la hematopoyesis. Se asocia a situaciones de desnutrición, siendo indicativo de enfermedad subyacente en estado avanzado y es potencialmente reversible.

## Síndromes Mielodisplásicos

### PC-138

#### LA LENALIDOMIDA COMO TERAPIA EN PACIENTES CON MIELODISPLASIA 5q+ CON BAJOS NIVELES DE RPS14

Sánchez-Blanca B., Linares M., Ruiz-Heredia Y., Rapado I., Rodríguez-García A., Garrido-García V., García-Baquero I., Cedena T., Ayala R., Martínez-Lopez J.

Grupo de Hematología Traslacional, Hospital Doce de Octubre-CNIO, Madrid, España

**Introducción:** Recientemente, se ha demostrado que la haploinsuficiencia de *RPS14* dentro del marco de la delección 5q produce la activación de p53 y su diana p21 en las células eritroides, vía *S100A8*, resultando en arresto celular y apoptosis. Sin embargo, aun no se ha descrito su papel en aquellos pacientes que no presentan delección 5q. Por ello, en este estudio se ha explorado el posible origen de esta disminución, mediante el análisis por NGS del gen *RPS14* y otros 32 genes normalmente alterados en SMD. Adicionalmente se ha estudiado la expresión de los genes *SPARC* y *CSNK1A1*, frecuentemente afectados en la delección 5q y se han analizado los niveles de expresión de p21 y *S100A8*, así como la posible activación de p53. Finalmente, ya que este grupo de pacientes podría verse beneficiado por el tratamiento con lenalidomida, se ha analizado el efecto de dicho tratamiento en muestras *ex vivo* de pacientes con SMD y niveles disminuidos de *RPS14*.

**Métodos:** En este estudio se han utilizado muestras de médula ósea de 93 pacientes con SMD y diez controles. Los niveles de expresión de *RPS14*, *SPARC*, *CSNK1A1*, p21 y *S100A8* se analizaron mediante qRT-PCR utilizando sondas Taqman. Los análisis de NGS se realizaron utilizando el secuenciador Ion Proton y una profundidad de 2000 lecturas/nucleótido. P53 se estudió mediante técnicas inmunohistoquímicas. El efecto de la lenalidomida se estudió en células CD34+ expandidas en medio StemSpam complementado con GM-CSF, G-CSF, IL-3, IL-6 y SCF durante 10 días.

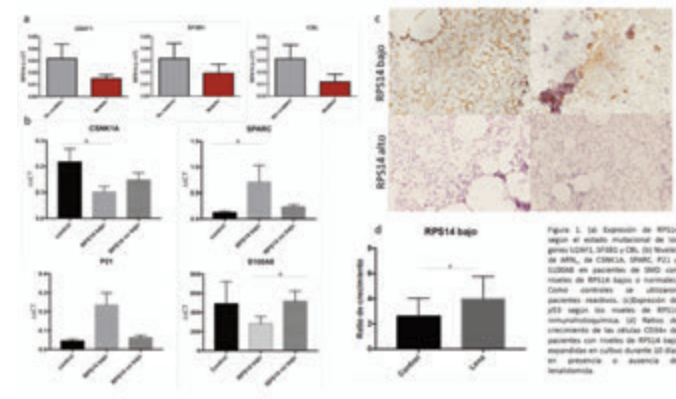


Figura 1.

**Resultados:** El origen de la disminución en la expresión de *RPS14* en pacientes sin delección 5q no parece deberse a una alteración genómica, ya que no se han observado alteraciones en su región codificadora en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, se ha observado una mayor frecuencia de mutaciones en *SF3B1*, *CBL* y *U2AF1* (figura 1a). Como se puede ver en la figura 1b, los niveles de expresión de *CSNK1A1* sí se vieron significativamente disminuidos con respecto a la población control ( $p<0.05$ ), al contrario de lo que sucedió con la expresión de *SPARC* ( $p<0.05$ ). Los pacientes con SMD sin delección 5q que expresaron bajos niveles de *RPS14* presentaron una mayor expresión de p21 y una mayor activación de p53 a nivel proteico (figura 1c). Sin embargo, al contrario de lo esperado, los niveles de *S100A8* se vieron reducidos significativamente (figura 1b,  $p<0.05$ ). El tratamiento con lenalidomida produjo una mejora en el crecimiento de las células CD34+ de los pacientes con *RPS14* bajo (figura 1d,  $p<0.05$ ).

**Conclusiones:** El rol de *RPS14* en los pacientes SMD5q+ se ha demostrado recientemente, sin embargo, aún se desconoce el origen de su disminución. En este trabajo se descarta su origen genómico, al no

observarse mutaciones en su región codificadora. Sin embargo, las mutaciones en los genes *SF3B1*, *CBL* y *U2AF1* pueden jugar un rol en la infraexpresión del gen. Los cambios observados en *SPARC*, *CSNK1A1*, p21, *S100A8* y p53 podrían explicar la mejor respuesta de este grupo de pacientes a la lenalidomida.

**Financiación:** B.L.S. y M.L. han contribuido equitativamente. M.L. ha disfrutado de una ayuda del ministerio de Economía y Competitividad (FPDI-2013-16409) y disfruta una ayuda de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.

### PC-139

#### COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EL PRONÓSTICO DE LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA CON Y SIN ENFERMEDAD AUTOINMUNE

Triguero Moreno A.<sup>1</sup>, Xicoy Cirici B.<sup>1</sup>, García Caldach O.<sup>1</sup>, Jiménez Lorenzo M.J.<sup>1</sup>, Benlloch García L.<sup>2</sup>, Chen Liang T.H.<sup>3</sup>, Lis Chulvi M.J.<sup>4</sup>, López Cadenas F.<sup>5</sup>, Borrás Vives J.B.<sup>6</sup>, Cedena Romero M.T.<sup>7</sup>, Callejas Charavia M.<sup>8</sup>, Muñoz Novas C.<sup>9</sup>, Oñate Hospital G.<sup>10</sup>, Cortés Sansa M.<sup>11</sup>, Muñoz Tirado L.<sup>12</sup>, Aguilar F.C.<sup>13</sup>, Cervero Santiago C.J.<sup>14</sup>, Sarrate García E.<sup>1</sup>, Peña Domingo M.<sup>1</sup>, Sitges Arriaga M.<sup>1</sup>, Franch Sarto M.<sup>1</sup>, Santos Gómez M.<sup>1</sup>, Gener Ricós G.<sup>1</sup>, Ribera Santasusana J.M.<sup>1</sup>, Sanz Santillana G.<sup>15</sup>

<sup>1</sup>H Universitari Germans Trias I Pujol, <sup>2</sup>Gesmd, <sup>3</sup>H General Universitario Morales Meseguer, <sup>4</sup>Consorcio Hospital Universitario De Valencia, <sup>5</sup>H Clínico Universitario De Salamanca, <sup>6</sup>H Son Llatzer, <sup>7</sup>H Universitario 12 De Octubre, <sup>8</sup>H Príncipe De Asturias, <sup>9</sup>H Infanta Leonor, <sup>10</sup>H De La Santa Creu I Sant Pau, <sup>11</sup>Fundació Hospital Asil De Granollers, <sup>12</sup>H Clínico Universitario De Valencia, <sup>13</sup>H Santa Barbara De Soria, <sup>14</sup>H Virgen De La Luz De Cuenca, <sup>15</sup>H Universitario Y Politécnico La Fe

**Introducción:** La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) puede asociarse a enfermedades autoinmunes (EAI). Se postula que la inflamación crónica por la EAI favorecería el desarrollo de la LMMC. Se ha descrito que el tratamiento inmunodepresor (TID) utilizado para la EAI podría mejorar las citopenias de la LMMC y que los hipometilantes (HM) podrían mejorar la EAI por su efecto inmunomodulador. Los estudios que han evaluado las características de los pacientes con LMMC y EAI y la influencia de la EAI sobre la LMMC aportan resultados controvertidos. El objetivo de este estudio fue analizar la prevalencia de EAI en la LMMC y comparar las características clínico-biológicas, la respuesta a HM y el pronóstico en la LMMC con y sin EAI.

Tabla 1. Comparación de las características clínicas al diagnóstico de los pacientes con LMMC con y sin EAI.

	LMMC SIN EAI (n=246)	LMMC CON EAI (n=48)	P
Edad, mediana (extremos)	75 (37, 95)	77 (45, 90)	0,609
Sexo varón, n(%)	156/246 (63)	25/40 (63)	0,911
Subtipo FAB, n(%)	MD	160/246 (65)	0,996
	MP	86/246 (35)	
Subtipo OMS, n(%)	LMMC-0	133/245 (54)	0,423
	LMMC-1	66/245 (27)	
	LMMC-2	46/245 (19)	
Índice de Somor, mediana (extremos)	1,5 (0, 10)	2 (0, 8)	0,406
CPSS, n(%)	Bajo-intermedio 1	178/233 (76)	0,436
	Intermedio 2-Alto	55/233 (24)	
Dependencia transfusional, n(%)	69/245 (28)	8/40 (20)	0,281
Nº de tratamientos, n(%)	0	143/243 (59)	0,250
	1	66/243 (27)	
	2	22/243 (9)	
	≥3	12/243 (5)	
Mediana (extremos) de seguimiento, años	2,6 (0,1-19,5)	3,1 (0,4-8,8)	-

LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; EAI: enfermedad autoinmune; FAB: French-American-British; MD: mielodisplásica; MP: Mieloproliferativa; OMS: Organización Mundial de la Salud; CPSS: Chronic Myelomonocytic Leukemia Prognostic Score System;

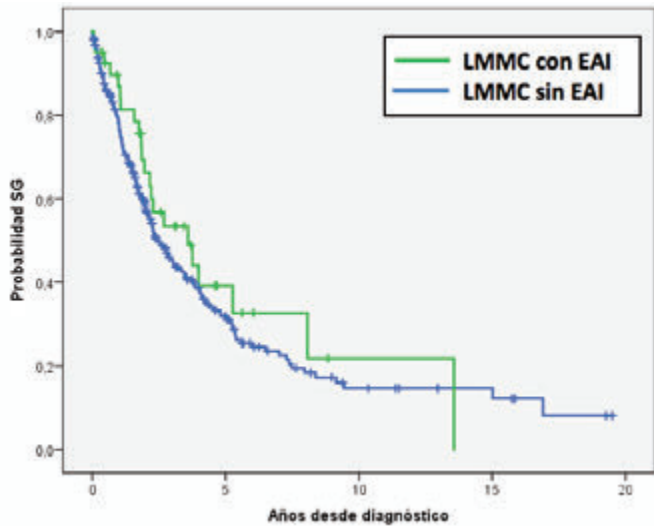
**Métodos:** Entre abril de 2006 y abril de 2018, se incluyeron 286 pacientes con LMMC del Registro Español de Síndromes Mielodisplásicos (RESMD). Se compararon las características clínicas, la respuesta de las citopenias a los HM, la supervivencia global (SG) y la incidencia acumulada de progresión (IAP) en función de la existencia de EAI.

**Resultados:** Las características clínicas de los pacientes con LMMC con y sin EAI fueron comparables (Tabla 1). La prevalencia de EAI fue del 14% y la más frecuente fue la polimialgia reumática (26%). Tres pacientes presentaron más de una EAI. 33/43 (77%) de las EAI se diagnosticaron previamente a la LMMC, 2/43 (5%) concomitantemente y 8/43 (18%) posteriormente. Se trató la EAI con TID en un 80% de los casos y el más usado fue la corticoterapia. 1 de 13 pacientes evaluables presentó mejoría de la LMMC con TID. 6 de los 40 pacientes con LMMC y EAI se trataron con azacitidina y tres presentaron respuesta hematológica (Tabla 2). Con una mediana (extremos) de seguimiento de 2,6 (0,1-19,5) años en la LMMC con EAI y de 3,1 (0,4-8,8) años en la LMMC sin EAI se observó mejor SG en los pacientes con LMMC y EAI pero sin diferencias estadísticamente significativas con el grupo de LMMC sin EAI (mediana [IC95%] de 2,4% [1,8%-3%] años vs. 3,6% [1,5%-5,6%] años, respectivamente) (Figura 1). La IAP (IC95%) a LMA a los 10 años fue similar en ambos grupos: 18% (13%-24%) en el grupo de LMMC sin EAI y 22% (8%-39%) en el grupo con EAI (p=0,583). El mismo análisis realizado en los grupos de pacientes con CPSS bajo/intermedio-1 e intermedio-2/alto no demostró una SG ni IAP significativamente diferente.

**Tabla 2. Resultados en los pacientes con LMMC y EAI tratados con AZA.**

	Tipo LMMC	CPSS	Ciclos de azacitidina	Independencia transfusional	Respuesta a azacitidina
Paciente 1	LMMC-2, MP	Alto	1	NA	No evaluado
Paciente 2	LMMC-1, MD	Bajo	6	NA	No evaluado
Paciente 3	LMMC-1, MD	Int-1	24	NA	SI
Paciente 4	LMMC-2, MD	Int-1	7	NA	SI
Paciente 5	LMMC-1, MP	Int-2	11	SI	SI
Paciente 6	LMMC-1, MD	Int-2	4	NA	No

LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; CPSS: Chronic Myelomonocytic Leukemia Prognostic Score System; MD: mielodisplásica; MP: mieloproliferativa; NA: no aplica por independencia transfusional inicial



**Figura 1. Comparación de la SG en los pacientes con LMMC con y sin EAI**

**Conclusiones:** En esta serie de pacientes con LMMC la prevalencia de EAI fue similar a la descrita en la literatura. Las características clínicas de los pacientes con LMMC con y sin EAI fueron comparables. El pronóstico, en términos de SG e IAP fue similar en la LMMC con y sin EAI independientemente del grupo de riesgo según el CPSS. Párrafos recordados del texto: El resto de EAI observadas han sido: poliartritis seronegativa, colitis ulcerosa, arteritis de Horton, anemia perniciososa, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Behçet, esclerosis sistémica, espondilitis anquilosante, glomerulonefritis mesangial IgA, lupus eritematoso sistémico, púrpura trombopénica autoinmune, liquen plano, síndrome de Sjögren, y síndrome antifosfolípido. Más de una EAI: uno presentaba polimialgia reumática, síndrome antisintetasa y Raynaud; otro liquen plano y psoriasis; y otro colitis ulcerosa y bronquiolitis tipo BONO. De los pacientes evaluables, sólo 1 de 13 presentó mejoría de la LMMC con el TIS en forma de mejoría de las alteraciones cutáneas paraneoplásicas pero sin poderse evaluar la mejoría de las citopenias por encontrarse con tratamiento concomitante con EPO.

**PC-140**

**COMPARACIÓN DE VESÍCULAS EXTRACELULARES DE PROCEDENTES DE CÉLULAS MESEQUIMALES DE PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE BAJO ALTO RIESGO**

Muntion Olave S.<sup>1</sup>, Preciado Perez S.<sup>1</sup>, Lopez Cardenas F.<sup>1</sup>, Ortega Herrera R.<sup>1</sup>, Jimenez Solas T.<sup>1</sup>, Osugui L.<sup>1</sup>, Rico Soli A.<sup>1</sup>, Espinosa-Lara N.<sup>1</sup>, Gomez de la Torre A.<sup>2</sup>, Rodríguez Serrano C.<sup>2</sup>, Sanchez-Guijo F., Diez Campelo M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Salamanca. IBSAL, <sup>2</sup>Centro Investigacion del Cancer

**Introducción:** En MSC de MO de pacientes con SMD se han observado diferencias en cuanto a morfología, proliferación, alteraciones citogenéticas y genéticas *in vitro* entre otras variaciones en comparación con MSC derivadas de MO de sujetos sanos. Las vesículas extracelulares (VEs) son estructuras liberadas por células eucariotas y capaces de transferir microRNAs, RNAm y proteínas a células adyacentes modificando su comportamiento. Se ha observado que existe una expresión diferencial de miRNA entre la MSC de origen y las VE que secreta. En un trabajo previo demostramos sobreexpresados los miRNA en VE derivadas de células mesenquimales estromales de MO de SMD. El objetivo general del trabajo es comparar el contenido de las VE aisladas a partir de MSC procedentes de MO de pacientes con SMD de bajo y alto riesgo (CRDM-SA vs SMD con exceso de blastos).

**Tabla 1.**

**Tabla 1. 26 miRNAs diferencialmente expresados entre VE-CRDM-SA y VE-AREB, valores de Fold Change (FC)**

miRNA	FC	miRNA	FC
let-7c-3p	35.6675	miR-219-3p	35.3669
let-7d-3p	6.66572	miR-221-3p	47.6268
let-7a-3p	35.3411	miR-204a-3p	18.7029
miR-100a-3p	16.9448	miR-203-3p	71.5261
miR-448a-3p	38.1710	miR-235-3p	23.2388
miR-148-3p	35.2565	miR-238-3p	33.0117
miR-150-3p	5.3779	miR-262-3p	15.8899
miR-152-3p	126.9970	miR-274-3p	33.9692
miR-17-3p	23.9662	miR-424-3p	84.7943
miR-191-3p	6.2784	miR-485-3p	40.8292
miR-192a-3p	80.6040	miR-4204-3p	5.1955
miR-193b-3p	34.6463	miR-486-3p	25.6963
miR-214-3p	35.6994	miR-496-3p	30.2817

**Métodos:** Se aislaron y expandieron MSC de MO de pacientes con CRDM-SA (n=5) y AREB (n=5). A partir de los sobrenadantes del cultivo de ambas entidades tras deprivación de suero, se aislaron VE por dos métodos ExoQuick-TC® y ultracentrifugación. Las VE se caracterizaron por Nanosight, microscopía electrónica de transmisión (MET) y western blot. Se estudió el contenido de microRNAs en las VE mediante microarrays de expresión (Applied Biosystems) para el análisis utilizamos del software DataAssit v.3.01. Se estudió la expresión de miRNA mediante el Fold Change (FC) y se consideraron diferencias significativas de expresión cuando el FC fue mayor o igual que 6. y se estudiaron las vías en las que estaban implicados y los genes diana que se se expresaban diferencialmente entre ambos grupos de estudio, con la plataforma Tarbase 7.0 y las vías de señalización diana, así como su respectiva función.

**Figura 1.**



Representación gráfica de los 26 miRNAs diferencialmente expresados entre VE-CRDM-SA y VE-AREB y las vías de señalización diana en común. En esta figura se pueden observar las diferentes vías de señalización diana que se encuentran asociadas a los 26 miRNAs diferencialmente expresados entre los dos grupos de estudio entre VE-CRDM-SA y VE-AREB. El valor se representa el nº de miRNAs en las que está implicada cada vía de señalización.

**Figura 1.**

**Resultados:** Las VE-MSK de las dos entidades presentan similar morfología y expresión de CD61 (marcador de VE). Sin embargo, la concestración de VE liberadas es mayor por parte de las VEs-MSK de paeientes



con AREB. El contenido de microRNAs de las VE presentó un patrón diferente en ambas entidades, mostrando una expresión diferencial en 26 microRNAs (24 sobreexpresados y 2 infraexpresados) cuando las VE-MSc procedían de pacientes con CRDM-SA (Tabla 1). Estos miRNA regulaban hasta 69 vías de señalización diferentes, con 863 genes implicados en estas vías. Para acotar el resultado, se seleccionaron sólo los genes que participaban en al menos 4 vías de señalización y que tenían una relación directa con la fisiopatología de los SMD (Figura 1). Finalmente, 14 vías de señalización fueron descritas como diferencialmente alteradas en SMD de bajo riesgo (CRDM-SA) frente a alto riesgo (SMD con exceso de blastos) con clara implicación en el pronóstico de los SMD: *tp53*, *spliceosoma*, *wnt*.

**Conclusiones:** Las VE aisladas de MSC de MO de pacientes con SMD poseen un tamaño similar y marcadores típicos de VE bien sean de pacientes de bajo (CRDM-SA) o alto riesgo (AREB). Las células mesenquimales de pacientes con SMD de alto riesgo (exceso de blastos) en cultivo secretan una mayor cantidad de VE. Con respecto al contenido de las VE, existe una expresión diferencial en 26 miRNA, que están relacionadas con vías implicadas en la fisiopatología de esta entidad.

## PC-141

### MODELOS IN VIVO PARA EL ESTUDIO FUNCIONAL DE MUTACIONES GENÉTICAS Y EPIGENÉTICAS CO-OCURRENTES EN LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Martínez-Valiente C.<sup>1</sup>, González E.<sup>1</sup>, Liquori A.<sup>2</sup>, Boluda M.<sup>1</sup>, Ibañez M.<sup>1</sup>, Such E.<sup>3</sup>, Rosón B.<sup>1</sup>, Sargas C.<sup>1</sup>, Llop M.<sup>4</sup>, Barragan E.<sup>5</sup>, Sanz M.A.<sup>6</sup>, Sanz G.<sup>6</sup>, Cervera J.<sup>7</sup>, Gutiérrez-Adán A.<sup>8</sup>, Sanjuan-Pla A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia., <sup>2</sup>CIBER en Oncología (CIBER-ONC), Madrid., <sup>3</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia., <sup>4</sup>Unidad de Biología Molecular. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia., <sup>5</sup>Unidad de Biología Molecular. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. CIBER en Oncología (CIBER-ONC), Madrid., <sup>6</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. CIBER en Oncología (CIBER-ONC), Madrid., <sup>7</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. CIBER en Oncología (CIBER-ONC), Madrid. Unidad de Genética. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia., <sup>8</sup>Dpto. Reproducción Animal, Instituto Nacional de Investigaciones agrarias (INIA), Madrid.

**Introducción:** Las técnicas de secuenciación masiva han permitido la identificación de mutaciones somáticas en pacientes con cáncer. En los síndromes mielodisplásicos (SMD), caracterizados por citopenias sanguíneas, displasia medular y disfunción de las células madre hematopoyéticas, las mutaciones en factores del *splicing* del ARNm son las más frecuentes (45-85%) y, a excepción de las mutaciones en *SF3B1*, son indicadoras de mal pronóstico y mayor riesgo de evolucionar hacia una leucemia mieloide aguda secundaria. Las mutaciones en factores de *splicing* se acompañan de mutaciones en proteínas epigenéticas, bien modificadoras de las histonas de la cromatina o relacionadas con la metilación del ADN. Se desconoce cómo estas alteraciones moleculares co-ocurrentes contribuyen en la patogénesis de los SMD. Nuestro objetivo es crear un modelo de ratón con estas alteraciones genéticas y epigenéticas. Queremos caracterizar molecular y funcionalmente el sistema hematopoyético de ratones control y mutantes para: i) descifrar el perfil global de expresión del ARN y del *splicing*; ii) validar aquellos transcritos afectados que originen nuevas isoformas con potencial de alterar la función celular y iii) analizar cómo repercute la alteración del *splicing* en la diferenciación de los linajes hematopoyéticos.

**Métodos:** Los ratones mutantes fueron creados con la tecnología CRISPR/Cas9. La inyección de cigotos de ratón con la endonucleasa Cas9 y ARN guía dirigida al exón 6 de *U2AF1* (factor de *splicing* *U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1*) dio lugar a la interrupción de la pauta de lectura de *U2AF1*, resultando en una proteína aberrante. Se empleó la secuenciación por el método Sanger para determinar la edición genómica producida. Mediante citometría de flujo se estudiaron los diferentes linajes hematopoyéticos para detectar alteraciones inmunofenotípicas en médula ósea. Además, el trasplante de células madre/progenitoras en ratones receptores silvestres permitirá recapitular el genotipo somático observado en los pacientes. El análisis del transcriptoma descifrá las alteraciones del *splicing* causadas por la forma truncada de *U2AF1*. Para introducir las alteraciones en los factores epigenéticos (*TET2* y *ASXL1*), se empleará la edición génica con CRISPR/Cas9 *ex vivo* en células madre/progenitoras mutantes de *U2AF1*.

**Resultados:** Se obtuvieron ratones mutantes en *U2AF1* que presentan una delección de 5 nucleótidos. Dicha alteración se observa en heterocigosis y los ratones homocigotos no son viables. Mediante citometría de flujo no se encontraron diferencias significativas en las distintas poblaciones hematopoyéticas entre ratones silvestres y mutantes *U2AF1*. Por otra parte, el cribado de 4 ARN guías contra *TET2* y *ASXL1* mediante ensayos de corte *in vitro* con ribonucleoproteínas (RNP), permitió la selección de la ARN guía más eficiente.

**Conclusiones:** El sistema de edición genómica CRISPR/Cas9 constituye una herramienta única para modificar genomas en diferentes organismos y con múltiples aplicaciones. Con aras a recapitular fehacientemente el paisaje mutacional de un subgrupo de SMD y estudiar funcionalmente el impacto de estas alteraciones moleculares, hemos creado modelos transgénicos con disrupción en los factores *U2AF1* y *TET2/ASXL1*. Estos modelos permitirán conocer cómo los factores del *splicing* y epigenéticos cooperan en la iniciación y patogénesis de los SMD y constituirán una plataforma única para testar nuevos fármacos dirigidos al *spliceosoma*.

**Agradecimientos:** Estudio financiado por las ayudas FEDER (CIBERONC (CB16/12/00284)), Instituto de Salud Carlos III: PI16/00665, PI16/011113, PT17/0015/0043; la Consellería de Educación, Cultura y Deporte: PROMETEOII/2015/008, AECC: Becas predoctorales en Oncología y MINECO: RYC-2015-17534, SAF-2017-82171-R.

## PC-142

### UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO EN LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

Párraga I., Arenillas L., Florensa L., Montesdeoca S., Costan B., Puiggrós A., Salido M., Espinet B., Angona A., Pedro C., Ferrer A., Calvo X.

Hospital del Mar

**Introducción:** El diagnóstico de leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) según la OMS 2017 requiere la presencia de  $\geq 1 \times 10^9/L$  y  $\geq 10\%$  de monocitos en sangre periférica (SP). Establecer un diagnóstico de certeza es difícil ya que numerosas situaciones clínicas pueden cursar con monocitosis persistentes. En la LMMC el hallazgo de signos de displasia, fundamentalmente disgranulopoyesis, es frecuente aunque no siempre presente. El hallazgo de un marcador de clonalidad por citogenética es infrecuente (en torno a un 20-25% de los casos). A pesar de que un 85-90% de las LMMCs presentan al menos una mutación en los genes *TET2*, *SRSF2* o *ASXL1*, la aplicación de paneles de NGS no es de uso rutinario. Además las mutaciones en estos genes son de las más frecuentemente observadas en la hematopoyesis clonal asociada a la edad. Por lo tanto se requieren técnicas complementarias para apoyar el diagnóstico de esta entidad. El estudio de las poblaciones monocitarias por citometría de flujo (CF) en SP ha cobrado un especial interés debido a la elevada sensibilidad y especificidad mostradas para el diagnóstico de la LMMC (S=90,5%, E=95%; Selimoglu-Buet et al., Blood, 2015). No existen paneles inmunofenotípicos (IF) específicos en médula ósea (MO) para la predicción del diagnóstico de la LMMC y muy escasos han sido validados para predecir el diagnóstico de los SMD. El *Score* de *Ogata*, único *score* validado multicéntricamente en los SMD, no ha sido aplicado en la LMMC. El objetivo del presente estudio es evaluar la utilidad de la CF en SP y MO para el diagnóstico de la LMMC.

**Métodos:** Desde 02/2016 hasta 04/2018 se estudiaron prospectivamente 22 LMMCs. Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 1. Se realizó un estudio morfológico, citocímico (Perls, MPO, ANBE), citogenético e IF en MO; y un estudio morfológico y de poblaciones monocitarias por IF en SP. En MO se aplicó el *Score Ogata* (Tabla 2); se estudió la coexpresión de CD2, CD7 y CD56 en mieloblastos y monocitos; y se analizó el perfil madurativo inmunofenotípico de los elementos monocíticos distinguiendo los promonocitos (CD34-/CD117-/CD64+/CD14- o + débil/CD45+/HLA-DR+++), los monocitos maduros (CD34-/CD117-/CD64+/CD14+/CD45+/HLA-DR++) y los monocitos maduros en estadio terminal (CD300e). En SP se estudiaron las subpoblaciones monocitarias Mo1, Mo2 y Mo3, así como la coexpresión de CD2, CD7 y CD56 (Tabla 3).

**Resultados:** El *Score Ogata* predijo adecuadamente el diagnóstico de LMMC (puntuación  $\geq 2$ ) en 22/22 pacientes analizados (sensibilidad 100%). No pudimos obtener datos de especificidad dado el diseño del estudio. En 18/20 pacientes se detectó  $>94\%$  de monocitos de fenotipo clásico o Mo1 (Tabla 3). El test predijo el diagnóstico de LMMC con una

sensibilidad del 91%, resultado casi idéntico al estudio original (Selimoglu-Buet et al., Blood, 2015). Se estableció una correlación positiva "buena" entre el porcentaje de promonocitos en MO por morfología e IF (Rho Spearman 0,61; P=0,003). Se objetivó una correlación negativa entre el porcentaje relativo de promonocitos por IF en MO y la expresión de CD56 (Rho Spearman -0,612; P=0,002). Del mismo modo, las LMMCs CD56+ presentaron un porcentaje de promonocitos por IF significativamente inferior a la del grupo CD56- (mediana: 24,5% (14-40) vs. 41% (23-71); P=0,005). El hallazgo de CD56 parece relacionarse con un perfil inmunofenotípico más maduro de los elementos monocíticos. Por otro lado, la correlación entre el porcentaje de monocitos CD56+ en MO y SP fue casi perfecta (Rho Spearman 0,928; P<0,001).

Tabla 1. Características generales.

Características		LMMC n=22	
Edad mediana (rango), años		76 (60-88)	
Hombres, n (%)		14 (64)	
Mujeres, n (%)		8 (36)	
LMMC-1, n (%)		16 (73)	
LMMC-2, n (%)		6 (27)	
LMMC displásica		16 (73)	
LMMC proliferativa		6 (27)	
CPSS	Categoría riesgo: n (%)	11 (50)	
	• Bajo	6 (27)	
	• Intermedio 1	3 (14)	
	• Intermedio 2	1 (4,5)	
	• Alto riesgo	1 (4,5)	
• NA	1 (4,5)		
Hemoglobina, mediana (rango), g/dL		11,6 (7,7-15,9)	
Leucocitos, mediana (rango), x10 <sup>9</sup> /L		8,8 (2,8-22)	
Neutrófilos, mediana (rango), x10 <sup>9</sup> /L		4,6 (0,47-12,7)	
• <0,5x10 <sup>9</sup> /L, n (%)		1/22	
• ≥0,5x10 <sup>9</sup> /L, n (%)		21/22	
Monocitos %, mediana		25 (10-60)	
Monocitos x10 <sup>9</sup> /L, mediana		1,68 (1-13,3)	
Plaquetas, mediana (rango), x10 <sup>9</sup> /L		117 (29-332)	
• <30x10 <sup>9</sup> /L, n (%)		1/22	
• ≥30 x10 <sup>9</sup> /L, n (%)		21/22	
<b>Morfología MO</b>			
Diseritropoyesis, media (err std)		19,5 (2,68)	
Diagranulopoyesis, media (err std)		45,8 (6,18)	
Diamegaricopoyesis, media (err std)		13,63 (4,03)	
<b>Morfología MO</b>			
	LMMC-1	LMMC-2	P
Promonocitos, mediana % (rango)	2,5 (1-7)	4,5 (3-8)	0,043
Blastos, mediana % (rango)	3 (1-7)	6,5 (4-15)	0,005
Blastos+promonocitos, mediana % (rango)	6 (3-9)	12 (8*-18)	0,001
<b>Inmunofenotipo MO</b>			
	LMMC-1	LMMC-2	P
Promonocitos, mediana % (rango)	2,5 (0,84-10)	5,3 (2-9,3)	0,122
Blastos, mediana % (rango)	0,7 (0,10-1,5)	0,8 (0,09-7)	0,739
Blastos+promonocitos, mediana % (rango)	3,11 (1,14-10,3)	5,8 (4-14,8)	0,47
Monocitos	CD56+	10	0,348
	CD56-	6	

\*LMMC-2 por presencia de bastones de Auer.

Tabla 2. Score de Ogata.

Score Ogata	< 2 (negativo), n (%)	0
	≥2 (positivo), n (%)	22/22 (100)
	2 puntos	10/22 (45,5)
	3 puntos	12/22 (54,5)
	4 puntos	0
SSC neutrófilos / SSC linfocitos, mediana % (rango)		5,3 (3,5-7,3)
MIF CD45 linfocitos / MIF CD45 mieloblastos, mediana % (rango)		8 (4,4-10,7)
CD34+ progenitores linfoides B / CD34+, mediana % (rango)		0 (0-11)
Blastos, mediana % (rango)		0,7 (0,09-7)

Conclusiones: Nuestros hallazgos apoyan la utilidad de la citometría de flujo en médula ósea y sangre periférica para el diagnóstico de la LMMC.

Tabla 3. Estudio inmunofenotípico de poblaciones monocitarias en sangre periférica (N=20).

	N (%)	Mediana % (rango)
Monocitos (IF)	20 (100)	17,2 (9-50)
CD14++CD16- (Mo1)		
• >94% (positivo)	18/20 (90)	98,1 (81,7-99,6)
• ≤94% (negativo)	2/20 (10)	
CD14+CD16+ (Mo2)	20/20 (100)	1,2 (0,29-4,86)
CD14-CD16++ (Mo3)	20/20 (100)	0,68 (0,07-13,39)
CD56+	12/20 (60)	60 (25-96)
CD56-	8/20 (40)	
CD2+	8/20 (40)	29 (22,5-42)
CD2-	12/20 (60)	
CD7+	0/20 (0)	-
CD7-	20/20 (100)	

**PC-143**

**USO DE BIOMARCADORES GENÓMICOS PREDICTORES DE RESPUESTA EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS ASOCIADOS A DELECIÓN 5Q**

Alarcón-Payer C., Jiménez Morales A., Badiola González J., Comejo Calvo M., Bernal Sánchez M., Jurado Chacón M., Hernández Mohedo F.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves

**Introducción:** La clasificación OMS-2016, define como un subtipo específico al SMD del(5q) como anomalía aislada y recomienda determinar el perfil mutacional TP53, debido al riesgo de progresión y resistencia a terapia con Lenalidomida.

**Objetivos:** Analizar la incorporación del análisis del perfil mutacional mediante secuenciación masiva (NGS) como biomarcador predictivo de respuesta a lenalidomida y evaluar el impacto sanitario de la discontinuación de Lenalidomida, debido a reacciones adversas o intolerancia.

**Métodos:** Estudio observacional prospectivo realizado durante 2 años a 28 casos diagnosticados de SMD del(5q), incluidos en RESMD. Se analizó el perfil mutacional previo a la toma de decisión del tratamiento con Lenalidomida mediante NGS y se clasificó perfil mutacional de alto riesgo en presencia ≥ 1 mutaciones de alto riesgo: TP53, RUNX1, ASXL1, EZH2, CBL, U2AF1 y ETV6. En el grupo de pacientes candidatos al tratamiento con Lenalidomida, se estudió la discontinuación, debido a reacciones adversas o intolerancia, midiendo: inicio y dosis media de lenalidomida, desescalado de dosis, inicio de discontinuación, reacciones adversas grados 3-4 OMS, tiempo de seguimiento, evaluación del grado de respuesta y ahorro de costes. Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS versión 21 para Windows.

**Resultados:** Se analizaron 28 casos de SMD del(5), un 32,1% fueron hombres y 67,8% mujeres. 18 fueron SMD *de novo* asociado a del(5q) como anomalía aislada: 15 SMD del(5q) sin anomalías adicionales, 2 SMD del(5q) asociado del(20q), 1 SMD del(5q) asociado a trisomía 8 (+8), siendo los 10 casos restantes SMD AREB-1 y AREB-2 asociados a del(5q), que no cumplían criterios de clasificación OMS-2016. En cuanto al perfil mutacional, de los 18 casos de SMD *de novo* asociado a del(5q) como anomalía aislada, se detectó un perfil de alto riesgo en 4 casos (1 TP53/TE-2 positivo, 2 ASXL1 positivo, 1 CBL), 2 con mutaciones DNMT3A, CBL y 2 SF3B1. En los 10 casos restantes se detectó presencia de TP53 mutado en 3 casos: 2 con cariotipo complejo y 1 con score mutacional elevado (TP53/TET-2/DNMT3A). En los casos con perfil mutacional de alto riesgo y TP53 mutados, en lugar de tratar con Lenalidomida, se utilizaron fármacos hipometilantes, debido a la baja probabilidad de respuesta a Lenalidomida. Un 66,6% de los pacientes fueron tratados con Lenalidomida, 2 casos TP53 positivos recibieron Decitabina, a un 58,3% se discontinuó el tratamiento con lenalidomida y a un 25% se redujo la dosis y/o intervalo terapéutico. Las reacciones adversas con lenalidomida fueron: intolerancia digestiva, rabdomiolisis, reacciones eritematosas, crisis hemolíticas y enfermedad arterial periférica isquémica. El 100% de los pacientes discontinuados mantuvieron una respuesta hematológica y citogenética completa, alcanzando un tiempo de seguimiento medio de 12 meses. El ahorro de la discontinuación fue de 48.000 euros por paciente al año.

**Conclusiones:** La incorporación del perfil mutacional mediante NGS, permite aplicar una estrategia terapéutica basada en la estratificación del riesgo en SMD asociado a del(5q), a través de biomarcadores genómicos predictivos de respuesta, estableciendo una terapia dirigida y optimizando la farmacoterapia. La discontinuación del tratamiento con Lenalidomida, debido a reacciones adversas o intolerancia, supone un beneficio clínico.

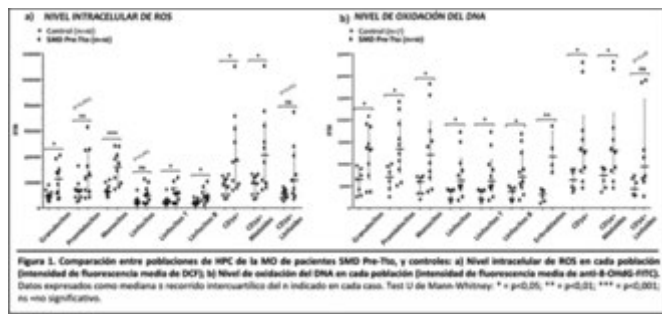
**PC-144**

**SOBRECARGA FÉRRICA, ESTRÉS OXIDATIVO Y CAPACIDAD CLONOGÉNICA EN PACIENTES CON SMD DE BAJO RIESGO: ¿PUEDE EL TRATAMIENTO CON DEFERASIROX MEJORAR ESTAS CONDICIONES?**

Jiménez Solas T.<sup>1</sup>, López Cadenas F.<sup>1</sup>, Aires Mejía I.<sup>1</sup>, Caballero Berrocal J.C.<sup>1</sup>, Ortega Herrera R.<sup>1</sup>, Redondo Guijo A.<sup>1</sup>, Sánchez-Guijo Martín F.<sup>1</sup>, Muntión Olave S.<sup>1</sup>, García Martín L.<sup>1</sup>, Albarrán Severo B.<sup>2</sup>, Alonso Alonso J.M.<sup>2</sup>, Del Cañizo Fernández-Roldán C.<sup>1</sup>, Hernández Hernández Á.<sup>3</sup>, Díez Campelo M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Salamanca, <sup>2</sup>Complejo Asistencial Universitario de Palencia, <sup>3</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Salamanca

**Introducción:** Los síndromes mielodisplásicos (SMD) engloban un grupo heterogéneo de patologías clonales de las células madre hematopoyéticas. Uno de los síntomas más frecuentes en los SMD de bajo riesgo es la anemia causada por la eritropoyesis ineficaz en la médula ósea (MO) e implica un alto porcentaje de pacientes con requerimiento transfusional de concentrados de hemáties para contrarrestar su efecto. Debido a esta situación los pacientes pueden presentar sobrecarga férrica, que produce un estrés oxidativo en las células de la MO ya que el hierro libre no unido a transferrina (LPI) cataliza la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS). Nuestra hipótesis es que la sobrecarga férrica involucrada en el incremento de ROS en la MO potencia de disfunción de las células hematopoyéticas (HPC). El principal objetivo de nuestro trabajo es analizar si el tratamiento quelante con deferasirox (DFX) puede tener un efecto positivo sobre el estado oxidativo de las HPCs, así como en el daño asociado en su DNA, y estudiar su efecto sobre la capacidad hematopoyética.

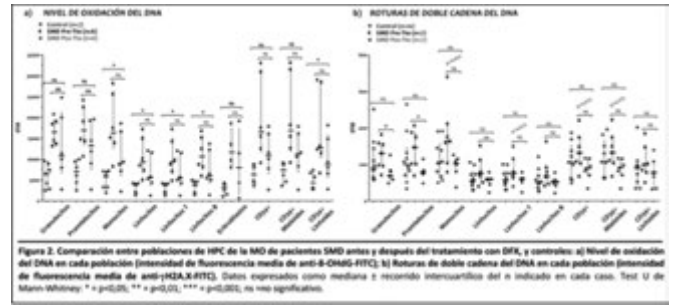


**Figura 1.**

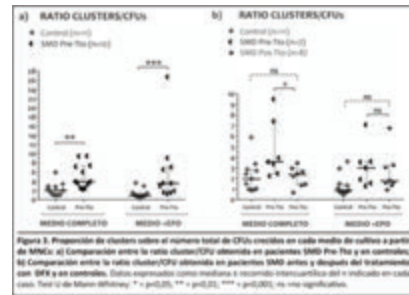
**Material y Métodos:** Analizamos muestras de MO de 13 pacientes de SMD-bajo riesgo con sobrecarga férrica, antes (Pre-Tto) y entre 4-10 meses después de ser tratados con DFX (Pos-Tto), y las comparamos con donantes sanos (Control, n=20). Medimos 3 parámetros de estrés oxidativo (nivel intracelular de ROS, oxidación del DNA y roturas de doble cadena del DNA) en diferentes poblaciones de la MO mediante citometría de flujo multiparamétrica, así como la capacidad de diferenciación *in vitro* de las células mononucleadas (MNC) mediante ensayos clonogénicos (unidades formadoras de colonias o CFU).

**Resultados:** Comparando muestras de pacientes Pre-Tto con el grupo control, nuestros resultados muestran niveles incrementados de estrés oxidativo en la mayoría de poblaciones de HPC de los pacientes (Fig.1-a), así como mayor oxidación en su DNA (Fig.1-b). Tras el tratamiento con DFX, el daño oxidativo en el DNA tiende a reducirse en las HPC, tanto en el nivel de oxidación (Fig.2-a) como en las roturas de doble cadena (Fig.2-b). Los ensayos clonogénicos realizados Pre-Tto revelan un crecimiento deficiente de CFUs derivadas de las MNC de pacientes, en comparación con los controles (Fig.3-a). Esta capacidad tiende a mejorar

Pos-Tto, cuando la ratio cluster /CFU disminuye e incluso se aproxima a los valores control (Fig.3-b).



**Figura 2.**



**Figura 3.**

**Conclusiones:** Aparentemente, las células de MO de los pacientes SMD Pre-Tto están sujetas a condiciones de estrés oxidativo y presentan una pobre capacidad de diferenciación *in vitro*. Estas características adversas parecen mejorar parcialmente, al menos *in vitro*, tras el tratamiento con DFX. **Financiación:** Novartis (ECI2014/0045), IBSAL (BIO16/0005).

**PC-145**

**EVOLUCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON SINDROME MIELODISPLÁSICO Y MIELODISPLÁSICO/MIELOPROLIFERATIVO EN UN PERIODO DE 30 AÑOS**

Marín M., Costa S., Uribe M., Collado R., Orero M.T., Perez P., López M., Roig M., Ibañez F., Lis M.J., Mena A., Cervero A., Linares M.

Hospital General Universitario de Valencia

**Introducción:** A pesar de la introducción de nuevos agentes terapéuticos en los últimos años como los hipometilantes y los quelantes del hierro existen dudas sobre su impacto en la supervivencia global (SG) de pacientes con S. Mielodisplásico (SMD) y S. Mielodisplásicos Mieloproliferativos (SMD/MP).

**Métodos:** Analizamos el registro de nuestro servicio de pacientes con SMD y SMD/MP desde 1988 hasta 2017. Valoramos los datos al diagnóstico incluyendo el índice pronóstico según IPSS-R, subtipo según la clasificación de la OMS 2016 y la supervivencia global. Se dividen los pacientes en 3 periodos de 10 años: Periodo 1: 1988-1997, Periodo 2: 1998-2007, Periodo 3: 2008-2017.

**Resultados:** Se diagnosticaron 504 pacientes, 291 hombre y 213 mujeres con una mediana de edad de 76 años, 158, 162 y 184 en los periodos 1,2 y 3 respectivamente. La distribución según la OMS-2016 fue: Con displasia unilínea (SMD-DU) 69 (13,62%), con displasia multilineal (SMD-DM) 132 (26,2%), con sideroblastos anillados (SMD-SA) 74 (14,9%), S. 5 q- (S5q-) 16 (3,2%), con exceso de blastos tipo 1 (SMD-EB1) 39 (7,7%), con exceso de blastos tipo 2 (SMD-EB2) 55 (10,9%), inclasificables (SMD-I) 16 (3,2%), L. Mielomonocítica Crónica (LMMC) 88 (17,5%) y otros SMD/MP 14 (2,8%). El IPSS-R fue valorable en 341 pacientes con la siguiente distribución: Muy bajo (MB) 74, bajo (B)156, intermedio (I) 55, alto(A) 42 y muy alto (MA) 14. Los pacientes tratados con azacitidina fueron 47 (42 en el periodo 3), con deferasirox 23 (16 en el periodo 3) y con lenalidomida 11 (7 en el periodo 3). Se observaron ligeras diferencias en la edad al diagnóstico (mediana periodo 1: 75,5, 2: 73 y 3: 78 años; p=0,008), pero no en la distribución del IPSS-R y subtipos de la OMS en

los 3 periodos. La SG de la serie, con una mediana de seguimiento de 29 meses, fue de 36 meses (IC95% 31-41). En el periodo 1 la mediana de SG fue de 34 meses (IC95% 26,1-41,7), en el periodo 2 fue de 38 (IC95% 28,8-47,1) y en último periodo fue de 36 (IC95% 29,1-42,8), sin diferencias significativas (Log-Rank  $p=0,97$ ). No se observaron diferencias significativas en la supervivencia entre los 3 periodos, ni subdivididos por IPSSR ni por subtipos de la OMS (tabla 1). No se observaron tampoco diferencias entre los 3 periodos dividiendo los pacientes en tres franjas de edad,  $\leq 65$ , 66-75 y  $\geq 76$  años.

**Tabla 1. Datos de SG en meses en 3 periodos según IPSSR y OMS 2016.**

Periodo	SG (meses)	IPSSR MB+B	IPSSR I	IPSSR A+MA	SDM-DU+DM	SMD-SA	SMD-EB1+EB2	LMMC
1	34	56	24	7	31	91	18	29
2	38	59	24	6	41	57	8	30
3	36	52	16	13	47	59	10	37
Log-Rank	$p=0,97$	$p=0,27$	$p=0,51$	$p=0,53$	$p=0,26$	$p=0,26$	$p=0,33$	$p=0,27$

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, como se ha observado en otros estudios, la SG de pacientes con SMD no ha mejorado en los últimos años a pesar de la introducción de nuevos agentes terapéuticos.

**PC-146**

**INFLUENCIA DE LA SITUACIÓN PREVIA DEL PACIENTE EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y ENFERMEDADES RELACIONADAS**

González Carmona P, Martínez-Robles V, Cerdá S, Sánchez-del-Real J, Yacoubi S, Rondón García F, Bonache N., Villalobos M.L., Rodríguez-García J.A., Ramos F.

Hospital Universitario de León

**Introducción:** El performance status (ECOG) del paciente en el momento del diagnóstico (DX) de SMD depende de la situación previa (SPREVIA) y del impacto de la nueva enfermedad, siendo este último componente modificable con una prefase. La SPREVIA es un punto de partida más estable y puede medirse con el índice de Lee para adultos mayores (LEE), una escala multidimensional de 12 ítems que ha demostrado predecir la supervivencia global (SG) en una cohorte prospectiva y anotada molecularmente de pacientes mayores de 50a con SMD (Ramos F et al, AJH 2017). Hasta donde sabemos, el LEE no se ha aplicado aún a la LMMC y la LMA.

**Métodos:** Hemos revisado 132 pacientes (84F/48M), edad mediana 79a (73-82), DX (OMS-2008) de SMD (88), LMMC (17) o LMA (27), cuya SPREVIA fue evaluada mediante LEE entre ENE-2014 y DIC-2015. Todos fueron clasificados según los estratos pronósticos (EPRON) específicos de cada enfermedad (SMD, IPSS-R; LMMC, CPSS; LMA, MRC/LRF). Veintidós pacientes (16,7%) recibieron tratamiento que prolonga la SG, mientras que el resto sólo recibió terapia de soporte. Después de una mediana de seguimiento de 38.1m (37.7-71.6), 70 (53.0%) habían fallecido, 45 (34.1%) estaban vivos y 17 (12.9%) perdidos. La proporción que recibió terapia modificadora de la enfermedad fue similar (NS) en todos los grupos DX y EPRON. La SG se evaluó mediante pruebas Log-rank (para la tendencia, en caso necesario) y modelos de regresión de Cox.

**Resultados:** La SG fue más larga en los pacientes con LMMC (mediana NR), intermedia en los SMD (5,4m; IQR 29,1-77,7) y más corta en LMA (8,5; IQR 0-19,1),  $p < 0,001$ . Como se esperaba, también fue progresivamente más corta en las categorías con peor EPRON ( $p < 0,001$ ). Las categorías ECOG se asociaron con LEE (+) y EPRON (-) (Chi-2 para tendencia 10,84;  $p=0,001$  y 7,94;  $p=0,006$ , respectivamente), pero no con DX ( $p=NS$ ). LEE osciló entre 0-19 puntos (mediana 8). 53 pacientes (40.2%) fueron incluidos en Q1 (LEE 0-5), 45 (34.1%) en Q2 (6-9), 25 (18.9%) en Q3 (10-13) y 9 (6.8 %) en Q4 (14+). Como era de esperar, las categorías LEE no se asociaron con DX ni EPRON ( $p=0,15$  y  $p=0,36$ , respectivamente). A primera vista, observamos una tendencia no significativa hacia una SG más corta con LEE más alto: Q1 68.2 meses (IQR 25.6-110.9), Q2 + Q3 45.2 (IQR 14.9-75.4) y Q4 16.2 (IQR 0-41.8);  $p=0,211$  Log-rank para tendencia y el modelo de Cox mostró que LEE era un factor pronóstico independiente para la SG, se incluyese ( $p=0,019$ ) o no ( $p=0,034$ ) en el modelo el tipo de tratamiento recibido.

**Conclusiones:** La situación previa del paciente, evaluada con el índice de Lee para adultos mayores, es un factor pronóstico independiente para la SG en SMD, LMMC y LMA.

**PC-148**

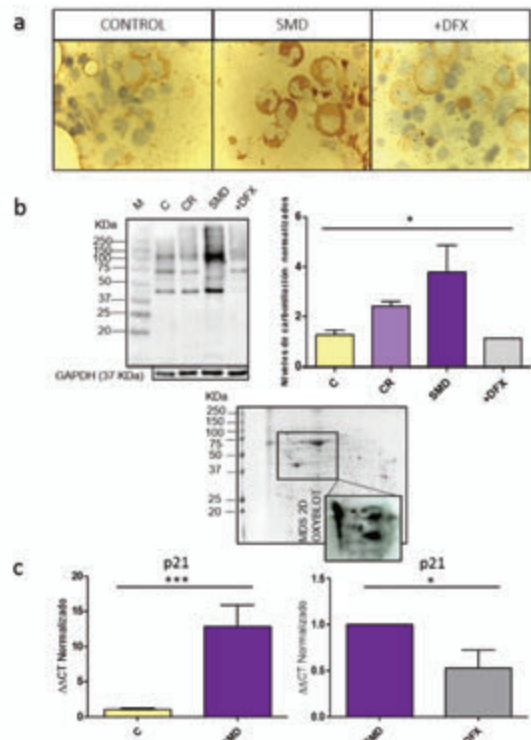
**EL PATRÓN DE CARBONILACIÓN PROTEICO ESTÁ ALTERADO EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO**

Rodríguez-García A.<sup>1</sup>, Linares M.<sup>1</sup>, Cedena T.<sup>1</sup>, Arenas A.<sup>1</sup>, Morales M.L.<sup>1</sup>, Garrido-García V.<sup>1</sup>, García-Baquero I.<sup>1</sup>, Ayala R.<sup>1</sup>, Bautista J.M.<sup>2</sup>, Martínez-López J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Hematología Traslacional, Hospital 12 de Octubre-CNIO, Madrid, España, <sup>2</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Complutense de Madrid, España.

**Introducción:** El síndrome mielodisplásico (SMD) es una enfermedad clonal que surge de la expansión de células madre hematopoyéticas mutadas. El estrés oxidativo podría desempeñar un importante papel en la patogénesis del SMD ya que se ha observado una correlación entre los niveles altos de ROS y la disminución de la supervivencia en pacientes con mielodisplasia. Además, la oxidación de proteínas conduce a su agregación, despliegue y cambios conformacionales que podrían ocasionar la pérdida de sus funciones. Dado que se ha descrito una alteración del proteoma en pacientes con SMD, en este trabajo nos planteamos detectar la carbonilación de proteínas para analizar su patrón de oxidación. Además, como las vías de señalización de estrés oxidativo podrían regular el ciclo celular a través de p53, analizamos p21, una importante diana de p53 durante la respuesta al estrés. Finalmente, se estudió el posible beneficio del tratamiento con Deferasirox como terapia antioxidante.

**Métodos:** Se analizó el patrón de carbonilación en los distintos linajes celulares (n=14; 6 SMD, 4 controles reactivos y 4 SMD+DFX) por inmunohistoquímica mediante derivatización con 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNPH) y detección con anticuerpos anti-DNP. El grado de carbonilación proteica se estudió, también mediante derivatización y detección con anti-DNP, en células primarias de eritroblastos expandidas durante 11 días, mediante electroforesis unidimensional y bidimensional (n=16; 7 SMD, 6 controles, 2 controles reactivos y 1 SMD+DFX). Los niveles de expresión de p21 se analizaron por qRT-PCR.



**Figura 1.**

**Resultados:** Los ensayos de inmunohistoquímica revelaron un nivel más alto de carbonilación en pacientes con SMD (Fig. 1a). Curiosamente, los pacientes con SMD tratados con Deferasirox presentaron niveles más bajos que los pacientes no tratados. Además, para evaluar la carbonilación en los precursores eritroides, se analizó el patrón de proteínas carboniladas en los eritroblastos expandidos. De nuevo, se observó un nivel

más alto en SMD frente al grupo de control, que se revirtió después del tratamiento con Deferasirox. Las electroforesis bidimensionales revelaron que las diferencias en la carbonilación se deben a un número limitado de proteínas o agregados, en lugar de a un gran espectro de proteínas (Figura 1b). Finalmente, se observó un aumento en la expresión de p21 en pacientes con mielodisplasia y sorprendentemente, este efecto se revirtió con el tratamiento con Deferasirox (Figura 1c).

**Conclusiones:** Los pacientes con SMD mostraron un patrón proteico diferencial con respecto a los pacientes sanos, tanto en el linaje mielóide como en el linaje eritroide. El aumento del estrés oxidativo en pacientes con mielodisplasia parece activar vías de señalización que involucran a p21. El tratamiento con Deferasirox puede revertir el nivel de oxidación y el incremento de p21 en pacientes con SMD.

**Financiación:** A.R.G. y M.L. han contribuido equitativamente. M.L. ha disfrutado de una ayuda del Ministerio de Economía y Competitividad (FPDI-2013-16409) y disfruta de una ayuda de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.

**PC-149**

**CARACTERIZACIÓN DE MUTACIONES QUE ALTERAN EL PROCESO DE SPLICING EN PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD)**

Boluda-Navarro M.<sup>1</sup>, Liquori A.<sup>2</sup>, Ibáñez M.<sup>3</sup>, González-Romero E.<sup>1</sup>, Sargas C.<sup>1</sup>, Company D.<sup>1</sup>, Avetisyan G.<sup>1</sup>, Pardo-Lorente N.<sup>1</sup>, Sanchis D.<sup>1</sup>, Miranda J.<sup>1</sup>, Martínez-Valiente C.<sup>1</sup>, Llop M.<sup>4</sup>, Morote-Faubel M.<sup>1</sup>, San Juan-Pla A.<sup>1</sup>, Barragán E., Sanz M.A.<sup>3</sup>, Sanz G.<sup>3</sup>, Such E.<sup>3</sup>, Cervera J.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. <sup>2</sup>Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC). <sup>3</sup>Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC). <sup>4</sup>HUyP la Fe, CIBERONC. <sup>5</sup>Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC). <sup>6</sup>Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia. CIBER de oncología (CIBERONC).

**Introducción:** Más del 50% de los pacientes con SMD presentan mutaciones en los factores de splicing (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF2* y *ZRSR2*). Asimismo, se han descrito más de 40 genes relevantes en SMD, cuyo *splicing* puede verse afectado por mutaciones que afectan directamente secuencias claves en este proceso. Muchas de estas variantes *missense* o sinónimas, previamente clasificadas como neutrales, podrían alterar el *splicing* teniendo un efecto patogénico. Además, mutaciones en regiones intrónicas profundas pueden crear/activar nuevos sitios de *splicing* provocando la inclusión de un pseudoexon aberrante.

**Objetivos:** Estudiar el posible impacto sobre el *splicing* de las variantes encontradas mediante secuenciación masiva dirigida en genes relevantes en los SMD.

**Métodos:** Diseño y validación del panel de genes. El panel se diseñó con el sistema SureDesign Tool (Agilent SureSelect Target Enrichment) y se validó en una plataforma NextSeq 500 (Illumina). Se ha incluido la región genómica completa de genes recurrentemente mutados en neoplasias mieloides; concretamente, los 23 genes más frecuentes en LMA, junto a los que afectan al spliceosoma, complejos de cohesina y modificadores epigenéticos. Las lecturas se alinean con la versión GRCh37 del genoma humano mediante la herramienta BWA y las que pasan los criterios de calidad, se realinean y recalibran usando GATK. **Análisis de pacientes.** Se secuenciaron 8 pacientes con SMD con cariotipo normal (n=6) o simple (n=2) (Tabla 1). Las variantes con un MAF>1% se desestimaron para el análisis. Las variantes exónicas fueron evaluadas mediante diversas bases de datos (ClinVar, COSMIC y Varsome) y por predictores *in silico* que determinan el efecto putativo sobre la proteína (SIFT y PolyPhen). Aquellas que no producían un efecto aberrante en la proteína junto con las variantes sinónimas, fueron analizadas por predictores *in silico* que determinan el efecto en el *splicing* (Human Splicing Finder, SPANR y FATHMM-XF). El análisis de las variantes intrónicas se llevó a cabo mediante el HSF.

**Resultados:** Se detectaron un total de 9.420 variantes. La profundidad de lectura (DP) media fue de 500x. Tras los correspondientes filtros, se analizaron 61 variantes exónicas (5 patogénicas, 15 probablemente patogénicas, 11 de significado incierto y 30 probablemente benignas y/o benignas) y 32 variantes sinónimas (3 posiblemente patogénicas). Finalmente, se detectaron 2.500 variantes intrónicas profundas, de las cuales, 71 podrían afectar el proceso de *splicing*, por ejemplo, por creación/activación de nuevos sitios de *splicing*. Tras un análisis global de la región flanqueante de la mutación, 11 mostraron ser potencialmente patogéni-

cas *in silico* y se seleccionaron para su validación funcional *in vitro* mediante minigenes.

**Tabla 1. Características citogenéticas y moleculares de los pacientes secuenciados con SMD. IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System; NGS: Next-generation sequencing.**

Paciente	IPSS-R	Cariotipo	Mutación SF3B1	NGS
1	Bajo	CN	No	DNMT3A p.R736C
2	Bajo	CN	No	
3	Bajo	46,XX[6]/46,XXdel(5)(q13q31)[9]/46,X,del(7)	No	
4	Bajo	CN	No	
5	Bajo	CN	No	TET2 p.Arg1167Lys
6	Bajo	CN	p.K700E	
7	Bajo	CN	p.K700E	
8	Bajo	46,XX,del(20)(q11)[9]/46,XX[11]	p.K700E	

**Conclusiones:** Las técnicas de secuenciación masiva permiten detectar un elevado número de variantes, por lo que es esencial incorporar el uso de predictores *in silico* para detectar variantes que podrían afectar al *splicing* en los genes recurrentemente mutados en SMD. Estas herramientas nos permiten inferir su valor patogénico/pronóstico en estos pacientes.

**Financiación:** Estudio financiado por las ayudas FEDER (CIBERONC (CB16/12/00284)), Instituto de Salud Carlos III: PI16/00665, PI16/011113, PT17/0015/0043; la Consellería de Educación, Cultura y Deporte: PROMETEOII/2015/008, AECC: Becas predoctorales en Oncología.

**PC-150**

**IMPACTO DE LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA Y DEL MOMENTO DE INICIO DEL TRATAMIENTO ACTIVO EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE ALTO RIESGO DE NUEVO DIAGNÓSTICO**

García R.<sup>1</sup>, Anan M.<sup>2</sup>, Coll R.<sup>3</sup>, Tormo M.<sup>4</sup>, Díez M.<sup>5</sup>, Calbacho M.<sup>6</sup>, Bernal T.<sup>7</sup>, Pedro C.<sup>8</sup>, Ramos E.<sup>9</sup>, Rafel M.<sup>10</sup>, Soriano J.<sup>11</sup>, Valcárcel D.<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Hospital Virgen de la Victoria, <sup>2</sup>Hospital Duran y Reinalds, ICO Hospitalet, <sup>3</sup>Hospital Universitario Dr. Josep Trueta de Girona (ICO Girona), <sup>4</sup>Instituto INCLIVA, Hospital Clínico Universitario de Valencia, <sup>5</sup>Hospital Universitario de Salamanca, <sup>6</sup>Hospital Ramón y Cajal, <sup>7</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, <sup>8</sup>Hospital del Mar, <sup>9</sup>Hospital de León, <sup>10</sup>Celgene SLU, <sup>11</sup>Valesta Consulting, <sup>12</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria

**Introducción:** El tratamiento de los síndromes mielodisplásicos (SMD) ha experimentado recientes cambios tras la aparición de agentes hipometilantes como azacitidina. Son necesarios estudios de la práctica clínica habitual para evaluar el impacto de la estrategia terapéutica en la supervivencia.

**Objetivos:** Describir la supervivencia libre de evento (SLE) y Supervivencia Global (SG) en pacientes con SMD de alto riesgo (SMD-AR, IPSS Intermedio-2/Alto) en función de la estrategia terapéutica inicial en la práctica clínica habitual.

**Métodos:** Estudio observacional y prospectivo que incluyó pacientes con SMD (WHO-2008). Este subanálisis se centra en pacientes SMD-AR que habían sido elegidos al diagnóstico para una de las siguientes estrategias: tratamiento activo de inicio (ACT) o tratamiento de soporte (TS). Mediante análisis de supervivencia con el método Kaplan Meier se analizó la SG y SLE de estos pacientes según estrategia terapéutica iniciada. El seguimiento mediano de los pacientes incluidos en el estudio fue de 11,4 (Q1-Q3: 4.5-19.4) meses.

**Resultados:** Entre Enero 2013 y Agosto 2015, se reclutaron 135 pacientes con SMD-AR, con edad mediana de 74,0 (71,0-79,0) años en ACT y 81,0 (75,0-85,0) en TS (P=0,0016) (43,0% mujeres). La puntuación pronóstica según IPSS fue intermedio-2 en el 50,4% y alto en 48,9% (sin diferencia ACT vs TS; P=0,7034). El 72,6% de los pacientes (N=98) iniciaron ACT a los 25,6±19,7 días de media (rango 1-90 días), mientras que el 27,4% de pacientes (N=37) recibieron TS de inicio. El tratamiento activo mayoritario fue azacitidina (AZA) (89,6%) seguido de quimioterapia (QT) (9,4%). Diez de los 37 pacientes TS cambiaron la estrategia

inicial por tratamiento activo (70% AZA y 30% QT) a los 151,7±90,9 días de media desde el diagnóstico. Las causas principales de ese cambio fueron la progresión de la enfermedad en 5 pacientes y otras condiciones clínicas en 3 pacientes. La mediana de duración del tratamiento en la estrategia ACT fue de 8,1 (2,8-22,8) meses. Globalmente, la SG media de los pacientes ACT fue 15,4 (13,1-19,4) meses y, en TS, 8,4 (5,7-13,0) meses (P<0,05). La SLE media fue 9,9 (7,9-12,5) vs 4,3 (3,0-6,5) meses (P<0,005), respectivamente. La SG tiende a ser mayor en pacientes inicialmente en TS que acaban recibiendo tratamiento activo (N=10) frente a los que no lo reciben (N=27): 11,9 (0,6-23,1) vs 6,1 (3,0-12,6). Al final del seguimiento (mínimo 36 meses), 66 pacientes ACT (67,3%) y 30 TS (81,1%) habían muerto, respectivamente.

**Conclusiones:** Los resultados del estudio observacional prospectivo ERASME sugieren que los pacientes SMD-AR se beneficiarían en términos de SG y SLE al iniciar el tratamiento activo de forma temprana.

**PC-151**

**ANÁLISIS DE LA RESPUESTA A AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS (AEE) EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (SMD), EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Jiménez M.<sup>1</sup>, Molero A.<sup>2</sup>, Saumell S.<sup>1</sup>, Montoro J.<sup>1</sup>, Merchán B.<sup>1</sup>, Raheja P.<sup>1</sup>, Varela A.<sup>1</sup>, Pérez A.<sup>1</sup>, Gallur L.<sup>1</sup>, Tazón B.<sup>2</sup>, Ortega M.<sup>1</sup>, Rodríguez S.<sup>1</sup>, Bosch F.<sup>1</sup>, Valcárcel D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Vall D Hebron, <sup>2</sup>Unidad de Hematología experimental. Vall D Hebron Institute of Oncology

**Introducción:** Los AEEs son considerados la primera línea de tratamiento en SMD de bajo riesgo con anemia. Dos recientes estudios prospectivos aleatorizados sugieren una eficacia inferior a lo esperado (40% frente a 70% de estudios previos). El objetivo de nuestro estudio fue analizar nuestra experiencia usando unos criterios uniformes de selección y tratamiento.

**Métodos:** Estudio retrospectivo unicéntrico que incluyó todos los pacientes con SMD de riesgo bajo con niveles de EPO <500 UI y Hb <10 g/dl que recibieron tratamiento con un AEEs. El tratamiento fue darbopoetina 300 µg/sem (Epoetina beta en 15% de pacientes) o 150 ug/sem en caso de insuficiencia renal o HTA. La dosis se modificó para evitar niveles de Hb>12 g/dl. La respuesta hematológica se evaluó según los criterios de IWG 2006.

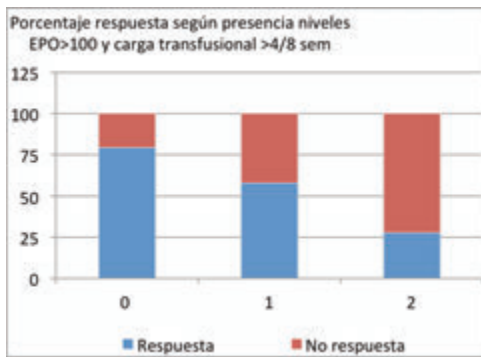


Figura 1.

**Resultados:** Se incluyeron 117 pacientes (34% mujeres) con una mediana de edad de 78 años (IQR 72-83) y seguimiento de 44 meses en total y 33 desde el inicio del tratamiento. El IPSS-R al diagnóstico fue muy bajo/bajo, intermedio o alto/muy alto en 74%, 24% y 2% respectivamente. La mediana de tiempo desde el diagnóstico al inicio de tratamiento fue 1 mes (IQR 1-9). La Hb previo inicio del AEEs fue de 92 g/L (IQR 82-99) y el 46% de pacientes eran dependientes de transfusión (30% ≥4 concentrados de hematíes (CH) en las 8 semanas previas al inicio del tratamiento). El nivel basal de EPO fue de 44 mU/mL (IQR 27-105). En total 79 (68%) pacientes respondieron, con una mediana de incremento de Hb de 2 g/dl (IQR 1.4-3.1). Los factores asociados con fallo de respuesta fueron: niveles de EPO ≥100 vs <100 mU/mL (50% vs 73% respectivamente; p=0.04) y la carga transfusional ≥4 CH vs <4 CH/8 sem (50% vs 73%; p=0.024). La probabilidad de respuesta en pacientes con 0, 1 y 2 factores adversos fue del 79%, 58% y 29% respectivamente (p=0.009). La mediana de tiempo entre el inicio de tratamiento y la res-

puesta fue de 6 semanas (IQR 4-11), sin embargo un 25% de los respondedores lo hicieron después de la semana 12. La mediana de duración de la respuesta fue de 16 meses (IQR 6-30). Se realizó un landmark análisis, evaluando los pacientes desde el inicio del tratamiento, que mostró que la ausencia de respuesta a EPO se asoció a una peor supervivencia global (HR 1.6, p=0.05).

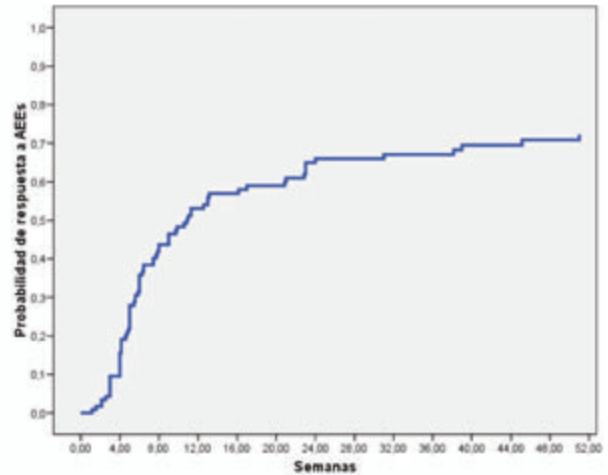


Figura 2.

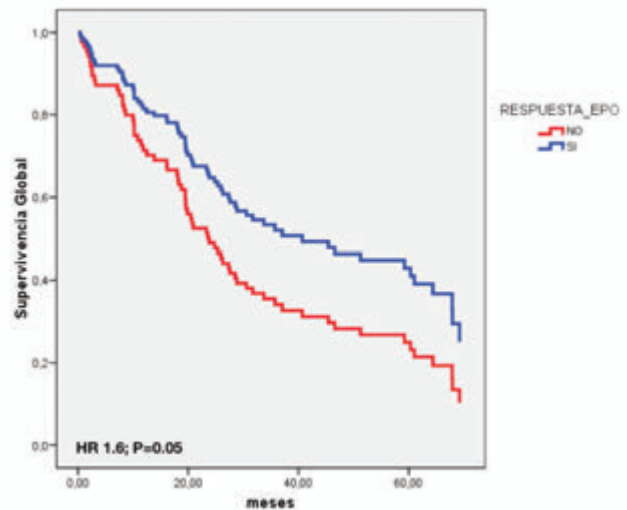


Figura 3.

**Conclusiones:** La probabilidad de respuesta en nuestra cohorte de pacientes es del 68% (similar a estudios retrospectivos previos) incluyendo un 28% de pacientes con alta carga transfusional y niveles de EPO superiores a 100 mU/mL. La ausencia de respuesta a AEEs se asoció a peor supervivencia.

**PC-152**

**HEPCIDINA Y ERITROFERRONA (ERFE) NO SE CORRELACIONAN EN LA ANEMIA DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD) DE BAJO RIESGO**

Redondo S.<sup>1</sup>, Oarbeascoa G.<sup>2</sup>, Moran Jimenez M.J.<sup>3</sup>, Domingo A.<sup>2</sup>, Muñoz Linares C.<sup>1</sup>, Moreno Carralero M.I.<sup>3</sup>, Bellón J.M.<sup>4</sup>, Del Campo Rincon J.F.<sup>1</sup>, Diez-Martin J.L.<sup>5</sup>, Font P.

<sup>1</sup>Hospital Universitario del Henares, <sup>2</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, <sup>3</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre I+12, <sup>4</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, <sup>5</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Universidad Complutense de Madrid.

**Introducción:** La anemia es la manifestación principal de los pacientes con SMD de bajo riesgo. La sobrecarga férrica puede comenzar incluso

antes de la transfusión en el contexto de eritropoyesis ineficaz. Se ha descrito que los niveles de hepcidina son significativamente más bajos en pacientes con anemia refractaria sideroblástica con respecto a los SMD de más alto riesgo, provocando una absorción inadecuada de hierro que conduce a mayor sobrecarga férrica. ERFE es una hormona que favorece la eritropoyesis y regula la homeostasis del hierro; en condiciones fisiológicas, es estimulada por la eritropoyetina y aumenta la absorción del hierro al inhibir a la hepcidina. No conocemos estudios que describan la actividad de eritroferona en los SMD. El objetivo de este estudio fue describir la relación entre hepcidina, ERFE y sobrecarga férrica en 31 pacientes con SMD de bajo riesgo.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	NO Transfusión	Soporte transfusional	
<b>N (31)</b>	18 (58.1%)	13 (41.9%)	
Edad (mediana, R)	74 (52 - 88)	75 (57-89)	0.64
Sexo (varón/mujer)	7/11	7/6	0.64
<b>Anemia Refractaria Sideroblástica</b>	5 (27.8%)	3 (23.1%)	0.33
<b>ISS-R</b>			0.07
Muy bajo	15 (83.3%)	6 (46.1%)	
Bajo	3 (16.7%)	7 (53.8%)	
<b>Agentes estimulantes de la eritropoyesis</b>	4 (22.2%)		
<b>Parámetros hematológicos en la determinación</b>			
Ferritina (mediana, RIQ)	204 (65-531)	2143 (868-3340)	<0.001
IST (mediana, RIQ)	41.72% (23.66-60)	100% (81-100)	0.004
Hemoglobina (mediana, RIQ)	11.3 (10-11.6)	8.9 (8.4-9.4)	<0.001
Leucocitos (mediana, RIQ)	4335 (2832-6075)	4600 (3100-6200)	0.39
Neutrófilos (mediana, RIQ)	1850 (1225-2800)	2100 (1700-4500)	0.2
Plaquetas (mediana, RIQ)	186500 (106500-230500)	174000 (74000-246000)	0.78
Niveles de Eritropoyetina sérica (mediana, RIQ)	46.2 (27.9-56.2)	231.7 (63.5-776)	0.14

**Material y Métodos:** 31 pacientes (16H, 17 M) diagnosticados de SMD de bajo riesgo con IPSS-R bajo (10) o muy bajo (21). 13 pacientes presentaban dependencia transfusional y 4 recibían agentes estimulantes de la eritropoyesis. 14 pacientes no recibían tratamiento para la anemia. Las características de los pacientes se describen en la tabla 1. Para la determinación cuantitativa de hepcidina y eritroferona se utilizaron los kits *ELISA DRG Hepcidin 25* (Bioactive)HS y *FAM132B (Human) OKEHO2395* (Aviva Systems) respectivamente.

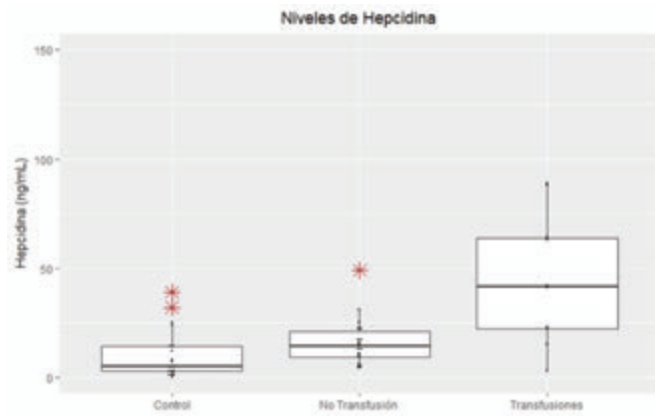


Figura 1. Niveles de Hepcidina.

**Resultados:** Los pacientes con SMD dependientes de transfusión presentaron niveles de hemoglobina significativamente inferior (mediana 8.9 vs 11.3,  $p < 0.001$ ) y de ferritina significativamente superior (mediana 2143 vs 204,  $p < 0.001$ ) a los pacientes no transfundidos. Los niveles de hepcidina fueron significativamente superiores en los pacientes con anemia transfusional-dependiente frente a los pacientes no transfundidos (media 265.4 vs 16.11ng/mL,  $p = 0.001$ ). Las diferencias también se observaron entre los pacientes sin transfusión frente a controles sanos (media 16.11 vs 10.6,  $p = 0.039$ ). No se observaron diferencias significativas en los niveles de ERFE entre los pacientes con anemia leve-moderada frente a los transfundidos. No se observó correlación entre los valores de hepcidina y ERFE ( $p = 0.97$ ).

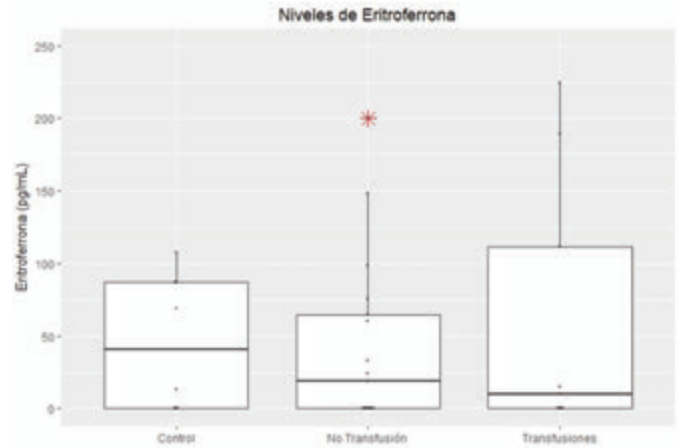


Figura 2. Niveles de Eritroferona.

**Conclusiones:** Nuestra serie incluye por primera vez datos de ERFE en SMD. Los pacientes con anemia leve-moderada presentaron niveles inapropiadamente bajos de hepcidina, que facilitan el inadecuado depósito de hierro, tal y como se describe en la literatura. Los pacientes con anemia grave presentaron niveles significativamente superiores de hepcidina, dificultando la absorción del hierro cuando ya existe una sobrecarga masiva. A pesar del distinto perfil de hepcidina en función de la dependencia transfusional y sobrecarga férrica, no observamos correlación con las concentraciones de ERFE. Se requieren estudios con mayor número de casos para definir si existe o no relación entre los niveles de hepcidina y ERFE en pacientes con SMD de bajo riesgo.

**Financiación:** Estudio financiado por la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (beca de impulso a la investigación 2017).

**PC-153**

**BLASTOS EN HEMATOLOGÍA, ¿LOS CONTAMOS BIEN?**

Chamorro Chamorro P.<sup>1</sup>, Sarasa Valdés M.<sup>1</sup>, Fernández Canal M.<sup>1</sup>, De Brabandere Capuccio C.C.<sup>1</sup>, Sánchez Matías S.<sup>1</sup>, Torres Varona J.<sup>1</sup>, Ordóñez Fernández B.<sup>1</sup>, Fernández González A.<sup>1</sup>, Robles Marinas V.<sup>1</sup>, Davalos Cedillo C.A.<sup>1</sup>, Domínguez Iglesias F.<sup>1</sup>, Colado Varela E.<sup>2</sup>, Ortega Asensio R.<sup>1</sup>, Vázquez Aller S.M.<sup>1</sup>, Sanchez Argüello D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Cabueñes, <sup>2</sup>Hospital Universitario Central de Asturias

**Introducción:** En la práctica clínica habitual el diagnóstico hematológico se basa en la integración de diferentes técnicas. El estudio de la médula ósea (MO) obtenida mediante aspirado o biopsia, se realiza mediante distintas técnicas existiendo cierta variabilidad en los resultados entre ellas que dependen de su sensibilidad, interpretación y carácter en parte subjetivo de las mismas. Revisamos la experiencia en nuestro hospital durante un año con el objetivo de evaluar la homogeneidad en el criterio diagnóstico.

**Material y Métodos:** Revisamos los 349 estudios de médula ósea realizados durante el año 2017 en nuestro centro. Seleccionamos los casos correspondientes a síndromes mielodisplásicos (SMD), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y leucemia aguda mieloblástica (LAM) y realizamos una comparación entre la información relativa a % de blastos según las 3 técnicas habitualmente empleadas: citología, anatomía patológica y citometría de flujo. Tomando como base la actual revisión de 2016 de la clasificación de la OMS de neoplasias mieloides y leucemia aguda realizamos una simplificación de la misma clasificando a los pacientes en función del porcentaje de blastos en 7 categorías (tabla 1)

**Resultados:** En un año realizamos 349 estudios de médula ósea, 57 estudios corresponden a pacientes con SMD, LMMC y LA de los cuales 40 estudios disponen de resultados valorables por las tres técnicas diagnósticas y otros 13 disponen de al menos dos siendo uno de ellos la citología. Aplicando las categorías diagnósticas reseñadas en la tabla 1, la concordancia en el diagnóstico por las tres técnicas fue del 87.5% (35/40). De los 13 estudios que sólo disponían de resultados de dos técnicas 12 fueron concordantes (92%).



Figura 1.

Tabla 1.

	Blastos MO
SMD	<5%
SMD EB1	5-9%
SMD EB2	10-19%
LMMC-0	<5%
LMMC-1	5-9%
LMMC-2	10-19%
LMA	>20%

**Conclusiones:** El examen citológico continúa siendo el gold standard para el diagnóstico de patología hematológica como la mielodisplasia no obstante es importante valorar los resultados en conjunto con el resto de técnicas disponibles especialmente en casos de difícil tipificación. Idealmente el informe diagnóstico debería ser conjunto integrando e interpretando los resultados e incluyendo la citogenética. En nuestra experiencia hemos objetivado un alto grado de concordancia entre las diferentes técnicas.

## Laboratorio y Terapia Celular

### PC-154

#### PAPEL DEL TEST DEL EJERCICIO ESTANDARIZADO EN EL ESTUDIO DE LAS NEUTROPENIAS

Corrochano M., Diaz F., Criado V., Sánchez-García J., Cerdá N., Sales X., Pérez A., Remacha A.F.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**Introducción:** La neutropenia se define en la clasificación de la OMS-2016 como un recuento de neutrófilos  $<1,8 \times 10^9/L$ , aunque es un límite controvertido (1). Existen diversas causas de neutropenia, una frecuente, pero poco estudiada, es el aumento del pool marginal de los neutrófilos (2), pues no existe un test estándar para su diagnóstico.

En la sangre, los neutrófilos se hallan repartidos en una *pool circulante* y una *pool marginal*, localizado en vasos pequeños como los pulmonares. Se estima que el pool total de granulocitos es de  $65 \times 10^7$  células/kg, 49% se encuentran en el pool circulante y 51% en el marginal. (2). Los neutrófilos del pool marginal son estimulados por el ejercicio, la epinefrina, etc. favoreciendo su paso al pool circulante. Sólo el pool circulante de neutrófilos se procesa cuando se obtiene una muestra de sangre venosa. Un aumento en la marginación de los neutrófilos provoca una neutropenia relativa denominada neutropenia de distribución. El objetivo de este estudio es determinar el valor de un test del ejercicio estandarizado en el diagnóstico de la neutropenia por incremento del pool marginal.

Tabla 1.

Tipo de neutropenia	N. (% del total)	Neutrófilos basales ( $\times 10^9/L$ )	Neutrófilos post ejercicio ( $\times 10^9/L$ )	Incremento de neutrófilos ( $\times 10^9/L$ )	Incremento (%)
Distribución	20 (27.8)	1,31 ± 0,24 (0,90-1,90)	1,28 ± 0,20 (1,00-2,02)	0,68 ± 0,24 (0,30-1,00)*	49,87 ± 40,30 (23,75-214,27)
Neutropenia periférica	9 (12.5)	1,20 ± 0,24 (0,90-1,64)	1,52 ± 0,20 (1,07-1,80)	0,29 ± 0,40 (0,07-0,94)*	24,66 ± 36,49 (17,00-62,37)
Neutropenia por autoinmunidad	1 (1.3)	1,30 ± 0,32 (0,90-1,90)	1,48 ± 0,20 (1,15-1,70)	0,18 ± 0,05 (0,13-0,23)	13,80 ± 6,87 (8,18-19,79)
Neutropenia idiopática	3 (4.2)	1,00 ± 0,06 (0,90-1,30)	1,10 ± 0,06 (1,17-1,37)	0,29 ± 0,11 (0,17-0,39)	27,85 ± 12,18 (15,49-39,78)
Completa	9 (12.5)	0,25 ± 0,42 (0,10-1,64)	1,42 ± 0,54 (0,34-1,80)	0,27 ± 0,17 (0,03-0,49)*	21,68 ± 12,20 (4,35-39,32)
Parcial	3 (4.2)	1,06 ± 0,11 (0,94-1,34)	1,39 ± 0,38 (1,26-1,57)	0,33 ± 0,34 (0,17-0,49)	31,50 ± 34,34 (15,32-41,49)
No neutropenia	20 (27.8)	2,45 ± 0,51 (1,69-4,18)	2,21 ± 0,74 (1,11-5,50)	0,26 ± 0,42 (0,07-1,71)*	10,87 ± 34,50 (1,02-76,93)

Neutropenia distribuida: color verde y distribución periférica: color amarillo intenso y neutropenia completa: color rojo.

**Métodos:** Desde enero de 2015 hasta abril de 2018, se realizaron 72 test del ejercicio como parte del estudio de neutropenia. Se usó el test del ejercicio estandarizado descrito por Bain *et al.* (2). Los recuentos de neutrófilos se realizaron en EDTA antes y después del ejercicio en un auto analizador Sysmex-XN10 (Sysmex Co. Kobe, Japan). Además, se valoró la morfología de los leucocitos en una extensión directa. Se consideró neutropenia a partir de  $<1,8 \times 10^9/L$  neutrófilos. Se valora como un resultado positivo al aumento absoluto de neutrófilos hasta su normalización o un aumento de  $1 \times 10^9/L$  con respecto al valor basal. Se recogieron datos clínicos para catalogar la etiología de la neutropenia.

**Resultados:** La muestra valorable estaba representada por 71 personas (52 mujeres (73%) y 19 (27%) hombres). Los resultados distribuidos por las diferentes etiologías de neutropenias están resumidos en la Tabla. Es de destacar que, utilizando el test del ejercicio, en un 28% se evidenció una neutropenia de distribución. Además, en otro 28% no existía neutropenia al realizarse este test. Además, se observó un discreto incremento en la mayoría de los grupos, consecuencia de la movilización del pool marginal.

**Conclusiones:** La neutropenia de distribución es una causa frecuente de neutropenia moderada, con el test del ejercicio se logró identificar en un 28% de los casos. Es un test sencillo (se usa una metodología similar a test de provocación hormonal) y disponible en la mayoría de los centros. Este estudio plantea su uso generalizado para el estudio de la neutropenia de distribución.

### Bibliografía

- Baumann, H.; Hellström, O.; et al. (2017). Myelodysplastic syndromes: Overview. In: S. Swerdlow, ed. et al, WHO Classification of Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th ed. Lyon: International Agency for research of Cancer, p.110.
- Phillips D, Rezvani K, Bain BJ. Exercise induced mobilisation of the marginated granulocyte pool in the investigation of ethnic neutropenia. J Clin Pathol 2000;5: 481-3.

### PC-155

#### UTILIDAD DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS E ÍNDICES HEMATIMÉTRICOS EN LA EVALUACIÓN DE LA ANEMIA FERROPÉNICA Y ESTADOS FERRODEFICITARIOS

Fernández Poveda E.<sup>1</sup>, Rosado Jiménez L.<sup>2</sup>, Salido Fierrez E.<sup>1</sup>,



Macizo Soria M.I.<sup>3</sup>, Cabañas Perianes V.<sup>1</sup>, Berenguer Piqueras M.<sup>1</sup>, García Garay M.C.<sup>1</sup>, Labbadia F.<sup>1</sup>, García Hernández A.M.<sup>1</sup>, Pérez López R.<sup>1</sup>, Cerezo Manchado J.J.<sup>1</sup>, García Candel F.<sup>1</sup>, Funes Vera C.<sup>1</sup>, Moreno Belmonte M.J.<sup>1</sup>, Blanquer Blanquer M.<sup>1</sup>, Monserrat Coll J.<sup>1</sup>, Sanchez Salinas A.<sup>1</sup>, Navarro Almenzar B.<sup>1</sup>, Leal Rubio J.D.<sup>1</sup>, Moya Arnao M.<sup>1</sup>, Martínez Marín A.<sup>1</sup>, Moraleda Jiménez J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Universidad de Murcia., <sup>2</sup>Servicio de Análisis clínicos. Hospital Clínico Universitario Vall d'hebron., <sup>3</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Universidad de Murcia

**Introducción:** La anemia ferropénica (AF) y el estado ferrodeficitario (déficit de hierro sin anemia, EFD) son las patologías más frecuentes de la humanidad. La técnica de referencia es la medición del hierro medular, pero por sus inconvenientes la determinación de la ferritina es de elección. No obstante, se ha demostrado la ratio receptor soluble de la transferrina (sTfR)/ferritina o sTfR/log-ferritina como una técnica de mejor valor diagnóstico. El diagnóstico es más difícil de establecer cuando existen patrones mixtos por un estado inflamatorio (anemia de la inflamación crónica, AIC) y los nuevos parámetros hematimétricos, la hemoglobina reticulocitaria (RET-He) y el % de hematíes hipocromos (HYPO-He) han mostrado utilidad para valorar el estado funcional del hierro. La utilización en combinación en diagramas (Thomas plot) de parámetros ferrocinéticos (sTfR/log-ferritina) con hematimétricos (RET-He) son la herramienta de mejor capacidad diagnóstica. Aunque los puntos de corte no están claramente definidos, parece que tanto el índice sTfR/log-ferritina > 1,5 como RET-He < 28 pg son parámetros fiables para diferenciar la AF de la AIC (Thomas et al. Clin Chem 2002 Jul;48<sup>7</sup>: 1006-76).

Tabla 1.

Tabla 1.	EF (n=1352)		EFD (n=148)	
VARIABLES	AUC	IC 95%	AUC	IC 95%
HYPO-He	0,92	0,906-0,936	0,926	0,913-0,937
Índice sTfR/log-ferritina	0,895	0,888-0,902	0,748	0,632-0,865
sTfR	0,805	0,845-0,864	0,735	0,629-0,840
Ferritina	0,846	0,826-0,866	0,647	0,544-0,840

Tabla 2.

Tabla 2.	PCR < 5 mgr/L (n=1211)		PCR > 5 mgr/L (n=122)	
VARIABLES	AUC	IC 95%	AUC	IC 95%
HYPO-He	0,925	0,909-0,941	0,808	0,747-0,869
Índice sTfR/log-ferritina	0,902	0,884-0,921	0,795	0,734-0,856
sTfR	0,872	0,850-0,894	0,783	0,718-0,848
Ferritina	0,858	0,834-0,881	0,731	0,633-0,830
Hemo	0,845	0,834-0,857	0,742	0,674-0,810
Transferrina	0,814	0,787-0,841	0,657	0,582-0,733

**Objetivos:** Validar HYPO-He como parámetro informativo equivalente a RET-He (no validado en Sysmex XN, RD). De forma secundaria, establecer la utilidad de los parámetros bioquímicos y hematimétricos en presencia de marcadores inflamatorios y en EFD sin anemia.

**Material y Métodos:** Realizamos un análisis retrospectivo de 2015 a 2017 de los pacientes remitidos para estudio de anemia. Se evaluó el status ferrocinético (ferritina, sTfR, transferrina, sTfR/log-ferritina; Cobas 8000, RD) y los nuevos parámetros hematimétricos (RET-He y HYPO-He; Sysmex XN-20, RD). Para definir el contexto inflamatorio se utilizó la proteína C reactiva ("cut-off > 5 mgr/L"). El análisis estadístico empleado fueron curvas ROC mediante el software SPSS versión 24 (IBM).

**Resultados:** El total de pacientes analizados fue 1352. Según criterios organización mundial de la salud (OMS), 148 no presentaban anemia. Fueron excluidos los pacientes con hemopatías o talasemias. La distribución por sexos fue homogénea (57% varones y 43% mujeres) estudiándose pacientes de todas las edades con una mediana de edad de 65 años (0-97). Mediante curvas ROC (Figura 1) se evaluó la capacidad de HYPO-He y los parámetros bioquímicos para la eritropoyesis ferropénica, definida como RET-He < 28 pgr (validado en Sysmex XN, RD). Los resultados se muestran en la tabla 1. Se realizó el mismo análisis para

evaluar la EFD en presencia o ausencia de marcadores de inflamación crónica. Los resultados se muestran en la tabla 2. Del mismo modo se analizaron los parámetros para el diagnóstico de la EFD (tabla 1).

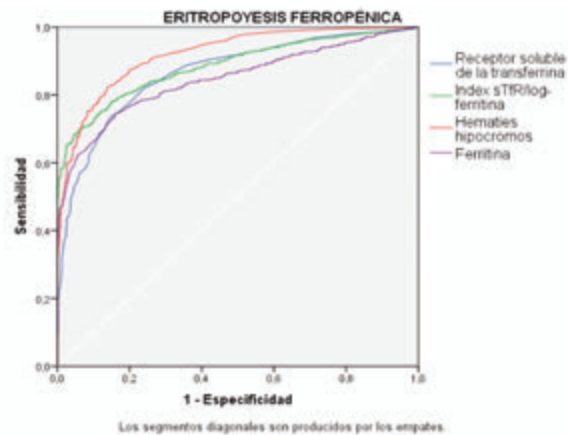


Figura 1.

**Conclusiones:** Validamos HYPO-He en esta cohorte como un parámetro informativo equivalente a RET-He en el sistema XN-20 de Sysmex (RD). En ausencia de reactantes de fase aguda los parámetros hematimétricos y bioquímicos muestran un excelente perfil sensibilidad/especificidad para evaluar el status ferrocinético de la eritropoyesis, siendo los de más utilidad HYPO-He, RET-He y Index sTfR/Log-ferritina. Sin embargo, en presencia de marcadores de inflamación crónica o en EFD sin anemia, son los parámetros hematimétricos los que muestran un mejor perfil de sensibilidad/especificidad. Los puntos de corte deben ser establecidos en futuros estudios y validados para cada población.

**PC-156**

**EVALUACIÓN DEL MÉTODO DE IMPEDANCIA PARA EL CONTAJE DE PLAQUETAS EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA**

Tejedor Ganduxé X.<sup>1</sup>, Morales Indiano C.<sup>1</sup>, Martínez Iribarren A.<sup>1</sup>, Leys Sestao A.<sup>1</sup>, Sala Sanjaume A.<sup>1</sup>, Nieto Moragas J.<sup>2</sup>, Dueñas Marquez A.<sup>2</sup>, Juan Lizana C.<sup>2</sup>, Raya Corbacho M.<sup>1</sup>, Rodríguez Hernández I.<sup>1</sup>, Llopis Díaz M<sup>a</sup>A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Institut Català de la Salut), <sup>2</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Institut Català d'Oncologia)

**Introducción:** En pacientes con trombocitopenia, la fiabilidad de la estimación de plaquetas es necesaria para proporcionar un tratamiento adecuado.

**Objetivos:** Evaluar la precisión del método de impedancia y el método óptico para determinar los recuentos de plaquetas en muestras trombocitopénicas mediante la comparación con el método de referencia internacional (IRM).

Tabla 1.

Variable	N	Min	Max	media	DS
Sexo-Mujer	67				
Sexo-Hombre	78				
Edad	145	2	94	58,56	16,85
IRM	145	1,1	49,8	17,82	11,21
PIF-I	145	2	58	24,66	13,50
PIF-O	145	0,4	69	23,85	14,51

**Métodos:** Estudio longitudinal prospectivo realizado entre septiembre de 2017 y enero de 2018 en el Laboratori Clínic Metropolitana Nord (Core\_Hematologia) del HUGTIP (Badalona-Barcelona). Las muestras

de sangre EDTA se obtuvieron para pruebas clínicas de rutina en el laboratorio del hospital universitario. La selección de muestras para su inclusión en el estudio fueron aquellas con un recuento de plaquetas inferior a  $50 \times 10^9/L$ . Las muestras con un recuento de plaquetas inferior a  $30 \times 10^9/L$ ,  $20 \times 10^9/L$  y  $10 \times 10^9/L$  constituyeron subgrupos particulares. Todas las muestras de sangre se analizaron de 4 a 8 horas después de la flebotomía. El analizador DxH800 Beckman Coulter se usó para enumerar los recuentos de plaquetas por el método de impedancia (PLT-I), mientras que se usó un analizador Cell Dyn Sapphire (Abbot Lab) para enumerar los recuentos de plaquetas por método óptico (PLT-O). Estos dos métodos se compararon con el IRM para el recuento de plaquetas que se basa en la metodología de la citometría de flujo, recomendada por el Consejo Internacional de Estandarización en Hematología (ICSH).

Tabla 2.

Plaquetas ( $10^9/L$ )	n	r <sub>s</sub>	Pendiente b (IC 95%)	Constante a (IC 95%)
<50	145			
PLT-I vs IRM		0,87	1,19 (1,09 to 1,30)	2,53 (0,37 to 3,64)
PLT-O vs IRM		0,89	1,29 (1,19 to 1,42)	0,67 (-0,90 to 2,01)
<30	58			
PLT-I vs IRM		0,92	1,18 (1,04 to 1,34)	2,47 (0,30 to 3,90)
PLT-O vs IRM		0,93	1,25 (1,11 to 1,39)	0,78 (-0,70 to 2,17)
<20	37			
PLT-I vs IRM		0,86	1,05 (0,90 to 1,21)	2,26 (1,73 to 4,04)
PLT-O vs IRM		0,90	1,19 (1,04 to 1,38)	0,21 (-0,79 to 1,79)
<10	14			
PLT-I vs IRM		0,86	1,0 (0,43 to 2,22)	2,3 (1,11 to 5,23)
PLT-O vs IRM		0,78	1,43 (0,96 to 2,41)	-0,89 (-2,89 to 1,23)

Tabla 3.

Cutoff	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)
< $50 \times 10^9/L$		
PLT-I	96,84 (91,12 to 98,92)	100 (90,69 to 100)
PLT-O	65,79 (59,67 to 68,35)	93,75 (91,67 to 96,88)
< $30 \times 10^9/L$		
PLT-I	72,29 (61,84 to 80,77)	100 (88,30 to 100)
PLT-O	74,70 (64,40 to 82,81)	93,1 (78,03 to 98,09)
< $20 \times 10^9/L$		
PLT-I	69,09 (55,94 to 79,72)	100 (93,58 to 100)
PLT-O	67,86 (54,82 to 78,60)	100 (93,58 to 100)
< $10 \times 10^9/L$		
PLT-I	90,8 (83,15 to 96,84)	100 (95,25 to 100)
PLT-O	63,3 (45,51 to 78,12)	100 (95,47 to 100)

**Resultados:** Tabla-1 Datos demográficos. Los pacientes se clasifican en cuatro grupos de análisis de acuerdo con la importancia clínica de los niveles de plaquetas, como sigue: IRM menor que  $50 \times 10^9/L$ ,  $30 \times 10^9/L$ ,  $20 \times 10^9/L$  y  $10 \times 10^9/L$ . Los análisis de regresión Passing-Bablock y r de los recuentos de plaquetas entre IRM y los **Métodos:** evaluados se muestran en la Tabla 2. Los valores de corte de IRM a menos de  $50 \times 10^9/L$ ,  $30 \times 10^9/L$ ,  $20 \times 10^9/L$  y  $10 \times 10^9/L$ , se han utilizado para calcular las características de las magnitudes PLT-I y PLT-O. La sensibilidad y la especificidad de cada método en cada umbral se presentan en la Tabla-3

**Conclusiones:** Los métodos evaluados muestran buena correlación con el IRM además de presentar una especificidad y concordancia aceptables para cribar y descartar trombocitopenias. Sin embargo, la sensibilidad de PLT-I es baja cuando los recuentos de plaquetas están por debajo de

$10 \times 10^9/L$ . En estos casos, se debería considerar una metodología alternativa para mejorar la sensibilidad del recuento plaquetas.

**PC-157**

**ALTERACIONES HEMATOLOGICAS INDUCIDAS POR NATALIZUMAB, ESTUDIO TRASVERSAL EN 33 PACIENTES**

Pérez de Camino B., De Miguel C., Fernandez C., Forés R., Garcia Merino A., Garcia P.

Hospital universitario puerta de hierro

**Introducción:** El Natalizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la integrina alfa-4 (CD49d) empleado en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Es conocido que dicho fármaco moviliza progenitores hematopoyéticos a la sangre periférica y se han descrito alteraciones morfológicas en los frotis de sangre de estos pacientes. Describimos las alteraciones encontradas en una serie de pacientes que reciben dicho tratamiento en nuestro centro.

**Material y Métodos:** A 33 pacientes en tratamiento con Natalizumab se les realizó una extracción de 4 ml de sangre en EDTA coincidiendo con uno de los días de administración mensual del fármaco. El estudio fue realizado entre febrero/2015 y septiembre/2016. El estudio incluyó la realización de un hemograma completo (XN-1000 Roche Diagnostics), examen del frotis sanguíneo por dos observadores distintos y un estudio por citometría de flujo (FACScalibur, Becton Dittkinson) con el panel CD19- FITC/ CD49d-PE /CD45-APC/CD34-PerCP. Como controles se realizó el mismo estudio en paralelo con sangres normales.

**Resultados:** Fueron estudiados 35 pacientes (11 varones y 24 mujeres) con una edad media de 39 años (rango 20-56). En el hemograma los valores de hemoglobina y plaquetas permanecieron en el rango normal. Se detectó leucocitosis en tres de casos y linfocitosis absoluta en 12 pacientes tanto en porcentaje como en valores absolutos además de un aumento de reticulocitos (9 pacientes) y presencia de eritroblastos (13 pacientes). El examen morfológico de los frotis de sangre reveló alteraciones como presencia de blastos indiferenciados circulantes en 18 pacientes (Mediana: 0.5%), eritroblastos (Medio: 0.7/100L), linfocitos binucleados (8), Linfocitos activados (7), eosinófilos hipersegmentados (17), basofilos degranulados (4), plaquetas de gran tamaño y otras. El estudio por citometría de flujo reveló aumento de progenitores hematopoyéticos circulantes CD34+ ( $7,7 \pm 3,9/\mu L$  vs  $1,9 \pm 1,2/\mu L$ ) y linfocitos B ( $578 \pm 303/\mu L$  vs  $253 \pm 136/\mu L$ ) así como una disminución en la expresión de CD49d respecto de los controles (ratio P/C=0.36)

**Conclusiones:** La administración de Natalizumab induce alteraciones en la sangre periférica tanto en el hemograma automatizado como en los exámenes morfológicos. Las alteraciones más frecuentes son linfocitosis a expensas de linfocitos B, reticulocitosis con eritroblastemia y alteraciones morfológicas en la serie blanca; datos que hay que conocer para diferenciarlo de otras situaciones patológicas. Confirmamos la movilización de progenitores con valores elevados incluso 4 semanas tras la administración del fármaco, con aparición frecuente de blastos en escasa cantidad en sangre periférica. La cuantificación de la expresión de CD49d podría servir para monitorizar el tratamiento. Serían deseables mas estudios y de carácter longitudinal para validar estos resultados.

**PC-158**

**¿SON DE AYUDA LOS PARÁMETROS DE POSICIONAMIENTO LINFOCITARIO EN SYSMEX-XN PARA EL DIAGNÓSTICO DE LOS SÍNDROMES MONONUCLEÓSICOS?**

Gómez Arbonés J.<sup>1</sup>, Teixidó Amorós M.<sup>2</sup>, Ochoa García S.<sup>2</sup>, Gallart Blanco M.Á.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina. Universitat de Lleida. IRBLLLEIDA, <sup>2</sup>Laboratorio ICS. Hospital Arnau de Vilanova. IRBLLLEIDA

**Introducción:** El síndrome mononucleósico (SMN) es una enfermedad infecciosa causada en un 85-95% de los casos por virus de Epstein-Barr (EBV), si bien otros agentes pueden desarrollar clínica similar. Los hemocitómetros Sysmex XN analizan la serie blanca mediante el canal WDF (White cell differential channel) y proporcionan parámetros linfocitarios relacionados con la complejidad (LY-X), contenido en ácidos nucleicos y proteínas (LY-Y), y densidad y tamaño celular (LY-Z); así como la amplitud de distribución de estos clusters LY-WX, LY-WY y LY-WZ. Se ha sugerido que estos parámetros puedan ser de ayuda para sospechar o diferenciar los SMN.

**Métodos:** Analizamos 390 hemogramas normales y 199 hemogramas de pacientes con sospecha de SMN en fase aguda (70 de ellos positivos a IgMEBV y 129 negativos a IgMEBV) procesados por Sysmex XN. Se valoraron la cifra de linfocitos, las alarmas generadas así como los Q-flag y los parámetros de posición linfocitaria (PPL).

**Resultados:** Los resultados de los hemogramas se detallan en la Tabla 1. Las cifras de leucocitos y linfocitos mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, de modo que los valores superiores corresponden a las muestras IgMEBV positivo y las inferiores a los controles ( $p < 0,001$ ). La proporción de alarmas fue mayor en el grupo IgMEBV positivo que en IgMEBV negativo de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 1.**

	Varones	Edad media	WBC $10^3/uL$	Linfos $10^3/uL$	Blast/Abn Lympho	Atypical Lympho
SMN IgMEBV pos.	47,1%	25,4	8,76	4,17	21,4%	31,4%
SMN IgMEBV neg.	49,6%	34,3	7,83	2,68	6,2%	3,1%
Normales	38,2%	57,6	6,32	2,12	0,0%	0,0%

La Tabla 2 muestra los resultados de PPL según las muestras. Los resultados son superiores en los casos IgM+ de forma estadísticamente significativa.

**Tabla 2.**

	LY-X	LY-Y	LY-Z	LY-WX	LY-WY	LY-WZ
SMN IgMEBV pos.	78,28	72,37	59,58	606,47	1060,81	557,96
SMN IgMEBV neg.	77,36	70,72	59,14	547,87	910,67	506,80
Normales	78,12	71,48	59,34	522,43	867,62	524,63
P=	0,001	0,014	0,041	<0,001	<0,001	<0,001

Los puntos de corte óptimos (obtenidos por curvas ROC) de los parámetros hematológicos para diferenciar IgMEBV pos y IgMEBV neg. con mayor significación se muestran en la Tabla 3. Estos valores son diferentes a los puntos con la anterior versión de software de Sysmex XN (16).

**Tabla 3.**

	% Linfocitos	LY-X	LY-WX	LY-WY	LY-WZ
Valor corte	40,0%	75,5	560,5	927,5	517,5
Área bajo la curva	0,70	0,60	0,66	0,71	0,64
P=	<0,001	0,026	<0,001	<0,001	<0,001

**Conclusiones:** Las alarmas y los parámetros avanzados de investigación de la serie blanca son diferentes entre sujetos control, pacientes IgMEBV positivos y IgMEBV negativos, por lo que pueden ayudar en la sospecha y clasificación de los SMN en pacientes con alteraciones hematimétricas que planteen diagnóstico diferencial con esta patología.

**PC-159**

**“SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CON EXPRESIÓN PERIFÉRICA DETECTADOS EN ATENCIÓN PRIMARIA DESDE EL LABORATORIO DE H.U.S.E. DURANTE LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS”**

Formica Tranchida A.P., García Recio M., Sampol A., Durán M.A., Lo Riso L., López B.

HUSE

**Introducción:** El examen microscópico de la sangre periférica es fundamental para la orientación diagnóstica y detección de enfermedades no hematológicas y hematológicas, entre éstas últimas destacan los síndromes linfoproliferativos con expresión periférica (SLPEP). La mayoría de éstos, habitualmente cursan de manera asintomática o con mínima sintomatología. El examen adecuado de una muestra de sangre en este tipo de pacientes es crucial para realizar una detección temprana de este tipo de patologías. El objetivo de este estudio es realizar un análisis descriptivo de nuevos casos de SLPEP detectados mediante el “screening” diagnóstico que llevamos a cabo en nuestro laboratorio ante detección de linfocitosis en hemogramas de pacientes que acuden a atención primaria (AP).

**Tabla 1. Distribución IF normales o reactivos/ patológicos.**

Inmunofenotipos normales o reactivos	<b>122 (51,3%)</b>
Inmunofenotipos patológicos	<b>116 (48,7%)</b>
<b>Inmunofenotipos realizados Total</b>	<b>238 casos</b>

**Métodos:** En nuestro laboratorio realizamos a diario más de 1300 hemogramas a pacientes provenientes de AP. Realizamos un frotis cuando se detecta Linfocitosis absoluta ( $> 5000/uL$ ) de forma mantenida o ante linfocitosis asociada a otras alteraciones del hemograma en pacientes sintomático o asintomático. Dependiendo de las características morfológicas halladas se valora remitir a consultas de alta resolución y/o ampliación inicial de inmunofenotipo en sangre periférica para confirmación o descarte de síndromes linfoproliferativos. Para recabar datos para el presente estudio realizamos una búsqueda mediante nuestro programa gestor de laboratorio “GestLab” en el que se registran todos los hemogramas efectuados en los últimos 5 años. Incluimos a todos aquellos a quienes se le ha ampliado morfología de sangre periférica e inmunofenotipo por estudio de linfocitosis. El laboratorio de hematimetría y la consulta de alta resolución están a cargo de la “Unidad de Diagnóstico de Hematología”.

**Tabla 2. Casos de SLPEP diagnosticados (distribución según diagnóstico final).**

LLC	<b>91 casos</b>
Linfoma del Manto	6 casos
Linfoma B Esplénico Marginal	5 casos
Marginal	3 casos
LLGG -T	3 casos
Leucemia/Linfoma Linfoblástica	3 casos
Tricoleucemia	2 casos
Linfoma Folicular	1 caso
LDCGB	1 caso
Linfocitosis monoclonal	1 caso
<b>Total:</b>	<b>116 casos</b>

**Resultados:** De un total de 1.248.992 hemogramas realizados desde AP en el período de enero de 2014 a abril de 2018 (5,3 años), se efectuaron 1.992 frotis de sangre periférica debido a linfocitosis; de estos se ampliaron 238 (12%) inmunofenotipos para estudio o confirmación. De los inmunofenotipos realizados, 122 casos (51,3%) fueron linfocitosis reactivas o inespecíficas. Se diagnosticaron 116 casos (48,7%) nuevos de SLPEP de los cuales 91 casos fueron de LLC, 6 casos de Linfoma del Manto, 5 casos de Linfoma Marginal Esplénico, 3 casos de Linfoma Marginal ganglionar, 3 casos de Leucemia de Linfocitos Grandes Granulares, 3 casos de Leucemia/Linfoma Linfoblástico, 2 casos de Tricoleucemia, 1 caso de Linfoma Folicular, 1 caso de Linfoma Difuso de Células Grandes B, y 1 caso de Linfocitosis Monoclonal. (Tablas 1 y 2).

**Conclusiones:** Se detectaron 116 SLPEP de forma temprana desde AP mediante el “screening” realizado en laboratorio. Con un promedio de 22 casos por año, justificó complementar con consultas de alta resolución para estos casos. La detección temprana de esta patología contribuye a reducir las listas de espera con un acceso rápido y dirigido al especialista. El papel del hematólogo en el laboratorio es fundamental para la detección de patología hematológica de forma temprana desde AP, facilitando una detección precoz y su consecuente tratamiento sin dilaciones.

**PC-160**

**EVALUACIÓN DEL MÓDULO PREANALÍTICO DEL ACLTOP 750 (IL-WERFEN) PARA LA VALORACIÓN DE LOS ÍNDICES PLASMÁTICOS EN LAS PRUEBAS DE HEMOSTASIA BÁSICA**

Tejedor Ganduxé X.<sup>1</sup>, Morales Indiano C.<sup>1</sup>, Martínez Iribarren A.<sup>1</sup>, Minchinela Girona J.<sup>1</sup>, Ruiz Garcia L.<sup>1</sup>, Expósito Anchuela P.<sup>2</sup>, Sala Sanjaume A.<sup>2</sup>, Leys Sestao A.<sup>2</sup>, Llopis Díaz M<sup>a</sup>A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Institut Català de la Salut), <sup>2</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Institut Català d'Oncologia)

**Introducción:** La utilización de materiales para el control de calidad de los índices séricos, en el ámbito de la bioquímica se utiliza en los instrumentos que incorporan sistemas de detección de hemólisis, ictericia y lipemia (HIL). Este sistema de detección ha sido incorporado, también, en los coagulómetros, para valorar como estos interferentes a nivel plasmático pueden falsear parámetros básicos de la hemostasia.

**Tabla 1.**

HEMÓLISIS				
Dilución	Interval concentracions mesurats (mg/dL)	Interval concentracions assignats (mg/dL)	INDEX	
Sense diluir	700-900	500-H <sub>2</sub> 5000	IV	
1:1	350-500	250-H <sub>2</sub> 500	III	
1:2	190-310	167-H <sub>2</sub> 333	II	
1:3	120-190	125-H <sub>2</sub> 250	I	
ICTERICIA				
Dilución	Interval concentracions mesurats (mg/dL)	Interval concentracions assignats (mg/dL)	INDEX	
Sense diluir	30-45	40-I <sub>2</sub> 60	IV	
1:1	15-24	20-I <sub>2</sub> 30	III	
1:2	10-17,5	13,3-I <sub>2</sub> 20	II	
1:3	8-13	10-I <sub>2</sub> 15	I	
LIPÈMIA				
Dilución	Interval concentracions mesurats (mg/dL)	Interval concentracions assignats (mg/dL)	INDEX	
Sense diluir	15000-18000	L>1000	IV	
1:1	5800-6800	L>500	III	
1:2	4886-6000	L>166,7	II	
1:3	4500-5100	L>125	I	

**Objetivos:** Evaluar el módulo de detección HIL en un coagulómetro, utilizando materiales de referencia a concentraciones conocidas para cada uno de estos interferentes, que incluyen aquellos puntos de corte para los que se recomienda la anulación de magnitudes básicas en hemostasia.

**Material y Métodos:** Estudio prospectivo longitudinal en el que durante 20 días se realizaron series de 5 repeticiones tanto del material de control como de las diluciones de este a 1:1, 1:2 y 1:3, con el analizador ACLTOP 750 (IL -Werfen). Los materiales de referencia utilizados (Liquicheck Serum índices-Biorad) contenían concentraciones conocidas de hemoglobina, bilirrubina y triglicéridos. Para el análisis estadístico se realizó la valoración de la reproducibilidad para variables con más de dos categorías que utiliza el índice kappa ponderado.

**Resultados:** En la Tabla 1 se representan los intervalos de concentración más frecuentemente medidos en comparación con los intervalos de concentración asignados a las diferentes diluciones, para cada uno de los materiales de control.

**Tabla 2. Estudio de concordancia.**

HEMOLISIS: Concordancia entre valores asignados y valores medidos					
Peso	Grado de acuerdo	Índice Kappa	Error Estándar	Valor P	95% Intervalo de confianza índice Kappa
Lineal	95,96%	0,9023	0,0720	0,000	0,8447-0,9599
ICTERICIA: Concordancia entre valores asignados y valores medidos					
Peso	Grado de acuerdo	Índice Kappa	Error Estándar	Valor P	95% Intervalo de confianza índice Kappa
Lineal	89,90%	0,7647	0,0709	0,000	0,6871-0,8422
LIPEMIA: Concordancia entre valores asignados y valores medidos					
Peso	Grado de acuerdo	Índice Kappa	Error Estándar	Valor P	95% Intervalo de confianza índice Kappa
Lineal	100%	1,000	0,0723	0,000	1,000-1,000

**Conclusiones:** Los materiales de referencia utilizados han demostrado su utilidad para verificar el módulo de detección de hemólisis, ictericia y lipemia en coagulación. Los índices proporcionados por el instrumento presentan, a las diferentes diluciones estudiadas, concordancia con los valores asignados. A pesar de que los resultados obtenidos para el material de control que valora la ictericia, son ligeramente inferiores a los valores asignados para los diferentes intervalos valorados (y supongan pequeñas discordancias) no afectan a la concordancia obtenida. El ma-

terial utilizado para valorar la lipemia plasmática, presenta una valoración en una escala muy diferente de la proporcionada por el analizador, por lo que, su uso queda limitado a la hora de valorar diferentes grados de turbidez.

**PC-161**

**UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS PARÁMETROS LINFOCITARIOS DEL AUTOANALIZADOR SYSMEX XN 2000 EN LAS LINFOCITOSIS. ESTUDIO DE VALIDACIÓN EN UNA POBLACIÓN CONTROL**

Suarez Diaz M.F., Awol R., Oñate G., Santaliestra M., Serra M., Sanchez Garcia J., Criado V., Perez-Cases A., Ubeda J., Nomdedéu J.F., Remancha A.F.

Hospital Sant Pau

**Introducción:** La presencia de linfocitosis y su distinción entre procesos neoplásicos y linfocitosis reactivas requieren, frecuentemente, además de un experto en morfología, incorporar técnicas de inmunofenotipo. En un estudio previo se observó que los parámetros linfocitarios y las alarmas del Sysmex- XN (edad, cifra de linfocitos, Q-FLAG, LY-Z y LY-WZ) son útiles para orientar el diagnóstico de las linfocitosis con un valor global diagnóstico del 87%. Queda por determinar su reproducibilidad en otras poblaciones control.

**Objetivos:** Analizar la reproducibilidad de los parámetros obtenidos en un estudio previo en una población nueva de linfocitosis.

**Tabla 1.**

	≥60 años (n=141)					
	QFLAG ABN-ATYP ≥ 205	≥ 345	LY-Z (ch) ≥65	LY-WZ (ch) ≥ 590	Linfocitos (x10E9/L) ≥ 7	≥ 12
Policlonal (n=71)	6/71	2/71	0/71	2/71	7/71	0/71
Monoclonal (n=70)	30/70	11/70	6/70	6/70	18/70	20/70

Tabla 1. Estudio diagnóstico de los parámetros linfocitarios en pacientes con linfocitosis

**Métodos:** A 217 nuevos casos consecutivos con linfocitosis >4,0x10<sup>9</sup>/l se les realizó un inmunofenotipo (IF) de sangre periférica y se catalogaron en linfocitosis policlonal (n=144) y monoclonal (n=73, que incluyeron 33 con leucemia linfática crónica (LLC), 18 LLC zap70+ y 22 linfomas marginales). Todos fueron analizados con el XN-2000 por sus canales WDF y WPC, de estos canales se recogieron los datos medios de las nubes linfocitarias en unidades de canal (LX-Z y LX-WZ, correspondiendo Z al tamaño celular). También se analizaron las alarmas (QFLAG) que proporciona el autoanalizador (Atyp Lymph y Abn Lymph). Se estudió el valor diagnóstico de las variables significativas en un estudio previo (Edad >60 años; Linfocitos >7x10<sup>9</sup>/l y >12x10<sup>9</sup>/l; QFLAG ATYP+ABN >205 y >345; LY-Z >64, >65 y >67; LY-WZ >590) en la nueva población con linfocitosis.

**Resultados:** Al considerar la edad >60 años como punto de corte, en el grupo <60 años sólo hubo 3 casos con linfocitosis monoclonales, con lo que se consideró poco representativo. En el grupo de edad >60 años hubo 71 policlonales y 70 monoclonales, los resultados se reflejan en la Tabla1. Se objetivó un valor global de clasificación del 83%. En cuanto a las linfocitosis monoclonales se clasificó correctamente 54 de los 70 pacientes (77%). De los parámetros estudiados los que tenían mayor valor predictivo positivo para las linfocitosis monoclonales en pacientes >60 años era la QFLAG ABN+ATYP (VPP 83% con frecuencia del 25% de la población total) y la cifra de linfocitos absolutas mayor de 7x10<sup>9</sup>/l (VPP 72%).

**Conclusiones:** Los resultados son similares al estudio previo, comprobándose la utilidad de estos parámetros en estudio preliminar de la linfocitosis. Es de destacar que la positividad de alguno de los parámetros tienen un elevado valor predictivo para la presencia de una linfocitosis monoclonal. Por consiguiente se podría utilizar en la práctica diaria de nuestros laboratorios.

**PC-162**

**UTILIDAD DE LOS CELL POPULATION DATA EN LA DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS**

Morales-Indiano C.<sup>1</sup>, López Molina M.<sup>1</sup>, Tejedor Ganduxé X.<sup>1</sup>, Sorigué M.<sup>2</sup>, Leis Sestayo A.<sup>1</sup>, Hernández Rodríguez I.<sup>2</sup>, Martínez Iribarren A.<sup>1</sup>,

Lema T.<sup>2</sup>, Sierra Martínez I.<sup>1</sup>, Galiano Alcalá L.<sup>3</sup>, Espinosa M.<sup>1</sup>, Abadía C.<sup>1</sup>, Qayyum K.<sup>1</sup>, Sala Sanjaume M.<sup>À</sup>.<sup>1</sup>, Navarro Ferrando J.T.<sup>2</sup>, Llopis Díaz M.<sup>A</sup>.<sup>1</sup>, Orna Montero E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Core-Hematología. Laboratori Clínic Metropolitana Nord (LCMN). Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, <sup>2</sup>Servicio Hematología. Institut Català d'Oncologia, Badalona. Josep Carreras Leukemia Research Institute. Universitat Autònoma de Barcelona., <sup>3</sup>Laboratorio Core-Hematología. Laboratori Clínic Metropolitana Nord (LCMN). Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

**Introducción:** Las Leucemias Agudas (LA) son un grupo de neoplasias que se caracterizan por una proliferación incontrolada de un tipo específico de células inmaduras hematopoyéticas. El diagnóstico de las LA por parte del laboratorio clínico es integral, teniendo un papel relevante la hematimetría, citología, citogénica, inmunofenotipo y biología molecular. La hematimetría constituiría el primer paso en la detección de las LA agudas, siendo importante su interpretación. En el hemograma podemos encontrar parámetros alterados como anemia, trombopenia y número de leucocitos variable según el grado de expresión leucémica. El desarrollo de nuevos parámetros morfométricos proporcionados por los actuales analizadores hematológicos, podrían ayudar en la identificación y clasificación de las LA de forma más rápida.

**Objetivos:** Evaluar la utilidad de los diferentes CPDs, Volumen (V), Conductividad (C) y Dispersión Láser (Sn) de las poblaciones leucocitarias en la detección y diagnóstico de las LA.

**Material y Métodos:** Se estudiaron 43 LA en el momento del diagnóstico durante el año 2017 y 49 sujetos normales. Las LA se clasificaron en 35 LA mieloides (LAM) y 9 LA linfoblásticas (LAL). Para el análisis de datos las LAM se dividieron según la clasificación morfológica de la FAB en 29 LA mieloides (LAM; M0 + M1), 3 LA promielocíticas (LPA, M3) y 3 LA de estirpe monocítico (LAMM; M4+M5). Se realizó el hemograma por el analizador DxH-800 (Beckman Coulter). Se obtuvieron los Cell Population Data (CPDs) de las distintas poblaciones leucocitarias mediante la tecnología VCSn. Los datos se compararon mediante un ANOVA de factor con test de comparaciones múltiples. Se calculó el rendimiento diagnóstico mediante el análisis de curva ROC. Los p-valores <0,05 fueron considerados estadísticamente significativos. Los resultados se analizaron con el programa estadístico SPSSv20.0.

**Resultados:** Respecto a los resultados cuantitativos del hemograma, no se observaron diferencias entre las LAM y LAL. Morfométricamente, los blastos en las LAM se caracterizaron por presentar significativamente un mayor V y una mayor dispersión de la luz láser en el canal de los neutrófilos en comparación con las LAL (V-Ne-LAM: 159,8±24,3 vs V-Ne-LAL: 146,3±9,0; p<0.013. SU-Ne-LAM: 16,8±5,1 vs SU-Ne-LAL: 12,4±2,0; p<0,001). En cambio, los blastos en las LAL presentaron una mayor dispersión de la luz láser en el canal de los monocitos (SU-Mo-LAM: 13,9±2,7 vs SU-Mo-LAL: 18,1±3,3; p=0.001). Diferentes CPDs de dispersión proporcionaron una AUC significativa (AUC >0,700; p<0.05) en la identificación entre LAM y LAL. Destacan el SU-Ne con una AUC de 0,788 (IC95: 0,631-0,945; p=0.012) y el SU-Mo con una AUC de 0,852 (IC95:0,715-0,990; p=0.012). Las LPA analizadas muestran un mayor volumen, pero sobre todo una mayor amplitud de la conductividad en el canal de los monocitos (C-Mo) en comparación con los otros tipos de LA (p<0,001).

**Conclusiones:** La obtención del hemograma juntamente con el análisis morfométrico de los CPDs, especialmente los implicados en los ángulos de dispersión, podrían ayudar en la detección e identificación inicial de las LA, presentado una buena capacidad discriminatoria entre las LAL y LAM. A falta de estudiar más casos, la amplitud de la conductividad en el canal de monocitos permitiría la identificación temprana de las LPA.

**PC-163**

**IMPORTANCIA DE LA CITOLOGÍA DE MÉDULA ÓSEA EN EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LA APLASIA PURA DE SERIE ROJA POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

Gasior Kabat M., Humala Barbier K., Morado Arias M., De Paz Arias R., Dos santos Ortas A., García Perez E., Panizo Echaui I., Jiménez Yuste V., Canales Albendea M.A.

S. Hematología, Hospital Universitario La Paz

**Introducción:** La Aplasia Pura de Serie Roja (APSR) se define como anemia normocítica normocrómica, severa reticulocitopenia y marcada re-

ducción de eritropoyesis en médula ósea (MO). En el trasplante hematopoyético (TH) puede ser secundario a incompatibilidad ABO mayor entre donante/receptor, tratamiento inmunosupresor o infecciones. La APSR post-TH ocurre en 29% de pacientes con incompatibilidad ABO. Es más frecuente en receptor grupo O y donante grupo A por una persistencia de linfocitos B y plasmocitos que producen isoaglutininas contra hematíes del donante. Los factores de riesgo para el desarrollo de una APSR son: acondicionamiento de intensidad reducida (RIC), donante hermano HLA idéntico y alto título de anti-A.

**Métodos y Pacientes:** Se describen retrospectivamente 3 casos de APSR en pacientes sometidos a TH en nuestro servicio. En estos 3 casos el diagnóstico de APSR se realizó por hallazgos de la citología de MO previo a la sospecha de APSR (Tabla 1). Dos pacientes presentaban incompatibilidad ABO mayor. Los trasplantes alogénicos realizados fueron de donante no emparentado HLA compatible en 2 casos y un donante haploidéntico. En 2 TH el acondicionamiento fue mieloblástico. Los estudios de MO fueron realizados para control evolutivo y quimerismo post-TH, correspondientes al día +30 en 1 caso y +60 en 2 casos.

**Tabla 1. Pacientes y TH.**

Paciente	Diagnóstico	Etiol. de TH	Grupo	ABO post-TH	Incompatibilidad ABO	Donante	Acondicionamiento	Protocolo EBCT
#1	LLA B Pl	Chimere	O-AB	O-AB	MAJOR	Don 1111	BU-Cy (MA)	MTX-CsA
#2	LMA	Chimere	O-O	O-O	NO	Right	BU-Cy (MA)	Cy-CsA-MMF
#3	SMD 2 <sup>a</sup>	Síndrome	O-A	O-A	MAJOR	Don 1111	BU-Cy (RIC)	MTX-CsA

Abreviaturas: LLA Leucemia Aguda Linfoblástica, LMA Leucemia Aguda mieloblástica, SMD Síndrome mielodisplásico, TBI Irradiación corporal total, Cy ciclofosfamida, MTX metotrexate, CsA ciclosporina, MMF micofenolato, MA mieloablato, RIC intensidad reducida.

**Tabla 2. Evolución de los pacientes.**

Pacientes	Importe Neu (abs)	Importe Plaq (abs)	Día Estudio MO	% Serie Eritroide	Hb (g/dL)	Reticulocitos (x10 <sup>9</sup> /L)
#1	14	12	90	3	8,6	13,3
#2	20	17	77	3	7,6	49
#3	19	12	28	2	8,4	NO

Abreviaturas: Neu neutrófilos, Plaqa plaquetas, MO médula ósea, Hb hemoglobina.

**Resultados:** Al momento del estudio de MO los 3 pacientes presentaban anemia con hemoglobina (Hb) <9 g/dL. En el mielograma se observó granulopoyesis y trombopoyesis conservadas. Los 3 presentaban remisión citológica de su enfermedad de base. En los 3 se objetivó APSR con <3% de eritropoyesis residual, sin dismorfias en precursores eritroides. La cifra de reticulocitos se obtuvo con posterioridad al estudio de MO, en 1 caso estaba disminuido, en un caso normal y en otro no había sido solicitado.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, el diagnóstico de APSR se realizó por citología de MO antes de la sospecha clínica y analítica de la entidad. La citología de MO continúa siendo una herramienta de gran utilidad en el seguimiento de los TH, y en el diagnóstico temprano de la APSR.

**PC-164**

**VALORACIÓN COMPARATIVA DE LOS PRINCIPALES PARÁMETROS DEL HEMOGRAMA ENTRE 8 ANALIZADORES SYSMEX XN-900 Y ADVIA 2120I**

González Navarro P.<sup>1</sup>, Fernández Jiménez D.<sup>1</sup>, Pérez Gutiérrez E.M.<sup>1</sup>, Rivera Ginés A.B.<sup>1</sup>, García Martín P.<sup>1</sup>, García Cabrera I.M.<sup>1</sup>, Palacios Rodríguez J.A.<sup>1</sup>, Sánchez Moreno G.<sup>1</sup>, Ríos Tamayo R.<sup>2</sup>, Jurado Chacón M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario San Cecilio De Granada, <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen De Las Nieves

**Introducción:** El laboratorio de Hematología tiene como objetivo principal realizar mediciones cualitativas y cuantitativas con la suficiente calidad del procedimiento, fiabilidad de los resultados y claridad en sus informes. A día de hoy la automatización es prácticamente total en nuestra sistemática de trabajo, lo que nos obliga a implantar sistemas de control de calidad que permitan verificar y corregir errores en dichos procedimientos. En el contexto asistencial actual, el laboratorio de Hematología integrado en el laboratorio clínico general (cadena de producción ó Core), es el responsable de implantar sistemas de calidad que infundan seguridad al personal técnico, disminuyan la posibilidad de errores y optimicen nuestros recursos.

**Objetivos:** Revisar la calidad interna en hematimetría, comparando parámetros básicos del hemograma y la intercambiabilidad en los resultados de distintos hemocímetros, empleados en 2 centros hospitalarios distintos pero interdependientes.

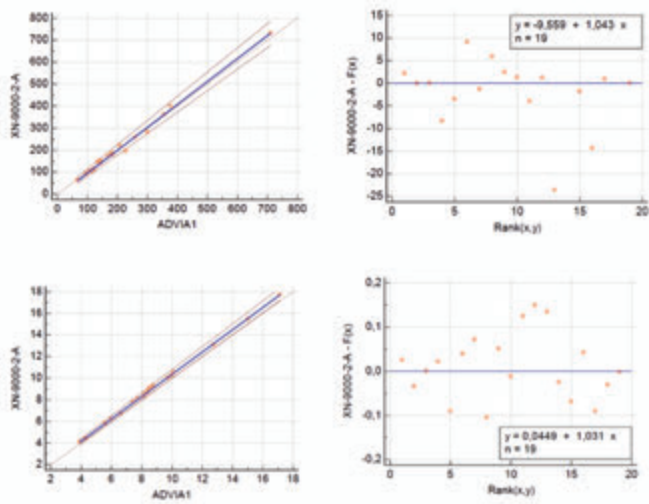


Figura 1.

**Material y Métodos:** Comparamos los resultados de 3 parámetros básicos (leucocitos, hemoglobina y plaquetas) del hemograma (en EDTA-K3), en una serie de 152 determinaciones a partir de 19 muestras de pacientes seleccionadas al azar, sin distinguir procedencia o motivo de estudio, usando distintas tecnologías: resultados de 2 analizadores Sysmex XN-9000™ Hematology Analyzer de Roche y en paralelo de 6 analizadores Advia 2120i Hematology System de Siemens. La demora entre las primeras determinaciones (en Sysmex) y las últimas (en Advia) no superó las 6 horas y se aseguró en su traslado la correcta conservación de los especímenes. No se valoraron aquí las posibles alteraciones morfológicas derivadas de ello ni la variaciones biológicas de la magnitud estudiada que parece resultan estables hasta 12h a temperatura ambiente. El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante el método de regresión no paramétrico Passing-Bablock, utilizando el programa MedCalc.

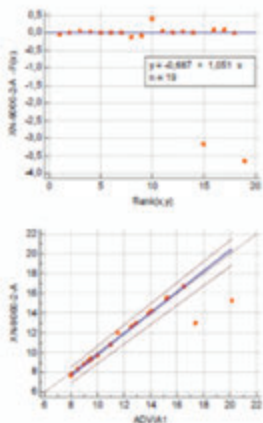


Figura 1.

**Resultados:** En el análisis estadístico de los valores de plaquetas, se obtuvo un coeficiente de correlación de 0.993 (P<0.0001) y una recta de regresión  $y = -9,559 + 1.043x$  con una pendiente de 1.043 [IC 95% (0.9784-1.1022)] y una ordenada en el origen de -9.5593 [IC 95% (-18,674-3,8229)]. En el de leucocitos, se obtuvo un coeficiente de correlación igual a 1 (P<0.0001) y una recta de regresión  $y = 0.0449 + 1.031x$  con una pendiente de 1.031 [IC 95% (1.0124-1.0604)] y una ordenada en el origen de 0.0449 [IC 95% (-0.1299-0.1939)]. Los intervalos de confianza de la ordenada en el origen y de la desviación estándar incluyen el 0 y los de la pendiente incluyen el 1, por lo que los valores de leucocitos y plaquetas

resultaron estadísticamente intercambiables en ambos analizadores. En el de hemoglobina, se obtuvo un coeficiente de correlación de 0.958 (P<0.0001) y una recta de regresión  $y = -0,6872 + 1,0510x$ , con una pendiente de 1.0510 [IC 95% (0,9783 a 1,0678)] y una ordenada en el origen de -0,6872 [IC 95% (-0,8585 a -0,0043)]. Los intervalos de confianza de la pendiente incluyen el 1, mientras que los intervalos de la ordenada en el origen no incluyen el 0, no obstante, está muy próximo.

**Conclusiones:** Del análisis estadístico podemos inferir que los valores de leucocitos, plaquetas y hemoglobina de ambos analizadores son prácticamente intercambiables y así asegurar la fiabilidad de nuestros resultados.

**PC-165**

**PRODUCCIÓN A ESCALA CLÍNICA DE CÉLULAS ARI-0001 (CART19) UTILIZANDO EL SISTEMA CLINIIMACS PRODIGY**

Ortiz-Maldonado V.<sup>1</sup>, Castilla M.<sup>1</sup>, Caballero-Baños M.<sup>2</sup>, Boronat A.<sup>2</sup>, Martín-Ibáñez R.<sup>3</sup>, Marzál B.<sup>2</sup>, Castaño J.<sup>4</sup>, Bueno C.<sup>4</sup>, Perpiñá U.<sup>3</sup>, Rives S.<sup>5</sup>, Menéndez P.<sup>4</sup>, Tabera J.<sup>6</sup>, Villarodona A., Trias E.<sup>6</sup>, Canals J.M., Urbano-Ispizua Á.<sup>6</sup>, Yagüe J., Juan M.<sup>3</sup>, Delgado J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínic, <sup>2</sup>Plataforma de Inmunología Clínic-Sant Joan de Déu, <sup>3</sup>Departamento de Ciencias Biomédicas, Universidad de Barcelona, <sup>4</sup>Josep Carreras Leukemia Research Institute, <sup>5</sup>Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, <sup>6</sup>Banc de Sang i Teixits

**Introducción:** Previamente hemos demostrado en estudios preclínicos que las células ARI-0001 (A3B1:CD8:4-1BB:CD3z) se desempeñan de manera competente, con una eficacia comparable a otros CAR que actualmente se utilizan en la clínica. El siguiente paso fue establecer la infraestructura y los procedimientos para poder llevar nuestro CAR19 a la clínica. Aquí presentamos el sistema de producción que implementamos con éxito en el Hospital Clínic de Barcelona. El sistema de producción incluye: 1) producción de lentivirus CAR19 a gran escala; y 2) transducción *ex vivo* y expansión de células ARI-0001.

**Tabla 1. Resultados y controles de calidad de los lotes de sobrenadantes virales de grado GMP.**

Parámetro	Método	Criterios de aceptación	Lote 1, 2 y 3
Apariencia	Inspección visual	Solución líquida amarillenta	Solución líquida turbia (x3)
Título viral	Dilución límite	>3.75x10 <sup>7</sup> TU/ml	2.29, 1.68 y 1.10x10 <sup>7</sup> TU/ml
Esterilidad	Crecimiento microbiano	Estéril	Estéril (x3)
Micoplasma	PCR	Ausente	Ausente (x3)
Endotoxina	Ensayo cromogénico	≤0.5 EU/ml	≤0.5 EU/ml (x3)
Identidad	PCR	Positiva	Positiva (x3)
RCL (Replication-competent lentivirus)	Real-time PCR	Ausente	Ausente (x3)

**Métodos:** La producción de lentivirus CAR19 se realizó en sala blanca (GMP, presión negativa). La producción de cada lote de sobrenadante viral (4L) tardaba unos 12 días por lote, empleándose la línea celular de empaquetado HEK293T y frascos de cultivo de 1L, además de polietilimina (PEI). La concentración posterior del virus a 40X se realizó mediante filtración de flujo tangencial además de diafiltración con PBS. Posteriormente se prepararon alícuotas lentivirales de 10 ml, que se conservaron a -80°C hasta su uso. En cuanto a la transducción y expansión de las células ARI-0001, se partió de linfoaféresis de tres donantes sanos, introduciendo un mínimo de 100 x 10<sup>6</sup> células T dentro de la plataforma CliniMACS Prodigy. Dichas células T fueron seleccionadas magnéticamente (CD4+ y CD8+) y posteriormente activadas mediante agonistas humanizados para CD3 y CD28 (TransACT). Finalmente, se produjo la transducción celular con lentivirus a una multiplicidad de la infección de 10.

**Resultados:** Los 3 lotes de producción lentiviral CAR19 presentaron una buena apariencia visual (líquido turbio), presentando todos titulaciones virales menores al límite (<3.75x10<sup>7</sup> TU/ml), siendo estériles al valorar crecimiento bacteriano y con ausencia de micoplasma y de RCLs (Replication-Competent Lentivirus) valorados mediante PCR y Real-time PCR, respectivamente. Los 3 lotes de producción ARI-0001 presentaron una buena apariencia visual (líquido turbio), logrando superar el mínimo de células ARI-0001 (>0.5 x10<sup>6</sup>/kg) prediseñado. Dichos lotes superaron el mínimo porcentaje de células CD3+ y de CAR19+ (≥70% y ≥20% respectivamente), superando todos a su vez el porcentaje mínimo de viabilidad celular impuesto (≥70%). Los lotes fueron estériles al valorar

crecimiento bacteriano y con ausencia de micoplasma, virus adventicios y de RCL (Replication-Competent Lentivirus) valorados mediante PCR y Real-time PCR (respectivamente), además de no detectarse endotoxinas mediante ensayo cromogénico. Los números de copias de transgen/célula fueron en todos menores al máximo sugerido ( $\leq 10$  copias/célula), y el potencial citotóxico de los 3 lotes de ARI-0001 fue corroborado al enfrentarlos a la línea celular CD19+ NALM6 mediante ensayos de citotoxicidad in vitro.

**Tabla 2. Lista de especificaciones del producto ARI-0001 y criterios de aceptación.**

Parámetro	Método	Criterios de aceptación	ARI-0001 (1, 2 y 3)
Apariencia	Inspección visual	Solución líquida amarillenta	Solución líquida turbia (x3)
Número de células CAR19+	Recuento celular con Neubauer y citometría de flujo	$35 \times 10^6$ células para paciente de 70 kg ( $>0.5 \times 10^6$ cells/kg)	1495, 1746 y 1340 $\times 10^6$
% células CAR19+	Citometría de flujo	$\geq 20\%$	26.0, 41.9 y 39.7
% células CD3+	Citometría de flujo	$\geq 70\%$	97.9, 98.6 y 98.6
% viabilidad celular	Recuento celular con Neubauer con exclusión de azul tripan	$\geq 70\%$	97.9, 98.1 y 98.0
Esterilidad	Crecimiento microbiano	Estéril	Estéril (x3)
Micoplasma	PCR	Ausente	Ausente (x3)
Endotoxina	Ensayo cromogénico	$\leq 0.5$ EU/ml	$\leq 0.5$ EU/ml (x3)
Virus adventicios	PCR	Ausente	Ausente (x3)
Número de copias de transgen/célula	Real-time PCR	$\leq 10$ copias / célula	1.45, 2.32 y 2.51
RCL (Replication-competent lentivirus)	Real-time PCR	Ausente	Ausente (x3)
Potencial citotóxico	Citometría de flujo	(a) Fracción superviviente de células NALM6 usando CART19 ratio E:T 1:1 < 70%  (b) Diferencia en la fracción de supervivencia celular NALM6 entre CART19 vs Untransduced T usando el ratio E:T 4:1 > 50%	(a) 14.9, 40.4 y 43.0  (b) 90.9, 64.6 y 67.0

**Conclusiones:** La producción de células CART19 a escala clínica puede ser factible incluso para instituciones de tamaño mediano financiadas con fondos públicos. Los resultados de estos estudios facilitaron la aprobación por parte de la AEMPS del PEI y el ensayo clínico CART19-BE-01 actualmente en marcha.

**PC-166**

**PRODUCCIÓN DE CÉLULAS ARI-0001 (CÉLULAS CART19 A3B1:CD8:4-1BB:CD3Z) EN PACIENTES CON NEOPLASIAS LINFÓIDES B CD19+ EMPLEANDO EL SISTEMA CLINIMACS PRODIGY**

Caballero Baños M.<sup>1</sup>, Delgado J.<sup>1</sup>, Rives S.<sup>2</sup>, Castellà M.<sup>1</sup>, Ortiz-Maldonado V.<sup>1</sup>, Suñé G.<sup>1</sup>, Boronat A.<sup>1</sup>, Perpiñá U.<sup>3</sup>, García Rey E.<sup>4</sup>, Cid J.<sup>1</sup>, Lozano M.<sup>1</sup>, Marzal B.<sup>1</sup>, Llanos C.<sup>2</sup>, Pont S.<sup>2</sup>, Canals J.M.<sup>3</sup>, Tabera J.<sup>4</sup>, Vilarrodona A.<sup>4</sup>, Trias E.<sup>4</sup>, Esteve J.<sup>1</sup>, Urbano Ispizua A.<sup>1</sup>, Yagüe J.<sup>1</sup>, Juan M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic, Barcelona, <sup>2</sup>Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona, <sup>3</sup>Universitat de Barcelona, <sup>4</sup>Banc i Sang de Teixits

**Introducción:** El pronóstico de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA), linfoma no Hodgkin (LNH) o leucemia linfocítica crónica (LLC) recaída/refractaria es adverso, especialmente en los pacientes que ya han recibido un trasplante hematopoyético (TPH). En el último lustro se han desarrollado diversas construcciones de receptores antigénicos quiméricos frente al antígeno CD19 (CAR19) con unos resultados muy prometedores. La aparición del sistema automatizado y cerrado Clinimacs Prodigy ha facilitado este tipo de terapia en centros académicos.

**Métodos:** Una vez superadas las pruebas de screening, se procede a la aféresis de células mononucleadas (1 volemia) con el objetivo de recoger un mínimo  $100 \times 10^6$  células CD3+. A la mañana siguiente, las células se procesan mediante selección de linfocitos T (CD4 + CD8) y, una vez seleccionados, se activan con TransACT, una nanomatriz polimérica coloidal conjugada con agonistas humanizados CD3 y CD28. Al día

siguiente se procede a la transducción, en este caso con un lentivirus de 3ª generación que incluye la construcción A3B1:CD8:4-1BB:CD3z, para continuar con la expansión celular durante 7-10 días. Posteriormente se procede al lavado, alicuatado y criopreservación del producto celular.

**Resultados:** Con fecha de junio/2018 hemos incluido 27 pacientes. De ellos, se ha realizado la linfoaféresis a 26, se han procesado las células de 24 y se han infundido 17 (el resto están esperando procesamiento y/o infusión celular). Los diagnósticos eran LLA (19), LNH (4) y LLC (1); 20/24 (83%) habían recaído tras TPH. La edad mediana era 23 años (extremos: 3-67), y 6/24 pacientes eran pediátricos. La mediana de linfocitos CD3+ pre-aféresis fue de 743/ul (173-1250). Se consiguió producir células ARI-0001 suficientes en 23/24 pacientes, quedando uno pendiente de un segundo procedimiento. De 23 pacientes, hay 2 que han necesitado dos procedimientos, uno por contaminación bacteriana y otro por transfección insuficiente, de manera que la tasa de fracasos de producción es 3/26 (11%). La mediana (extremos) de células totales obtenidas, días de cultivo, y porcentaje de linfocitos CD3+ fue 2330  $\times 10^6$ /kg (600-5100), 9 días (8-10) y 98.3% (87.1-99.7%), respectivamente. El porcentaje mediano de células CD4+, CD8+ y ARI-0001+ fue 57% (32-90%), 41% (8-66%) y 25,5% (20-62,2%), respectivamente, de modo que la mediana de células ARI-0001 producidas fue de 707  $\times 10^6$ /kg (120-1325). La mediana de días entre inclusión en el estudio e infusión de células ARI-0001 fue 45 (34-67).

**Conclusiones:** Es factible preparar células CART19 (ARI-0001) empleando vectores fabricados *in house* y el sistema Clinimacs Prodigy. La tasa de fracasos de producción fue del 11%. De momento, ningún paciente incluido en el estudio ha fallecido esperando la preparación celular.

**Financiación:** Proyecto ARI, Fundació Gloria Soler, ISCIII, CatSalut.

**PC-167**

**EVALUACIÓN DE LA APOPTOSIS EN CÉLULAS MONONUCLEARES EN PRODUCTOS DE FOTOAFÉRESIS DE PACIENTES CON EICH Y LINFOMAS T CUTÁNEOS**

Paciello Mari L., Leivas A., Paredes Y., Pérez-Tomás P., Sánchez P., Güemes E., Carralero C., Martínez-López J.

Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

**Introducción:** La fotoaféresis extracorpórea (FEC) es una terapia celular inmunomoduladora basada en leucoféresis que implica el tratamiento *ex vivo* de glóbulos blancos. Las células mononucleares (CMN) se exponen a luz ultravioleta (UVA) después de agregar un agente fotosensibilizador, 8-metoxi-psoraleno (8-MOP) las células se iluminan para posteriormente reinfundirse al paciente. No existe un acuerdo general sobre el protocolo a adoptar para la validación biológica de la FEC. Datos publicados sugieren que el daño en el ADN inducido por FEC está estrechamente relacionado con el proceso apoptótico. El objetivo de este trabajo fue optimizar el estudio de la apoptosis mediante citometría de flujo como método de evaluación biológica de la FEC.

**Métodos:** Se analizaron un total de 8 procedimientos de fotoaféresis extracorpórea pertenecientes a 5 pacientes; 2 pacientes con EICH y 3 pacientes con LCT (tabla 1). La FEC se realizó de acuerdo con nuestro protocolo interno. La sangre se recogió utilizando un separador de células (Optia Spectra, equipo IDL CMNC). La suspensión celular se transfirió a una bolsa permeable a los rayos UVA (Maco Pharma XUV 8501Q) bajo condiciones estériles, se inyectó 5 ml de 8-MOP soluble a una concentración final de 200 ng /mL. El producto fue sometido radiación UVA a 2 J/cm<sup>2</sup> (irradiador MacoGenic G2 de Maco Pharma). Las CMN fotoactivadas se devolvieron al paciente utilizando un sistema de infusión de sangre. Se realizó el QC de la leucoaféresis, del producto de fotoaféresis y un control bacteriológico del producto fotoiluminado. Para evaluar la cinética de la apoptosis, se incubaron CMN pre y post FEC a 37°C y 5% de CO2 durante 48 h. Anexina V-APC y yoduro de propidio (PI) se usaron para teñir células apoptóticas y poder diferenciar la apoptosis temprana de la tardía en un citómetro BD FACS Aria Fusion.

**Resultados:** Se realizaron controles de calidad en 8 procedimientos de leucoféresis en los 5 pacientes considerados en el estudio (tabla 2). Para cada procedimiento, los hallazgos fueron consistentes con el resultado del control de calidad realizado en nuestro centro. La medición de la apoptosis permitió confirmar la eficacia del procedimiento en las CMN. Los datos demostraron que hay una diferencia significativa en los porcentajes de células vivas y apoptóticas entre las muestras pre y post-FEC a las 48 h donde el porcentaje de células apoptóticas aumentó considerablemente.

rablemente. En 87.5% de los 8 procedimientos, Delta APOPTOSIS era mayor al 15% (tabla 3). La contaminación de glóbulos rojos (% Hct) fue baja inferior 2% en nuestras bolsas aféresis. Aunque la serie aún es limitada, se estableció arbitrariamente un umbral de "alerta" para Delta APOPTOSIS al 15%. Un Delta APOPTOSIS por debajo de 15%, impide descartar la posibilidad de interferencias y el proceso debe volverse a analizar.

**Tabla 1. Resumen de las características de los pacientes.**

ID	Diagnóstico	Regimen acondicionamiento	Tipo donante	Tratamiento simultáneo	Nº de procedimientos testados
1	EICH	Ablativo	HLA idéntico	Prednisona	1
2	EICH	Ablativo	HLA idéntico	Prednisona y Ciclosporina	1
3	LCT(S. Sérsary)			Bexaroteno	4
4	LCT (Micosis fungoide)			Bexaroteno Acitretina Prednisona Clorambucilo	1
5	LCT (S. Sérsary)			Interferon Prednisona	1

**Tabla 2. Control de calidad de los procedimientos de leucoféresis.**

Variables FEC	Media	Rango
Volemia total procesada	4523.8	3057- 6120
Volumen procesado ST	7087.37	5478- 7565
CMN (N/bolsa)	77.31	41.7- 94
CMN total (10 <sup>6</sup> )	7.2	2.1- 14.39
CMN total (10 <sup>6</sup> )/kg	98.75	45- 200
Volumen recolección/bolsa	150	
Plaquetas/bolsa	1.69	0.92- 2.78
Hematocrito/bolsa	2.36	1.6- 3.1

**Tabla 3. Análisis del porcentaje de apoptosis en las muestras pre y post FEC.**

ID	Pre-iluminación			Post-iluminación			Delta
	Apoptosis precoz	Apoptosis tardía	Total	Apoptosis precoz	Apoptosis tardía	Total	
1	14,7	37	51,7	16,7	49,8	66,5	14,8
2	19	7,8	26,8	18,1	23,7	41,8	15
3	9,1	5	14,1	13,4	17,1	30,5	16,4
4	4,5	4,8	9,3	7,8	13,4	21,2	11,9
5	18,1	6,8	24,9	27,8	12,7	40,5	15,6
6	10,8	6,5	17,3	17,3	12,3	31,6	14,3
7	9,2	8,1	17,3	26,7	24,3	51	33,7
8	21,9	9,3	31,2	28,8	39,1	67,9	36,7

**Conclusiones:** Nuestros datos sugieren que la citometría de flujo es una herramienta prometedora en este contexto. La medición de la apoptosis parece ser un método confiable para validar los procedimientos de FEC. Nuestros hallazgos podrían proporcionar las bases para las investigaciones sobre un mayor número de pacientes con diferentes enfermedades.

**PC-168**

**LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES DERIVADAS DE CÉLULAS MESENQUIMALES DISMINUYEN LA PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS MONONUCLEADAS ACTIVADAS DE FORMA COMPARABLE A LAS PROPIAS CÉLULAS**

Espinosa-Lara N.<sup>1</sup>, Osugui L.<sup>1</sup>, Rodríguez C.<sup>1</sup>, Muntión S.<sup>2</sup>, Preciado S.<sup>1</sup>, Redondo A.<sup>1</sup>, Rico A.<sup>1</sup>, López-Parra M.<sup>1</sup>, Ortega R.<sup>1</sup>, Gómez de la Torre A.<sup>1</sup>, Martí Chillón G.J.M.<sup>1</sup>, Rivera D.<sup>1</sup>, Díez-Campelo M.<sup>1</sup>, Villarón E.<sup>1</sup>, Zapata A., Segovia J.C., Sánchez-Guijo E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca. Red TerCel, ISCIII

**Introducción:** Dentro de los potenciales efectos terapéuticos de las células mesenquimales (MSC) destaca su potencial inmunomodulador. Uno de los mecanismos para tal efecto, es la expresión de marcadores de superficie y posiblemente también la secreción de vesículas extracelulares (VE), que transfieren moléculas bioactivas (mRNA, microRNA, proteínas, etc.) capaces de producir cambios en las células receptoras, por lo que tendría

notables ventajas en terapia celular sobre las MSC, especialmente a nivel regulatorio y de bioseguridad. Existe escasa información sobre el efecto *in vitro* de las VE procedentes de MSC sobre distintas células del sistema inmune, especialmente sobre células mononucleadas totales, con respecto al de las propias MSC de las que derivan.

**Objetivos:** evaluar comparativamente el efecto de las VE derivadas de MSC de donantes sanos (a distintas dosis) con respecto a las propias MSC, sobre la proliferación de CMN.

**Métodos:** Se aislaron y expandieron MSC procedentes de médula ósea de donantes sanos, cultivándolas en medio suplementado con lisado plaquetario. A partir del pase 3, tras 24 horas de cultivo en medio no suplementado para estimular la secreción de VE, se retiró el sobrenadante y se purificaron las VE por ultracentrifugación. El efecto inmunosupresor de las VE de MSC se evaluó sobre la inhibición de la proliferación de células mononucleadas de sangre periférica (PBMC), marcadas con el colorante fluorescente CFSE. Estas se co-cultivaron con diferentes dosis de VE (grupo 1: derivadas de 3x10<sup>5</sup> MSC, grupo 2: 6x10<sup>5</sup> MSC y grupo 3: 1,5x10<sup>6</sup> MSC) y el índice de proliferación (PI) se evaluó después de cinco días mediante citometría de flujo en un citómetro FACSCanto II. El análisis de los resultados se realizó utilizando los softwares FlowJo y ModFit, y en el análisis estadístico se utilizó Graphpad.

**Resultados:** Todas las MSC utilizadas cumplieron los criterios de la ISCT. Tras el cultivo de las PBMC con las VE, observamos una reducción significativa de la proliferación (PI) de los linfocitos T presentes en el concentrado celular un 26,6%, 19,8% y un 26,2% en los grupos 1, 2, y 3, respectivamente. No se observaron cambios estadísticamente significativos en la reducción de la proliferación en los linfocitos B ni en los monocitos con la metodología global empleada. Los resultados de inhibición de la proliferación fueron comparables a los ejercidos por las propias MSC.

**Conclusiones:** Las VE procedentes de MSC tienen una capacidad inmunomoduladora *in vitro* sobre células mononucleadas estimuladas similar a la de las propias células. La dosis de vesículas no parece desempeñar un papel clave en este efecto.

**Financiación:** Proyecto financiado parcialmente por los proyectos PI16/01407 (ISCIII), CAS079P17 (Consejería Educación, Junta Castilla y León), GRS1621/A/17 (Consejería de Sanidad, Junta Castilla y León).

**PC-169**

**EFFECTO DE LOS IMIDS SOBRE LAS CÉLULAS NATURAL KILLER ACTIVADAS Y EXPANDIDAS EN MIELOMA MÚLTIPLE**

Leivas A., Ramilo P., Guzmán A., Valeri A., García-Ortiz A., Rivero A., Martínez-López J.

Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

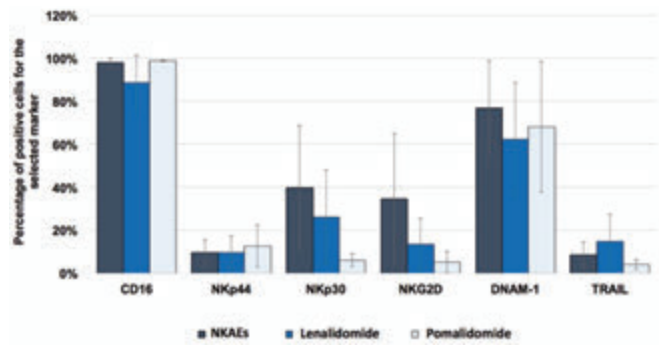
**Introducción:** En la última década, el tratamiento del mieloma múltiple (MM) ha mejorado significativamente; esto se ha debido en parte al desarrollo de inmunomoduladores (IMiDs) derivados de la talidomida, como pomalidomida y lenalidomida. Sin embargo, todavía es una enfermedad incurable. Por lo tanto, se requieren nuevas opciones terapéuticas, pero también la combinación de terapias actuales se convierte en un paso necesario para obtener un efecto sinérgico. Las células NK han emergido como una nueva estrategia terapéutica frente a MM, demostrando eficacia y baja toxicidad. Además, se sabe que el tratamiento con IMiDs favorece la actividad de las células NK. El objetivo de este trabajo fue analizar el efecto de los IMiDs sobre las células NK activadas y expandidas de pacientes con MM para evaluar el posible efecto sinérgico de la combinación terapéutica.

**Métodos:** Se obtuvieron las células NK a partir de células mononucleares (CMN) de sangre periférica de pacientes con MM mediante centrifugación en gradiente de densidad con ficoll. Posteriormente, las células mononucleares fueron cultivadas con la línea celular CSTX002 y expandidas durante 3 semanas. Se llevaron a cabo 5 procesos de expansión. En cada uno de ellos el co-cultivo se realizó siguiendo 3 estrategias diferentes: únicamente co-cultivo con la línea CSTX002 a una ratio 1:1,5, co-cultivo en presencia de 5 µM de lenalidomida o co-cultivo en presencia de 5 µM de pomalidomida. Mediante citometría de flujo se evaluó el porcentaje de células NK y se analizó el inmunofenotipo de receptores de membrana.

**Resultados:** Tras 2 semanas de expansión de CMNs se observó un crecimiento de 2,48 veces (±1.02) el valor inicial de CMNs. La presencia de



pomalidomida tuvo mayor impacto que la de lenalidomida en el crecimiento de los cultivos de CMNs. La pomalidomida indujo un crecimiento celular 3 (±1.52) veces en comparación con el recuento basal de CMNs a día 1. En cambio, el cultivo en presencia de lenalidomida produjo un crecimiento de 1.86 (±1.39) veces. La mayor pureza en células NKAe se obtuvo en ausencia de fármacos 79.84%±11.53%. En presencia de lenalidomida y pomalidomida el porcentaje de NKAe se redujo al 52.92%±31.85% y 72.8%±5.20%, respectivamente. La elevada variación en los cultivos con lenalidomida se debió a que ésta produjo un aumento considerable en la población de células NKT CD56<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup> en 2 de los 5 procedimientos realizados, llegando al alcanzar el 73%. La adición de IMiDs en los cultivos afectó a la expresión de receptores de membrana. La expresión de NKG2D, NKp30 y DNAM-1 se redujo en presencia de IMiDs. NKp44 y CD16 mostraron un ligero aumento en presencia de pomalidomida, mientras que la expresión del ligando de apoptosis TRAIL aumentó un 6,23% en presencia de lenalidomida (figura 1). La población de células NK bright CD56<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> aumentó en presencia de lenalidomida y pomalidomida, 10 y 11,9 veces respectivamente (p=0,043).



**Figura 1.** Expresión de receptores de citotoxicidad en NKAEs. Se evaluó la expresión de receptores de membrana en NKAEs en ausencia o presencia de lenalidomida 5 µM o pomalidomida 5 µM.

**Conclusiones:** La presencia de pomalidomida en los cultivos induce proliferación de células NK y una polarización al fenotipo NK bright. Estos datos muestran la necesidad de profundizar en el estudio del efecto de los IMiDs en la actividad de las células NK.

## Leucemias Agudas

### PC-170

#### INOTUZUMAB COMO TERAPIA DE RESCATE EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN RECAÍDA O REFRACTARIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA REAL - EXPERIENCIA CON 6 PACIENTES EN USO COMPASIVO.

García Fortes M., Fernández Fernández A.

H.U. Virgen de la Victoria

**Introducción:** El tratamiento de la LLA es aún un desafío. A pesar de que tras la inducción el 85-90% de los pacientes consiguen respuesta completa (RC), queda un grupo de casos refractarios y la mayoría de los que alcanzan RC recaerán. Como terapia de rescate de primera línea se han usado combinaciones de QT intensiva. Sin embargo, en pacientes con LLA refractaria/recaída (R/R) la toxicidad acumulada a QT puede ser limitante y se agrava por la necesidad de continuar con un aloTPH para optar a la curación. Recientemente están surgiendo nuevas terapias dirigidas entre las que se encuentra Inotuzumab (INO); un conjugado de anticuerpo-fármaco dirigido contra CD22 que, tras mostrar mediante un estudio fase 3 tasas de RC del 80.7% en LLA R/R, obtiene indicación para LLA R/R CD22<sup>+</sup>. Parece bien tolerado y como toxicidad destaca la hepática con mayor riesgo de EVOH durante el TPH.

**Objetivos:** Describir nuestra experiencia con Inotuzumab como tratamiento de rescate en LLA R/R en la práctica clínica real.

**Métodos:** Se presentan los resultados de INO como tratamiento de rescate en 6 pacientes con LLA R/R de nuestro centro incluidos en programa de uso compasivo. Las características basales de los pacientes previo a INO se describen en la *tabla1*. Los ciclos de INO se administran según ficha técnica.

**Resultados:** Son 6 pacientes con una media de 45 años, 3 refractarios y 3 en recaída. Todos alcanzaron RC, 5 tras 1º ciclo de INO y 1 tras el 2º ciclo, con una mediana de SG de 5 meses. Recibieron una media de 2 ciclos. Tres de ellos fueron sometidos a aloTPH: 1 fallece en el +6 por EVOH y los otros 2 vivos (uno en el día +43 y otro en el +25). El resto de pacientes fallecen: uno no fue candidato a aloTPH por su situación basal, otro por sepsis y otro por progresión de la enfermedad en SNC. 3 pacientes presentaron toxicidad hepática, 2 toxicidad hematológica y 2 infecciones. El fármaco ha sido bien tolerado con administración ambulatoria. Ver resultados en *tabla2*.

**Tabla1.** Características basales.

	Edad	Gén.	ECOG	Líneas Tto.	TPH prev	Respuesta previa	Blastos MO
1- LLA-B Ph+	71	M	2	4	No	Recaída	48%
2- LLA-B Ph+	51	H	2	3	Si	Recaída (Refractaria)	89%
3- LLA-B Burkitt	24	H	2	3	No	Refractario +snc	16%
4- LLA-B	50	H	2	2	Si	Recaída	90%
5- LLA-B	52	M	2	2	No	Recaída +snc	40%
6- LLA-B Burkitt	27	H	2	3	No	Refractario +snc	10%

**Tabla2.** Resultados.

	Ciclos	Respuesta	EMR	aloTPH	SG	Toxicidad	Éxito
1- LLA-B	1	RC	0,05%	No	5 m	Infección	Si. Estado basal no ft. Infección.
2- LLA-B Ph+	1 (1 dosis)	--	--	No	10 d	Infección	Si. Sepsis.
3- LLA-B Burkitt	1	RC	0,04%	No	1 m	Trombopenia G4	Si. Infiltración SNC.
4- LLA-B	3	RC	0,03%	Si	5 m	EVOH	Si. EVOH en aloTPH
5- LLA-B	2	RC	0,01%	Si	5m	EVOH	No. Vivo (día +43)
6- LLA-B Burkitt	2	RC	0,01%	Si	4 m	Trombopenia G4 Hepática	No. Vivo (día +25)

**Conclusiones:** Inotuzumab es una opción terapéutica para pacientes con LLA R/R eficaz y bien tolerada. Supone una alternativa a aquellos refractarios a diversas líneas de QT intensiva y en las recaídas consigue mejorar las tasas de respuestas con menor toxicidad. Como toxicidad, al igual que en los estudios publicados, resalta la hepática con importante riesgo de EVOH en el aloTPH. Todavía es necesaria una mayor experiencia para optimizar la indicación y manejo de este fármaco en la práctica clínica real.

**PC-171**

**METFORMINA MEJORA EL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA QUE SOBREENPRESAN EL GEN DE RESISTENCIA A DROGAS ABCB1**

Ramos Peñafiel C.O., Olarte I., Castellanos Sinco H., Rozen E., Collazo Jaloma J., Martínez Tovar A., Zazueta Pozos J.F., Santoyo Sánchez A., Cerón Maldonado R., Barranco Lampón G.I.

Hospital General de México

**Introducción:** En leucemias Agudas, la sobreexpresión de diversos genes de Resistencia a drogas (MDR) en especial ABCB1, se han asociado a un pronóstico desfavorable debido a la prevalencia elevada de Resistencia a diferentes quimioterápicos. Al momento existe evidencia tanto en estudios *in vitro* como en diferentes coortes del efecto antitumoral del clorhidrato de Metformina. Debido al efecto sobre la depleción de energía diversos ensayos *in vitro* han identificado su potencial para reducir la Resistencia mediada por los genes MDR.

**Objetivos:** Evaluar el efecto de Metformina en pacientes que sobreexpresan el gen de Resistencia ABCB1.

**Métodos:** Estudio prospectivo observacional con aleatorización 3:1 en pacientes adultos portadores de leukemia Linfoblástica que recibieron tratamiento mediante quimioterapia y Metformina

**Resultados:** Del total de los 102 pacientes reclutados, 26 recibieron MET y el restante recibió quimioterapia. La cuantificación del gen ABCB1 se realizó mediante RQ-PCR al momento del diagnóstico. Al analizar los niveles de expresión, un 45.1 % (46 /102) mostraron sobreexpresión del gen, siendo la distribución semejante entre los dos grupos (46.2% vs 44.7%). Al analizar el impacto de la expresión sobre la supervivencia Global, los pacientes con niveles elevados de ABCB1, mostraron una menor supervivencia a 60 meses de seguimiento, (41.5%) en comparación con aquellos con expresión baja o ausente (70 % y 69.5% respectivamente). Al evaluar el efecto global de MET sobre la supervivencia no se mostró una diferencia significativa (p=0.251,95% IC), pero al evaluar de manera individual el grupo de pacientes que sobreexpresaron el gen, aquellos a los que se les adicionó MET mostraron una mayor supervivencia en comparación con aquellos solo con QT (p=0.025,95% IC), este beneficio solo se identificó en el grupo de sobreexpresados

**Conclusiones:** El beneficio de la adición de MET al esquema de quimioterapia es mayor en aquellos casos que sobreexpresan el gen ABCB1

**Resultados:** Se obtuvieron 107.355 registros correspondientes a ingresos de pacientes con algún diagnóstico compatible con una LMA entre 1997 y 2015. De ellos, se identificaron 25.406 casos como primeros diagnósticos de LMA entre 2004 y 2015. La incidencia de la LMA en España se situó desde el año 2004 al 2015 entre 4,26-5 casos por 100.000 habitantes-año. Sin embargo, se observó una cierta tendencia al alza de la misma con un incremento del 11% de la incidencia media entre los años 2012 y 2015 (4,86 casos/100.000 habitantes-año) respecto a los años 2004-2007 (4,4 casos). La mayoría de los casos se produjeron en mayores de 65 años (Figura 1). Al evaluar el patrón temporal de los casos de primer diagnóstico, no se observaron grandes fluctuaciones estacionales (Figura 2).

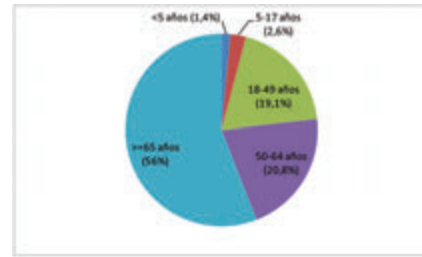


Figura 1.

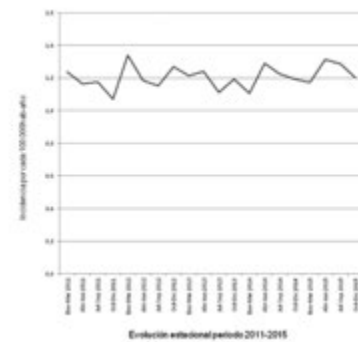


Figura 2.

**PC-172**

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE BASE HOSPITALARIA SOBRE LA INCIDENCIA Y PATRÓN TEMPORAL DE APARICIÓN DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN ESPAÑA ENTRE 2004-2015**

Alonso Dominguez J.M.<sup>1</sup>, Arenas A.<sup>2</sup>, Castaño T.<sup>2</sup>, Lopez-Lorenzo J.L.<sup>2</sup>, Barba R.<sup>3</sup>, Martín M.D.<sup>2</sup>, Llamas P.<sup>2</sup>, Sánchez-Vizcaíno F.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Fundación Jiménez Díaz, <sup>2</sup>Fundación Jiménez Díaz, <sup>3</sup>Hospital Rey Juan Carlos (Mostoles), <sup>4</sup>Universidad De Bristol

**Introducción:** La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad cuya incidencia se sitúa en torno a 3-5 casos por cada 100.000 habitantes-año. Sin embargo, no tenemos constancia de publicaciones indicando su incidencia concreta en España. Pese a la percepción personal de muchos especialistas en hematología de una posible asociación temporal, tampoco hay información publicada al respecto. Así, el objetivo de este estudio fue la utilización de datos hospitalarios para describir la incidencia y patrón temporal de leucemia mieloide aguda en España entre 2004-2015.

**Material y Métodos:** Solicitamos al Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) los registros de entre los años 1997 y 2015 de aquellos pacientes cuyos diagnósticos incluían alguno compatible con una LMA (M3 incluida) en código CIE9: leucemia mieloide aguda (205.0), sarcoma mieloide (205.3), leucemia monocítica aguda (206.0), eritremia aguda y eritroleucemia (207.0) y leucemia megacariocítica (207.2). Cómo únicamente nos interesaba el primer diagnóstico de cada paciente, seleccionamos los códigos correspondientes a enfermedad activa. Para aumentar la probabilidad de incluir en el estudio sólo el primer diagnóstico de cada paciente, aquellos ingresados con diagnóstico de LMA entre 1997 y 2003 fueron excluidos del análisis. Asumimos que un paciente diagnosticado con LMA entre 2004-2015 sin ningún diagnóstico previo registrado entre 1997-2003 eran muy poco probable que hubieran sido diagnosticados con LMA en algún momento anterior a 1997. Para calcular la incidencia, se utilizaron datos de censo de la población española extraídos a partir del Instituto Nacional de Estadística (INE).

**Conclusiones:** La incidencia de la LMA obtenida se aproxima a la publicada en estudios previos y sugiere una tendencia al alza, lo cual también ha sido descrito en otros países occidentales y parece estar asociado al envejecimiento de la población. En la actualidad, estamos llevando a cabo estudios de inferencia estadística añadiendo la variable espacial para tratar de esclarecer una posible agregación espacio-temporal de los nuevos casos de LMA.

**Financiación:** Este trabajo ha sido realizado gracias a una ayuda económica proporcionada por Celgene Internacional.

**PC-173**

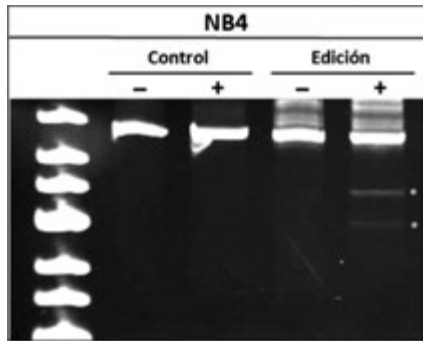
**USO DE LA TECNOLOGÍA CRISPR/CAS9 PARA MODIFICAR EL GEN IDH2 EN MODELOS IN VIVO E IN VITRO**

González Romero E.<sup>1</sup>, Rosal-Vela A.<sup>2</sup>, Liquori A.<sup>3</sup>, Ibañez M.<sup>4</sup>, Martínez-Valiente C.<sup>1</sup>, SanJuan-Pla A.<sup>1</sup>, Sargas C.<sup>1</sup>, Boluda-Navarro M.<sup>1</sup>, Llop M.<sup>5</sup>, Cerdón Gallego L.<sup>6</sup>, Barragan E.<sup>5</sup>, Such E.<sup>4</sup>, Sanz G.<sup>4</sup>, Sanz M.Á.<sup>4</sup>, Millán J.M.<sup>7</sup>, Vázquez Manrique R.<sup>7</sup>, Cervera J.V.<sup>4</sup>

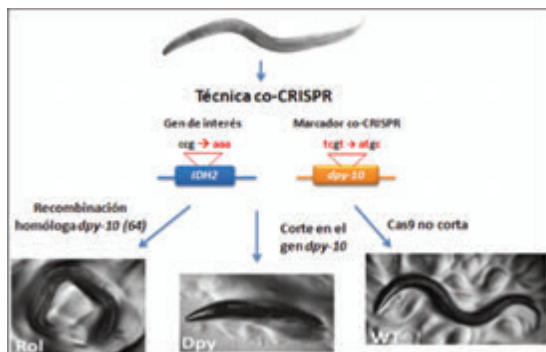
<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Hematología, IIS La Fe, Valencia, <sup>2</sup>Universidad de Granada, <sup>3</sup>Grupo de Investigación en Hematología, IIS La Fe, Valencia. CIBERONC, <sup>4</sup>Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. CIBERONC, <sup>5</sup>Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia. CIBERONC, <sup>6</sup>Lab. de Citometría de Flujo, Servicio de Hematología, IIS La Fe, Valencia. CIBERONC., <sup>7</sup>Grupo de Investigación Biomedicina Molecular, Celular y Genómica, IIS La Fe, Valencia. CIBERER

**Introducción:** Las nuevas técnicas de secuenciación masiva han permitido estudiar a fondo las mutaciones que están implicadas en el desarrollo de numerosas enfermedades. En el caso de la leucemia mieloide aguda (LMA) ha derivado en una nueva clasificación genética de los tipos de LMA con implicaciones pronósticas. La mutación R172K del gen isocitrato deshidrogenasa 2 (IDH2) se ha propuesto como categoría inde-

pendiente en esta clasificación ya que, a pesar de encontrarse mutado en una baja proporción de pacientes (1%), raramente presenta co-ocurrencias con otras alteraciones genéticas. Al contrario, la mutación R140Q en este mismo gen se encuentra en mayor número de co-ocurrencias y se clasifica en otro grupo. Para estudiar las diferencias funcionales de estas mutaciones es necesario el desarrollo de modelos de investigación que permitan esta caracterización. Con este objetivo hemos aplicado la tecnología *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR)/Cas9 para desarrollar modelos *in vitro* e *in vivo* y estudiar el efecto individual de estas mutaciones y los patrones de co-ocurrencia observados en pacientes.



**Figura 1.** Ensayo de Edición por RFLP. El DNA molde para introducir la mutación R172K presenta un sitio de reconocimiento de una enzima de restricción. Las células NB4 se nucleofectan con los complejos de RNP y el molde. A las 48h se extrae el DNA genómico de estas células y se amplifica la región del gen IDH2 donde se ha introducido la mutación. Al incubar este producto con la enzima de restricción específica se produce un corte, generando dos productos de menor tamaño. Al cargar el producto en un gel de poliacrilamida al 10% es posible visualizar las bandas y cuantificar la eficiencia de edición.



**Figura 2.** Esquema de la técnica co-CRISPR. Se inyecta un mix de RNP con sgRNAs para editar el gen IDH2 y el gen marcador dpy-10. Si este último gen es editado introduciendo una modificación puntual, se observa una alteración de la morfología dando lugar a un fenotipo Rol, los animales no pueden desplazarse en línea recta, sino en círculo. La edición del gen marcador indica que todos los elementos CRISPR han actuado correctamente y que es más probable que se haya editado también nuestro gen de interés. Por otra parte, si la nucleasa Cas9 corta el gen marcador pero no se incorpora el cambio puntual, en la descendencia se observa un fenotipo Dpy, son más de tamaño más reducido que los salvajes. Y si se ha producido un fallo en la inyección o la Cas9 no ha sido capaz cortar el gen dpy-10 no se altera el fenotipo del gusano. Es estos dos casos, cuando los animales no son ni Rol ni Dpy, es menos probable encontrar animales que hayan incorporado nuestra mutación de interés.

**Métodos:** Para el desarrollo del modelo *in vitro* hemos desarrollado un sistema sencillo para introducir los distintos elementos del sistema CRISPR en la línea celular leucémica NB4. Este sistema consta de células NB4 que expresan constitutivamente la nucleasa Cas9, secuencias RNA guía (sgRNA) generadas mediante PCRs de fusión y un DNA molde para introducir la mutación R172K. La eficiencia de esta nueva metodología se compara con el uso directo de los elementos CRISPR en forma de ribonucleoproteínas (RNP) que actualmente están disponibles. En relación a los modelos *in vivo*, para generar modelos con las mutaciones R172K y R140Q se ha utilizado el nematodo *Caenorhabditis elegans*. Se ha usado

un mix con la nucleasa Cas9, sgRNA y un DNA molde con cada una de las mutaciones y otro mix similar para editar el gen *dpy-10* (estrategia conocida como técnica co-CRISPR).

**Resultados:** El uso de las células NB4 con expresión constitutiva de Cas9 y la nucleofección de los sgRNAs han permitido un alto porcentaje de corte del gen *IDH2* (un 15%), pero una baja eficiencia para incorporar la mutación R172K (2%). Por otro lado, usando los complejos de RNP se han obtenido hasta un 60% de eficiencia de corte de la nucleasa y 6% al introducir la mutación. Con la técnica co-CRISPR hemos introducido de forma rápida y sencilla las mutaciones de interés en dos cepas de *C. elegans*. Estos modelos se emplearán para estudiar mediante RNAseq y arrays los efectos de esta mutación a nivel de expresión génica. Y también servirán para testar de forma sencilla nuevos fármacos contra el efecto de estas mutaciones.

**Conclusiones:** La estrategia de transfección de sgRNAs en forma de PCR y el uso de los complejos de RNP nos han permitido desarrollar modelos *in vitro* e *in vivo* de las mutaciones del gen *IDH2*. De esta forma podemos estudiar las diferencias funcionales entre ellas e introducir más mutaciones para caracterizar los patrones de co-ocurrencia observados en pacientes. Esto nos permitiría desarrollar una prometedora plataforma de testado de fármacos para LMA de forma rápida y sencilla.

**Financiación:** Estudio financiado por las ayudas FEDER (CIBERONC (CB16/12/00284)), Instituto de Salud Carlos III: PI16/00665, PI16/011113, PT17/0015/0043; la Consellería de Educación, Cultura y Deporte: PROMETEOII/2015/008, AECC: Becas predoctorales en Oncología.

**PC-174**

**CARACTERIZACIÓN DE LA LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA CON CAMBIOS RELACIONADOS CON MIELODISPLASIA CON MUTACIÓN EN ASXL1**

Prats Martín C.<sup>1</sup>, Burillo Sanz S.<sup>2</sup>, Morales Camacho R.M.<sup>1</sup>, Pérez López O.<sup>1</sup>, Caballero Velázquez T.<sup>1</sup>, Carrillo Cruz E.<sup>1</sup>, Vargas de los Monteros M.T.<sup>1</sup>, González Campo J.<sup>1</sup>, Bernal Ruiz R.<sup>1</sup>, Pérez Simón J.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UGC Hematología y Hemoterapia, Hospital U. Virgen del Rocío. Sevilla, <sup>2</sup>Servicio de Inmunología. Hospital U. Virgen del Rocío. Sevilla

**Introducción:** La leucemia aguda mieloblástica con cambios relacionados con mielodisplasia (LAM CRM) se define por la presencia de displasia multilinea, antecedente de síndrome mielodisplásico (SMD)/mielodisplásico-mieloproliferativo (SMD-NMP) o presencia de alteraciones citogenéticas relacionadas con mielodisplasia. Presenta un perfil mutacional característico con una elevada frecuencia de mutación en *ASXL1*.

**Objetivos:** Describir la frecuencia de mutación *ASXL1* en LAM CRM definidas según la OMS 2017 y compararla con la encontrada en un grupo control de leucemias agudas mieloblásticas sin otra especificación (LAM NE). Identificar si la mutación de *ASXL1* se asocia a alguna característica diferencial dentro de las LAM CRM.

**Material y Métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes diagnosticados de LAM CRM en un centro entre 2008-2017 según criterios OMS 2017. Se recogieron las características epidemiológicas, de diagnóstico, tratamiento, respuesta y mortalidad. Se estudió la presencia de la mutación somática frame-shift del exón 12 de *ASXL1* mediante secuenciación Sanger. Se utilizó un grupo control de LAM NE. Se analizó la asociación de esta mutación a características clínicas/diagnósticas o de supervivencia global.

**Resultados:** 85 pacientes con LAM CRM se describen en la tabla 1. Se observó que la mutación de *ASXL1* frame-shift exón 12 es altamente prevalente en las LAM CRM (13 de 40, 32.5%) en comparación con LAM NE (1 de 21, 4.8%; p= 0.007). Los pacientes con mutación *ASXL1* eran predominantemente LAM CRM con antecedente de SMD o SMD-NMP (8 de 13, 61.5% con SMD/SMD-NMP previo en *ASXL1+* vs 5 de 27, 18.5% en *ASXL1-*, p=0,007). Se asoció a cariotipo normal (10 de 13, 76.9% en *ASXL1+* vs 9 de 26, 34.6% en *ASXL1-*, p= 0,013). Ningún paciente con alteración citogenética relacionada con mielodisplasia presentó la mutación (0 de 13 en *ASXL1+* vs 14 de 26, 53.8% en *ASXL1-*, p=0,001). Entre las características analíticas y citomorfológicas estudiadas se encontraron diferencias en: leucocitos ( $\times 10^9/L$  media $\pm$ ESM: 25.4 $\pm$ 9.2 en *ASXL1+* vs 7.4 $\pm$ 1.8 en *ASXL1-*, p=0,012), dismorfia eritrocitaria en sangre (11 de 11 en *ASXL1+* vs 18 de 26 en *ASXL1-*, p=0,038), blastos en médula (% media $\pm$ ESM: 38.7 $\pm$ 5.6 en *ASXL1+* vs 57.9 $\pm$ 3.5 en *ASXL1-*, p=0,008), bastones de Auer (0 de 13 en *ASXL1+* vs 9 de 27 en *ASXL1-*, p=0,018). También se observó tendencia a la asociación aunque

sin alcanzar la significación estadística en: dismegacariopoyesis >50% (10 de 10 en *ASXL1+* vs 16 de 21 en *ASXL1-*,  $p=0,092$ ) y presencia de micromegacariocitos (7 de 10 en *ASXL1+* vs 7 de 19 en *ASXL1-*,  $p=0,089$ ). No se encontraron diferencias en supervivencia global de acuerdo con la mutación en *ASXL1*.

**Tabla 1. Características clínicas y biológicas en pacientes con LAM CRM**

Parámetro	Valor			
Número de pacientes (N)	85			
Edad (años) (media/rango)	67 (34-89)			
Hombres/Mujer	47/38			
Recuentos en sangre periférica	Hb (g/l), media (rango)	80 (42-137)		
	Leucocitos ( $\times 10^9/l$ ), media (rango)	19,4 (9,2-205,6)		
	Neutrófilos ( $\times 10^9/l$ ), media (rango)	2,9 (0-36)		
	Plaquetas ( $\times 10^9/l$ ) media (rango)	76,7 (8-347)		
Blastos (%), media (rango)	26,9 (0-87)			
Blastos en médula ósea (%), media (rango)	30 (7-97)			
LAM de novo	58/85			
LAM con antecedente de SMD o SMD-NMFP	27/85			
Citogenética	Normal	33/76		
	Alteraciones citogenéticas relacionadas con mielodisplasias (N/total)	Cariotipo complejo	18/43	
		-7/der(7q)	8/43	
		-5/der(5q)	2/43	
		+17q/117p)	1/43	
del(11q)	2/43			
Otras	9/76			
Supervivencia global (OS) (mediana días, 95% CI)	160 (83-237)			
Supervivencia global (porcentaje a 2 años)	15/85			
Seguimiento de supervivientes (días): Media (rango), N	998 (32-1827), 11			
Mutación frame-shift del exón 12 de <i>ASXL2</i>	HR, 95% CI, p-valor	1,461, 0,602-5,553, 0,403		
	Mutada	N	OS (mediana, 95% CI)	p-valor
		13	95, 83-107	0,400
	No mutada	27	189, 67-311	

**Conclusiones:** La presencia de la mutación en *ASXL1* es mucho mas frecuente en las LAM CRM que en las LAM NE. Hasta un 53% de pacientes con LAM CRM y cariotipo normal son *ASXL1+*. Se observó asociación de esta mutación con antecedente de SMD o SMD-NMFP, leucocitosis, dismorfias eritrocitarias en sangre, menor número de blastos en médula y ausencia de Auer. Se observa mayor frecuencia de dismegacariopoyesis y micromegacariocitos en los pacientes con la mutación.

**PC-175**

**ANÁLISIS RETROSPECTIVO DEL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Lado Cives T., Martínez Álvarez S., Margarida de Castro A., Perez Martínez C., Cuello García R., García de Coca A., Bourgeois García M., Castellanos Alonso M., Díaz Gálvez FJ., Zato Hernández E., González González A., De Ramón Sánchez C., Caballero Berrocal J.C., Muñoz Moreno M.F., Peñarrubia Ponce M.J.

Hospital Clínico Universitario de Valladolid

**Introducción:** La elección del esquema terapéutico más adecuado en pacientes de edad avanzada con Leucemia aguda mieloblástica (LMA) supone un reto, debido a un mayor número de comorbilidades que dificultan el uso de esquemas intensivos y a la mayor presencia de características biológicas adversas.

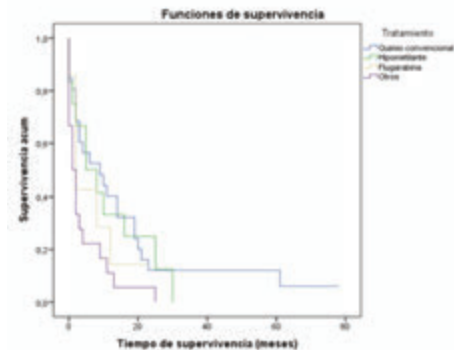
**Métodos:** Análisis retrospectivo de 77 pacientes mayores de 60 años, diagnosticados de LMA, no promielocítica, en nuestro centro de ene-08 a julio-17. El objetivo principal fue el análisis de la supervivencia global (SG) en relación con el tratamiento recibido y como objetivo secundario valorar la influencia de las características clínico-analíticas de los pacientes en dicha supervivencia.

**Resultados:** La mediana de edad fue 81 años (68-98), el 63,6% de pacientes >75 años y el 58,4% eran varones. El 37,6% presentaba un ECOG  $\geq 2$  y el 35,1% un Índice de comorbilidad de Charlson  $\geq 1$ . El 57,1% fue LMA de novo, 26% LMA con cambios relacionados con displasia y 16,9% LMA secundaria a tratamiento. El riesgo citogenético fue intermedio en la mayoría de los casos (83,1%). La mediana de blastos en médula ósea fue de 62% (20-100). El 33,8% recibió quimioterapia

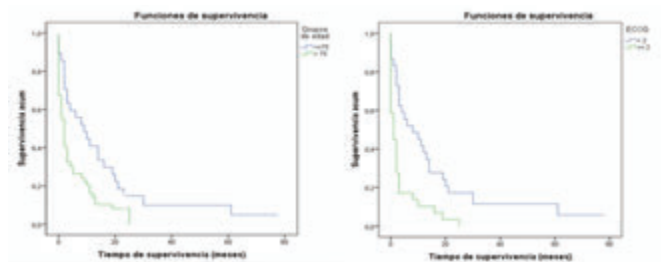
convencional, 7 de estos pacientes se consolidaron con trasplante (3 alogénicos, 4 autólogos), el 15,6% recibió un agente hipometilante y el 9,1% esquema basado en fludarabina (FLUGA o FLAGIDA LITE); 32 pacientes (41,5%) sólo recibieron tratamiento de soporte. Alcanzó Remisión Completa (RC) el 28,6%. La mediana de SG fue de 3 meses (IC 95% 2,0-3,9). Aunque las medianas de supervivencia fueron mayores en los pacientes que recibieron quimioterapia convencional, 9 meses (IC 95% 0-18) o agentes hipometilantes, 5 meses (IC 95% 0-11,79) con respecto los pacientes que fueron tratados con esquemas basados en fludarabina, 2 meses (IC 95% 0,2-3), las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,059$ ). Los pacientes con terapia de soporte fueron significativamente peor, mediana de 1 mes (IC 95% 0-2,3) ( $p=0,018$ ). Con respecto a la edad, los pacientes con edad  $\leq 75$  años alcanzaron una mediana de supervivencia de 9 meses (IC 95% 2,2-15,8) frente a los 2 meses (IC 95% 1-3) en los mayores de 75 años con una  $p<0,01$ . En los pacientes con ECOG  $\geq 2$ , la mediana de supervivencia fue solo de 1 mes (IC 95% 0-2,3), también con significación estadística. De las características biológicas sólo el FLT3+ alcanzó significación estadística (0,018). A los 12 meses del diagnóstico solo estaban vivos el 26% y a los 24 meses el 9%.

**Tabla 1. Características de los pacientes al diagnóstico.**

	Características	N (%)
Sexo	Hombre	45 (58,4%)
	Mujer	32 (41,6%)
Edad	$\leq 75$ años	28 (36,4%)
	> 75 años	49 (63,6%)
ECOG	<2	30 (40%)
	$\geq 2$	29 (37,6%)
Índice de Comorbilidad de Charlson	N.D	18 (23,4%)
	$\geq 1$	50 (64,9%)
Diagnóstico	Leucemia de Novo	27 (35,1%)
	Relacionada con displasia Relacionada con tratamiento	44 (57,1%)
Riesgo citogenético	Favorable	20 (26%)
	Intermedio	13 (16,9%)
	Desfavorable	64 (83,1%)
	N.D	1 (1,3%)
Marcadores moleculares	FLT3+	5 (6,5%)
	FLT3+/NPM1+	7 (9,1%)
	NPM1+	2 (2,6%)
	FLT-/NPM1-	6 (7,8%)
Tipo de tratamiento	N.D	8 (10,4%)
	Quimioterapia intensiva	29 (37,7%)
	Hipometilantes	32 (41,5%)
	FLUGA/ FLAG-IDA LITE	26 (33,8%)
Tratamiento de soporte	12 (15,6%)	
		7 (9,1%)
		32 (41,5%)



**Figura 1. Análisis comparativo de supervivencia en función del tratamiento recibido.**



**Figura 2. Análisis comparativo de supervivencia en función de la edad y ECOG**

**Conclusiones:** Se continúan demostrando que la edad y las comorbilidades al diagnóstico (ECOG) son las principales variables pronósticas

que influyen de forma significativa en la SG. La presencia de FLT3 confiere un peor pronóstico. Aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas con los diferentes esquemas terapéuticos utilizados, creemos que se debe individualizar los tratamientos en cada caso según comorbilidades.

**PC-176**

**TRATAMIENTO DE RESCATE CON DECITABINA TRAS PROGRESIÓN A AZACITIDINA EN LAM**

De la Fuente A.<sup>1</sup>, Benoit P.<sup>2</sup>, Muñoz Gama A.<sup>3</sup>, Sampol Mayol A.<sup>4</sup>, Gonzalez K.J.<sup>5</sup>, Cañas de Dios L.<sup>6</sup>, Davila Valls J.<sup>7</sup>, Roldan Perez A.<sup>8</sup>, Cornago Navascues J.<sup>9</sup>, Barrenetxea Lekue C.<sup>10</sup>, Oyartzabal I.<sup>11</sup>, Suarez Ordoñez S.<sup>12</sup>, Vives Polo S.<sup>13</sup>, Martinez Chamorro C.<sup>14</sup>, Coll Jorda R.<sup>15</sup>, Brunet S.<sup>16</sup>, Amal Sangerman M.<sup>17</sup>, Garcia de Coca A.<sup>18</sup>, Gomez Garcia L.M.<sup>19</sup>, Foncillas M.A.<sup>20</sup>, Otero M.J.<sup>21</sup>, Grasa Ulrrich J.M.<sup>22</sup>, Gonzalez Gonzalez B.<sup>23</sup>, Diaz Lopez A.<sup>24</sup>, Montesinos P.<sup>25</sup>

<sup>1</sup>MD Anderson CC Madrid, <sup>2</sup>San Juan Alicante, <sup>3</sup>H. Virgen de la Salud Toledo, <sup>4</sup>H. Son Espases Palma de Mallorca, <sup>5</sup>H. General U. Valencia, <sup>6</sup>H. U. Pricipe de Asturias, <sup>7</sup>Complejo Asistencial Avila, <sup>8</sup>H. U. Infanta Sofia, <sup>9</sup>H. U. La princesa MAdrid, <sup>10</sup>Organizacion Sanitaria Integrada Bilbao Basurto, <sup>11</sup>Araba Txagorritxu Vitoria, <sup>12</sup>Alvaro Cunqueiro Vigo, <sup>13</sup>Germans Trias i Pujol, <sup>14</sup>Quiron Salud Madrid, <sup>15</sup>ICO Girona, <sup>16</sup>San Pau Barcelona, <sup>17</sup>ICO Duran i Reinals, <sup>18</sup>H.C.U. de Valladolid, <sup>19</sup>H. Nuestra Señora del Prado Toledo, <sup>20</sup>H. U. Infanta Leonor, <sup>21</sup>H. Central de Defensa Madrid, <sup>22</sup>Quiron Salud Zaragoza, <sup>23</sup>H. U. Canarias Tenerife, <sup>24</sup>Fundacion MD Anderson Madrid, <sup>25</sup>H. La Fe de Valencia

**Introducción:** Los agentes hipometilantes se han convertido en el estándar de tratamiento para los pacientes diagnosticados de LAM no candidatos a tratamiento intensivo (Kantarjian et al JCO 2012, Dombret et al Blood 2015). El pronóstico de los pacientes con LAM que progresan tras un agente hipometilante es muy malo, mediana SG 2 meses (Nanah R et al Am J Hematol. 2017). El estudio MDA-AML-2017-05 analizó 228 pacientes tratados con decitabina en España (de la Fuente et al EHA 2018).

**Objetivos:** El objetivo del presente estudio es analizar efectividad y tolerancia de Dec como tratamiento de rescate en pacientes con LAM que progresan a azacitidina y estudiar factores con posible impacto pronóstico.

**Métodos:** Hemos analizado los pacientes que recibieron Dec como tratamiento de rescate tras fallo a azacitidina que fueron incluidos en el estudio retrospectivo MDA-AML-2017-05 realizado en 23 centros. Criterios inclusión: edad >18 años, diagnostico LAM según criterios WHO, tratamiento con Dec iniciado entre 01/01/2007-31/12/2016. Evaluamos la efectividad según criterios ELN-2010, la toxicidad según CTCAE v3.0, mortalidad a 8 semanas (MRT-8), supervivencia global (OS) mediante Kaplan-Meier. Estudio aprobado por la AEMPS código MDA-AML-2017-05.

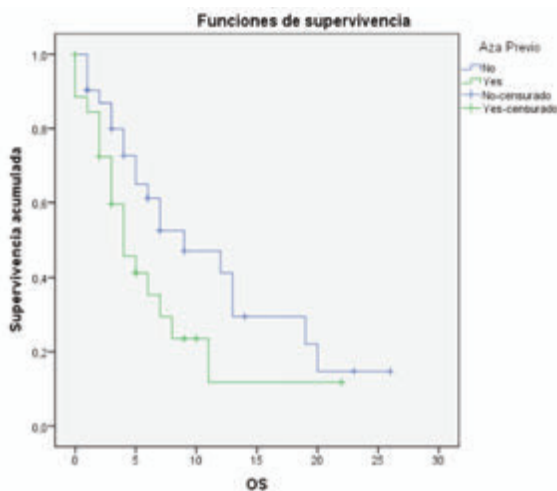


Figura 1.

**Resultados:** De los 228 pacientes incluidos en el MDA-AML-2017-05, 22 (15V, 7M) recibieron Dec como tratamiento de rescate por fallo a azacitidina, media edad 76 (58-87), 7p tenían más de 80a, 9p un ECOG≥2, 4p una creatinina >1.3 mg/dL, 4p citogenética adversa, 9p leucocitos pretratamiento>15.000/μL. El número total de ciclos administrados fue 73,

mediana 3 (1-10), al cierre del estudio 17p habían resultado *exitus*, ninguno atribuido al tratamiento Dec. Se evaluaron respuesta en medula ósea en 17 pacientes resultando ORR 47% (RC 1p, RP 5p EE 2p). La MRT-8 fue del 27 % y la media de SG 5 meses (SG a 1 año: 15%). En esta serie únicamente ECOG≥2 (p<0.01) resulta en diferencias significativas para SG, no así citogenética adversa, Leucocitos >15.000/microL, creatinina >1.3 mg/dL ni edad >80<sup>a</sup>, imposibilitando la creación de una escala de riesgo. Haber recibido azacitidina previa a decitabina es un factor desfavorable (9 vs 5 ms p0.05) dentro del grupo de pacientes que recibieron decitabina como tratamiento de rescate en el estudio MDA-AML-2017-05.

**Conclusiones:** En esta serie decitabina parece mejorar los resultados presentados previamente en LAM con fallo a Azacitidina. A pesar de esto, una SG <6 meses y la ausencia de una escala de riesgo hace aconsejable incluir estos pacientes en ensayos clínicos.

**PC-177**

**ESTUDIO DE LA LONGITUD DE LOS FRAGMENTOS DE FLT3-ITD EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE (LMA)**

Castaño Bonilla T.<sup>1</sup>, Alonso Dominguez J.M.<sup>1</sup>, Blas Lopez C.<sup>1</sup>, Salgado Sánchez Rocío N.<sup>1</sup>, Atance Pazaris M.<sup>1</sup>, López L.J.L.<sup>1</sup>, Ayala Díaz R.<sup>2</sup>, Sillero Llamas P.<sup>1</sup>, López Martínez J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, <sup>2</sup>Hospital Universitario Doce de Octubre

**Introducción:** La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad clonal caracterizada por diversas alteraciones citogenéticas y moleculares. Las mutaciones en tándem del dominio yuxtamembrana del gen FLT3 conocidas como FLT3-ITD aparecen en un 15-35% de las LMA de novo. Se asocian a un peor pronóstico determinado por una mayor mortalidad en inducción, mayor riesgo de recidiva y menor supervivencia libre de enfermedad (SLE). Está clara la importancia pronóstica del ratio FLT3 mutado/FLT3 wild type. Algunas publicaciones indican que también la longitud del fragmento ITD es importante en el pronóstico sin embargo su relevancia clínica no está bien determinada. El objetivo de este estudio es tratar de esclarecer esta posible asociación.

**Métodos:** Realizamos un análisis observacional retrospectivo de 25 pacientes diagnosticados de LMA con mutación FLT3-ITD en el H. Universitario Doce de Octubre entre 2005-2017. La mediana de seguimiento fue de 10 meses (rango 0,5-138). La mediana de edad fue de 65 años (rango 1-85) siendo el 72% mujeres. Se analizan muestras de médula o sangre mediante PCR y posterior análisis de fragmentos en un equipo ABI3100 para detectar la mutación FLT3-ITD. Se realizó una curva ROC para predecir la muerte por cualquier causa, se seleccionó el mejor punto de corte en función de los valores de sensibilidad y especificidad, con el que se dividió a los pacientes que fueron comparados en supervivencia global (Kaplan-Meier y log-rango estratificado por la carga alélica de FLT3) y proporción de pacientes con enfermedad mínima residual negativa (test exacto de Fisher).

**Resultados:** De la población analizada el 24% son leucemias agudas secundarias a neoplasias hematológicas previas (n=2) o terapias recibidas (n=4). En un 44% se observó hiperleucocitosis al diagnóstico (mediana leucocitos 126.000/mm3) El 56% presentaron un cariotipo normal y únicamente dos de los individuos un cariotipo complejo. El 32% de los pacientes han alcanzado enfermedad mínima residual negativa habiendo recibido una mediana de dos líneas de tratamiento produciéndose el fallecimiento del 72% de nuestra población. El 60% presentaban alteraciones adicionales (NPM1: 53%, PML-RARA: 7%, AML-ETO: 13%, WT-1: 66%). La carga alélica de la mutación ITD expresada como ratio mutado/no mutado oscila entre 0.05-1.96 con una mediana del 0.5. El rango de longitud de los fragmentos ITD analizados oscila entre 18-71 pares de bases (pb) con una mediana de 38 pb. La curva ROC mostró un área bajo la curva de 0,58 (IC 95%: 0,37-0,78). Se eligió un punto de corte de 33,5 pb con una sensibilidad para la predicción de muerte por cualquier causa de 41.2%, especificidad 87,5%, valor predictivo positivo 87,5% y negativo de 41,2%. El 52% tienen una carga alélica ≥ 0.5 de los cuales el 85% presentarán una longitud del fragmento afecto ≥ 33.5 pb y el 48% una carga alélica <0.5 de los cuales el 50% presentarán una longitud del fragmento afecto <33.5 pb. En cuanto al análisis de supervivencia el valor P del log-rango test estratificado fue 0,3 (Figura 1). El test exacto de fisher para predicción de EMR tampoco fue significativo (P= 0.182).

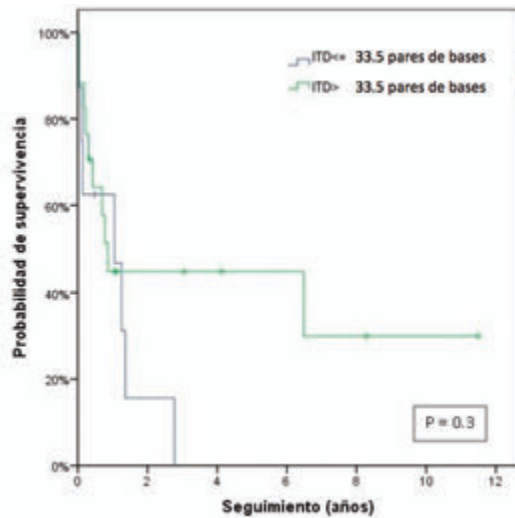


Figura 1.

**Conclusiones:** Algunas publicaciones muestran peores resultados en pacientes con una ITD más larga. En nuestro estudio, pese a no encontrar diferencias significativas, la tendencia fue al revés (mejores resultados con fragmentos largos). Por todo ello, parece que podemos descartar que la longitud del fragmento ITD tenga importancia pronóstica.

#### PC-178

##### ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y TOLERABILIDAD DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Andrés Hernández N.<sup>1</sup>, Cebollas Rojas L.<sup>2</sup>, Guilabert Domínguez C.<sup>2</sup>, Campano García A.<sup>1</sup>, Reyes Rodríguez V.<sup>1</sup>, Bonis Izquierdo E.<sup>1</sup>, Gómez-Comejo Díaz F.<sup>1</sup>, Cidoncha Morcillo B.<sup>1</sup>, Cantalapedra Díez A.<sup>1</sup>, Fernández Fernández E.<sup>1</sup>, Angomas Jiménez E.<sup>1</sup>, Gutiérrez Pérez O.<sup>1</sup>, Fernández Fontecha E.<sup>1</sup>, Pozas Mañas M.Á.<sup>1</sup>, De la Fuente Graciani I.<sup>3</sup>, Peñarubia Ponce M.J.<sup>3</sup>, García-Frade Uria L.J.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, <sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario, Valladolid

**Introducción:** La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad que produce una proliferación anormal de blastos y el consecuente fallo medular, llevando así a una disfunción metabólica y múltiples complicaciones asociadas. Una vez obtenida la respuesta, dentro de las posibilidades de intensificación del tratamiento se incluye la posibilidad de realizar trasplante de progenitores autólogo (TAPH).

**Material y Métodos:** Se diseñó un estudio retrospectivo observacional anidado abierto en el que se incluyeron pacientes diagnosticados de LMA en nuestro área y sometidos a TAPH entre los años 2000-2015 de forma consecutiva, excluyéndose las leucemias mieloides promielocíticas. Se realizó un análisis descriptivo de las características de la muestra, esquema de tratamiento de inducción y la respuesta a éste, y las complicaciones asociadas al trasplante. Para el análisis de supervivencia se utilizó las variables de supervivencia global (SG) y libre de la enfermedad (SLE) de los grupos. Mediante el programa estadístico SPSS-IBM Statistics se procedió a la realización de un análisis de supervivencia.

**Resultados:** Hemos analizado 23 pacientes, 12 mujeres (52,2%) y 11 hombres (47,8%). La mediana de edad al diagnóstico fue de 59 años (24-72). El 60,91% eran pacientes <65 años y el 39,9% >65 años. La terapia de inducción 3+7 fue la más usada en nuestros pacientes (95%), alcanzando en total el 95,5% de los pacientes la respuesta completa y uno de ellos en respuesta parcial. Tras el trasplante autólogo, con acondicionamiento BUCY en el total de la muestra, se mantuvo RC en un 82,6% de los pacientes. La complicación más frecuente fue la mucositis (82,6%) seguida de las alteraciones gastrointestinales. No hubo mortalidad en los primeros 100 días en relación con el procedimiento. En la muestra 7/17 pacientes (35,29%) se incluyeron en el grupo pronóstico favorable, 9/17 en el intermedio (52,94%) y 2 en pronóstico desfavorable (11,76%). La supervivencia global y libre de enfermedad del conjunto de la muestra fue de un 59,5% y 52,5%, a los tres años, la mediana de SG no se al-

canzó en nuestro seguimiento y fue de 40 meses para la SLE respectivamente. Por grupos de riesgo los de pronóstico favorable o citogenética de bajo riesgo: SG del 85,7% y SLE del 71,4% a los 3 años, los de pronóstico intermedio: SG del 64,8% y SLE del 44,4% a los 3 años, los pacientes de pronóstico desfavorable o citogenética de alto riesgo: SG del 0% a los 31 meses y SLE del 0% a los 9 meses respectivamente.

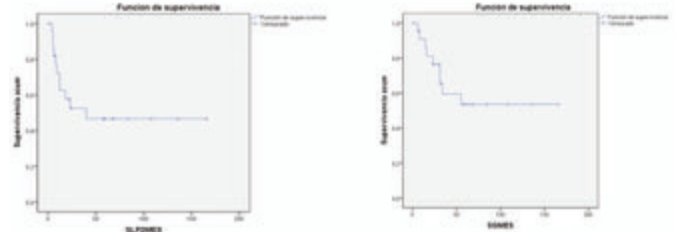


Figura 1.

**Conclusiones:** El TAPH en LMA en RC1 tras inducción se consolida como un procedimiento de intensificación de tratamiento que obtiene unas cifras de supervivencia global y libre de enfermedad aceptables y similares a otras estrategias de forma concordante a lo referido por la bibliografía, fundamentalmente en paciente de riesgo bajo o intermedio. En los pacientes de alto riesgo, con las limitaciones de la muestra, se revela como una estrategia insuficiente con datos de supervivencia mediocres que obligan a plantearse otros esquemas o formas de intensificación.

#### PC-179

##### LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA, EXPERIENCIA EN LOS ÚLTIMOS 11 AÑOS CON LOS DOS ÚLTIMOS PROTOCOLOS PETHEMA EN UN CENTRO

Penedo Coello A.<sup>1</sup>, Pareja Prieto E.<sup>1</sup>, Vega Achaval G.<sup>1</sup>, Yuste Platero M.<sup>2</sup>, Pérez Sáenz M.A.<sup>1</sup>, Askari E.<sup>1</sup>, Morillo Giles D.<sup>1</sup>, Soto de Ozaeta C.<sup>1</sup>, Blas López C.<sup>1</sup>, Martín Herrero S.<sup>1</sup>, Arquero Portero T.<sup>1</sup>, Sánchez Fernández S.<sup>1</sup>, Castaño Bonilla T.<sup>1</sup>, Villaescusa de la Rosa T.<sup>1</sup>, Alonso Domínguez J.M.<sup>1</sup>, Mata Serna R.<sup>1</sup>, Velasco Valdazo A.<sup>3</sup>, Beltrán A.<sup>4</sup>, Pascual A.<sup>4</sup>, Llamas Sillero P.<sup>1</sup>, López Lorenzo J.L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, <sup>2</sup>Hospital General de Villalba, <sup>3</sup>Hospital Universitario Rey Juan Carlos, <sup>4</sup>Hospital Universitario Infanta Elena

**Introducción:** La evolución de los pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA) ha cambiado dramáticamente en los últimos 25 años. El ácido holo-trans-retinoico (ATRA) combinado con quimioterapia (principalmente antraciclinas) permite una respuesta completa en la gran mayoría de los pacientes. La muerte precoz es un problema difícil de resolver principalmente debido a hemorragia al diagnóstico. El conocimiento de la LPA y la introducción del ATRA en el tratamiento ha llevado tiempo, especialmente por ser esta leucemia una enfermedad rara. En nuestro centro y la mayoría de los hospitales españoles, hemos usado diferentes protocolos PETHEMA basados en el AIDA italiano con excelentes resultados. El protocolo actual se basa en la combinación de ATRA con trióxido de arsénico (ATO)(resultado del ensayo aleatorizado italoalemán APL0406 y del estudio del MRC), evitando la quimioterapia en los pacientes con riesgo bajo e intermedio.

**Métodos:** estudio observacional descriptivo de serie de casos, en pacientes con leucemia promielocítica aguda diagnosticados y tratados en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz desde enero de 2006 hasta diciembre de 2017. Se aplicó el método de Kaplan-Meier para estimar la supervivencia.

**Resultados:** en las tablas 1 y 2 se describen las características de la muestra estudiada. La supervivencia global (OS) a los cinco años fue del 83,3% y la supervivencia libre de enfermedad del 87,5% (mediana de seguimiento 35,8 meses, rango 0,1-86,2 meses), no se presentaron recaídas. Todos los pacientes que culminaron la fase de consolidación estaban en remisión molecular. La muerte tardía se debió a un tumor sólido con metástasis cerebrales. Un paciente falleció por hemorragia intracraneal el primer día después del diagnóstico. Dos pacientes murieron durante la inducción, uno por insuficiencia hepática en el contexto de hepatocarcinoma y otro por probable aspergilosis pulmonar durante pancitopenia prolongada. La toxicidad secundaria al tratamiento fue principalmente

cefalea, sequedad de piel y labios, estomatitis, fiebre con o sin documentación de infección, efectos secundarios hepáticos, cardíacos y miositis.

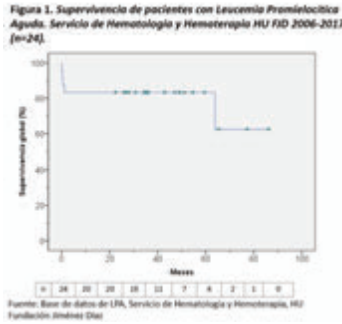


Figura 1.

Tabla 1.

Tabla 1. Datos de la muestra estudiada. Servicio de Hematología y Hemoterapia HU FID 2006-2017 (n=24).

N		24
Edad mediana (rango)[años]		48 (21-84)
Sexo	Masculino (%)	10 (41.7)
	Femenino (%)	14 (58.3)
Tipo morfológico	Hipergranular	21
	Variante	3
Protocolo	PETHEMA 2005	10
	PETHEMA 2012	14
Muertes	Precozes	3
	Tardías	1

Fuente: Base de datos de LPA, Servicio de Hematología y Hemoterapia, HU Fundación Jiménez Díaz.

Tabla 2.

Tabla 2. Distribución de casos según sexos y grupos de riesgo. Servicio de Hematología y Hemoterapia HU FID 2006-2017 (n=24).

Grupo de riesgo	Masculino	%	Femenino	%	Total	%
Riesgo bajo	4	16.7	4	16.7	8	33.3
Riesgo intermedio	4	16.7	8	33.3	12	50.0
Riesgo alto	2	8.3	2	8.3	4	16.7
Total	10	41.7	14	58.3	24	100

Fuente: Base de datos de LPA, Servicio de Hematología y Hemoterapia, HU Fundación Jiménez Díaz.

**Conclusiones:** No se observaron recaídas en la serie estudiada. La mayor mortalidad se presentó en la fase de inducción por eventos hemorrágicos, infecciosos o complicaciones orgánicas en relación con la morbilidad previa. Todos los pacientes que terminaron la consolidación estaban en remisión molecular. La supervivencia global de la serie fue del 83.3%. La supervivencia libre de enfermedad fue del 87.5%.

**PC-180**

**EVALUACIÓN DE CALIDAD DE LA MUESTRA Y CREACIÓN DE BASES DE DATOS PARA EL SEGUIMIENTO EN EL DÍA +15 EN LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA B INFANTIL**

Manresa P.<sup>1</sup>, López J.<sup>1</sup>, Sarmiento H.<sup>1</sup>, López F.<sup>1</sup>, Alda O.<sup>1</sup>, Arranz E.<sup>1</sup>, Rodríguez V.<sup>1</sup>, Pérez M.<sup>1</sup>, Ruiz-Sogorb P.<sup>1</sup>, Blázquez L.<sup>1</sup>, García C.<sup>1</sup>, Verdú J.J.<sup>1</sup>, De Paz F.<sup>1</sup>, Del Cañizo M.<sup>2</sup>, Tasso M.<sup>2</sup>, Esquembre C.<sup>2</sup>, Marco P.<sup>1</sup>, Tarín F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario de Alicante. Servicio de Hematología., <sup>2</sup>Hospital General Universitario de Alicante. Servicio de Pediatría.

**Introducción:** La evaluación del porcentaje de blastos en el día +15 (MO+15) es crítica en el manejo de la leucemia aguda linfoblástica B(LAL-B) infantil. Los protocolos actuales establecen criterios de riesgo en función del conteo óptico y la enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo multiparamétrica (CFM). Diferentes estudios demuestran la existencia de discordancias relevantes. La calidad de las muestras y la falta de consenso en las estrategias utilizadas puede dificultar la identificación de la población residual.

**Objetivos:** Investigar el significado de la calidad de la muestra y los cambios inmunofenotípicos en la población neoplásica/residual en el día

+15 (MO+15). Discutir la utilidad de las nuevas herramientas de análisis multiparamétrico aplicables a la CFM estandarizada de 8 colores en la resolución de discrepancias.

**Métodos:** Pacientes: 40 pacientes con LAL-B (agosto 2013-enero 2018) tratados según los protocolos actuales SEOP-PHETEMA. Calidad de la muestra: celularidad total (células nucleadas/mcrL) en médula ósea (cnMO) y en sangre periférica (cnSP) extraídas el mismo día para estimar el porcentaje de contaminación (%= cnSP/cnMO). Conteo óptico: porcentaje de infiltración por 3 observadores independientes. Paneles CFM: 1) Panel LAL-B siguiendo estándares de EuroFlow. 2) EMR evaluada por CFM de 8 colores por 3 observadores independientes. 3) Las imágenes se contrastan con la maduración linfóide normal de muestras de individuos sanos y con las de la población patológica original del paciente (Figura 1).

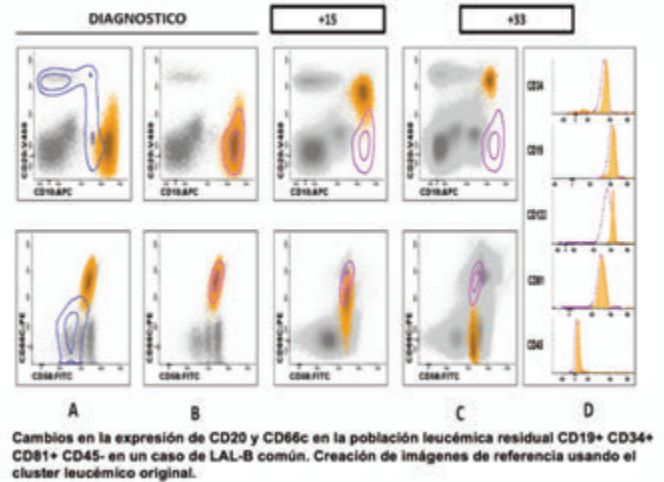


Figura 1.

**Resultados:** El porcentaje medio de contaminación de muestras de MO+15 fue del 26.03% (+/-22.08%) superior al control del día +33 (6.82+/-11.62%). El grado de contaminación de SP se correlaciona inversamente con el porcentaje de celularidad eritroide (R<sup>2</sup>= 0.613, p<0.05). El conteo óptico de blastos fue discordante entre los tres observadores (R<sup>2</sup>=0.22 p=0.06) y no se demostró la correlación con el conteo por CFM (R<sup>2</sup>=0.122 p>0.1). Se constataron cambios inmunofenotípicos relevantes respecto a la población leucémica original, con un incremento en la expresión de CD20 (casi 10 veces más intenso en el 90% de los casos) y CD45 (75%) y disminución de CD10 (90%), CD66c (75%) y CD34 (60%). La expresión antígenos CD19, CD38, CD58 y CD123 permanecían estable. La correlación del conteo por CMF fue muy alta entre observadores (R<sup>2</sup>=0.87 p<0.01) ya que las poblaciones residuales siguieron mostrando patrones de expresión aberrantes identificables al compararlos con las bases de datos de la maduración linfóide normal.

**Conclusiones:** Las muestras MO+15 presentan una importante contaminación por SP que puede ser evaluada por parámetros simples como (%= cnSP/cnMO) y el porcentaje de precursores eritroides. La identificación de la población residual por criterios de similitud con la original está expuesta a importantes errores que pueden ser subsanados utilizando herramientas adecuadas. La CFM estandarizada, así como el consenso de criterios mínimos de calidad de la muestra, son necesarios para alcanzar la concordancia y la reproducibilidad diagnósticas.

**PC-181**

**FERTILIDAD Y GESTACIÓN EN MUJERES SUPERVIVIENTES TRAS HEMOPATÍAS MALIGNAS**

Pradillo V., Domingo A., Bastos M., Pintado P., Rodríguez-Macías G., Encinas C., Hernández C., Díez Martín J.L., León J.A., Font P.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

**Introducción:** El tratamiento quimioterápico (QT) puede afectar a la reserva y la función ovárica de forma intermitente o permanente, provocando una menopausia temprana. Esta complicación aumenta con la edad y dificulta la posibilidad de cumplir el deseo gestacional tras quimioterapia o incluso trasplante. El objetivo de este estudio es describir

la incidencia de embarazo e infertilidad tras tratamiento en largas supervivientes de hemopatías malignas.

**Métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo, unicéntrico, en el que se incluyeron pacientes de entre 18 y 45 años con diagnóstico de hemopatías malignas desde enero de 2008 hasta diciembre de 2017. Las características basales de las pacientes se muestran en Tabla 1. Se analizaron las características demográficas y la presencia de embarazo desde el diagnóstico hasta el seguimiento postratamiento. Se realizó entrevista telefónica para analizar el deseo de embarazo y la amenorrea después del tratamiento.

**Tabla 1. Características de las pacientes.**

Pacientes n= 82 (100)	
Edad al diagnóstico (mediana, rango)	34 (17-44)
Diagnóstico (n)	
LAM	29 (36)
LH	17 (21)
LBOCG	10 (12)
LAL	9 (11)
Folicular	7 (9)
Leucemia Linfoma T	5 (6)
Otros	6 (7)
Riesgo	
Alto	29 (36)
Intermedio	27 (32)
Bajo	26 (32)
QT	
IA 3x7	21 (26)
ATRA+QT	8 (10)
ABVD	15 (18)
BEACOP	1 (2)
LAL	14 (17)
CHOP	13 (16)
RCVP	5 (6)
Otros QT	5 (6)
Respuesta	
Completa	69 (84)
Recada	9 (11)
Refractario	4 (5)
Trasplante autólogo	10 (12)
Trasplante alogénico	25 (30)
Situación actual	
Vivo	61 (74)
Muerto	21 (26)

Otros: Burkitt, Leucemia de células dendríticas, sarcoma histiocítico, linfoma mant.

**Tabla 2. Características de las pacientes con embarazo.**

Pacientes n= 10 (100)	
Edad al diagnóstico (mediana, rango)	26,5 (17-34)
Diagnóstico (n)	
LAM	3 (30)
LH	3 (30)
LBOCG	3 (30)
Linfoma T	1 (10)
Riesgo (n)	
Alto	4 (40)
Intermedio	1 (10)
Bajo	5 (50)
QT (n)	
IA 3x7	1 (10)
ATRA+QT	2 (20)
ABVD	2 (20)
LAL	1 (10)
CHOP	1 (10)
BEACOP	1 (10)
Melofresato-BCNU	1 (10)
Respuesta (n)	
Completa	9 (90)
Recada	1 (10)
Refractario	0
Trasplante autólogo (n)	1 (10)
Trasplante alogénico (n)	0
Situación actual (n)	
Vivo	10 (100)
Muerto	0
Años desde el diagnóstico a la gestación (mediana, rango)	3,5 (1,7-5,5)
Edad primera gestación (mediana, rango)	29 (18-37)
Criopreservación (n)	1 (10)
Número de embarazos (mediana, rango)	1 (1-3)
Uso de progestágenos (n)	3 (30)

**Resultados:** Se incluyeron 82 pacientes con diagnóstico de enfermedad hematológica en edad fértil. De las 61 pacientes que sobrevivieron tras el tratamiento, 10 pacientes (16.4%) se quedaron embarazadas con un total de 15 gestaciones. Las características de las pacientes con embarazo postquimioterapia se muestran en la Tabla 2. Todas alcanzaron respuesta completa tras la 1ª línea del tratamiento. La mediana de edad al diagnóstico fue de 26.5 (rango 17-34). La mediana de tiempo entre el diagnóstico y la primera gestación fue de 3.5 años (rango: 1.7-5.5) y la mediana de edad en la primera gestación fue de 29 años (rango: 18-37). De las 15 gestaciones, solo 1 (6.7%) fue por fertilización *in vitro* y sólo 2

(13%) presentaron complicaciones (1 preeclampsia grave, 1 macrosomía fetal). La mediana de semanas de gestación hasta el parto fue de 39 (rango: 36-41). De los 15 partos 12 fueron eutócicos y 3 por cesárea (una urgente por preeclampsia). El parto inducido se observó en 3 de las 11 gestaciones (2 por gestación prolongada y 1 por macrosomía fetal). La mediana de peso de los recién nacidos fue de 3245 gramos (rango: 2300-4280) y la mediana del Apgar al 1 min y a los 10 minutos fue de 9 (rango:6-9) y de 10 (rango: 9-10) respectivamente. En la entrevista telefónica, 10 pacientes (16%), manifestaron deseo gestacional no cumplido y 28 pacientes (46%) afirmaron no tener deseo gestacional. En 9 pacientes no se pudo confirmar por no disponibilidad telefónica. Del total de pacientes supervivientes tras tratamiento quimioterápico, 19 (31%) presentaron amenorrea postquimioterapia, 8 de ellas tras trasplante autólogo o alogénico y 11 de ellas tras quimioterapia. La mediana de edad al diagnóstico de pacientes con amenorrea postquimioterapia fue de 39 años (rango 18-43). Sólo 4 pacientes del total (5%) criopreservaron antes del tratamiento, tan solo una de ellas se quedó embarazada con ovocitos criopreservados mediante fecundación *in vitro*.

**Conclusiones:** La gestación tras tratamiento quimioterápico es posible con baja incidencia de complicaciones tanto para la madre como para el hijo. Sin embargo, un alto porcentaje de pacientes no puede cumplir deseo gestacional por compromiso irreversible de la fertilidad tras quimioterapia y, sobre todo tras tratamiento intensivo como trasplante autólogo o alogénico. Por ello, consideramos que se debería plantear criopreservación de ovocitos a las pacientes en edad fértil para cumplir su deseo gestacional.

**PC-182**

**HISTORIA DE 36 AÑOS DE TRASPLANTES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA**

Vico Herrera I., Vazquez Diaz S., Alvarez Sanchez A.I., Molina Hurtado J.R., Serrano Lopez J., Herrera Arroyo C.

Hospital Universitario Reina Sofia

**Introducción:** la leucemia mieloide aguda (LMA), es una enfermedad más típica en edades adultas por lo que los resultados del trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) en niños y adolescentes no están bien caracterizados.

**Objetivos:** En este trabajo nos proponemos analizar retrospectivamente nuestra serie histórica de niños y adolescentes < 18 años sometidos a TPH en nuestro centro.

**Tabla 1.**

	Auto-TPH	Alo-TPH
<b>Sexo</b>		
Mujer	42,9% (n=9)	55,2% (n=32)
Hombre	57,1% (n=12)	44,8% (n=26)
<b>Edad</b>		
<14 años	81% (n=17)	67,2 % (n=39)
>14 años	19% (n=4)	32,8% (n=19)
<b>Riesgo genético-molecular</b>		
Favorable	14,3% (n=3)	1,7% (n=1)
Estándar	42,9% (n=9)	27,6% (n=16)
Alto	42,9% (n=9)	55,3% (n=21)
<b>Parámetros analíticos (mediana)</b>		
Leucocitos	12300 mm <sup>3</sup>	30350 mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	7,65 gr/dl	8,2 gr/dl
Plaquetas	37500 mm <sup>3</sup>	33500 mm <sup>3</sup>
<b>Situación pre-TPH</b>		
RC	95,2% (n=20)	86,2% (n=50)
RP/refractaria	4,8% (n=1)	13,8% (n=8)
<b>Acondicionamiento</b>		
AiR	61,9% (n=13)	25,9% (n=15)
Mieloablativo	38,1 % (n=8)	74,1% (n=43)
<b>Tipo alo-TPH</b>		Emparentado HLA id 69% (n=40) DNE id 19% (n=11) DNE HLA no id 10,3% (n=6) Haplodividente 1,7% (n=1)

**Pacientes y Métodos:** Se incluyeron un total de 79 pacientes con LAM, sometidos a TPH desde 1980 hasta 2016 en nuestro centro cuyas características clínicas se resumen en la tabla 1. Todos los pacientes fueron



tratados con protocolos de tratamiento vigentes en cada época y posterior consolidación con TPH: 21 auto-TPH y 58 alo-TPH.

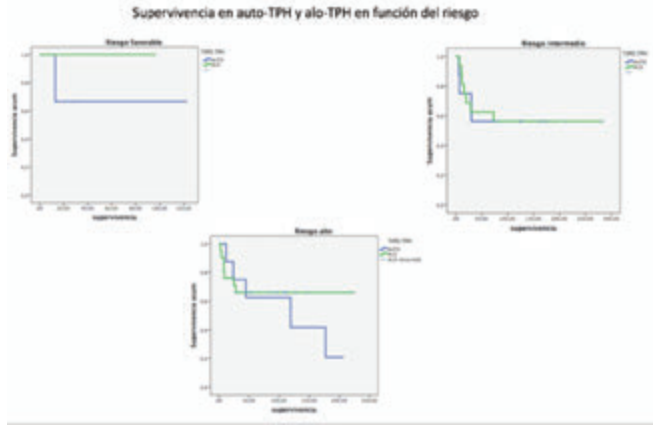


Figura 1.

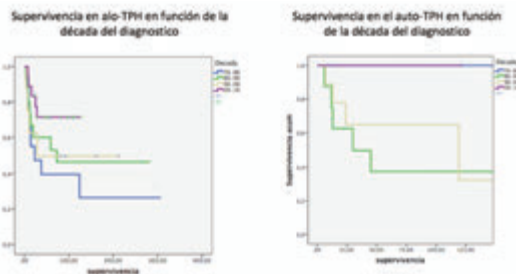


Figura 2.

**Resultados:** En la serie global con una mediana de seguimiento de 98 meses (4-307 meses) se observa una supervivencia global (SG) de 54% +/- 6%. Treinta y siete fallecieron de los cuales 12 eran alto riesgo y 10 riesgo estándar. Solo tres muertes se produjeron en los dos meses posteriores al TPH. Las causas de exitus fueron: Infecciones 37,84% (n=14), recaída/progresión 32,43% (n=12), EICH 13,51% (n=5), hemorragias 5,4% (n=2), EVOH 2,7% (n=1), otras 8,10% (n=3). No hay diferencias en la SG en función del TPH elegido, aunque observamos como el alo-TPH representa mejor opción que el auto-TPH en pacientes con riesgo alto frente al riesgo estándar o favorable; en el que el auto y el alo no presentan grandes diferencias (Figura 1). Veintiuno pacientes son sometidos a auto-TPH de los cuales 20 presentaban RC pre-TPH y una situación de refractariedad siendo este último el único fallecido en nuestra serie de casos. No apreciamos diferencias estadísticamente significativas ni en función de la edad, momento del diagnóstico o riesgo genético-molecular. Cincuenta y ocho pacientes fueron sometidos a TPH alogénico presentan una SG de 67,6% +/- 9,5%. Veintiséis se encontraban en RC pre-TPH. Aquellos pacientes que necesitaron más de dos líneas de tratamiento para alcanzar la RC presentan menor SG (28,6 +/- 17,1 vs 66,2 +/- 11,3). Con respecto a datos relacionados con el TPH los pacientes que no presentan EICHa presentan una SG mayor a aquellos que si lo padecen (80,8 +/- 10% vs 50,8 +/- 11,2%). Los regímenes de acondicionamiento elegidos basados en busulfan o ICT no influyen en la SG así como tampoco la infección por CMV o el EICH crónico. En el análisis multivariante, los pacientes que reciben más de dos líneas de tratamiento tienen 4,23 veces más riesgo de muerte (HR 4,23 (IC 95% 1,06-16,82) p<0,041). El no padecer EICHa constituye un factor de protección frente al exitus (HR 0,23 (IC 95% 0,45-1,176) p<0,05). Con una mediana de tiempo hasta la recaída de 17 meses (3-151), la SLP en la serie global es de 61,1% +/- 11,5%. Dieciocho pacientes recayeron siendo 15 menores de 14 años, de los pacientes que recayeron 9 eran alto riesgo de los cuales 6 recibieron auto-TPH. Factores como el tipo de acondicionamiento, la fuente de progenitores, el EICHa o EICHc, no mostraron relación estadística con la recaída.

**Conclusiones:** El TPH en niños y adolescentes con LAM se considera una buena terapia de rescate con una MRT aceptable. Aunque evidenciamos notables mejorías a lo largo del tiempo (Figura 2), todavía son

necesarias mejoras en el conocimiento de esta población de pacientes con un mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento.

**PC-183**

**ANÁLISIS DE LAS BACTERIEMIAS Y FUNGEMIAS Y DEL USO DE ANTIMICROBIANOS DURANTE LA QUIMIOTERAPIA INTENSIVA DE INDUCCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA (LAM) DE NUEVO DIAGNÓSTICO**

Lombardi Iglesias C., Ondarra Seguro L., Aranbarri Larrañaga A., Otero Longo I., Bizjak Gomez A.N., Garcia Arenzana J.M., Araiz Ramirez M., Vallejo Llamas J.C.

**HUD**

**Introducción:** los pacientes (pts) con LAM que reciben quimioterapia intensiva de inducción (QII) tienen alto riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas.

**Objetivos:** describir los episodios de infecciones microbiológicamente documentados, el uso de antimicrobianos y el pronóstico de una serie consecutiva de pacientes sometidos a QII por LAM de nuevo diagnóstico durante los últimos 4 años.

**Pacientes y Métodos:** un total de 111 pts adultos fueron diagnosticados de LAM en el Hospital Universitario Donostia desde el 2014 al 2017. Los pts con LAM-M3 (8 pts) y los pts que no recibieron QII (48 pts) fueron excluidos de este análisis. Un total de 55 pts recibieron QII: 50 con Ida + Ara-C (3+7) y 5 con Flag-Ida. La mediana de edad fue de 61 años (23-78). Treinta pts eran hombres y 25 mujeres. La mayoría de los pts (88%) permanecieron ingresados en habitaciones con filtro HEPA.

**Tabla 1. Microorganismos aislados en los pacientes con bacteriemias verdaderas.**

	N =	%
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>25.45%</b>
<b>Bacteria gram +</b>	<b>7</b>	<b>12.73%</b>
<i>E. faecium</i>	2	3.65%
<i>S. mitis</i>	2	3.65%
<i>S. oralis</i>	1	1.81%
<i>S. aureus</i>	1	1.81%
<i>S. epidermidis</i>	1	1.81%
<b>Bacteria gram -</b>	<b>6</b>	<b>10.91%</b>
<i>E. coli</i>	3	5.45%
<i>L. trevisani</i>	2	3.65%
<i>K. oxytoca</i>	1	1.81%
<b>Hongos</b>	<b>1</b>	<b>1.81%</b>
<i>C. tropicalis</i>	1	1.81%

**Resultados:** la mediana de duración del ingreso fue de 30 días (22-77). Cinco pts (9.1%) fallecieron durante el ingreso. Treinta y un pts (56.4%) consiguieron remisión completa tras la QII. Se realizaron un total de 336 hemocultivos (HC) (media: 6.11 HC/pt, rango 1-17). Veintiún HC (6.25%) fueron positivos (excluyendo los falsos positivos). Catorce pts (25.45%) tuvieron algún episodio de bacteriemia verdadera, cuyas características se muestran en la Tabla 1. Se recogieron otros cultivos: orina (136), heces (98) y otros (38). Los antimicrobianos utilizados se muestran en la Tabla 2. Sólo 1 de los 5 pts que fallecieron, fue por causa infecciosa (1.81%) (sepsis por *C. tropicalis*). No se documentaron casos de IFI por hongos filamentosos.

**Tabla 2. Antibióticos y antifúngicos empleados.**

Antibióticos	Número y % de pacientes	Número de días (media, rango)	Antifúngicos	Número y % de pacientes	Número de días (media, rango)
Ciprofloxacino	51 (92.3%)	10 (4-56)	Posaconazol	29 (52.7%)	38 (1-52)
Piperacilina/tazobactam	48 (87.3%)	12 (3-35)	Fluconazol	27 (48.0%)	20 (1-45)
Meropenem	32 (55.2%)	9 (1-38)	Amphotericin B	15 (27.3%)	5 (1-14)
Lincosolid	24 (43.6%)	8 (2-20)	Caspofungina	10 (18.2%)	8 (1-13)
Vancomicina	22 (40.0%)	9 (1-34)	Voriconazol	8 (14.5%)	5 (5-45)
Amikacina	11 (20.0%)	2 (3-7)	Anidulafungina	4 (7.3%)	11 (6-23)
Coliprina	7 (12.7%)	7 (4-33)	Micalungina	1 (1.8%)	17
Daptomicina	5 (9.0%)	9 (9-39)			
Levofloxacino	5 (9.0%)	6 (1-34)			
Metronidazol	5 (9.0%)	7 (3-30)			
Tetraciclina	4 (7.3%)	10 (2-21)			
Adriamicina	4 (7.3%)	7 (2-12)			
Trimetoprim-sulfametoxazol	4 (7.3%)	10 (2-20)			
Ceftriaxona	3 (5.5%)	5 (2-6)			
Amoxicilina/ácido clavulánico	2 (3.6%)	6 (4-8)			
Eritromicina	1 (1.8%)	7			
Clindamicina	1 (1.8%)	7			

**Conclusiones:** 1) la incidencia de fungemia en general y de IFI en particular fue muy baja en este grupo de pts de alto riesgo (1.81%). Esto puede atribuirse a la suma de varios factores: a) la mayoría de los pts in-

gresaron en habitaciones con filtro HEPA; b) la profilaxis antifúngica que recibieron; c) el uso de tratamiento empírico antifúngico en caso de fiebre neutropénica prolongada. 2) Los episodios de bacteriemia verdadera fueron frecuentes (23.64% de los pts), pero no ocurrió ningún fallecimiento por infección bacteriana. Las bacteriemias por Gram + (12.73%) fueron algo más frecuentes que las causadas por Gram - (10.91%). 3) Nuestro análisis muestra un alto consumo de carbapenemes (55.2% pts), vancomicina (43.6% pts) y linezolid (22% pts). Dado el creciente problema de desarrollo de resistencias antibióticas, hemos implementado un nuevo protocolo para el manejo de la fiebre, más conservador y restrictivo, con el objetivo de reducir el uso innecesario de antibióticos manteniendo la baja incidencia de mortalidad de causa infecciosa.

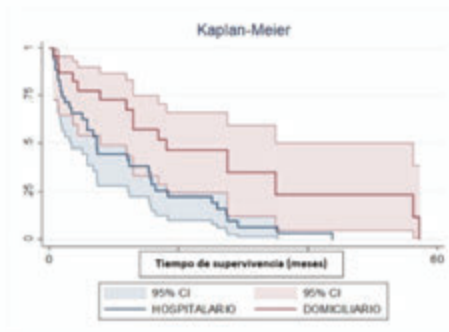
**PC-184**

**ADMINISTRACIÓN DE AZACITIDINA SUBCUTÁNEA EN DOMICILIO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN LA PROVINCIA DE ORENSE**

Cuenca-Aprell C.A., López Díaz M., Domínguez Nóvoa Y., Iglesias Varela R., Picallo Lombardía P., Albors Ferreiro M., Sastre Moral J.L. Complejo Hospitalario Universitario de Orense

**Introducción:** La LMA es una neoplasia hematológica maligna cuya incidencia se incrementa con la edad. Los pacientes que no son candidatos a quimioterapia intensiva, reciben un tratamiento menos agresivo con hipometilantes como 5-AZA. La elevada prevalencia de la LMA en la provincia de Orense sumado al envejecimiento poblacional, y a la dificultad de traslado al hospital durante 7 días consecutivos al mes por las condiciones geográficas y de transporte público, ha impulsado el desarrollo de un protocolo de 5-Azacitidina que pueda ser autoadministrado en el domicilio.

Figura Gráfico Kaplan-Meier comparativo de supervivencia en meses en ambas cohortes.



P-valor: prueba de Log-Rank.

Figura 1.

Figura Diagrama comparativo de las respuestas hematológicas durante el tratamiento.



Figura 2.

**Objetivos:** Se desea demostrar la efectividad del protocolo domiciliario, con respecto al hospitalario en base a supervivencia y las respuestas hematológicas. También se desea evaluar la seguridad del mismo basado en los ingresos hospitalarios de los pacientes por los posibles efectos secundarios.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de cohortes, en el que se eligieron un grupo de 58 pacientes en el período 2005-2017, que recibieron 5-Aza,

de los cuales un grupo recibió tratamiento en el hospital (n=35) y otro grupo lo recibió en su domicilio (n=23). Se valoró la equivalencia en cuanto a condiciones basales de ambos grupos. Para conocer la normalidad de las variables se realizaron los test de Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk. Se realizaron pruebas paramétricas / no paramétricas para determinar la asociación potencial entre las variables de estudio (Chi-Cuadrado, prueba exacta de Fisher, T-Student y U de Mann-Whitney). Se realizaron estudios de la supervivencia global y específica usando estimador de Kaplan Meier y utilizando la prueba de Log-Rank para la comparación de las variables de estudio. En todos los análisis se consideraron estadísticamente significativas las diferencias con p<0.05.

Tabla 1.

Tabla 1. tabla descriptiva de las características basales de los pacientes en función del régimen de tratamiento.

	AZA HOSPITALARIA (n=35)	AZA DOMICILIARIA (n=23)	P-VALOR
GÉNERO MASCULINO	23 65,7%	15 65,2%	0,969
EDAD AL DIAGNÓSTICO			
- MEDIANA	72,54	75,13	0,400
- RANGO	40-85	45-84	
EDAD AL 1º CICLO	72,96	75,15	0,455
- MEDIANA	40,25-85,11	45,95-84,05	
CLASIFICACIÓN			
IMB			0,406
- LMA NOS*	19 54,3%	10 43,5%	
- LMA SMD**	11 31,4%	6 26,1%	
- LMA RT***	1 2,9%	3 13%	
- LMA AGR****	4 11,4%	4 17,4%	
CARIOTIPO			
BASAL			
- NORMAL	17 56,7%	13 59,1%	0,758
- COMPLEJO	12 40,0%	7 31,8%	0,606
- MONOSÓMBICO	1 3,3%	2 9,1%	0,371
NO DISPONIBLES	5	1	

P-valor: test chi-cuadrado para las variables categóricas y U de Mann-Whitney para las variables continuas. Abreviaturas: \*LMA NOS: Leucemia mieloide aguda no específica. \*\*LMA SMD: Leucemia mieloide aguda relacionada con cambios mielodisplásicos. \*\*\*LMA RT: Leucemia mieloide aguda relacionada con quimioterapia y radioterapia. \*\*\*\*LMA AGR: leucemia mieloide aguda con alteraciones genéticas recurrentes.

**Resultados:** El estudio reveló la no menor supervivencia de la cohorte domiciliaria con una mediana de 18,07 meses IC 95% (3,64-32,49) frente a 7,25 meses IC95% (5,13-9,36) del grupo hospitalario. Asimismo, las respuestas medulares y hematológicas no han revelado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En cuanto a la seguridad del tratamiento domiciliario, no se ha observado un aumento significativo de la mediana de días de ingreso (19 días en el grupo domiciliario frente a 17 días en el hospitalario).

**Conclusiones:** Nuestra experiencia con el protocolo de autoadministración domiciliaria de Azacitidina que hemos desarrollado en nuestro centro, nos demuestra similar efectividad y una no menor seguridad que el protocolo estándar de administración hospitalaria.

**PC-185**

**IMPACTO DE LA EXPRESION DE GENES DE RESISTENCIA A DROGAS (ABCB1) SOBRE LA FALLA TERAPÉUTICA EN ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

Paredes Y., Ramos Peñafiel C.O., Olarte I., Montaña Figueroa Efreem H., Cerrón Maldonado R., Collazo Jaloma J., Zazueta Pozos J.F., Barranco Lampón G.I., Martínez Tovar A.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga

**Introducción:** El pronóstico de un paciente con leukemia mieloide aguda se basa principalmente en el riesgo citogenético y en la identificación de diversas alteraciones mutacionales. Al asociarlo con la edad y el estado funcional permite identificar aquellos casos que se beneficiaran con un esquema terapéutico intensivo. La sobreexpresión de genes de Resistencia.

**Métodos:** Estudio retrospectivo observacional en pacientes adultos tratados con esquema de estándar o reducido, cuantificando la expresión por RQ-PCR la expresión del gen ABCB1.

**Resultados:** Se estudiaron un total de 52 pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda de novo. La media de edad fue de 44 años (rango 15-86 años). En cuanto a las principales alteraciones genéticas identificadas, el 44.2% registraron un cariotipo normal (n=23, 44.2%). La variante morfológica más frecuente fue la Variable mielomonoblástica (n=32, 61.5%). En cuanto al tratamiento el 82.7% (n=43) recibió un esquema de intensidad estándar (7+3) y un 17.3% (n=9) recibieron dosis reducidas de tratamiento. Alrededor de un 36.5% (n=19) mostraron niveles elevados del gen ABCB1 y un 34.6% (n=18) mostraron niveles nor-

males. Un total de 48.1% de los casos integraron RC, siendo la edad mayor de 55 años (p=0.031, OR 3.66) como la expresión elevada del gen ABCB1 los principales factores de riesgo asociados (p=0.049, OR 3.293). Al analizar por edad, la sobreexpresión del gen se asoció de manera persistente con la falla terapéutica (<55 años: OR 2.5, >55 años: OR 5.0). La expresión Citogenética no se asoció con la sobreexpresión del gen.

**Conclusiones:** Tanto la edad mayor de 55 años como la sobreexpresión del gen ABCB1 son factores de riesgo para falla terapéutica temprana.

**PC-186**

**ESTADO ACTUAL DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN ESPAÑA: RESULTADOS DE UN ESTUDIO DELPHI SOBRE LA EPIDEMIOLOGIA, MANEJO DE LA ENFERMEDAD Y NECESIDADES NO CUBIERTAS**

Montesinos P.<sup>1</sup>, Colorado M.<sup>2</sup>, Esteve J.<sup>3</sup>, López J.L.<sup>4</sup>, Pérez J.A.<sup>5</sup>, Sanz M.A.<sup>1</sup>, Serrano J.<sup>6</sup>, Cebollero M.A.<sup>7</sup>, Ortiz V.<sup>8</sup>, Gil A.<sup>8</sup>, Sierra J.<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario y Politécnico de la Fe, Valencia; <sup>2</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; <sup>3</sup>Hospital Clínico y Provincial, Barcelona; <sup>4</sup>Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid; <sup>5</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; <sup>6</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; <sup>7</sup>Jazz Pharmaceuticals Iberia S.L.; <sup>8</sup>Omakase Consulting S.L.; <sup>9</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

**Introducción:** La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad hematológica rara asociada con una alta mortalidad. La información disponible sobre su epidemiología y tratamiento clínico habitual en España es limitada.

**Objetivos:** Determinar la epidemiología, flujo de pacientes, manejo de la enfermedad y principales necesidades no cubiertas de la LMA en España.

**Métodos:** Revisión sistemática de la literatura a partir de fuentes internacionales (bases biomédicas y otras fuentes de literatura gris) y nacionales, llevada a cabo en Octubre de 2017; estudio Delphi, semi-estructurado de dos rondas de consulta con 17 expertos de 11 Comunidades Autónomas; validación de resultados mediante reunión presencial con 8 expertos.

**Resultados: EPIDEMIOLOGIA ESTIMADA PARA PACIENTES ≥45 AÑOS:** Prevalencia: 12.493 pacientes en los últimos 5 años; Incidencia: 9 casos/100.000 habitantes/año. La mayoría de los pacientes padecen LMA de novo y tienen ≥ 65 años; el pronóstico es peor en pacientes ancianos. La LMA está asociada a una elevada carga de enfermedad (principalmente fatiga y anemia) y a una elevada tasa de mortalidad (67% en 5 años), particularmente en estadios iniciales. Aproximadamente el 10% de los pacientes sufren retrasos en el diagnóstico, siendo el período de tiempo más prolongado el comprendido entre la primera visita médica y la derivación al especialista. El tratamiento convencional de primera línea para la LMA incluye múltiples fases de quimioterapia de inducción y post-inducción con el régimen 3+7 [citarabina (7 días) + daunorubicina/idarubicina (3 días)]. Las Guías Clínicas de referencia más frecuentemente utilizadas en nuestro medio son las Guías PETHEMA. Entre las necesidades no cubiertas figuran la disponibilidad de nuevos fármacos con mejores resultados que las alternativas actuales en términos de eficacia y seguridad; nuevas opciones terapéuticas para pacientes que no son candidatos a recibir quimioterapia intensiva de inducción, así como la necesidad de incrementar el conocimiento de la enfermedad, con el fin de optimizar las opciones de tratamiento y mejorar los resultados.

**Conclusiones:** Los resultados del estudio proporcionan estimaciones actuales sobre la epidemiología, flujo de pacientes, el manejo de la enfermedad y las principales necesidades no cubiertas para los pacientes con LMA en España, las cuales se beneficiarían de una futura ratificación por parte de un mayor número de expertos.

**PC-187**

**MODELO MATEMÁTICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA INFANTIL A PARTIR DE DATOS DE CITOMETRÍA DE FLUJO**

Blázquez Goñi C.<sup>1</sup>, Chulián García S.<sup>2</sup>, Rodríguez Gutiérrez J.F.<sup>1</sup>, Verdugo Cabeza de Vaca V.<sup>1</sup>, Salamanca Cuenca A.<sup>1</sup>, Hermosín Ramos L.<sup>1</sup>, Pérez García V.M.<sup>3</sup>, Rosa Durán M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Jerez, <sup>2</sup>Universidad de Cádiz, <sup>3</sup>Universidad de Castilla la Mancha

**Introducción:** La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) constituye el grupo de neoplasias más frecuentes en la infancia, siendo el 80% de todas las leucemias agudas de la edad pediátrica. El diagnóstico se realiza mediante

el análisis integrado de morfología, citometría de flujo, citogenética y biología molecular del aspirado de médula ósea. La supervivencia de estos pacientes se ha incrementado considerablemente, pero recaen el 15-20%. Por tanto, es necesario desarrollar nuevas estrategias que nos permitan conocer y seleccionar a los pacientes con mayor riesgo de recaída. La modelización matemática puede ofrecer una perspectiva nueva del abordaje de estos tumores, que vaya más allá de la aproximación habitual en biomedicina, que es más empírica. El modelado matemático en oncología tiene un enorme potencial pero su impacto clínico ha sido nulo hasta ahora debido a la falta de colaboraciones interdisciplinares y al uso limitado de datos biomédicos por los grupos matemáticos.

**Objetivos:** Utilizar herramientas matemáticas para obtener resultados de aplicabilidad en Onco-Hematología, concretamente para mejorar la clasificación de la LLA, establecer nuevos factores pronósticos, predecir la recaída y reducir la toxicidad. Para ello, desarrollaremos varios modelos matemáticos que describan la dinámica de la LLA y su respuesta al tratamiento, los validaremos utilizando datos del diagnóstico integrado de pacientes afectados y datos de modelos experimentales, y los usaremos para diseñar estrategias terapéuticas óptimas. Desde el punto de vista matemático nuestra metodología combinará el uso y estudio de ecuaciones diferenciales ordinarias y en derivadas parciales, simulación y análisis numérico, técnicas de análisis de datos, herramientas estadísticas y métodos de optimización. (Figura 1).

$$\begin{cases} \frac{dc_1}{dt} = (2\alpha_{1,max}^c s(t) - 1)p_1^c(t)c_1(t) - d_1^c c_1(t), \\ \frac{dc_i}{dt} = (2\alpha_{i,max}^c s(t) - 1)p_i^c(t)c_i(t) + 2(1 - \alpha_{i-1,max}^c s(t))p_{i-1}^c(t)c_{i-1}(t) - d_i^c c_i(t), \quad 1 < i < n, \\ \frac{dc_n}{dt} = 2(1 - \alpha_{n-1,max}^c s(t))p_{n-1}^c(t)c_{n-1}(t) - d_n^c c_n(t), \\ \frac{dl_1}{dt} = (2\alpha_{1,max}^l s(t) - 1)p_1^l(t)l_1(t) - d_1^l l_1(t), \\ \frac{dl_i}{dt} = (2\alpha_{i,max}^l s(t) - 1)p_i^l(t)l_i(t) + 2(1 - \alpha_{i-1,max}^l s(t))p_{i-1}^l(t)l_{i-1}(t) - d_i^l l_i(t), \quad 1 < i < m, \\ \frac{dl_m}{dt} = 2(1 - \alpha_{m-1,max}^l s(t))p_{m-1}^l(t)l_{m-1}(t) - d_m^l l_m(t), \\ s(t) = \frac{1}{1 + k^c c_n(t) + k^l l_m(t)} \end{cases}$$

**Figura 1. Modelo matemático en el que se denota para cada estadio madurativo i de 1 hasta n, como pic a la tasa de proliferación de las células hematopoyéticas sanas en mitosis, y por ai,maxc a la correspondiente fracción máxima de autorenovación. La tasa de muerte de las células sanas en cada estadio se denota por dic. La expresión ci=ci(t) denota la concentración de células sanas en cada estadio madurativo i. Equivalentemente, se denota pjl a la tasa de proliferación de los clones leucémicos en mitosis, y por aj,maxl a la correspondiente fracción máxima de autorenovación, para cada estadio madurativo j de 1 hasta m. La tasa de muerte de las células leucémicas en cada estadio se denota por dil, donde la expresión lj=lj(t) denota la concentración de células leucémicas en cada estadio madurativo j. La función s(t) es el valor de la señal feedback, donde kc y kl son constantes que dependen de la fracción de de-tracción de citoquinas extra-hematopoyéticas tanto en células sanas como en clones leucémicos, respectivamente.**

**Conclusiones:** Este proyecto es una novedosa estrategia para abordar un “problema” al que nos enfrentamos. Un conjunto tan diverso de enfermedades como es el cáncer y en concreto la leucemia, necesita formas de ataque distintas, por lo que es de gran interés la ayuda de otras disciplinas. Por eso, con este proyecto multidisciplinar se pretende que los médicos, biólogos, matemáticos, físicos e informáticos hablen en el mismo lenguaje y luchen por ayudar a resolver parte de un gran problema de salud como es la leucemia linfoblástica aguda.

**PC-188**

**EFICACIA DE LA VIGILANCIA ACTIVA EN LA REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD POR INFECCIÓN POR BACILOS GRAM NEGATIVOS MULTIRRESISTENTES (BGNMR) EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA**

Castañón C.<sup>1</sup>, Zuazua A.<sup>1</sup>, Rodríguez A.<sup>1</sup>, Morais L.R.<sup>2</sup>, Alonso S.<sup>2</sup>, Colado E.<sup>2</sup>, Bernal T.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Salamanca

**Introducción:** El riesgo infeccioso y la mortalidad derivada de la misma en Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM) son elevados y muy superiores

al de pacientes con otros diagnósticos hematológicos. En estos pacientes, las infecciones por Bacilos Gram negativos Multirresistentes (BGNMR), se asocian a elevada mortalidad. Las medidas de vigilancia activa y chequeo sistemático de colonización por estas bacterias pueden ser útiles para disminuir la transmisión bacteriana y guiar la elección del tratamiento antibiótico empírico. El objetivo del estudio fue analizar el impacto de la vigilancia activa de la colonización por BGNMR sobre la mortalidad atribuible a infección en pacientes con LAM sometidos a quimioterapia intensiva (QT).

**Material y Métodos:** Estudio observacional-retrospectivo que incluyó a todos los pacientes adultos diagnosticados de LAM en el periodo 01/2015-10/2017 que fueron tratados con QT. La cohorte de pacientes en quienes se realizó vigilancia activa (cohorte 1) se comparó con una cohorte de pacientes en los que no se realizó esta vigilancia (cohorte 2). La antibiología empírica se consideró apropiada si al menos uno de los antibióticos empíricos fue efectivo para las bacterias detectadas en los cultivos de vigilancia. Todos los pacientes recibieron profilaxis con fluoroquinolonas. Los datos se presentan como mediana y rango intercuartílico. Las comparaciones univariantes se realizaron mediante la prueba chi-cuadrado o test exacto de Fisher. La supervivencia global (SG) se calculó desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de muerte ocurrida por cualquier causa. La supervivencia libre de infección (SLE) desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de muerte ocurrida como consecuencia de infección. Los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) fueron censurados en la fecha del trasplante. La probabilidad de SG se estimó mediante el método de Kaplan-Meier y la diferencia de SG mediante el test Log-Rank.

**Resultados:** Setenta y tres pacientes recibieron 172 ciclos de QT. El número de pacientes en ambas cohortes fue 36 y 37. Las características generales fueron similares en ambas cohortes: mediana de edad de 57 años (43-64), 52% varones, el riesgo genético fue favorable en 44%, intermedio en 27% y alto en 29% de los pacientes. Se detectó colonización por BGN multirresistentes en un 55% de los ciclos, sin diferencias entre las diferentes fases del tratamiento (46% durante el ciclo de inducción-1, 70% en inducción-2, 70% en consolidación-1, 44% en consolidación-2 y 50% en consolidación-3). Los microorganismos causantes de infección fueron Gram negativos (45%), seguidos por Gram positivos (33%) e infecciones polimicrobianas (15%). La infección debida a BGNMR se detectó en el 50% de los ciclos. El tratamiento empírico fue adecuado a los cultivos de vigilancia en el 86% de los episodios infecciosos. Las infecciones BGNMR se asociaron a una mayor mortalidad en comparación con otras infecciones (21% frente a 6,6%,  $P=0,03$ ) y fueron la principal causa de muerte en remisión completa antes del TPH. Cuando se excluyeron las causas de muerte no atribuibles a infección (recaída o progresión leucémica o hemorrágica) se observó un incremento significativo de supervivencia en la cohorte 2, Log Rank  $<0,01$ .

**Conclusiones:** existe una elevada incidencia de colonización por BGNMR en pacientes con LAM sometidas a QT. Las infecciones producidas por estas bacterias se asocian a una elevada morbilidad y mortalidad. La vigilancia activa permite adecuar el tratamiento empírico y reduce la mortalidad atribuible a infección. Sin embargo, es preciso implementar medidas adicionales para reducir la incidencia de colonización por estas bacterias.

## PC-189

### INDUCCION CON ESQUEMA FLUGA Y MANTENIMIENTO CON DECITABINA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA DE 65 O MAS AÑOS

Marín M., Costa S., Uribe M., Perez P., Ibañez F., Roig M., Orero M.T., Lopez M., Lis M.J., Mena A., Collado R., Cervero A., Linares M.

Hospital General Universitario de Valencia

**Introducción:** Las opciones terapéuticas en los últimos años para pacientes mayores de 65 años, generalmente no candidatos a quimioterapia intensiva, han sido bastante limitadas, disponiendo fundamentalmente de la quimioterapia de baja intensidad, los agentes hipometilantes y el tratamiento de soporte.

**Métodos:** Desde enero de 2014 hemos seguido el esquema terapéutico consistente en quimioterapia de inducción con esquema FLUGA según el grupo PETHEMA, 2 ciclos para  $\leq 75$  años y un ciclo para mayores, seguido con mantenimiento con decitabina (20 mg/m<sup>2</sup> 5 días cada 4 semanas) hasta progresión.

**Resultados:** Se han tratado 30 pacientes con LMA  $\geq 65$  años, 15 hom-

bres y 15 mujeres, con una mediana de edad de 76 años (65-90), 16 con LMA primaria, 2 relacionadas con tratamiento quimioterápico previo, 3 secundarias a S. Mieloproliferativo Crónico y 9 a S. Mielodisplásico. En la tabla 1 se muestran las características de los pacientes al diagnóstico.

Tabla 1. Datos al diagnóstico

EDAD*	LMA PRIMARIAS	ECOG $\leq 2$	Leucocitos* $\times 10^9/L$	Hb* g/L	Plaquetas* $\times 10^9/L$	Blastos M.Osea*
76 (65-90)	16 (53%)	21 (70%)	4,19 (0,4-199)	94,5 (5,5-13,1)	51 (6-288)	35 % (20-93)

\*Mediana (intervalo)

Once pacientes recibieron 2 ciclos de esquema FLUGA y 19 pacientes un solo ciclo. Veinte pacientes pasaron a la fase de mantenimiento con decitabina con una mediana de ciclos administrados de 6,5 (intervalo 1-31). Once pacientes (36,7%) alcanzaron remisión completa. La mortalidad precoz a 30 días fue del 13,3% (4 pacientes). Durante la evolución 9 pacientes (30%) requirieron ingreso por proceso infeccioso. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 6 meses (IC. 95% 1-11 meses), con una probabilidad de SG a 6 y 12 meses del 55% y 32% respectivamente. No se observaron diferencias significativas en SG entre pacientes con LMA primaria frente LMA secundarias o relacionadas con el tratamiento (mediana 8 versus 3 meses; Log-Rank  $p=0,59$ ) ni entre pacientes menores o mayores de 75 años (mediana de 5 y 6 meses respectivamente:  $p=0,67$ ). La SG fue significativamente superior en los paciente que alcanzaron remisión completa frente a los que no (mediana 14 versus 3 meses respectivamente,  $p=0,004$ ).

**Conclusiones:** La inducción con FLUGA seguida con decitabina como mantenimiento es un tratamiento generalmente bien tolerado, con baja mortalidad inicial y bajo número de ingresos por infección. El porcentaje de respuestas completas se alcanzó en una tercera parte de los pacientes impactando en una mejora significativa en SG. Con respecto a la SG la combinación FLUGA-Decitabina muestra una eficacia limitada, como se ha observado con otras estrategias terapéuticas en pacientes con LMA de edad avanzada.

## PC-190

### BLINATUMOMAB COMO TERAPIA PUENTE AL TRASPLANTE EN LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

Marchante Cepillo I., Rodriguez Servan I., Fernandez Valle M.C.

Hospital Puerta Del Mar

**Introducción:** Los pacientes con LLA-B en recaída o refractarios tienen un pronóstico desfavorable. Blinatumomab es un anticuerpo monoclonal bispecifico que actúa dirigiendo a los linfocitos T-CD3 contra los blastos leucémicos CD19. Consigue remisiones completas con EMR negativa en leucemias agudas linfoblásticas B en recaída o refractarias, tanto en niños como en adultos, si bien la experiencia en niños es más limitada.

**Métodos:** Presentamos nuestra experiencia con Blinatumomab en 2 pacientes con LLA Pre-B en recaída.

**Resultados:** Caso 1: Mujer de 54 años, diagnosticada en noviembre de 2016, de LLA Pre-B alto riesgo, tratada con protocolo PETHEMA LAL-AR 2011. Recibió Inducción-1 que consiguió EMR negativa, posteriormente 3 consolidaciones tras las que continuaba con EMR negativa, por lo que pasó a la fase de consolidación tardía con otros 3 ciclos más similares a los previos. Cuando evaluamos la respuesta, se detectó EMR positiva (0,03%). La paciente tenía un hermano compatible y decidimos realizar TPH. Solicitamos Blinatumomab para negativizar la EMR previo al trasplante y recibió 2 ciclos, ya que cuando comenzó el tratamiento, 1 mes después, la EMR había subido a 9,6% y tras el 1º ciclo estaba en 0,11%. La tolerancia fue excelente y consiguió EMR negativa. La paciente está trasplantada (día + 190) libre de enfermedad y con buena evolución. Caso 2: Niño de 7 años con LLA-B t(12;21) AR en julio de 2015 que se trató con protocolo SEHOP-PETHEMA 2013, finalizando el mantenimiento en julio de 2017, la médula posterior estaba en remisión molecular. En noviembre de 2017 se detecta recaída con afectación medular, SNC y testicular, comenzando tratamiento con protocolo SEHOP-LAL recaída 2015, riesgo estándar. Recibió Inducción y 2 consolidaciones, con negativización del SNC tras la 2ª intratecal, pero permaneciendo positiva la EMR medular. No tenía hermano compatible y se propuso trasplante haploideótico del padre. Para mejorar los resultados postrasplante

decidimos tratamiento con Blinatumomab previo al TPH y recibió 1 ciclo, consiguiendo la remisión molecular. Recibió radioterapia testicular bilateral al tiempo que blinatumomab. Actualmente está en el día +16 pos-TPH, con prediminuto y en recuperación.

**Conclusiones:** Blinatumomab fue eficaz en ambos pacientes con LLA-B en recaída, consiguiendo incluso respuesta molecular, que es de vital importancia en la evolución posterior del trasplante. Permite que los pacientes lleguen al trasplante con un mejor "performance status" y menos infecciones que si reciben quimioterapia intensiva.

**PC-191**

**EXPERIENCIA DE UN CENTRO EN EL USO DE GEMTUZUMAB OZOGAMIZINA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA**

Peña Domingo M.<sup>1</sup>, Ferrà Coll C.<sup>1</sup>, Morgades De la Fe M.<sup>1</sup>, Sitges Arriaga M.<sup>1</sup>, Sarrate García E.<sup>1</sup>, Triguero Moreno A.<sup>1</sup>, Gener Ricós G.<sup>1</sup>, Franch Sarto M.<sup>1</sup>, Santos Gómez M.<sup>1</sup>, Cañamero Giró E.<sup>1</sup>, Comes Escoda M.<sup>1</sup>, Espasa Pérez A.<sup>1</sup>, Abril Sabater L.<sup>1</sup>, Sancho Cia J.M.<sup>1</sup>, Batlle Massana M.<sup>1</sup>, Xicoy Cirici B.<sup>1</sup>, Torrent Catarineu A.<sup>1</sup>, Moreno Velázquez M.<sup>1</sup>, Vives Polo S.<sup>1</sup>, Ribera Santasusana J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras. Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona

**Introducción:** Gemtuzumab ozogamicina (GO) es un anticuerpo monoclonal anti-CD33 eficaz en el tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda (LMA) tanto en inducción como en el rescate de pacientes en recaída/refractoriedad (R/R). El efecto secundario más relevante es la toxicidad hepática y en especial el síndrome de oclusión sinusoidal (SOSH). El objetivo del estudio fue analizar la respuesta y la toxicidad observadas en pacientes que recibieron GO.

**Tabla 1. Características clínico-biológicas de los pacientes que recibieron tratamiento con GO tanto en inducción como en situación de recaída/refractoriedad de la enfermedad.**

		GO en inducción n=19	GO en recaída/refractoriedad n=9	
Edad, años	Mediana (extremos)	59 (32 - 66)	43 (18 - 66)	
Sexo	Hombre / Mujer	7/10 (70%) / 3/10 (30%)	4/10 (40%) / 5/10 (50%)	
	Citogenética	Normal	4/10 (40%)	7/10 (70%)
Biología molecular	Normal	6/10 (60%)	6/10 (60%)	
	ITD-FLT3 +	3/10 (30%)	2/10 (20%)	
	ITD-FLT3 + NPM1	1/10 (10%)	1/10 (10%)	
	NPM1	-	1/10 (10%)	
Fármacos acompañantes	Idarubicina y citarabina	10/10 (100%)	-	
	Mitosantrina y citarabina	-	5/10 (50%)	
	Flutandina, citarabina e idarubicina	-	1/10 (10%)	
	Monoterapia	-	4/10 (40%)	
Neutropenia G3/4		10/10 (100%)	7/7 (100%)	
Días de neutropenia		Mediana (extremos)	24 (20 - 42)	31 (8 - 42)
Plaquetopenia G3/4		10/10 (100%)	5/7 (71%)	
Días de plaquetopenia		Mediana (extremos)	10 (5 - 32)	13 (10 - 22)
Anemia G3/4		10/10 (100%)	5/7 (71%)	
Nº concentrados de hemátias transfundidos	Mediana (extremos)	10 (7 - 27)	8 (3 - 11)	
	Infección G3/4	9/10 (90%)	6/8 (75%)	
Bilirrubina >1,5 mg/dl		4/10 (40%)	0	
GOT >2,5 veces LSN		1/9 (11%)	2/4 (50%)	
Nutrición parenteral		2/10 (20%)	0	

LSN= Límite superior de la normalidad.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de 20 pacientes (pts) con LMA que recibieron GO como parte del tratamiento entre 2004 y 2016 en un centro.

**Resultados:** Diez pts recibieron GO en inducción dentro de ensayo clínico (ICOG) y 10 pts como parte de la terapia de rescate en situación de R/R de la enfermedad. Las características biológicas de la LMA y la toxicidad se resumen en la Tabla 1. En inducción se administró una dosis de GO (3 mg/m<sup>2</sup>) en el día +1 en combinación con idarubicina y citarabina. Cuatro pts presentaron aumento de la bilirrubina y 1 presentó elevación de las transaminasas.

Hubo 2 sospechas clínicas de SOSH que no se confirmaron. Nueve pacientes alcanzaron remisión completa (RC) (1 no evaluado). En R/R, GO se administró como tratamiento de 2ª línea en 4 pts y como 3ª o ulterior línea (máximo 5 líneas) en 3. Tres pts habían recibido un TPH previo. Dos pts eran refractarios, 5 presentaban una recaída y 3 RC con enfermedad residual positiva. Se administró 1 dosis de GO a 3 pts y 3 dosis a 4 pts (3mg/m<sup>2</sup>). La quimioterapia acompañante más frecuente fue mitoxantrona y citarabina. Ningún pt presentó elevación de la bilirrubina y 2 pts presentaron elevación de transaminasas. En un pt se sospechó SOSH por criterios clínicos, que finalmente no se confirmó. Se observaron 7 RC, 1 respuesta parcial, 1 progresión de la enfermedad. Doce pts recibieron un TPH posteriormente a la administración de GO (6 por grupo) (Tabla 2). Durante el mismo, 2 presentaron toxicidad hepática en forma de hiperbilirrubinemia (1 por grupo) sin ninguna sospecha de SOSH. En el último seguimiento, en el grupo de pts que recibieron GO en inducción 2 están vivos, 5 fallecieron por toxicidad no atribuible directamente a GO y 2 por recaída. En el grupo de pacientes R/R, 3 están vivos, 3 fallecieron por toxicidad no atribuible directamente a GO, 3 por recaída y 1 por accidente de tráfico.

**Tabla 2. Características de los pacientes que recibieron un TPH posteriormente a la administración de GO, tanto en inducción como en R/R.**

		Alogénico n=10	Autogénico n=2
Tipo de donante	Emparentado	8	
	No emparentado <sup>1</sup>	2	
Acondicionamiento	Cy+ ICT	4	2
	Flu + Bu	4	-
	Mel	1	-
	Secuencial	1	-
Profilaxis EICR	CsA + MTX	8	
	CsA + MF	2	
Toxicidad hepática		1	-
Sospecha EVOH		0	0

<sup>1</sup>En un caso se utilizó como fuente de progenitores hematopoyéticos sangre de cordón umbilical. Cy=Ciclofosfamida; ICT=Irradiación corporal total; Flu=Fludarabina; Bu=Busulfan; ATG=Timoglobulina; CsA=Ciclosporina; MTX=Metotrexate; MF=Micofenolato; Mel=Melfalán; EICR=Enfermedad del injerto contra el receptor.

**Conclusiones:** A dosis de 3mg/m<sup>2</sup>, GO combinado con quimioterapia se asocia a una toxicidad tolerable como tratamiento de LMA tanto en inducción como R/R. Aunque la toxicidad hepática fue frecuente, no se documentó ningún caso de SOSH. La administración de GO no parece comprometer las toxicidades postTPH en los pts que recibieron dicha terapia como consolidación.

**PC-192**

**ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLÁSTICAS INFANTILES**

Reyes Rodríguez V.<sup>1</sup>, Sánchez Estébanez E.<sup>2</sup>, Campano García A.<sup>1</sup>, Andrés Hernández N.<sup>1</sup>, Gómez Cornejo Díaz F.<sup>1</sup>, Angomás Jiménez E.B.<sup>1</sup>, Bonis Izquierdo E.<sup>3</sup>, Fernández Fernández E.<sup>3</sup>, Gutiérrez Pérez O.<sup>1</sup>, Cidoncha Morcillo B.<sup>1</sup>, Cantalapiedra Díez A.<sup>1</sup>, De La Fuente Graciani I.<sup>4</sup>, Fernández Fontecha E.<sup>1</sup>, Pozas Mañas M.Á.<sup>1</sup>, Pérez Gutiérrez E.<sup>1</sup>, Centeno Malfaz F.<sup>1</sup>, Peñarrubia Ponce M.J.<sup>4</sup>, García Frade L.J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, <sup>2</sup>Facultad de Medicina Universidad de Valladolid, <sup>3</sup>Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, <sup>4</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid

**Introducción:** Las leucemias agudas linfoblásticas (LAL) son las neoplasias más frecuentes en la infancia. El régimen general de tratamiento incluye fases de inducción, consolidación y mantenimiento. En casos seleccionados es necesario un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico.

**Objetivos:** Hemos revisado la experiencia en el tratamiento de LAL in-

fantil en nuestro hospital analizando las características demográficas de los pacientes, la supervivencia global (SG) comparándola con estudios similares y, en caso de recaída, el tiempo transcurrido desde el tratamiento, y los resultados de SG tras rescate.

**Material y Métodos:** En esta serie de casos con análisis descriptivo y retrospectivo, hemos incluido los datos accesibles de 38 pacientes con LAL de edad igual o inferior a 16 años, sometidos a tratamiento de forma consecutiva hasta el año 2017. Hemos utilizado el programa SPSS-IBM Statistics 19 y, para el análisis de supervivencia, hemos seguido los criterios del Instituto Nacional del Cáncer.

Figura 1. Supervivencia según grupo de riesgo.

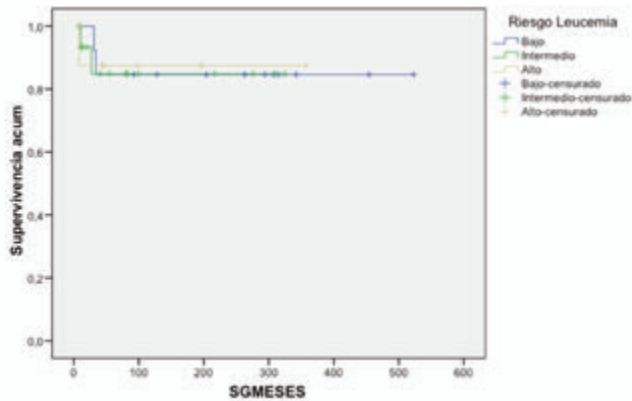
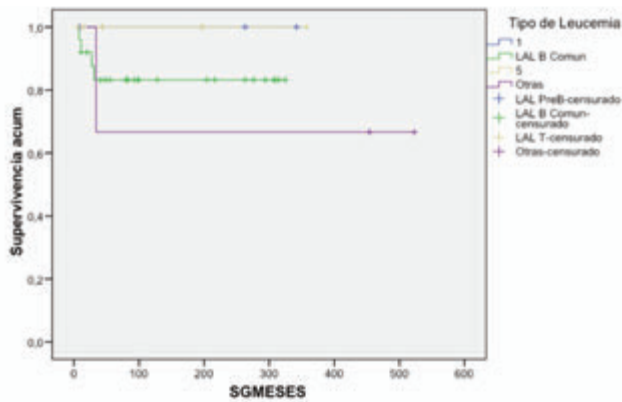


Figura 2. Supervivencia según tipo de leucemia.



**Resultados:** En nuestra muestra, 22 (57,9%) eran varones y 16 (42,1%) mujeres, con una mediana de edad de 6 años (2-16). Al diagnóstico, 3 (7,9%) eran LAL Pre-B, 25 (65,8%) LAL B común, 7 (18,4%) LAL-T y 3 (7,9%) sin especificar. Según el riesgo, 13 (34,2%) eran de riesgo bajo, 16 (42,1%) intermedio y 9 (23,7%) alto. Hemos seguido esquemas PETHEMA hasta el año 2010, SEHOP o PETHEMA SEHOP a partir del 2010, ajustados al riesgo. A la inducción, 37 pacientes (97,4%) tuvieron remisión completa. Hemos obtenido una SG de 86,8%; con una media de 449,82 meses (390,40 – 509,23). Se realizó TPH alogénico a 5 pacientes (13,2%), de los que 1 falleció (20%), con una SG media en este grupo de 157 meses (86 – 228). Del total, 5 presentaron recaída (13,2%), con una media de 20,4 meses desde el diagnóstico; de éstos, 4 fallecieron, siendo la media de SG desde la recaída hasta el éxito de 11 meses. En total hubo 5 (13,2%) éxitos. Por grupos de riesgo, los pacientes de bajo riesgo presentan una SG de 84,62 %, con una media de supervivencia de 447,54 meses (351,33 – 543,74); los de riesgo intermedio, SG de 87,5% con una media de 278,78 meses (219,25 – 338,32); y los de alto riesgo un 88,89%, con una media de 313,37 meses (IC 95%=233,39 – 393,35).

**Conclusiones:** La SG en LAL infantil ha aumentado en los últimos años, llegando a superar el 80% actualmente, siendo un factor importante de mortalidad la recaída y asimilándose las cifras de SG a las de supervivencia libre de enfermedad. Así, hemos observado una SG similar a la descrita en otros estudios, no objetivando diferencias significativas entre los grupos de riesgo, lo que se debe al tratamiento ajustado al riesgo. Sin embargo, en el grupo de bajo riesgo la SG parece algo menor de lo que

cabría esperar, si bien debemos considerar el amplio periodo de tiempo analizado y los continuos cambios terapéuticos que se han venido desarrollando. El TPH constituye una buena alternativa como intensificación o rescate.

## PC-193

### LEUCEMIA AGUDA ERITROIDE, CAMBIOS EN LA CLASIFICACIÓN E IMPLICACIÓN CLÍNICA EN NUESTRA SERIE

Salamanca Cuenca A., Verdugo Cabeza de Vaca V., Dominguez Acosta L., Hermosin Ramos L.

Hospital Universitario Jerez de la Frontera

**Introducción:** La clasificación de la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) ha incorporado nuevas entidades en cada revisión de la OMS gracias al mayor conocimiento de la patogenia de la enfermedad, incorporando a la morfología y citoquímica clásicas otros datos como la citogenética y alteraciones moleculares, definiendo entidades con características clínicas y pronóstico diferentes, proporcionando al clínico una información crucial desde el diagnóstico de la enfermedad. La última clasificación de la OMS databa de 2008 y ha sido revisada en 2016, produciéndose algunos cambios que afectan a la leucemia aguda eritroide. Clásicamente esta entidad era conocida como LMA-M6 por la FAB y era reconocida como una entidad poco frecuente y de mal pronóstico.

**Objetivos:** Revisar los casos de LMA-M6 diagnosticados en nuestro centro y comprobar si mantendríamos el mismo diagnóstico según la clasificación de la OMS 2008 y la revisión de 2016, y si el planteamiento terapéutico podría haber sido diferente.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en el que analizamos los casos de LMA-M6 diagnosticados en nuestro centro entre los años 2008-2017. Revisamos el diagnóstico según la OMS 2008 y si con la revisión de 2016 hubiese cambiado, y el plan terapéutico establecido. Analizamos en segundo lugar las características clínicas de esta entidad y la respuesta al tratamiento en cuanto a supervivencia global (SG) y libre de evento (SLE).

**Resultados:** Entre 2008 y 2017 se diagnosticaron 151 LMA en nuestro centro, siendo 7 de ellas (4,6%) LMA-M6 según la FAB (5 M6a y 2 M6b). Fueron 6 varones y 1 mujer. La mediana de edad 64 años (50-82). Todos debutaron con anemia, 4 con leucopenia leve y 2 con trombopenia grave. Ninguno presentaba coagulopatía. Según la clasificación OMS 2008 fueron 1 caso de LMA con anomalía citogenética recurrente (NPM1/CEBPA mutado) siendo en aquel momento entidad provisional, 4 casos LMA con cambios relacionados con mielodisplasia (3 con citogenética propia de SMD y 1 con antecedente de SMD), 1 neoplasia mieloide relacionada con tratamiento previo y 1 LMA (NOS) Leucemia eritroide pura. El tratamiento fue quimioterapia intensiva en 5 pacientes, agentes hipomentilantes en 1 paciente y paliativo en 1 paciente. La intención de consolidar con trasplante alogénico se planteó en 5 pacientes, descartándose en la paciente con NPM1+ y el paciente paliativo. Cinco pacientes alcanzaron remisión completa, de los que uno recayó mientras la búsqueda de un donante no emparentado estaba activa. El trasplante se realizó en 3 pacientes. Con una mediana de seguimiento de 9 meses (3-32), la SG al año fue del 42,86% en el conjunto de pacientes y 66,66% en pacientes trasplantados. Con la revisión de 2016, se confirmaría el caso de LMA con alteración citogenética recurrente (NPM1) como entidad definitiva, los 4 pacientes con LMA con cambios relacionados con mielodisplasia pasarían a ser SMD, pues todos presentaban <20% de blastos sobre celularidad nucleada total. La actitud terapéutica no hubiese cambiado, ya que los 4 pacientes presentaban IPSS-R de alto o muy alto riesgo.

**Conclusiones:** La última revisión de la clasificación de la OMS para neoplasias mieloides supone en nuestra serie un cambio en el diagnóstico de algunos de nuestros pacientes con leucemia eritroide aguda, si bien ello no supone un cambio en cuanto a la actitud terapéutica.

## PC-194

### NUEVOS FACTORES PRONOSTICOS INDEPENDIENTES EN LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA

Trelles Martinez R.O.<sup>1</sup>, González Salinas A.M.<sup>1</sup>, Vila Cordero B.<sup>1</sup>, García Lopez M.<sup>1</sup>, López Graciano A.<sup>1</sup>, Bobes Fernandez A.<sup>1</sup>, Daorta XX Melisa A.<sup>1</sup>, Moreno Paredes N.<sup>1</sup>, Ibarra Morales M.M.<sup>1</sup>, Menendez Cuevas M.<sup>1</sup>, Alfayate Lobo A.<sup>1</sup>, Cubillas García de la Torre D.<sup>1</sup>, Torres W.<sup>1</sup>, Sanchez Noboa L.<sup>1</sup>, Pedraza A.<sup>1</sup>, Peña A.<sup>2</sup>, Polo Zarzuela M.<sup>2</sup>, Mateos Morales M.<sup>2</sup>, Pérez Lopez C.<sup>2</sup>,

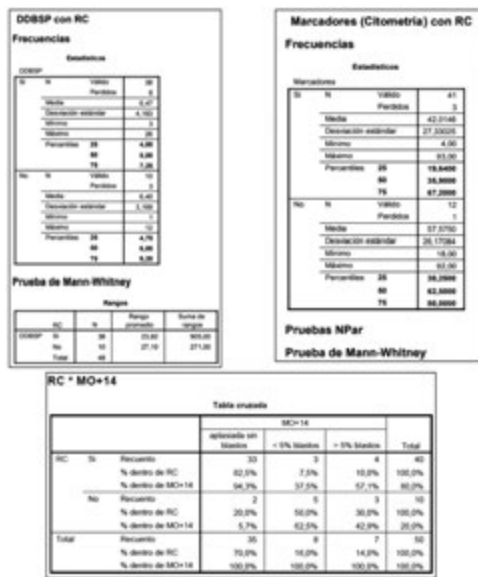
Benavente Cuesta C.<sup>2</sup>, Gonzalez Fernandez F.A.<sup>2</sup>, Medina Sisi F.<sup>2</sup>, Bolaños Calderon E.<sup>2</sup>, Martinez Martinez R.B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico San Carlos, <sup>2</sup>Hospital Clínico San Carlos

**Introducción:** La Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM) es una entidad hematológica de difícil manejo, con una incidencia nacional de 15 pers/10<sup>6</sup> habitantes. Su gran morbimortalidad promueve anualmente su estudio para conocer mejor la enfermedad y su manejo. No obstante, seguimos con tasas de curación global alejadas de lo deseado (≈65-70%). Lejos de abandonar, esto debe hacernos seguir trabajando para mejorar la esperanza de vida de estas personas. Nosotros planteamos la posibilidad de encontrar nuevos factores pronósticos independientes en estos pacientes.

**Objetivos:** Valorar la existencia de factores pronósticos independientes a los ya conocidos. Se estudiaron 4 variables con respecto a la capacidad de alcanzar remisión completa (RC) o no (NRC): Primero, días trascurridos desde la inducción hasta la desaparición de blastos en sangre periférica (DDBSP); segundo, el estudio medular al día +14 (AMO+14); tercero, la LDH al diagnóstico (LDHd) y cuarto, la carga tumoral al diagnóstico valorada por citometría de flujo (CMFd).

Figura 1.



**Material y Métodos:** Se diagnosticaron 190 personas (2004-2018). Se excluyeron Leucemias Promielocíticas (M3). Se incluyeron LAM secundarias. No se incluyó en el análisis la clasificación de la LAM, el sexo, la edad ni el tratamiento recibido. La variable (v) DDBSP se reflejó en días; la variable LDHd como elevada (>480 UI/L) vs no elevada; la variable CMFd se midió en % de enfermedad en médula ósea (MO) y la variable MO+14 se clasificó como RC si en el estudio se encontraba con <5% blastos, NRC para > 5% blastos y volviéndose a repetir el estudio cuando el resultado era de aplasiada sin blastos. De estos 190 diagnósticos, a fecha de hoy, se completaron datos de 81 pacientes, de los cuales recibieron tratamiento 57 pacientes. Fueron 33 (40,7%) mujeres y 48 (59,3%) varones. La edad media fue de 67,62 (no tratados 79,88±4,99 años versus tratados 62,46±12,57 años). 44 (77,2% de los tratados) pacientes alcanzaron RC (pRC). Se analizaron los datos mediante SPSS (pruebas de  $\chi^2$ , Kruskal-Wallis y Mann-Whitney se utilizaron).

**Resultados:** DDBSP: Mostró una mediana de 6 (4,75- 9,25) días en los pacientes NRC y 5 (4-7,25) días en pRC. LDHd: Mostró niveles elevados en un 61,5% de pRC y en un 65,5% pacientes NRC. CMFd: Mostró una mediana de 62,5 % (30-80) en pacientes NRC, mientras que en pRC fue de 35,90 % (19,64-67,20). MO+14: Mostró que el 94,3% de los pacientes con médula aplasiada sin blastos consiguieron RC posteriormente mientras que sólo el 57,1% de los pacientes con > 5% de blastos en MO+14 alcanzó RC. Los resultados obtenidos no fueron estadísticamente significativos.

**Conclusiones:** Se observaron diferencias en DDBSP, CMFd y AMO+14 comparando pRC y pacientes NRC, mientras que no parecen existir diferencias entre los pacientes con LDH elevadas a la hora de conseguir RC/NRC. Aunque los resultados no sean estadísticamente significativos,

muy probablemente se deba a que los datos recogidos hasta el momento conforman una muestra pequeña ya que hasta el momento se ha analizado menos de la mitad de la muestra. Sin embargo, los resultados obtenidos son alentadores para mantener esta línea de trabajo y analizar en un futuro diferentes relaciones.

**PC-195**

**ASOCIACIÓN DE VARIABLES DINÁMICAS (EXPRESIÓN DEL GEN ABCB1, RESPUESTA FAVORABLE A ESTEROIDE, BLASTOS EN DÍA +8) SOBRE EL RIESGO DE REFRACTARIEDAD EN PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE LEUCEMIA LINFoblástica AGUDA**

Ramos Peñañel C.O., Galindo M.P., Olarte I., Castellanos Sinco H., Rozen E., Montaña Figueroa E.H., Martínez Tovar A., Zazueta Pozos J.F., Barranco Lampón G.L., Collazo Jaloma J.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga

**Introducción:** A diferencia de los pacientes pediátricos, el pronóstico de la Leucemia Linfoblástica Aguda es aun desfavorable, esto en gran medida tanto a factores pronósticos ya conocidos como a la Resistencia primaria al tratamiento. Debido a esto la terapia de inducción es el principal pilar terapéutico el cual su éxito define en gran medida el pronóstico del paciente.

**Objetivos:** Evaluar el impacto de variables clínicas dinámicas sobre la respuesta a la inducción a la remisión

**Métodos:** Estudio retrospectivo, observacional en pacientes con LLA de estirpe B Ph (-) que fueron sometidos a una terapia de inducción a la remisión que incluía la administración de un pre-tratamiento con esteroides, la cuantificación del gen de Resistencia a drogas ABCB1 y la evaluación temprana de la médula ósea en el día +8 de tratamiento.

**Resultados:** Se estudiaron 53 pacientes, con una media de edad de 48 años (rango 17-68 años), de los cuales un 62.3% (n=33) fueron considerados como de riesgo alto (cuentas de leucocitos y edad). Al asociar con los factores dinámicos. Un 11% de los pacientes de riesgo alto sobreexpresaron el gen ABCB1, sin ser esta asociación significativa (p=0.188), pero al analizar su asociación con la respuesta temprana a esteroides el 68.8% de estos casos no integraron esta respuesta a diferencia del 64.9% de casos que la obtuvieron cuando el gen se encontraba normal o ausente (p=0.023). Al analizar la médula ósea en el día +8 de tratamiento, 49.1% integraron una remisión temprana, sin mostrarse una asociación directa con una variable clínica, pero al contarla tanto con la expresión de ABCB1 como de la respuesta a esteroides, aquellos con falla a esteroide mostraron una asociación directa con la falla terapéutica temprana (p=0.000, 95% IC). En cuanto a la supervivencia la respuesta a esteroides(p=0.019) como la falla terapéutica temprana (p=0.001) se asociaron a una pobre supervivencia, no así la sobreexpresión del gen ABCB1 (p=0.854).

**Conclusiones:** Tanto la respuesta a esteroides como la falla terapéutica temprana son estrategias útiles para identificar a pacientes con riesgo elevado de refractariedad a la inducción.

**PC-196**

**PACIENTES HOMÓNIMOS: LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON ALTERACIONES GENÉTICAS RECURRENTES**

Parrilla Navamuel L., Abío Calvete M.O., Toledo Ruiz M.C., De Diego Vázquez E., Moreno Ramirez S., Albiño Salazar K.G., Daza Pozo S., Cuesta Tovar J.

Hospital Virgen De La Salud De Toledo

**Introducción:** La leucemia mieloide aguda (LMA) con translocación (8;21) tiene una incidencia del 1-5% dentro de las LMA. Suele ocurrir en jóvenes, y en LMA con maduración (en una tercera parte de LAM tipo M2 de la clasificación de la FAB). Presenta una alta tasa de remisiones completas y se asocia con largos periodos libre de enfermedad. El objetivo, es presentar dos casos con el mismo diagnóstico neoplásico pero con características diferenciales. Se trata de un tema de vital importancia por las consecuencias en la demora diagnóstica.

**Métodos:** Analizamos las características clínicas, analíticas, citológicas, genéticas y fenotípicas de dos pacientes con LMA t(8;21) y sarcoma granulocítico asociado. El primer caso, es un varón de 7 años con debilidad en miembros inferiores (Figura 1 izquierda). El segundo, es un varón de 26 años con dolor óseo intenso (Figura 1 derecha).

**Resultados:** El primer caso presenta LDH 2098 mU/ml, Hb 9.5 gr/dl, VCM 89.2 fl, plaquetas 63.000/mm<sup>3</sup>, leucocitos 4.300/mm<sup>3</sup>, desviación izquierda y 59% de blastos. Se realiza aspirado de médula ósea (Figura 2).

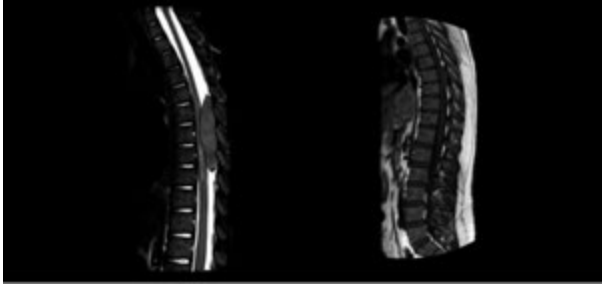


Figura 1. A la izquierda: lesión epidural posterior dorsal con mielopatía. A la derecha: tumoración epidural posterior dorsal con compromiso del 60% del canal.

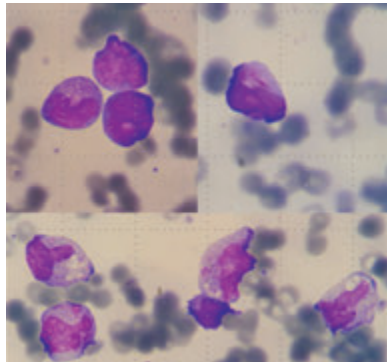


Figura 2. Superior-izquierda: blastos de variable tamaño, núcleo excéntrico, irregular, bilobulado o en hachazo; cromatina no muy fina. Citoplasma basófilo con granulación desde fina a gruesa. Superior-derecha: bastón de Auer. Inferior: población madura, displásica, con núcleos irregulares y granulación atípica.

La población patológica es CD56++, de la cual, el 50% es CD34+. En cuanto a citogenética, presenta pérdida del cromosoma Y, y t(8;21). En genética molecular se objetiva mutación cKIT positiva. El segundo caso presenta LDH 1368 mU/ml, Hb 10 gr/dl, VCM 92.3 fl, plaquetas 167.000/mm<sup>3</sup>, leucocitos 14.100/mm<sup>3</sup> con desviación izquierda y 22% de blastos. Se realiza aspirado de médula ósea (Figura 3).

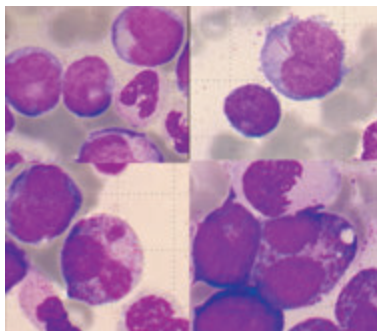


Figura 3: Superior-izquierda: blastos medianos con escaso citoplasma basófilo, núcleo de cromatina no muy fina, citoplasma con granulación fina. Superior-derecha: bastón de Auer. Inferior-izquierda: Granulación tipo Pseudo-Chediak. Inferior-derecha: displasia granulocítica, núcleos irregulares, fragmentados, con granulación atípica.

La población patológica es CD56+, de la cual, un 26% es CD34+ CD117+. En cuanto a citogenética, presenta t(8;21). En genética molecular se objetiva mutación FLT3-ITD positiva. Con todo ello, se realiza el diagnóstico de LMA con alteraciones genéticas recurrentes: LMA t(8;21)(q22;q22.1) RUNX1-RUNX1T1 más sarcoma mielóide (OMS).

**Conclusiones:** Se trata de dos pacientes con LMA t(8;21) que presentan pronóstico adverso ante CD56++ (que también se relaciona con mayor incidencia de afectación de sistema nervioso central y sarcoma granulocítico); además, el primer caso presenta mutación cKIT. Se ha demostrado que más del 70% de los pacientes con t(8;21) tienen otras anomalías

cromosómicas como pérdida del cromosoma sexual. El sarcoma granulocítico con síndrome medular asociado, es una urgencia hospitalaria, debemos sospecharlo e instaurar tratamiento lo antes posible.

**PC-197**

**IMPACTO DEL ESTADO NUTRICIONAL (ALBÚMINA Y PROTEÍNAS TOTALES) EN EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA SOMETIDOS A TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO DE INDUCCIÓN CON IDA+ARA-C (3+7)**

Martínez Gómez C.M., Panizo Gómez R., Deben Ariznavarreta G., Torres Carrete J.P., Varela Gómez M.R., Martínez Señarís D., Lorenzo Pérez M., Noriega Concepción V., López Fernández M.F.  
Hospital Universitario A Coruña

**Introducción:** La quimioterapia con Idarrubicina+AraC (3+7) constituye el *gold standard* en el tratamiento de inducción en pacientes con Leucemia mieloblástica aguda (LMA). La malnutrición relacionada con el tratamiento quimioterápico y con el proceso neoplásico tiene una alta incidencia en estos pacientes, siendo el objetivo de este estudio evaluar el estado nutricional al diagnóstico y durante el periodo de inducción, y su posible impacto en el desarrollo de complicaciones y mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT).

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo con 48 pacientes diagnosticados de LMA, ingresados en el Hospital Universitario de A Coruña durante un periodo de 4 años (2013-2016), con diagnóstico confirmado mediante aspirado de médula ósea y tratamiento de inducción Ida+AraC (protocolo PETHEMA), analizando los niveles de Albumina y Proteínas totales y su asociación con el desarrollo de complicaciones.

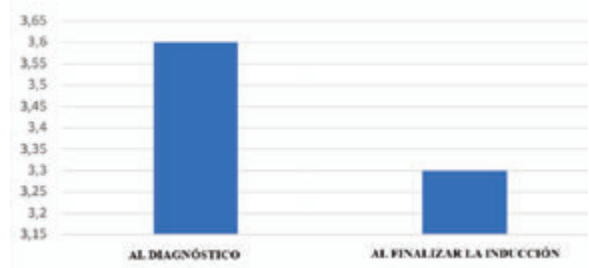


Figura 1. Media de albúmina al diagnóstico y al finalizar la inducción.

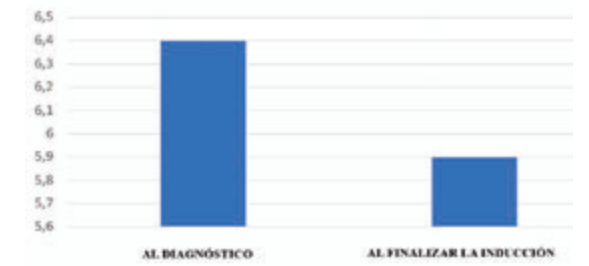


Figura 2. Media de proteínas totales al diagnóstico y al finalizar la inducción.

**Resultados:** La mediana de edad fue de 64 años. 50% mujeres. La MRT fue del 10%. Se observó descenso del número de pacientes con albúmina normal ( $\geq 3.4$  g/dL) comparando diagnóstico y fin de la inducción (73% vs 37%), así como de las proteínas totales ( $Pt > 6g/dl$ ) (75% vs 40%). De 13 pacientes con albúmina  $\leq 3.4$  g/dL al diagnóstico, el 70% (9/13) desarrollaron algún tipo de infección. Se observó mayor incidencia de infección microbiológicamente documentada en los pacientes con niveles de  $Pt < 6$  vs  $Pt > 6$  (67%; 8/12 vs 50%; 18/36). Ninguno de los pacientes con  $Pt > 6$  requirió ingreso en UCI, mientras que 7 pacientes del grupo con  $Pt < 6$  sí lo hicieron (0% vs 27%) ( $p=0.031$ ). La estancia media fue superior en pacientes con niveles de Alb  $< 3.4$  al inicio de la inducción (35 días vs 52 días;  $p=0,025$ ).

**Conclusiones:** Con las limitaciones de un estudio retrospectivo, y del número de pacientes analizados, podemos concluir que las Pt y Alb son



marcadores bioquímicos útiles para valoración del estado nutricional en pacientes con LMA sometidos a tratamiento de inducción, observando cierta asociación entre niveles bajos de los mismos con el desarrollo de complicaciones (infecciones), más llamativo cuando se analizan las Pt, y resaltando la necesidad de control nutricional estricto de estos pacientes. Estos resultados deben ser confirmados en estudios prospectivos, así como incluyendo variables adicionales durante el seguimiento.

#### PC-198

##### USO DE SORAFENIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA FLT3-ITD POSITIVA EN SITUACIÓN DE RECAÍDA O REFRACTARIEDAD: EXPERIENCIA RECIENTE DE UN CENTRO

Rodríguez Arbolí E., Montero Cuadrado I., Reinoso Segura M., Rodríguez N., Falantes González F., González Campos J., Espigado Tocino I., Pérez Simón J.A.

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío

**Introducción:** Las mutaciones por duplicación en tándem interna en FLT3 (FLT3-ITD) constituyen eventos clonales secundarios presentes en aproximadamente un 20% de las leucemias mieloblásticas agudas (LMA). Estas mutaciones permiten la activación constitutiva del receptor FLT3 y de las vías de señalización corriente abajo del mismo (PI3K/AKT/mTOR, Ras/Raf/MEK/ERK y JAK/STAT), resultando en último lugar en una ventaja proliferativa para el mieloblasto. Sorafenib es un inhibidor multiquinasa con actividad en LMA FLT3-ITD positiva. En el presente estudio revisamos el uso de sorafenib en pacientes con LMA FLT3-ITD positiva en situación de recaída o refractariedad (R/R).

**Casos clínicos:** Caso 1: Varón de 63 años con LMA con cariotipo normal y mutación en NPM1 y FLT3-ITD (ratio 0.45). Alcanza remisión completa (RC) con enfermedad mínima residual (EMR) positiva (1.5%) post-inducción. Inicia tratamiento con sorafenib tras el primer ciclo de consolidación, procediéndose a alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) en situación de RC con EMR negativa. Caso 2: Mujer de 74 años con LMA con cariotipo normal y mutación en NPM1 y FLT3-ITD (ratio 0.65). Recibe ciclo de inducción con citarabina a dosis intermedias, fludarabina y sorafenib, presentando refractariedad primaria al tratamiento. Posteriormente se mantiene con citorreducción paliativa con hidroxiurea hasta el exitus. Caso 3: Varón de 64 años con LMA con cariotipo normal y mutación en NPM1 y FLT3-ITD (ratio 0.8). Recibe un primer ciclo de inducción con quimioterapia intensiva, sin respuesta. Posteriormente se administra un ciclo de reinducción según esquema FLAG asociado a sorafenib y dos ciclos de consolidación con citarabina a altas dosis, alcanzándose RC con EMR negativa. A los 8 meses del inicio del tratamiento presenta recaída de la enfermedad, volviéndose a administrar un ciclo FLAG asociado a sorafenib, sin respuesta. Posteriormente se inicia citorreducción paliativa con hidroxiurea hasta el exitus. Caso 4: Varón de 23 años con LMA con cariotipo normal y FLT3-ITD (ratio 2). Se procede a inicio de tratamiento con sorafenib en situación de segunda recaída tras trasplante haploidéntico, asociado a esquema de clofarabina y citarabina, obteniéndose RC con EMR positiva (0.01%). Posteriormente presenta una tercera recaída bajo tratamiento de mantenimiento con sorafenib a los 8 meses del inicio del mismo, así como refractariedad a las siguientes líneas de tratamiento.

**Conclusiones:** El uso de sorafenib puede asociarse a respuestas clínicas, generalmente transitorias, en pacientes con LMA FLT3-ITD positiva en situación de recaída o refractariedad.

#### PC-199

##### LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA NPM1 POSITIVA: ANÁLISIS DE LOS CASOS DIAGNOSTICADOS DESDE 2010 A 2017 EN EL HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD DE TOLEDO

Daza Pozo S., Rodríguez Hidalgo A., Román Barbero A., Parrilla Navamuel L., Albiño Salazar Karen G., Moreno Ramírez S., Botón Contreras E., Rollón Simón N., Alonso Aldama I., Gomez Roncero M.I., Casado Montero F., Perez Rodríguez G., Toledo Ruiz M.C., De Diego Vázquez E., Muñoz Gama A., Sánchez Valle E., Albizua Huarte E., Algara Plana P., Mateo Guerrero M., Cuesta Tovar J.

Hospital Virgen De La Salud De Toledo

**Introducción:** La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) con mutación de nucleofosmina (NPM1) es una entidad diagnóstica claramente diferenciada en la clasificación actual de la OMS. Ésta mutación se describe en el 35%

de las LMA *de novo* del adulto y representa el 45-60% de los casos de LMA con cariotipo normal. Dentro de los pacientes con LMA, cariotipo normal y FLT3-, la presencia de la mutación de NPM1 se ha asociado con mayor probabilidad de alcanzar remisión completa, menor índice de recaída y mayor supervivencia global.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo desde enero de 2010 hasta diciembre de 2017 de los pacientes diagnosticados en nuestro centro de LMA, centrándonos en aquellos con mutación NPM1+ para comparar mediana de edad al diagnóstico, supervivencia global y recaídas con otros subtipos de LMA (LPA, LAM de mal pronóstico). En las LAM NPM1 hemos analizado la edad y supervivencia global entre cariotipo normal (CN) vs cariotipo complejo.

**Resultados:** Se han diagnosticado 187 LMA con una mediana de edad al diagnóstico de 60 años. El 22% de las LAM diagnosticadas fueron LPA, el 12% LMA NPM1+/FLT3-, 5% LMA CBF no LAP (t(8,21), inv(16,16)), 37% LAM mal pronóstico y 24% pronóstico intermedio. Un 33% tenían CN, y de estas, el 31% presentaban la mutación NPM1+/FLT3-. La mediana de edad al diagnóstico de los pacientes NPM1+ fue de 60 años (14 pacientes < 65 años, y 8 > 65), 47 años las LPA, 31 en los pacientes con CBF, y 68 años las de MP. El grupo NPM1+ con CN presentaron una mediana de edad de 60 años y las de cariotipo alterado de 51. De los pacientes diagnosticados de LAM han recaído el 14% y de los NPM1+, CN, FLT3- sólo recayó uno (5%). Tras el tratamiento estándar para LMA, el 15% requirió intensificación con TPH, siendo candidatos 3 pacientes NPM1+ (14%). La mediana de SG de los pacientes diagnosticados de LAM fue de 361 días (108 fallecidos y 79 vivos), en las LPA fue de 1513 días y en LMA NPM1+/FLT3- 287 días (59% de pacientes vivos). Dentro de este grupo la SG de los de CN es de 198 días (53% vivos) y en cariotipo alterado 1076 días (100% vivos). Teniendo en cuenta la edad, el 67% de los pacientes NPM1 fallecidos eran > de 65 años, y el 85% de los que siguen vivos eran <65 años al diagnóstico. Los pacientes FLT3+/NPM1- presentan una mediana de supervivencia de 127 días.

**Conclusiones:** La alteración molecular más frecuente en nuestra serie es PML/RARA seguida de NPM1 (12%). Citogenéticamente 1/3 de los pacientes presentaban CN. El porcentaje de éstos con mutación NPM1+ (31%) fue inferior a lo descrito en la literatura, aunque la mayoría de los pacientes NPM1+ presentaron CN (86%). Los pacientes con LPA tienen una mediana de supervivencia mayor a los pacientes NPM1+. Si tenemos en cuenta la edad al diagnóstico, la mayoría de los pacientes (67%) NPM1+ fallecidos eran >65 años. La mediana de supervivencia de los pacientes FLT3+ es inferior a los pacientes FLT3-.

## Leucemias

### PC-200

#### DETERMINACIÓN DE LOS EFECTORES DE LA RUTA DE HEDGEHOG Y DEL EFECTO DE LOS INHIBIDORES TIROSINQUINASA SOBRE LA EXPRESIÓN DE PTCH1 EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

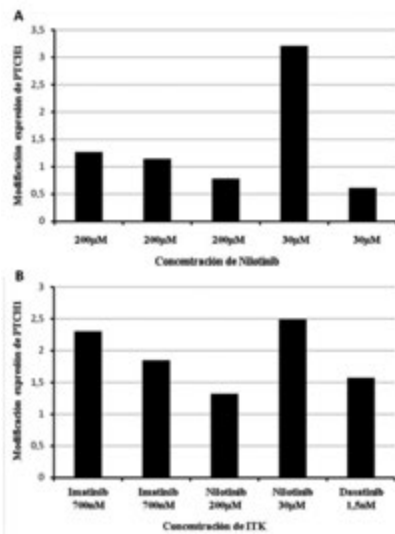
Arenas A.<sup>1</sup>, Llamas P.<sup>1</sup>, Blas C.<sup>1</sup>, García-Raso A.<sup>1</sup>, López Lorenzo J.L.<sup>1</sup>, Atance M.<sup>1</sup>, Salgado R.<sup>1</sup>, Martínez-López J.<sup>2</sup>, Alonso-Domínguez J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fundación Jiménez Díaz, <sup>2</sup>Hospital 12 de Octubre

**Introducción:** La ruta de señalización de Hedgehog (Hh) tiene un papel importante en la fisiopatología de la leucemia mieloide crónica (LMC) debido a su activación constitutiva en los progenitores hematopoyéticos. Además, el aumento de expresión de PTCH1, un regulador negativo de la vía de Hh, es un marcador pronóstico asociado con una baja probabilidad de discontinuación del tratamiento, alta tasa de respuesta molecular mayor y una menor probabilidad de progresión o muerte. En este trabajo se caracterizaron los efectores de la vía de Hh relacionados con la apoptosis en muestras de LMC y se estudió el efecto de diferentes inhibidores tirosinquinasa (ITK) sobre la expresión de PTCH1.

**Métodos:** La línea celular K562 se sembró a  $2 \times 10^5$  cell/ml y fue tratada con 2,5 o 5  $\mu$ M de ciclopatamina. Se estudiaron las variaciones en expresión de 34 proteínas con el *Proteome Profiler Human Apoptosis Array Kit* (R&D) y se analizaron las diferencias mediante una One-way ANOVA. Se aislaron células CD34+ y CD34- de médula ósea de cuatro pacientes diagnosticados de LMC. Posteriormente se sembraron a  $7 \times 10^4 - 1 \times 10^6$  cell/mL en RPMI 1640, 10% suero fetal bobino con 700nM imatinib, 30nM o 200 $\mu$ M nilotinib. Después de 3-12 horas, se evaluó la expresión de mRNA de PTCH1 mediante qPCR. Las diferencias en la expresión se analizaron mediante una T-Student o Wilcoxon test para muestras pareadas.

**Resultados:** Se encontró que la ciclopatamina, antagonista de SMO y por lo tanto inhibidor de la ruta de Hh, disminuyó la expresión de BCL2 un 56,3 % ( $p=0,026$ ) y un 62,1 % ( $p=0,038$ ) cuando se trató la línea celular K562 con dicho fármaco a 2,5  $\mu$ M y 5  $\mu$ M respectivamente y en comparación al control sin tratamiento.



**Figura 1.** Modificación de la expresión de PTCH1 en la fracción CD34+ de 5 muestras primarias de pacientes diagnosticados de LMC tratadas con nilotinib durante 3 horas (a) o con diferentes ITK a 12 horas (b).

La expresión de mRNA de PTCH1 no mostró diferencias significativas entre las células CD34+ y las CD34- ( $p=0,157$ ). Además, no se encontró un efecto significativo del nilotinib sobre la expresión de PTCH1 a tres horas de incubación con 200  $\mu$ M (figura 1a,  $p=0,71$ ,  $n=3$ ) ni con 30  $\mu$ M (figura 1a,  $p=0,65$ ,  $n=2$ ). A a 12 horas sí se observó un aumento de la expresión de mRNA de PTCH1 entre las células CD34+ tratadas con imatinib frente a las que no, aunque las diferencias no fueron significativas (figura 1b,  $p=0,18$ ) (media-700nM Imatinib,  $p=0,18$ ).

**Conclusiones:** Nuestros resultados apoyan que BCL2 es un efector de la vía Hh también en LMC, como ocurre en otras neoplasias. Además, en la línea de otros estudios, no encontramos diferencias significativas en la expresión de PTCH1 entre las células CD34+ y CD34-. Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en la expresión de PTCH1 bajo la acción de los diferentes ITK testados, pero probablemente debido a la baja potencia estadística del estudio.

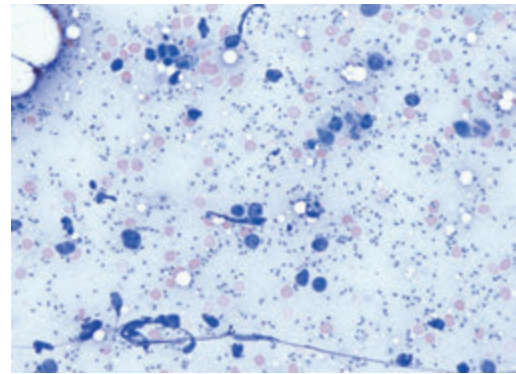
### PC-201

#### LEUCEMIA EN CÉLULAS DEL DONANTE TRAS LEISHMANIASIS VISCERAL EN UN TRASPLANTE DE CORDÓN

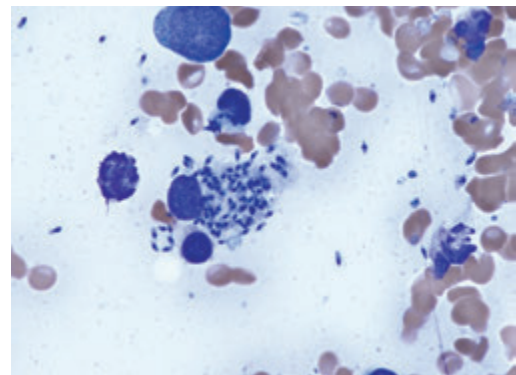
Alarcon A., Bautista G., Forés R., Romera I., Naya D., Gonzalez Santillana C., Alonso R., Álamo J.R., Pérez De Camino B., Fernández Maqueda C., Lerma A., De Laiglesia A., Navarro B., De Miguel C., Bueno J.L., Garcia Marco J.A., Martinez M.E., Regidor C., Duarte R., Cabrera R.

Hospital Universitario Puerta De Hierro

**Introducción:** Se presenta el caso de una mujer de 48 años diagnosticada en marzo de 2014 de una leucemia aguda linfoblástica pro-B de alto riesgo con traslocación (4,11). Inicia el 17 de marzo tratamiento según protocolo PETHEMA LAL-AR 2011.



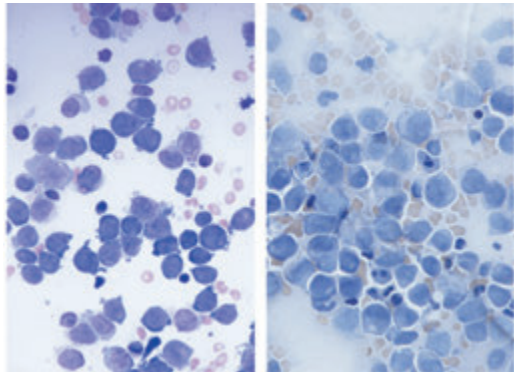
**Figura 1:** Aspirado de médula ósea: Se observan los parásitos extracelulares correspondiente a amastigotes de Leishmania Donovanii.



**Figura 2:** Aspirado de médula ósea: Se observan los parásitos intracelulares en macrófagos correspondiente a amastigotes de Leishmania Donovanii.

**Métodos y Resultados:** Evolución y tratamiento. Ingresó en julio de 2014, en respuesta completa para trasplante dual de cordón umbilical. Régimen de acondicionamiento con Fludarabina, ciclofosfamida, TBI, y ATG de conejo. Profilaxis de EICH con tacrolimus y metilprednisolona. El prendimiento celular granulocítico se produjo en el día +14. En el día +180, ingresó por fiebre, observando pancitopenia y esplenomegalia. En el aspirado de médula ósea, se observaban abundantes parásitos tanto intracelulares como extracelulares correspondiendo con amastigotes de *Leishmania donovani*. Se inició tratamiento con Anfotericina B liposomal a 3mg/kg/día durante diez días con excelente respuesta. Tras el tras-

plante, los estudios de biología molecular mostraron quimerismo completo. A los 24 meses del trasplante, se objetiva pancitopenia. La paciente presentaba astenia y múltiples lesiones en la piel. En el estudio de MO se observó un 65% de blastos con morfología, citoquímica y CMF compatible con leucemia aguda monocítica. Los estudios anatomopatológicos y de biología molecular de la lesión de piel mostraban un cloroma con quimerismo completo de células del cordón, concluyendo que se trataba de una leucemia en células del donante.



**Figura 3:** Aspirado de médula ósea con infiltración por blastos de morfología y citoquímica positiva compatible con leucemia aguda monocítica. Tinción de esterases combinadas butirato positiva en la imagen de la derecha.

**Conclusiones:** La leucemia en células del donante es una complicación rara y muy grave. Se han propuesto numerosos mecanismos para su desarrollo, por el momento, no se han descrito procesos infecciosos. En nuestro caso, la leucemia en células del cordón se ha desarrollado en células monocíticas, células de la misma estirpe celular que inicialmente fueron infectadas por *Leishmania donovani*. Existen estudios publicados implicando el rol de supresión de la apoptosis por este parásito. Uno de los mecanismos observados en la infección por *Leishmania* es la expresión de MCL-1 en macrófagos (proteína antiapoptoica de leucemia mieloide) que impide la apoptosis vía actinomicina D por la mitocondria. Esto sugiere que la leishmaniasis visceral pudiera haber actuado como agente leucemógeno. No existe evidencia publicada hasta el momento, sobre la infección por *Leishmania* y el desarrollo de leucemias secundarias. No obstante, si existe evidencia entre la infección por este parásito y el desarrollo de tumores sólidos. Probablemente, la incidencia de la leucemia en células del donante, se encuentre infraestimada, por lo que ante sospecha de recaída, se debería realizar la búsqueda sistemática del origen de las células leucémicas.

**Referencias:**

Gajurel K, Dhakal R, Deresinski S. Leishmaniasis in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Transplant. 2016; doi: 10.verif 1111/ctr.verif 12867.  
 Guiomar Bautista, Antonio Ramos, Santiago Gil. Visceral leishmaniasis in hematopoietic stem cell transplantation. Transpl Int. 2012 Jul; 25(7):e83-5.  
 Giri J, Srivastav S, Basu M et al. Leishmania donovani Exploits Myeloid Cell Leukemia 1 (MCL-1) Protein to Prevent Mitochondria-dependent Host Cell Apoptosis. J Biol Chem. 2016 Feb 12;291(7):3496-507  
 Bautista G, Regidor C, Gonzalo-Daganzo R, Cabrera JR. Umbilical cord blood cell transplantation from an unrelated donor: dual transplantation. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2010 Dec;32 Suppl A:47-51.  
 Shiozaki H, Yoshinaga K, Kondo T et al. Donor cell-derived leukemia after cord blood transplantation and a review of the literature: differences between cord blood and BM as the transplant source. Bone Marrow Transplant. 2014 Jan;49(1):102-9.  
 Christopher J. Fraser, Betsy A. Hirsch, Vanessa Dayton et al. First report of donor cell-derived acute leukemia as a complication of umbilical cord blood transplantation. Blood 2005 106:4377-4380.  
 Ballen KK1, Cutler C, Yeap BY et al. Donor-derived second hematologic malignancies after cord blood transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2010 Jul;16(7):1025-31.

**PC-202**  
**LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA EN PACIENTES >60 AÑOS: EXPERIENCIA DEL HOSPITAL LA PRINCESA**

García-Noblejas A., Quesada M., Cannata-Ortiz J., Ormazabal I., Figuera A., De la Cámara R.

Hospital Universitario La Princesa

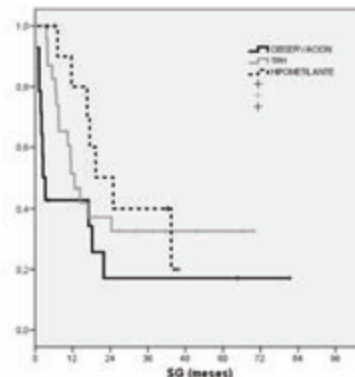
**Introducción:** El tratamiento curativo de la Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM) implica quimioterapia (QT) intensiva con/sin trasplante (TPH). Sin embargo, la mediana de edad de estos pacientes se sitúa en torno a los 70 años, por lo que en una importante proporción de pacientes no será posible.

**Métodos:** Análisis retrospectivo unicéntrico de pacientes con LAM ≥ 60 años diagnosticados entre 2011-2016. El análisis estadístico fue realizado mediante SPSS vs 15.0.

**Tabla 1.** SG en los pacientes tratados con QT (n=49) según distintas variables.

Variable	N	N	OS (CI95%) (Kaplan Meier)	p
Edad (años)	49	60-69	34 13 (7-18)	0.8
		70-79	15 18 (15-21)	
Tipo LAM	49	De novo	26 13 (5-20)	0.7
		Secondary	23 14 (4-25)	
Cariotipo	43	Otros	36 17 (9-24)	0.01
		Complejo o monosómico	7 6 (0-17)	
FLT3	29	No mutado	19 14 (8-21)	0.5
		Mutado	10 7 (0-15)	
Tratamiento post-inducción	49	No	14 3 (0-4)	0.007
		TPH	23 13 (8-17)	
		Hipometilantes	12 19 (8-31)	

**Resultados:** Características: 69 pacientes: 51% varones, mediana de edad de 69 años (rango 60-90), 87% ECOG ≤ 1, 48% LAM secundarias, 22% cariotipo complejo o monosómico. Tipo de tratamiento de inducción: 49 pacientes (71%) recibieron QT, 6 (9%) agentes hipometilantes (HM), 1 (1%) QT combinada con HM, 5 (7%) tratamiento de soporte (TS) y 8 (12%) fueron directamente derivados a paliativos. Entre los pacientes tratados con QT (n=49), 23 (47%) fueron consolidados con TPH (19 alo-TPH y 4 auto-TPH) y 13 (26%) recibieron mantenimiento con HM. Supervivencia: mediana de seguimiento de los pacientes vivos de 42 meses (rango 4-81). Excluyendo a los pacientes directamente derivados a paliativos, la mediana de supervivencia global (SG) desde el diagnóstico según el tratamiento de inducción fue: 16 meses (CI95% 10-23) en los tratados con QT (n= 49), 8 meses en los tratados con HM (n=6) (CI95% 0-25), 8 meses en el único paciente tratado con QT + HM y 1 mes en los que recibieron TS (n=5) (CI95% 0-8) (p=0.001). Pacientes tratados con QT (n=49): en el análisis univariante solo la presencia de un cariotipo complejo o monosómico y la ausencia de tratamiento post-inducción fueron asociados a una peor supervivencia (Tabla 1). Mediana de SG en los pacientes que no recibieron tratamiento post-inducción de 3 meses frente a 13 meses en los consolidados con TPH y 19 meses en los que recibieron HM posterior aunque, estos últimos presentaban ausencia de meseta en la curva de SG (Figura 1). Pacientes trasplantados (n=23): la mediana de SG fue de 24 meses en los que recibieron auto-TPH (n=3), 12 en los alo-TPH HLA idénticos (emparentado o no) (n=17) y 4 en los haploidénticos o no emparentados HLA no idénticos (n=3) (p=0.1). Tanto en el auto-TPH como en los alo-TPH idénticos observamos plateau en las curvas de supervivencia (Figura 2).



**Figura 1.** SG en los pacientes tratados con QT según el tratamiento post-inducción.

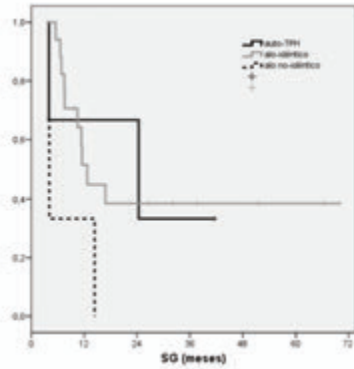


Figura 2. SG en los pacientes trasplantados.

**Conclusiones:** Nuestro estudio muestra resultados de práctica clínica habitual de los pacientes con LAM  $\geq 60$  años. Si el paciente tiene un adecuado estado general la QT sigue pareciendo la mejor opción de tratamiento para alcanzar mayores supervivencias. El tratamiento post-inducción debe ser cuidadosamente seleccionado en función del riesgo de la enfermedad y las opciones disponibles.

**PC-203**

**INDICACIÓN DE CUIDADOS PALIATIVOS EN PACIENTES ANCIANOS CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA Y SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO: COMPARACIÓN CON PACIENTES CON TUMORES SÓLIDOS**

Morais Bras L.R.<sup>1</sup>, Bernal Cueto S.<sup>2</sup>, Díaz Valdés M.<sup>2</sup>, Pola Díaz A.<sup>2</sup>, Castañón Fernández C.<sup>1</sup>, Alonso Álvarez S.<sup>1</sup>, Colado Varela E.<sup>1</sup>, Bernal del Castillo T.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, <sup>2</sup>Departamento de medicina, Universidad de Oviedo

**Introducción:** A pesar de los progresos recientes en el diagnóstico y tratamiento, el pronóstico de los pacientes ancianos diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica o síndrome mielodisplásico de alto riesgo (LAM/SMD-AR) continúa siendo pésimo; incluso en aquellos pacientes candidatos a recibir quimioterapia (QT) o agentes hipometilantes la mediana de supervivencia es de 12 meses. De acuerdo con los estándares actuales de cuidados al final de la vida (CFV), esta población debería recibir cuidados paliativos (CP) de manera temprana, integrados en el cuidado oncológico estándar. Sin embargo, evidencia reciente muestra un exceso de agresividad en esta población. Las razones de ello deben ser determinadas, pero se ha sugerido que el peor estado funcional y la dependencia transfusional de los pacientes hematológicos son barreras que limitan la aplicación de CP en esta población. Se pretende comparar los CFV en pacientes con LAM/SMD-AR y cáncer no microcítico de pulmón en estadios III y IV en un hospital terciario e identificar factores relacionados con la indicación tardía o no indicación de CP.

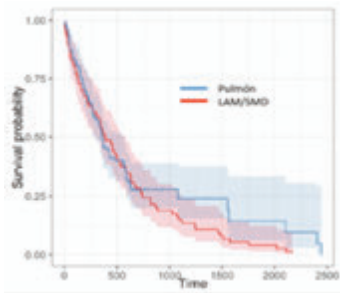


Figura 1. Probabilidad de Supervivencia.

**Métodos:** Se han incluido todos los pacientes diagnosticados de cáncer no microcítico de pulmón en estadios III y IV en nuestro centro desde 2016 hasta la actualidad (cohorte 1). La cohorte 2 constituida por pacientes con LAM/SMD-AR diagnosticados en nuestro centro en los que, por razón de edad o comorbilidades, no era posible aplicar un tratamiento potencialmente curativo con un curso completo de quimioterapia (QT)

intensiva o trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Los datos se muestran como porcentaje o mediana (rango intercuartílico). Las comparaciones univariantes de los principales indicadores de agresividad de CFV entre las dos cohortes se han realizado mediante el test Chi-cuadrado o Wilcoxon. La supervivencia se calculó desde la fecha del diagnóstico hasta la muerte utilizando curvas de Kaplan-Meier y test de log-rank.

Tabla 1. Características principales. Los datos se presentan como mediana y rango intercuartílico o número y porcentaje.

	LAM/SMD-AR N=77	Cáncer pulmón N=98	p
Edad	75 (71-79)	64 (59-71)	<0.001
Sexo, varón	43 (56)	67 (68)	0.12
Índice de comorbilidad			
0-2	61 (79)	54 (55)	<0.001
$\geq 3$	16 (21)	44 (45)	
ECOG			
0-1	65 (84)	71 (72)	<0.001
2	9 (12)	19 (19)	
$\geq 3$	3 (4)	8 (8)	
Pacientes con ingreso en hospital	70 (91)	69 (70)	0.002
Número de ingresos en hospital	2 (1-3)	2 (1-3)	0.10
Días de ingreso en hospital	31 (13-53)	14 (6-24)	<0.001
Registro preferencias tratamiento	10 (13)	74 (76)	<0.001
Paliativos domiciliarios	15 (19)	47 (48)	<0.001
Número transfusiones 2 meses antes del éxito	21 (10-30)	6 (5-8)	<0.001
Pacientes que ingresan en el último mes	54 (70)	32 (33)	<0.001
Número de ingresos último mes	1 (1-1)	1 (1-1)	0.29
Días entre última QT-éxito	42 (17-115)	41 (18-81)	0.76
Pacientes con QT 14 días previos al éxito	13 (17)	10 (10)	1

Tabla 2. Lugar de fallecimiento.

Lugar éxito	LAM/SMD-AR N=74	Cáncer pulmón N=70	P
Domicilio	16 (22)	42 (60)	<0.001
Hospital	53 (72)	20 (29)	
Hospicio	5 (6)	8 (11)	

**Resultados:** En el periodo 06/2006-02/2017 se incluyeron 77 pacientes con LAM/SMD-AR y 98 pacientes con cáncer de pulmón. La edad mediana al diagnóstico fue 63 (59-71) 75 (70-79) años, respectivamente ( $p < 0.001$ ). Las principales características de las dos cohortes se muestran en la **tabla 1**. Respecto a la primera línea de tratamiento, un 21% de pacientes con LAM/SMD-AR recibió QT, sesenta y cuatro por ciento hipometilantes y 15% tratamiento de soporte exclusivamente. Catorce pacientes recibieron tratamiento de segunda línea por progresión o recaída, 10 recibieron QT y 4 hipometilantes. No hubo diferencias en la supervivencia de las 2 cohortes (12 [9-19] meses en cáncer de pulmón, 13 [10-19] meses en LMA/SMD/AR  $p=0.37$ ) Figura 1. La discusión sobre el pronóstico entre paciente y médico se documentó en un 29% LMA/SMD-AR y un 85% en cáncer de pulmón ( $p < 0.001$ ). No hubo diferencias significativas en la frecuencia de ingresos o en la proporción de pacientes que recibieron QT en los 14 últimos días de vida. Sin embargo, globalmente, los pacientes LMA/SMD-AR permanecieron ingresados en el hospital más días. Asimismo, una mayor proporción de pacientes con LMA/SMD-AR ingresaron en el último mes de vida (70 vs 33%,  $p < 0.001$ ). La dependencia trasfusional, así como el número de hemocomponentes recibidos en los 2 últimos meses de vida fue significativamente superior en pacientes con LMA/SMD-AR [(75% vs 3%,  $p < 0.0001$ )] y 21 (10-30) vs 6 (5-8),  $p < 0.001$ ] respectivamente. La derivación a unidad de CP se documentó en 19% de los pacientes con LMA/SMD-AR y 48% con cáncer de pulmón ( $p < 0.001$ ). Una mayor proporción de pacientes con LAM/SMD-AR falleció en el hospital respecto a los pacientes con cáncer de pulmón, que fallecieron más frecuentemente en el domicilio (Tabla 2)

**Conclusiones:** Aunque la dependencia transfusional es una necesidad mayor en pacientes con LAM/SMD-AR, la indicación de CP es desproporcionadamente baja. Se deben introducir mejoras sustanciales con objeto de proporcionar cuidados de calidad al final de la vida en este grupo de pacientes ancianos con LMA/SMD-AR incurables.

## Síndromes Linfoproliferativos Crónicos

### PC-204

#### ACTIVACIÓN INMUNE EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: PAPEL DE LAS MOLÉCULAS DE CO-ESTIMULACIÓN

Cedena Romero M.T.<sup>1</sup>, Alvarez Flores B.<sup>2</sup>, Martín Rubio I.<sup>3</sup>, Mirás Calvo F.<sup>1</sup>, García Vela J.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>H.U. 12 Octubre, <sup>2</sup>Lab Central BRsalud. H. Infanta Sofia, <sup>3</sup>H.U. Getafe

**Introducción:** La activación linfocitaria requiere dos señales distintas. Por un lado, se necesita el reconocimiento del antígeno, unido a una molécula HLA-DR, por el receptor de la célula T (RCT) (señal antígeno-específica). Para que esta señal sea efectiva debe existir una segunda señal de unas moléculas co-estimuladoras sobre la superficie celular del linfocito T y la célula presentadora de antígeno (CPA). La diferente expresión de moléculas co-estimuladoras en células neoplásicas, en comparación con linfocitos de sujetos sanos, induce a pensar el papel de éstas en la proliferación y crecimiento tumoral.

**Objetivos:** Analizar la expresión de moléculas de co-estimulación en linfocitos B y T de pacientes con LLC-B y compararla con la de donantes sanos, así como la respuesta a la estimulación en cultivos *in vitro*.

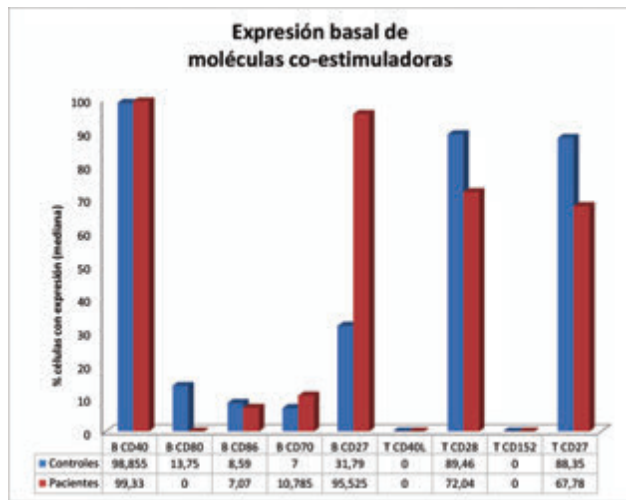


Figura 1. Expresión basal de moléculas co-estimuladoras en linfocitos B y T.

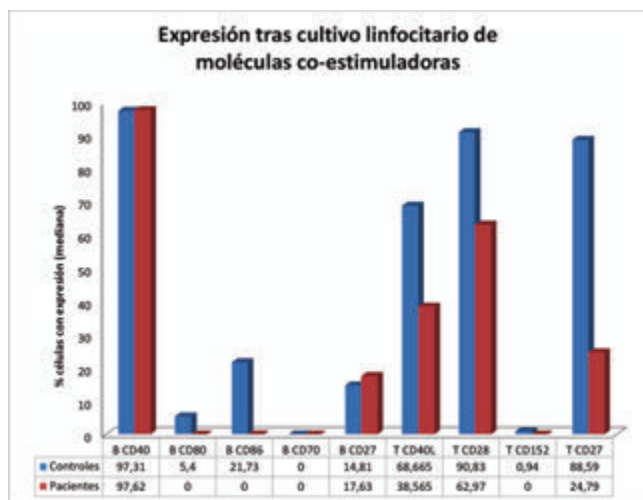


Figura 2. Expresión moléculas co-estimuladoras tras activación en cultivos *in vitro*.

**Material y Métodos:** Se obtuvo la capa mononucleada de muestras de sangre periférica de 12 pacientes con LLC-B, sin tratamiento al menos en las últimas 4 semanas, y de 8 controles de donantes sanos. En la po-

blación de linfocitos B CD5, se estudió la expresión en superficie mediante citometría de flujo de las moléculas de co-estimulación CD40, CD80, CD86, CD27 y CD70, y en los linfocitos T las moléculas CD40L, CD28, CD152 (CTLA-4) y CD27. La expresión de estas moléculas co-estimuladoras se potenció mediante cultivos linfocitarios añadiendo agentes que favorecen su activación (PMA más ionomicina para linfocitos T, y *Staphylococcus Aureus Cowan 1* más interleukina-2 para los linfocitos B). Los resultados fueron comparados con un test no paramétrico (*U* de Mann Whitney).

**Resultados:** Basalmente, se observó una menor expresión de CD80 en los linfocitos B de los pacientes *versus* los controles ( $p=0.045$ ). Por el contrario, la molécula CD27 presentaba una expresión significativamente más alta en los pacientes ( $p<0.001$ ). En los linfocitos T, tanto CD28 como CD27 se expresaron de forma significativamente más baja en los pacientes que en los controles ( $p=0.036$ , y  $p=0.028$ , respectivamente) (Figura 1). Tras la activación en cultivos (Figura 2), la expresión de CD80 también sigue siendo significativamente más alta en los linfocitos B de los controles ( $p=0.027$ ), así como la de CD86 ( $p=0.044$ ). Se estimula de forma positiva la expresión de CD40L en los linfocitos T de pacientes y controles, aunque la expresión que se alcanzó en los controles fue más alta ( $p=0.003$ ). También la expresión de CD28 y de CD27 fue menor en los linfocitos T de los pacientes ( $p=0.002$ , y  $p=0.001$ , respectivamente) de forma similar a los resultados obtenidos en el estudio basal.

**Conclusiones:** Los linfocitos B CD5 de la LLC-B se caracterizan por una menor capacidad de presentar antígenos. Los linfocitos T en esta enfermedad también parecen presentar un cierto grado de hiporreactividad. Tras estimulación *in vitro*, la menor expresión de CD40L en los linfocitos T inducirá menor expresión de CD80 y CD86 en la célula B, y se producirá menor interacción CD80-CD86/CD28 conduciendo a inhibición de la señal del RCT. Este mecanismo puede contribuir a que las células B clonales no sean capaces de inducir una adecuada respuesta T contra la célula tumoral.

### PC-205

#### IMPORTANCIA PRONÓSTICA DEL GEN IGHV EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: EXPERIENCIA DE UN ÚNICO CENTRO

Blanco G.<sup>1</sup>, Hernández M.<sup>1</sup>, Gómez-Llonín A.<sup>1</sup>, Ramos S.<sup>1</sup>, Puiggros A.<sup>1</sup>, Martínez L.<sup>2</sup>, Gimeno E.<sup>3</sup>, Abella E.<sup>3</sup>, Salido M.<sup>1</sup>, Melero C.<sup>1</sup>, Rodríguez-Rivera M.<sup>1</sup>, Montesdeoca S.<sup>1</sup>, Arenillas L.<sup>1</sup>, Calvo X.<sup>1</sup>, Salar A.<sup>3</sup>, Bellosillo B.<sup>4</sup>, Ferrer A.<sup>1</sup>, Espinet B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratori de Citogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia, Hospital del Mar / Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Cancer Research Programme, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona., <sup>2</sup>Servei d'Hematologia, Hospital del Mar, Barcelona., <sup>3</sup>Servei d'Hematologia, Hospital del Mar / Grup de Recerca Clínica Aplicada en Neoplàsies Hematològiques, Cancer Research Programme, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona., <sup>4</sup>Laboratori de Biologia Molecular, Servei de Patologia, Hospital del Mar / Grup de Recerca Clínica Aplicada en Neoplàsies Hematològiques, Cancer Research Programme, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona.

**Introducción:** El impacto pronóstico del estado mutacional del gen IGHV en leucemia linfática crónica (LLC), que distingue dos grupos de riesgo en base al *cut-off* del 98%, fue descrito por primera vez en 1999. Su utilidad ha sido ampliamente demostrada, aunque en España no se ha llegado a implementar totalmente en la práctica clínica. Sin embargo, las guías del International Workshop on CLL publicadas recientemente (Hallek et al, 2018) recomiendan realizar su análisis siempre antes de iniciar tratamiento.

**Objetivos:** 1. Describir el estado mutacional y el uso de los diferentes genes VH y subsets estereotipados en la cohorte de pacientes con LLC o linfocitosis B monoclonal (LBM) del Hospital del Mar. 2. Comparar las características clínicas y genéticas entre los grupos de pacientes IGHV mutados (IGHV-M, <98% de identidad con la línea germinal) e IGHV no mutados (IGHV-NM, ≥98%). 3. Comparar el valor pronóstico del estado mutacional de IGHV en relación a otros factores pronósticos. 4. Valorar la utilidad de la identificación de subsets en la estratificación pronóstica.

**Métodos:** Se seleccionaron 154 casos diagnosticados de LLC (n=129) o LBM (n=25) tipo LLC del Hospital del Mar (Barcelona). Se analizaron los reordenamientos clonotípicos IGHV-D-J según el protocolo BIOMED2. Se emplearon las herramientas IMGT/V-QUEST y ARResT/AssignSubsets para el análisis de secuencias y la asignación a subsets. Se compara-

ron los datos clínicos, genéticos y de supervivencia de los grupos IGHV-M y IGHV-NM.

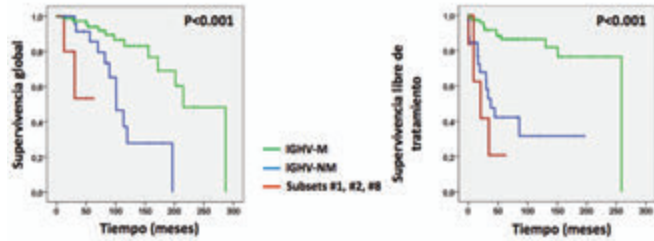


Figura 1.

Tabla 1. Comparativa de los grupos IGHV-M y IGHV-NM. Los valores aparecen como mediana (rango) o número (%).

Características de la serie (n=154)	IGHV-M (n=97)	IGHV-NM (n=57)	P-valor
Edad al diagnóstico	70 (30-86)	67 (41-88)	0,457
Sexo masculino	58 (59,8%)	38 (66,7%)	0,491
Estadio al diagnóstico (n=149)			
LBM / LLC Binet A	89 (93,7%)	44 (81,5%)	<b>0,028</b>
LLC Binet B-C	6 (6,3%)	10 (18,5%)	
Positividad CD38 (≥30%) (n = 147)	11 (11,5%)	28 (54,9%)	<b>&lt;0,001</b>
Positividad ZAP-70 (≥20%) (n = 106)	12 (18,2%)	27 (67,5%)	<b>&lt;0,001</b>
Uso IGHV1-69	1 (1,0%)	14 (24,6%)	<b>&lt;0,001</b>
Uso IGHV3-7	11 (11,3%)	1 (1,8%)	<b>0,033</b>
Uso IGHV3-11	0	3 (5,3%)	<b>0,049</b>
Uso IGHV4-34	13 (13,4%)	2 (3,5%)	0,052
Cariotipo complejo (n = 150)	3 (3,2%)	11 (20%)	<b>0,001</b>
Delección 13q (n = 143)	45 (50,0%)	22 (41,5%)	0,387
Trisomía 12 (n = 142)	9 (10,1%)	13 (24,5%)	<b>0,030</b>
Delección 11q (n = 141)	2 (2,2%)	9 (17,3%)	<b>0,002</b>
Delección 17p (n = 141)	3 (3,4%)	7 (13,5%)	<b>0,038</b>
Mutación MYD88 (n = 89)	3 (4,8%)	0	0,560
Mutación NOTCH1 (n = 89)	5 (7,7%)	12 (50,0%)	<b>&lt;0,001</b>
Mutación SF3B1 (n = 89)	2 (3,1%)	2 (8,3%)	0,293
Mutación BIRC3 (n = 89)	4 (6,2%)	1 (4,2%)	1,000
Mutación TP53 (n = 89)	5 (7,7%)	5 (20,8%)	0,125
Mutación XPO1 (n = 89)	1 (1,5%)	2 (8,3%)	0,176
Mutación ATM (n = 89)	3 (4,8%)	6 (25,0%)	<b>0,010</b>
Mutación POT1 (n = 89)	0	1 (4,2%)	0,270
Mutación EGR2 (n = 89)	1 (1,5%)	0	1,000
Mutación NFKBIE (n = 89)	1 (1,5%)	4 (16,7%)	<b>0,018</b>

Tabla 2. Análisis de supervivencia libre de tratamiento univariado y multivariado. NA=No alcanzado. Figura 1. Estimación de Kaplan-Meier para la supervivencia global y libre de tratamiento.

Variable	Univariado		Multivariado	
	Mediana del tiempo al primer tratamiento (meses)	P-valor	Hazard ratio	P-valor
IGHV	No mutado	37,6	2,82	0,006
	Mutado	258,6		
CD38	Positivo	37,6	2,26	0,031
	Negativo	258,6		
17p	Delección	2,0	4,38	0,003
	No delección	NA		
11q	Delección	20,4	2,04	0,101
	No delección	258,6		

**Resultados:** Se identificaron mutaciones de IGHV en 97/154 pacientes (63%). Se detectaron 36 genes V diferentes, siendo los más frecuentes V1-69 y V4-34 (9,7%), V3-23 (8,4%), V3-30 y V3-7 (7,8%). Un 10,3% de casos se asignaron a subjets mayoritarios, de los cuales la mitad pertenecieron a los subjets #1, #2 o #8, asociados a enfermedad muy agresiva. El uso de los genes V1-69 y V3-11 fue más frecuente en el grupo IGHV-NM. Además, este grupo se correlacionó de forma significativa (P<0,05) con CD38<sup>+</sup> y ZAP-70<sup>+</sup>, presencia de cariotipos complejos, trisomía 12, delección de 11q y 17p, y mutaciones en NOTCH1, ATM y

NFKBIE (P<0,05, Tabla 1). Asimismo, el grupo IGHV-NM presentó una menor supervivencia global y un menor tiempo al primer tratamiento que IGHV-M (P<0,001) (Tabla 2, Figura 1). Los pacientes pertenecientes a los subjets #1, #2 o #8 mostraron una supervivencia global inferior a IGHV-NM (P=0,022) (Figura 1). El análisis multivariado para la supervivencia libre de tratamiento mantuvo la significancia para el estado mutacional del gen IGHV (P=0,006, HR: 2,8), positividad de CD38 (P=0,031, HR: 2,3) y delección de 17p (P=0,003, HR: 4,4) (Tabla 2).

**Conclusiones:** 1. La cohorte estudiada presenta un repertorio IGHV restringido, con un 63% de casos mutados y un 10,3% asignados a subjets mayoritarios. 2. El grupo IGHV-NM muestra una evolución clínica más agresiva y alteraciones genéticas de mayor riesgo. 3. La asignación a los subjets #1, #2 y #8 permite identificar un grupo de pacientes especialmente agresivo. 4. Estos resultados señalan la importancia de la implementación del estudio del gen IGHV en la práctica clínica.

**Agradecimientos:** Beca FEHH-Janssen, PI15/00437, 2017/SGR437.

**PC-206**

**MANEJO DE LA INMUNOSUPRESIÓN Y EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO POST-TRASPLANTE RENAL**

Sanchez-Gonzalez B.<sup>1</sup>, Bañón D.<sup>2</sup>, Mir M.<sup>1</sup>, Martínez L.<sup>1</sup>, García-Pallarols F.<sup>1</sup>, Ferraro M.P.<sup>2</sup>, Gimeno E.<sup>1</sup>, Crespo M.<sup>2</sup>, Salar A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital del Mar, Barcelona, <sup>2</sup>IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute, Barcelona

**Introducción:** El tratamiento inmunosupresor en receptores de trasplante se asocia a una mayor incidencia de síndromes linfoproliferativos post-trasplante (SLPT). La reducción de la inmunosupresión (IS) supone el primer paso en el manejo de los SLPT. En función de la respuesta alcanzada y el tipo de SLPT se contempla el tratamiento con inmunoterapia o inmunoquimioterapia. Sin embargo, sigue existiendo gran controversia en aspectos prácticos del manejo de la IS, sobre todo a medio-largo plazo.

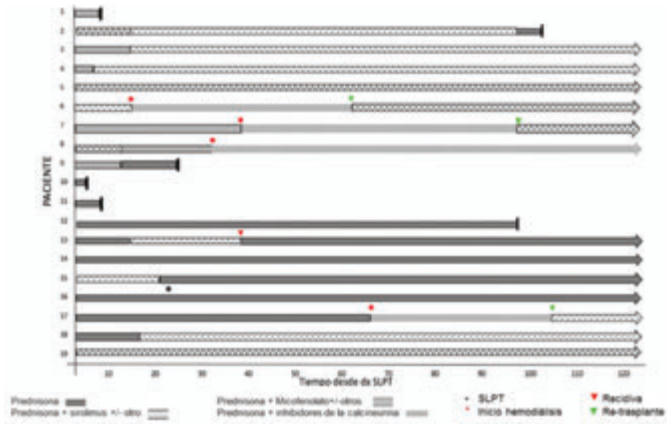
**Objetivos:** Evaluar el manejo de la IS en pacientes (pts) con SLPT post-trasplante renal (TR) (reducción, retirada o cambio) y estudiar el impacto de estas modificaciones sobre la función renal a medio-largo plazo, tanto en la era pre-rituximab como en la era post-rituximab.

Tabla 1. Características de los pacientes, manejo de la inmunosupresión y evolución.

Variables	Grupo A (n=8)		Grupo B (n=10)	
	Nº de pacientes	%	Nº de pacientes	%
<b>Edad</b>				
Mediana	37,8		40,8	
IQR	37,1-45,8		31,8-46,6	
<b>Sexo</b>				
Hombres	6	66,6	7	70
Mujeres	3	33,3	3	30
<b>Tipo de linfoma</b>				
IL plasmocitica	2	22,2	0	0
LDCGB	1	11,1	6	60
Burkitt	1	11,1	2	20
Folicular	4	44,4	0	0
Hodgkin	1	11,1	2	20
<b>Tipo de cambio</b>				
Reducción	1	11,1	1	10
Retirada	1	11,1	5	50
Cambio	2	22,2	0	0
Reducción y retirada	3	33,3	3	30
Retirada y cambio	2	22,2	1	10
<b>Respuesta al tratamiento sistémico</b>				
Enfermedad estable	1	11,1	0	0
Progresión enfermedad	1	11,1	1	10
Completa	7	77,8	9	90
<b>Tratamiento sistémico</b>				
Rituximab	2	22,2	0	0
CHOP	1	11,1	1	10
R-CHOP	2	22,2	6	60
Otros	1	11,1	4	40
No tratamiento específico	3	33,3	0	0
<b>Fracaso renal</b>				
Hemodiálisis	3	33,3	1	10
<b>Estado</b>				
Vivo	6	66,6	7	70
Fuiste	3	33,3	3	30

**Material y Métodos:** Se evaluaron a todos los pts diagnosticados de SLPT post-TR en el Hospital del Mar durante el periodo 1996-2010 (en

el que se realizaron 427 TR). Se identificaron dos grupos según tratamiento IS realizado inmediatamente posterior al diagnóstico de SLPT (con o sin inhibidores de la calcineurina, grupo A y grupo B, respectivamente). Se realizó seguimiento de la función renal (creatinina, filtrado glomerular y proteinuria) desde el momento del diagnóstico del SLPT hasta la última visita disponible (en el momento del diagnóstico del SLPT, al finalizar el tratamiento sistémico, y posteriormente al año, a los 3 años y a los 10 años). También se evaluó el impacto de la IS tardía y del rituximab.



**Figura 1. Evolución de los pacientes según tratamiento inmunosupresor recibido.**

**Resultados:** Se identificaron 20 SLPT post-TR en 19 pts (13 varones y 6 mujeres), con edad mediana de 48,6 años (IQR: 36,1-65,1). En 6 casos (30%) se les retiró por completo la IS al diagnóstico del SLPT (excepto prednisona) y en el resto se realizó reducción, cambio o la combinación de ambos (ver tabla). Así un 47% correspondía al grupo A y el 53% al grupo B. Características: ver tabla. No hubo diferencias significativas en las características basales entre ambos grupos Respuesta y evolución: ver figura. La función renal se mantuvo en el 75% de los pts largos supervivientes. Tres de 9 pts (33%) del grupo A frente a 1 de 10 pts (10%) del grupo B presentaron pérdida de función del trasplante renal. Estos 4 pacientes no habían realizado tratamiento con rituximab. Además, 6 pts de alto riesgo que realizaron tratamiento IS post-inmunoquimioterapia con prednisona exclusivamente mantuvieron función renal correcta a medio-largo plazo. La supervivencia global (SG) fue del 68.4% con una mediana de seguimiento de 160 meses (IQR: 161-210).

**Conclusiones:** La supervivencia de los pts con SLPT y del injerto renal ha mejorado en la última década, debido a la introducción del rituximab y al mejor manejo de la IS post-SLPT. Las estrategias que incorporan fármacos IS no-inhibidores de la calcineurina junto la adición de rituximab obtienen un excelente control del SLPT y del injerto, en este caso renal, tanto a corto como a largo plazo. Incluso, en pts tratados con rituximab, un tratamiento IS con prednisona exclusivamente puede ser suficiente para proteger el injerto y evitar la recidiva del SLPT, aunque son necesarias series más amplias para confirmar nuestros resultados.

**PC-207**

**EFICACIA DE IBRUTINIB EN EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS: EXPERIENCIA EN VIDA REAL DE LA COMUNIDAD VALENCIANA**

Donato Martín E.M<sup>1</sup>, Ferrer Lores B.<sup>2</sup>, Teruel Casassus A.I.<sup>2</sup>, Blanco J.A.<sup>3</sup>, Andreu Lapiedra R.<sup>3</sup>, Fernández Zarzoso M.<sup>1</sup>, Clavel Pía J.<sup>4</sup>, Castillo Valero I.<sup>5</sup>, Jimenez Esteso M.<sup>6</sup>, Valero Núñez M.<sup>7</sup>, Roig Pellicer M.<sup>8</sup>, Varzaru Andreea M.<sup>9</sup>, Ferrer M.R.<sup>9</sup>, Almela Rambla S.<sup>10</sup>, Blanes Company M.<sup>11</sup>, López García V.<sup>12</sup>, Lluch García R.<sup>13</sup>, Avaria Navarón A.<sup>14</sup>, García Fera A.<sup>15</sup>, Ruiz Guinaldo M<sup>16</sup>, Terol Casterá M.J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Dr Peset, <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario Valencia, <sup>3</sup>Hospital La Fe, <sup>4</sup>Hospital General de Castellón, <sup>5</sup>Hospital de Sagunto, <sup>6</sup>Hospital de Orihuela, <sup>7</sup>Hospital Arnau de Vilanova, <sup>8</sup>Hospital General de Valencia, <sup>9</sup>Hospital Marina Alta de Denia, <sup>10</sup>Hospital de Vinaroz, <sup>11</sup>Hospital de Elda, <sup>12</sup>Hospital del Vinalopó, <sup>13</sup>Hospital Ribera Salud, Alzira, <sup>14</sup>Instituto Valenciano de Oncología, <sup>15</sup>Hospital de Manises, <sup>16</sup>Hospital Francesc de Borja, Gandía

**Introducción:** La aplicación de las nuevas terapias dirigidas a los síndromes linfoproliferativos ha supuesto un cambio es la estrategia terapéutica de estas entidades. En concreto, el inhibidor de tirosin cinasa de Bruton (Ibrutinib) ha mostrado un perfil de eficacia superior en supervivencia libre de progresión (SLP) y en supervivencia global (SG) a las opciones estándar, con un perfil de toxicidad favorable en el contexto de ensayos clínicos. No obstante, y dado que la población incluida en los ensayos no es totalmente representativa de la real, se necesita una mayor información sobre la eficacia y la tolerabilidad del fármaco en la práctica clínica habitual en nuestro medio.

**Tabla 1. Características de la serie.**

Patología (n= 83)	
- LLC	59 (71,1)
- LCM	18 (21,7)
- E Waldenström	6 (7,2)
Características al inicio ibrutinib	
- LLC	
* líneas previas	3 (3,6)
* Rai > 0	41 (95,3)
* Binet > A	38 (88,4)
* Leucocitos	24,3 (3 - 336)
* Linfocitos	16,9 (0,2 - 163)
* Hb	11,8 (6-17)
* Plaq	124,5 (6 - 298)
* b2m>1n	39 (92,9)
* LDH>1n	22 (40,7)
* del11q	10 (27,0)
* t(12)	5 (6,8)
* del17p	19 (47,5)
* del13q	14 (37,8)
- LCM	
* líneas previas	4 (21,9)
* ECOG>2	3 (25)
* Leucocitos	6,0 (3,8 - 12,1)
* Hb	12,7 (10 - 17)
* Plaq	167 (87 - 494)
* b2m>1n	10 (83,3)
* LDH>1n	4 (25)
- EW	
* líneas previas	3 (2-5)
* ECOG>2	0
* Leucocitos	7,2 (4,9 - 8,5)
* Hb	10,8 (9-13)
* Plaq	226 (152 - 276)
Toxicidad Hematológica global	40/83 (48,2)
- Neutropenia Gz 3	11 (16,9)
- Anemia Gz 3	1 (1,6)
- Trombopenia Gz 3	1 (1,5)
Toxicidad Extrahematológica global	55/83 (66,3)
- Fatiga Gz 3	0
- Hipertensión Gz 3	5 (6,7)
- ACuFA Gz 3	1 (1,3)
- Diarrea Gz 3	0
- Sepsis Gz 3	5 (6,6)
- Neumonía Gz 3	7 (8,3)
- Neutropenia febril Gz 3	4 (5,6)
- Hemorragias Gz 3	1 (1,7)
- Anticoagulación	11 (18,3)
- Neoplasias	7

**Objetivos:** analizar la eficacia en términos de tasa de respuestas y la toxicidad de Ibrutinib en el tratamiento de diversos síndromes linfoproliferativos (LLC, Linfoma del Manto y Macroglobulinemia de Waldenström) en indicación (recaída/refractario o citogenética de alto riesgo) en diversos hospitales de nuestra comunidad.

**Pacientes y Métodos:** se analizaron retrospectivamente 83 pacientes diagnosticados de LLC, LCM y MW) que habían sido tratados con Ibrutinib en indicación en el periodo comprendido entre Diciembre del 2014 y 31 de Junio del 2016, y que dispusieran de al menos 6 meses de seguimiento. Se recogieron las principales variables clínico-biológicas, tanto al diagnóstico como previo a la administración de Ibrutinib, así como la tasa de respuestas, toxicidad hematológica y extrahematológica y la tasa de discontinuación. El análisis estadístico descriptivo se realizó mediante los test no paramétricos indicados, y las curvas de SLP y SG se construyeron con el método de Kaplan-Meier y se compararon con el log-rank test utilizando el programa SPSS V19.

**Resultados:** la edad mediana de los paciente fue de 71 años (41 - 86), con claro predominio de varones 59 (72,8 %). Las principales características previo a la administración de Ibrutinib se resumen en la tabla 1. La tasa de respuestas globales a los 6 meses de administrado el fármaco fueron de: LLC: RC 1 (1%), RP 21 (38,2%), RP con linfocitosis 16 (29,1%), EE 17 (30,9%) y ninguna PE; LCM: RC 9 (60%), RP 4 (26,7%) y EE/PE 2 (13,3%); EW RP 4 (66,7%), EE 1 (16,7%) y PE 1(16,7%). Los principales datos de toxicidad se detallan en la tabla 2. Con un seguimiento mediano de 22 meses (1-41) la SLP desde el inicio de Ibrutinib es de 63,5 % (IC 95% 23,2 - 30,7) y la SG a 2 años de 76,7% (IC 95% 27,2 - 33,9). 5 pacientes desarrollaron un Síndrome de Richter. La tasa de discontinuación definitiva del fármaco fue de 42,2% (35 pacientes), se recogen las causas en Figura 1.

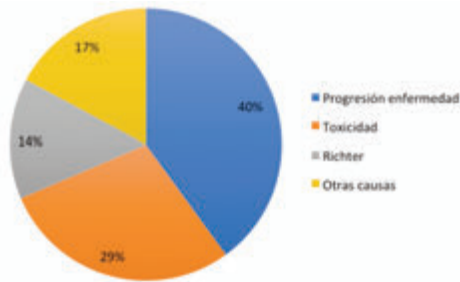


Figura 1. Causas de discontinuación.

**Conclusiones:** nuestra experiencia avala que Ibrutinib es un fármaco notablemente eficaz en el tratamiento de la LLC, LCM y MW, incluso en fases avanzadas de la enfermedad. La tasa de discontinuación es elevada pero acorde a la situación avanzada de la enfermedad. Los datos de SLP obtenidos comparan favorablemente con los aplicados con esquema de quimioinmunoterapia.

**PC-208**

**UTILIDAD DE LAS SECUENCIAS OFF-TARGET EN LA DETECCIÓN DE ALTERACIONES DE NÚMERO DE COPIA (CNA) POR NGS. EXPERIENCIA EN UN PANEL DIRIGIDO PARA NEOPLASIAS DE CÉLULAS B MADURAS**

Gómez-Llonín A.<sup>1</sup>, Puiggros A., Nonell L.<sup>2</sup>, Rodríguez J.<sup>3</sup>, Rodríguez-Santiago B.<sup>4</sup>, Mattlin H.<sup>5</sup>, Banchs Maria I.<sup>6</sup>, Salido M., Larrayoz M.<sup>7</sup>, Blanco L.<sup>6</sup>, Collado R.<sup>7</sup>, Ortega M.<sup>8</sup>, Rodríguez-Rivera M., Melero C., Calvo X., Arenillas L., Gimeno E.<sup>9</sup>, Armengol L.<sup>3</sup>, Ferrer A., Colomo L., Espinet B.

<sup>1</sup>Laboratori de Citogenètica Molecular, Laboratori de Citologia Hematològica, Servei de Patologia, Hospital del Mar, Barcelona. Grup de Recerca Translacional en Neoplàsies Hematològiques, Cancer Research Program, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona. Department of Medical and Health Sciences, Universitat de Barcelona, Barcelona., <sup>2</sup>Servei d'Anàlisi de Microarrays, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona., <sup>3</sup>qGenomics (Quantitative Genomic Medicine Laboratories), Esplugues de Llobregat., <sup>4</sup>Departamento de Genètica, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona., <sup>5</sup>Unidad de Citogenética y de Genética Hematológica, Departamento de Genética, Universidad de Navarra, Pamplona., <sup>6</sup>Servei d'Hematologia Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, <sup>7</sup>Servicio de Hematología, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia, <sup>8</sup>Laboratorio de Citogenética, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, <sup>9</sup>Servei d'Hematologia Clínica, Hospital del Mar, Barcelona

**Introducción:** Las alteraciones en número de copia (CNA) constituyen biomarcadores diagnósticos, pronósticos o predictivos en muchas neoplasias de células B maduras (NCBM). La mayoría de paneles de secuenciación masiva (NGS) se dirigen a la detección de mutaciones y existen pocos paneles comerciales para CNA. Estos utilizan lecturas en las regiones *on-target* y ofrecen una información sesgada a las regiones seleccionadas. La preparación de librerías de NGS por enriquecimiento genera un 40-60% de lecturas que mapean fuera de las regiones diana (secuencias *off-target*). La herramienta bioinformática CopywriteR utiliza estas secuencias para inferir los CNA y podría ser útil para obtener estos datos sin necesidad de aumentar el tamaño y coste de la secuenciación.

**Objetivos:** 1. Analizar la utilidad de CopywriteR en la detección de CNA diana del panel dirigido de NGS; 2. Comparar el uso de SNPs incluidos en el diseño y de secuencias *off-target* para la identificación de otros CNA; 3. Validar las CNA detectadas por Copywrite R por SNP-arrays.

**Pacientes y Métodos:** Hemos diseñado un panel de captura dirigido (Roche Nimblegen) para detectar CNA, mutaciones y translocaciones en NCBM. Para CNA incluye 17 regiones diana y 9111 SNPs distribuidos por el genoma. De 110 pacientes con NCBM y 15 sujetos control secuenciados con Illumina NextSeq500 (cobertura media 250X, *paired-end reads* de 150pb) se seleccionaron 37 pacientes con leucemia linfática crónica (LLC). Se alinearon las secuencias frente al genoma de referencia (hg19). Se utilizó CopywriteR para detectar CNA considerando regiones diana para LLC (13q, 12, 11q y 17p), SNPs y secuencias *off-target*. Los resultados se compararon con los obtenidos excluyendo las regiones de SNPs. Se consideraron ganancias aquellos CNA con  $\log_2\text{ratio} \geq 2$ , y pér-

didada  $\leq 1,8$ . Las CNA detectadas en dos o más controles fueron descartadas. Se compararon las alteraciones detectadas por NGS con los resultados de FISH y SNP-arrays (N=30, Affymetrix).

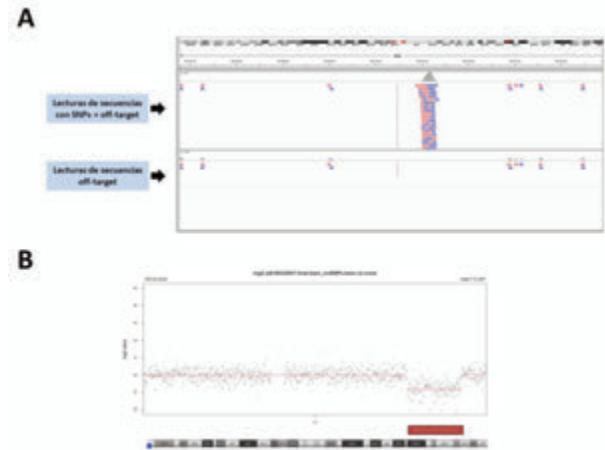


Figura 1. A) Ejemplo de la visualización de las secuencias off-target, con y sin SNPs, en IGV (Integrative Genomics Viewer); B) Representación gráfica de una delección en 11q identificada por CopywriteR.

**Resultados:** No se observaron diferencias significativas en el número de CNA detectados con CopywriteR al excluir los SNPs del análisis, generando 408 CNA (Figura). La distancia media entre secuencias *off-target* fue 100Kb. En cuanto a alteraciones diana, se identificaron todas las trisomías 12 y 38/50 delecciones (76%) detectadas por FISH, siendo las discordantes presentes en <20% de células. No se identificaron falsos positivos. El tamaño de las delecciones no difirió significativamente del descrito por SNP-arrays (200Kb-56Mb) (Tabla). Se identificaron correctamente 122/144 (85%) regiones no diana descritas por SNP-arrays (200Kb-173Mb). No obstante, CopywriteR también generó 216 CNA discordantes. Para minimizar la tasa de falsos positivos se descartaron los CNA en regiones no diana de <50 secuencias *off-target* (<5Mb, límite clínicamente relevante según guías de arrays), valores de  $\log_2\text{ratio}$  de 1,6-2,4 y CNA en cromosomas sexuales. Esta estrategia permitió identificar 46/61 CNA conocidas (75%), reduciendo a dos los hallazgos discordantes.

Tabla 1. Comparativa de las alteraciones en regiones diana obtenidos mediante FISH y el panel de NGS.

Alteración target	Positivos FISH	Detectados NGS	% Detección NGS	Tamaño por NGS (rango)
del(11q) [A7M]	12	8	67%	14.100 - 55.900 Kb
Trisomía 12	5	5	100%	-
del(13)(q14)	21	16	76%	200 - 14.100 Kb
del(17)(p13) [7P53]	17	14	82%	1.000 - 21.100 Kb

**Conclusiones:** El método CopywriteR es útil para detectar CNA diana por NGS, con alta especificidad y sensibilidad limitada (20%); 2. La inclusión de SNPs en los paneles no es imprescindible para el análisis de CNA en otras regiones, permitiendo reducir el coste de secuenciación; 3. Las secuencias *off-target* permiten identificar CNA pero ofrecen resolución limitada a 5Mb. Aunque pueden ser útiles para obtener información adicional de otras regiones, es imprescindible enriquecer las regiones diana en el panel para optimizar su detección.

**Agradecimientos:** P115/00437, 14SGR585, MARBiobanc.

**PC-209**

**DESARROLLO DE HIPOGAMMAGLOBULINEMIA Y COMPLICACIONES INFECCIOSAS SECUNDARIAS AL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB EN LINFOMA FOLICULAR Y DEL MANTO**

Cánovas Giménez V., García Feria A., Pacios A., Álvaro Llopis P., Ferrandis P., Picón Roig I.

Hospital De Manises

**Introducción:** El tratamiento de mantenimiento con Rituximab ha de-



mostrado mejorar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con linfoma del manto y folicular respecto a la observación. Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 que induce la depleción de los linfocitos B, actuando como mediador en la lisis por inducción directa de la apoptosis y la activación de la citotoxicidad celular dependiente del complemento; dando lugar al desarrollo de una inmunodeficiencia humoral secundaria relacionada con su administración. El tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina ha demostrado ser de utilidad en pacientes con infecciones graves o recurrentes que han recibido tratamiento con Rituximab.

Tabla 1.

Principales características de los pacientes		
Histología al diagnóstico	LINFOMA FOLICULAR	LINFOMA DEL MANTO
Nº de pacientes evaluados	59	7
Edad media al diagnóstico	62.9 años	67.4 años
Distribución por sexo	36 mujeres / 23 hombres	2 mujeres / 5 hombres
Media de FLIPI / MIPI	2.4	6.5
Estadio III-IV	83%	100%
Tratamiento de 1ª línea:		
• R-CHOP	• 34	• 1 (R-CHOP/R-DHAP)
• R-COMP	• 6	• No
• R-CVP	• 4	• No
• R-Bendamustina	• 4	• 5
• Radioterapia	• 4	• No
• Otros	• 1	• 1 (HyperCVAD)
• No tratamiento	• 6	• No
Nº ciclos medio recibido	6 ciclos	6 ciclos
Tratamiento mantenimiento	39 pacientes	3 pacientes
Recaida	10 pacientes	0 pacientes
• Precoz	• 3 pacientes	
• Tardía	• 7 pacientes	

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de los pacientes diagnosticados de linfoma del manto y linfoma folicular en nuestro centro que siguieron tratamiento de mantenimiento con Rituximab tras la inmuno-quimioterapia convencional en primera línea. Se evaluaron 66 pacientes entre abril 2010 y abril 2018. Se analizó la incidencia de hipogammaglobulinemia secundaria al tratamiento y su asociación con episodios infecciosos en ausencia de neutropenia. La hipogammaglobulinemia se definió en presencia de niveles de IgG, IgA e IgM séricos inferiores a 600, 60 y 40 mg/dl respectivamente (según valores de referencia de nuestro laboratorio).

Tabla 2.

Causas por las que no se realizó tratamiento de mantenimiento:
• Pacientes sin criterios de inicio de tratamiento
• Pacientes tratados sólo con radioterapia
• Toxicidad del tratamiento de mantenimiento no asumible
• Pacientes con progresión a linfoma de alto grado
• Pacientes que presentaron un desenlace fatal tras finalizar 1ª línea de tratamiento
• Pacientes pendientes de inicio próximo del mantenimiento (no evaluables)

**Resultados:** De los 66 pacientes diagnosticados de linfoma folicular y del manto en nuestro centro entre abril 2010 y abril 2018, el 63.7 % (n=42) recibió tratamiento de mantenimiento con Rituximab. En la tabla 1 se muestran las principales características de los pacientes. En la tabla 2 se muestran las causas por las que no se inició el tratamiento de mantenimiento. El 9.5% (n=4) de los pacientes que recibió tratamiento de mantenimiento presentaba recuentos de inmunoglobulinas séricas bajos antes del inicio del mismo. El 91.5% (n=38) no presentaba hipogammaglobulinemia previamente. El 26% (n=11) de los pacientes que recibió tratamiento de mantenimiento desarrolló una hipogammaglobulinemia secundaria a Rituximab (el 100% por deficiencia de IgG y el 45.5% por deficiencia combinada de IgG e IgA). De los 11 pacientes que desarrollaron hipogammaglobulinemia secundaria, 9 presentaron eventos infecciosos en ausencia de neutropenia. Las infecciones incluyeron herpes zóster (n=1), infecciones respiratorias (n=5), infecciones de la vía aérea superior (n=2) e infecciones del tracto urinario (n=1). Ningún paciente precisó ingreso como consecuencia del cuadro infeccioso. 10 de los 11 pacientes con hipogammaglobulinemia, recibieron reposición con inmunoglobulinas endovenosas periódicas con buena respuesta (9 pacientes por infecciones de repetición y un paciente por Hipogammaglobulinemia muy marcada). Un paciente no recibió tratamiento de reposición por presentar hipogammaglobulinemia leve sin clínica infecciosa asociada.

**Conclusiones:** La determinación seriada de inmunoglobulinas séricas durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab resulta fundamental para detectar a aquellos pacientes con un riesgo infeccioso aumentado por la situación de inmunodeficiencia humoral secundaria. La frecuencia de hipogammaglobulinemia asociada al uso de Rituximab fue inferior a la esperada en nuestra serie. La respuesta al tratamiento de reposición con inmunoglobulinas endovenosas fue adecuada en todos los casos. Los episodios infecciosos que aparecieron fueron de carácter leve, no precisaron ingreso y respondieron favorablemente al tratamiento.

**PC-210**

**PAPEL DE LA VIGILANCIA RADIOLÓGICA DURANTE EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR Y DEL MANTO, EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Cánovas Giménez V., García Feria A., Pacios A., Álvaro Llopis P., Ferrandis P., Picón Roig I.

Hospital De Manises

**Introducción:** Actualmente sigue siendo necesaria la evaluación radiológica para analizar la respuesta al tratamiento en los síndromes linfoproliferativos crónicos. Se ha establecido el papel del PET/TC en todos los pacientes con linfomas no Hodgkin candidatos a tratamiento con intención curativa o trasplante, y también en candidatos a tratamiento radioterápico en estadios localizados. Aunque no existe un amplio consenso y la frecuencia del seguimiento no ha sido validada en estudios prospectivos; la mayoría de las guías de práctica clínica establecen que durante los dos años de tratamiento de mantenimiento con Rituximab en linfoma folicular y del manto, los pacientes deben ser evaluados clínica y biológicamente cada 2-3 meses respectivamente; realizando un seguimiento radiológico por TAC con una periodicidad no superior a los 6 meses los dos primeros años. La evaluación de la respuesta debe realizarse según los criterios de Lugano (Cheson, 2014).

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de los pacientes diagnosticados de linfoma folicular y del manto entre abril 2010 y abril 2018 en nuestro centro; con un total de 66 pacientes analizados. Se evaluó el número de exploraciones radiológicas realizadas durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab, la respuesta alcanzada y si existieron cambios en esta respuesta durante la vigilancia radiológica. El objetivo del estudio fue analizar el papel que tiene la vigilancia radiológica como predictor de progresión de enfermedad y valorar la necesidad periódica real de esta técnica.

Tabla 1.

Principales características de los pacientes		
Histología al diagnóstico	LINFOMA FOLICULAR	LINFOMA DEL MANTO
Nº de pacientes evaluados	59	7
Edad media al diagnóstico	62.9 años	67.4 años
Distribución por sexo	36 mujeres / 23 hombres	2 mujeres / 5 hombres
Media de FLIPI / MIPI	2.4	6.5
Estadio III-IV	83%	100%
Tratamiento de 1ª línea:		
• R-CHOP	• 34	• 1 (R-CHOP/R-DHAP)
• R-COMP	• 6	• No
• R-CVP	• 4	• No
• R-Bendamustina	• 4	• 5
• Radioterapia	• 4	• No
• Otros	• 1	• 1 (HyperCVAD)
• No tratamiento	• 6	• No
Nº ciclos medio recibido	6 ciclos	6 ciclos
Tratamiento mantenimiento	39 pacientes	3 pacientes
Recaida	10 pacientes	0 pacientes
• Precoz	• 3 pacientes	
• Tardía	• 7 pacientes	

**Resultados:** De los 66 pacientes con diagnóstico de linfoma folicular y del manto entre abril 2010 y abril 2018, el 63.6% (n=42) recibió tratamiento de mantenimiento con Rituximab. Las principales características de los pacientes se muestran en la tabla 1. Todos los pacientes diagnosticados disponían de una prueba de imagen (TC o PET/TC) antes del inicio del tratamiento de inmuno-quimioterapia. En el 47% de los casos (n=31) se realizó además una evaluación radiológica a mitad del tratamiento (evaluación interina). La evaluación de la respuesta al finalizar el tratamiento de primera línea se muestra en la Figura 1. De los 42 pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento durante 2 años: El 35.7% (n=15) siguió controles por TC cada 6 meses (4 exploraciones ra-

diológicas). El 11.9% (n=5) siguió controles por TC cada 8 meses (3 exploraciones radiológicas). El 38% (n=16) siguió controles por TC cada 12 meses (2 exploraciones radiológicas). En el 14.4% (n=6) de los casos sólo se dispone de un TC de control, dado que los pacientes aún están en curso del tratamiento de mantenimiento. Sólo el 7.1% de los pacientes (n=3) presentó una recaída precoz que fue detectada mediante la prueba de imagen. En el resto de los casos se mantuvo la misma respuesta durante el tratamiento de mantenimiento que al finalizar la in-muno-quimioterapia en primera línea.

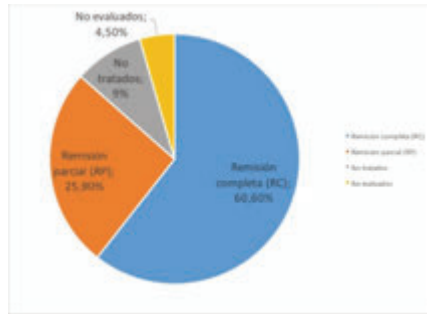


Figura 1.

**Conclusiones:** La frecuencia de la vigilancia radiológica sigue siendo un motivo de controversia por la falta de estudios prospectivos estandarizados al respecto. En nuestra serie de pacientes, la realización de exploraciones radiológicas periódicas durante el tratamiento de mantenimiento sólo detectó signos de recaída precoz en el 7.1% de los casos (3 de 42 pacientes). Una exhaustiva evaluación clínico-analítica podría permitir detectar signos de progresión precoz, y espaciar la vigilancia radiológica, minimizando así los efectos secundarios derivados de la irradiación a medio y largo plazo.

**PC-211**

**RESULTADOS DEL TRATAMIENTO GUIADO POR PET/TAC INTERMEDIO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES (LBDCG). EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

García Ramírez de Arellano I.<sup>1</sup>, García Ramírez P.<sup>1</sup>, Moya Arnao F.<sup>1</sup>, Rodríguez García G.<sup>1</sup>, Carrillo Cruz E.<sup>1</sup>, Gallo D.<sup>2</sup>, Ruiz Mercado M.<sup>3</sup>, Solé Rodríguez M.<sup>4</sup>, Rodríguez N.<sup>1</sup>, Pérez Lopez O.<sup>1</sup>, Márquez Malaver F.J.<sup>1</sup>, Espigado Tocino I.<sup>1</sup>, Pérez-Simón J.A.<sup>1</sup>, De la Cruz Vicente F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Virgen del Rocío, <sup>2</sup>Hospital Campo Arañuelo, <sup>3</sup>Hospital Costa del Sol, <sup>4</sup>Hospital Juan Ramón Jiménez

**Introducción:** La supervivencia global (SG) del LBDCG con tratamiento estándar es del 70%, si bien los pacientes que recidivan o son refractarios tiene un pronóstico pobre. En aquellos de alto riesgo, el aumento de la intensidad de la inducción seguido del autotrasplante de progenitores hematopoyéticos (TASP) en primera línea no han demostrado beneficios en SG. La 18 Fluorodeoxiglucosa (FDG) PET/TAC es superior al TAC tanto en el estadiaje como en la evaluación de la respuesta. Además, diversos estudios han demostrado que la realización de la PET/TAC de forma precoz (PET-i) durante el tratamiento identifica un grupo de pacientes con peor SG sin embargo no está claro si debemos guiarnos por este resultado para modificar el tratamiento.

**Objetivos:** Analizar la SG y la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes en los que se intensificó el tratamiento en función del resultado del PET-i comparado con un grupo de pacientes en los que no se guio el tratamiento en función de la prueba de imagen utilizada de forma intermedia (TAC-i o PET-i). La evaluación final fue mediante PET/TAC.

**Pacientes y Métodos:** Se analizaron retrospectivamente 112 pacientes con LBDCG tratados de forma consecutiva en nuestro centro entre 2012 y 2016. Entre 2012 y 2014 fueron evaluados mediante TAC-i, mientras que entre 2014 y 2016, fueron evaluados con PET-i tras el 4º ciclo, en función de lo cual se completó a estrategia inicial o se cambió de línea.

**Resultados:** Las características de los pacientes se resumen en la tabla 1. Con una mediana de seguimiento de 34 meses, el 74.1% del total permanecen vivos y el 70.1% libres de enfermedad. La mediana de tiempo

hasta la recidiva fue 15 meses (11-18). De los evaluados con TC-i (62) sólo 22 (35.5%) se encontraban en remisión completa (RC), llegando al 87,1% al final. De éstos 24 (38.7%) recayeron/progresaron (R/P) y 18 (17.7%) fallecieron. Dos pacientes cambiaron de línea por enfermedad en progresión (EP) en la evaluación intermedia. De los evaluados con PET-i (50), 37 fueron negativos (71.2%), alcanzando RC final del 78.8%. 2 pacientes con RC intermedia, progresaron. De éstos 17 (34%) pacientes R/P y 11(22%) fallecieron. De los 15 (30%) pacientes PET-i positivo, sólo 6 (12%) cambiaron de línea. Aquellos con PET-i con EP presentaron una SG inferior (8 meses) respecto a los enfermos en RP o RC (mediana no alcanzada). A pesar de la intensificación de la estrategia terapéutica guiada por PET-i, estos pacientes tuvieron una SG inferior, 10 vs 26 meses, HR 2.2 (IC 95% 5.7-14.3, p=0.017). En el análisis multivariante, presentar EP en el PET-i fue el único predictor de SG: HR 113.3 (IC 95% 5.4-2362, p=0.002). No encontramos ningún factor predictor de SLP.

Función de supervivencia para modelos 1 - 3

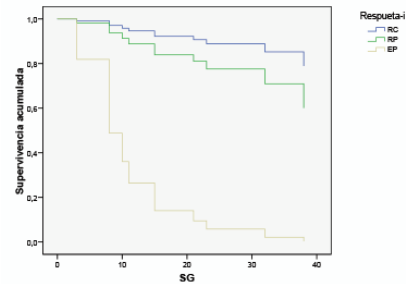


Figura 1. Supervivencia global en función de respuesta intermedia mediante PET/TAC

Función de supervivencia para modelos 1 - 2

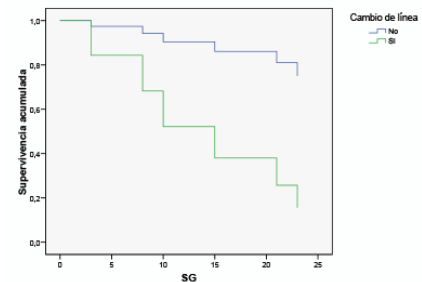


Figura 2. Supervivencia global en función del cambio de estrategia guiada por PET-i

Tabla 1. Características de los pacientes.

	N(n%)	n(%)
Edad (mediana, rango)	59 (22-86)	
Sexo		
Varón	62(55.4)	
Mujer	50(44.6)	
IP		
Bajo	23(6.4)	
Intermedio-Bajo	26(24.5)	
Intermedio-Alto	32(30.2)	
Alto	25(23.6)	
LDH elevada	62 (55.4)	
Estado		
Localizado	27(24.1)	
Avanzado	85(75.9)	
Síntomas B	63(56.3)	
Tratamiento 1ª línea		
R-CHOP	85 (75.9)	
R-miniCHOP	5(4.5)	
R-MEGAChOP	6(5.4)	
R-CVP	6(5.4)	
BR-CAP	5(4.5)	
R-CHOP +/- Lenalidomida	1(0.9)	
R-CHOP +/- Ibrutinib	2(1.8)	
CP/PRED +/- Rituximab	3(2.7)	
Evaluación intermedia		
TC	60(53.6)	
PET/TAC	52(46.4)	
Respuesta intermedia		
RC	58(51.8)	
RP	49(43.8)	
EE	1(0.9)	
EP	4(3.6)	
Respuesta final		
RC	60(53)	
RP	12(10.7)	
EP	7(6.3)	
TASP		
1ª línea	3(2.7)	
Recaída/Progresión	35(29.5)	
Exitus	29(25.9)	

**Conclusiones:** El PET-i es mejor que el TAC-I para identificar a los pacientes respondedores. La enfermedad en progresión en la evaluación

intermedia mediante PET resultó ser factor predictor de supervivencia global. En nuestra cohorte, no hemos podido demostrar que un cambio en la estrategia terapéutica guiada por el PET-i aporte beneficios en SG.

**PC-212**

**EXPERIENCIA EN VIDA REAL CON EL ESQUEMA CLORAMBUCILO-OBINITUZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA LLC-B EN PRIMERA LÍNEA**

Puerta Puerta J.M.<sup>1</sup>, García Martín P.<sup>1</sup>, Fernández de la Mata M.<sup>2</sup>, Rodríguez Fernández A.<sup>3</sup>, Ferrer Chaves C.<sup>4</sup>, Ríos Herranz E.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves-Hospital Clínico Universitario San Cecilio, <sup>2</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, <sup>4</sup>Hospital Comarcal San Juan de la Cruz, <sup>5</sup>Hospital Universitario Virgen de Valme

**Introducción:** Los resultados del ensayo clínico CLL11 han posicionado en diferentes guías de manejo de la LLC-B el esquema de inmunomioterapia Clorambucilo-Obinituzumab, como una de las opciones en primera línea con categoría 1A en los pacientes ancianos, frágiles o con comorbilidades que les hagan no aptos para recibir dosis plenas de fludarabina, y en los que bendamustina no pudiera ser el tratamiento más adecuado. El objetivo de nuestro estudio es describir la efectividad y seguridad de Clorambucilo-Obinituzumab en pacientes en vida real.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de 25 pacientes *unfit* de hospitales miembros del Grupo Andaluz de Neoplasias Linfoides (GRANEL) con LLC-B tratados en primera línea fuera de ensayo clínico desde Mayo de 2016 a Marzo de 2018 con el esquema de inmunomioterapia Clorambucilo-Obinituzumab. Previo a la administración del tratamiento, los pacientes se valoraron con la escala de comorbilidades CIRS.

**Tabla 1. Características basales de la serie. N=25.**

Edad al diagnóstico, años*	74 (53-85)
Edad en el momento del inicio del tratamiento, años*	77 (59-85)
Sexo femenino, n (%)	16 (64)
Índice pronóstico de Rai, n (%)	0 8 (32)
	1 6 (24)
	2 7 (28)
	3 2 (8)
	Desconocido 2 (8)
Índice pronóstico de BINET, n (%)	A 13 (52)
	B 8 (32)
	C 2 (8)
	Desconocido 2 (8)
Estado genético FISH, n (%)	No realizado 3 (12)
	del13q 8 (32)
	Normal 7 (28)
	t12 4 (16)
	del12q 1 (4)
	del13q + del12q 1 (4)
	t12 + del12q 1 (4)
Mediana puntuación escala CIRS ECOG	11.5 (2-13)
ECOG	0 12 (48)
	1 11 (44)
	2 2 (8)

\*Mediana (rango intercuartil)

**Resultados:** Las características de la serie se muestran en la tabla 1. La mediana de edad al diagnóstico fue de 74 años (53-85) y la de inicio de tratamiento de 77 años (59-85). El 64% de los pacientes fueron mujeres. Clasificación por índices pronósticos Rai E0 32%, E1 24%, E2 28% y E3 8%. BINET A 52%, B 32% y C 8%. Desde el punto de vista genético, el 38% presentaron *del13q*, 16% presentaron *t12* y un 28% estudio normal. La mediana de puntuación en la escala CIRS fue de 11.5 puntos y el 48% presentaron ECOG 0 y el 44% ECOG 1 previo al inicio del tratamiento. En el momento de la evaluación, de los 22 pacientes que podrían haber recibido por cronograma los 6 ciclos completos desde que se inicia el tratamiento, 18 (81.8%) completaron los 6 ciclos de Clorambucilo-Obinituzumab y 2 recibieron 5 ciclos (22.7%). Se produjeron 7 reacciones infusionales (28% de los pacientes), el 85.7% de las mismas en el día 1 del ciclo 1, ninguna de gravedad que conllevara a suspensión del tratamiento. Las tasas de neutropenia y trombopenia grados III-IV fueron del 44% y 8% respectivamente. Sólo se reportó 1 caso de peritonitis bacteriana espontánea en un paciente con cirrosis por VHC que fue *exitus* a lo largo del seguimiento, por lo que la supervivencia global fue del 96%. Con una mediana de seguimiento tras la finalización del tratamiento de 7 meses (1-18), la tasa de respuesta completa fue del 62% y parcial del 33.3%. De forma global, el estudio de enfermedad mínima

residual no ha sido evaluado en los pacientes. Solo se produjo una recaída a los 5 meses de finalización del tratamiento.

**Conclusiones:** Los resultados de nuestra serie muestran la seguridad y efectividad del tratamiento con Clorambucilo-Obinituzumab en pacientes *unfit*. Casi un 82% de los pacientes completan los 6 ciclos del esquema pautado, y aunque casi un tercio presentaron reacción infusional, fue en el primer ciclo, de carácter leve y ninguna conllevó a suspensión del tratamiento. La tasa de respuesta global de más del 95% (completas 62% y parciales 33.3%) muestran la alta efectividad del tratamiento en un perfil de paciente cuya fragilidad nos obliga a ser muy cautos con la elección de la terapia inicial. Un mayor seguimiento y número de pacientes es necesario para evaluar conceptos como *tiempo hasta el siguiente tratamiento* o el papel de la EMR como marcador pronóstico de SLP en los pacientes fuera de ensayo clínico.

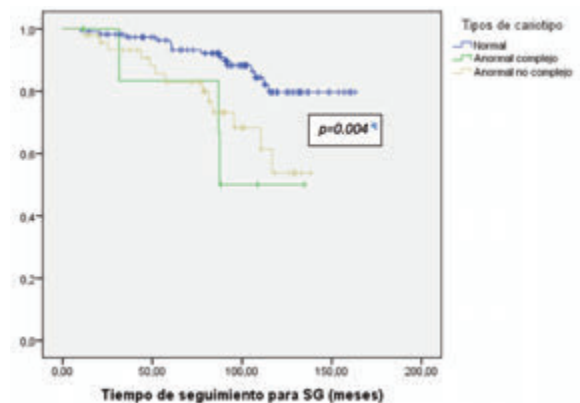
**PC-213**

**EL CARIOTIPO ANÓMALO PREDICE UNA PEOR SUPERVIVENCIA GLOBAL EN ESTADIOS INICIALES DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC). RESULTADOS DE UN ESTUDIO PROSPECTIVO CON UNA MEDIANA DE SEGUIMIENTO DE MÁS DE 7 AÑOS**

Oliveira A.C.<sup>1</sup>, De la Banda E.<sup>2</sup>, Domingo-Domenech E.<sup>1</sup>, Fernández de Sevilla A.<sup>1</sup>, Mercadal S.<sup>1</sup>, Andrade-Campos M.<sup>1</sup>, Encuentra M.<sup>3</sup>, Aguilera C.<sup>1</sup>, Sureda A.<sup>1</sup>, Gonzalez-Barca E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Clínica, ICO – Hospital Duran I Reynals, IDIBELL, Barcelona, <sup>2</sup>Laboratorio de Citología Hematológica, Hospital Universitari Bellvitge, IDIBELL, Barcelona, <sup>3</sup>Unidad de Investigación Clínica, ICO – Hospital Duran I Reynals, IDIBELL, Barcelona

**Introducción:** Pocos estudios prospectivos han analizado el valor pronóstico de variables clínicas y de laboratorio en pacientes con estadios iniciales de leucemia linfática crónica (LLC). Según los resultados publicados por nuestro grupo (Oliveira *et al*, Leuk Lymphoma 2011; Oliveira *et al*, Ann Hematol 2015), la morfología atípica de los linfocitos, la deleción 11q y la beta-2 microglobulina elevada se correlacionaron con peor supervivencia libre de progresión (SLP) y de tratamiento (SLT) en una cohorte prospectiva de 307 pacientes con LLC. El cariotipo anómalo (con una o más anomalías) al diagnóstico no fue un factor pronóstico independiente en dicho análisis. Por otro lado, pacientes con LLC y cariotipo complejo (con 3 o más anomalías) sí que presentan un peor pronóstico según estudios retrospectivos, aunque no hay datos en estadios iniciales de la enfermedad, ya que es un hallazgo infrecuente en esta población. El objetivo del presente estudio fue analizar los factores pronósticos al diagnóstico para SLP, SLT y también para supervivencia global (SG) en una serie de pacientes recogidos prospectivamente con estadios iniciales de LLC con un largo seguimiento.



**Figura 1.**

**Métodos:** 307 pacientes diagnosticados de LLC y linfocitosis B monoclonal (LBM) en un único centro entre 2003 y 2010. Todos los datos clínicos y de laboratorio se recogieron de forma homogénea al diagnóstico. El análisis de los factores pronósticos se realizó en 231 pacientes con estadios iniciales de la enfermedad (Rai 0 o LBM). Las curvas de supervivencia se estimaron con el método de Kaplan Meier. El análisis multivariante de supervivencia se realizó con el modelo de regresión de Cox. Las variables incluidas en el análisis univariante fueron: edad, sexo,

LDH, beta-2 microglobulina, deleciones 13q, 11q y 17p, trisomía 12, FISH normal y cariotipo anómalo. Se incluyeron en el modelo multivariante aquellas variables con significación en el análisis univariante.

**Resultados:** Ochenta y un pacientes se diagnosticaron de LBM y 150 de LLC Rai 0. La mediana de edad al diagnóstico fue de 68 años (límites 27-93), 145 (62.8%) pacientes eran varones. Ciento dieciséis pacientes tenían un cariotipo normal al diagnóstico, 54 (23.3%) un cariotipo anómalo [7 (3%) de ellos un cariotipo complejo], en 9 (3.9%) no se obtuvieron metafases y en 52 (22.5%) no se realizó el cariotipo. Con una mediana de seguimiento de 7.8 años (límites 0.7-13.6), 37 (16%) pacientes fallecieron, 73 (31.6%) presentaron progresión de la LLC y 60 (26%) necesitaron tratamiento. La SG fue de 67.2%. El cariotipo anormal fue un factor pronóstico independiente para SG (OR 2.2, 95%IC: 1.0-4.6,  $p=0.038$ ), SLT (OR 2.9, 95%IC: 1.4-6.0,  $p=0.003$ ) y SLP (OR 2.4, 95%IC: 1.3-4.6,  $p=0.005$ ). La morfología linfocitaria atípica también fue un factor pronóstico independiente para SG (OR 2.7, 95%IC: 1.3-5.8,  $p=0.008$ ) mientras una beta-2 microglobulina elevada lo fue para SLP (OR 2.1, 95%IC: 1.1-3.9,  $p=0.018$ ).

**Conclusiones:** El cariotipo anómalo (sea complejo o no) al diagnóstico en estadios iniciales de LLC (Rai 0 o LBM) es un factor pronóstico independiente para SG, SLP y SLT.

#### PC-214

#### ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CADENAS LIGERAS PULMONAR EN UN PACIENTE CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Romera Martínez I., González Santillana C.I., Lerma Verdejo A., Pérez de Camino Gaisse B., Alarcón Tomas A., Naya Errea D., Álamo Moreno J.R., Alonso Trillo R., Forés Cachón R., De Laiglesia Lorenzo A., Laporta R., Cabrera Marín R., García-Marco J.A.

Hospital Puerta de Hierro

**Introducción:** La enfermedad por depósito de cadenas ligeras (EDCL) es una entidad rara. La mayor parte de los casos aparece en discrasias de células plasmáticas, habiendo muy pocos casos descritos en la literatura en la leucemia linfocítica crónica (LLC). Cursa habitualmente con afectación multisistémica, siendo inusual el depósito pulmonar. El diagnóstico de la EDCL pulmonar es complicado y no tiene un tratamiento estandarizado. Su evolución es lenta, salvo las formas quísticas, que conducen rápidamente a una insuficiencia respiratoria severa.

**Métodos:** Se describe un caso de EDCL difusa pulmonar con afectación quística y necesidades de oxigenoterapia permanente en un paciente con LLC.



Figura 1. TAC torácico que muestra las múltiples imágenes quísticas a nivel pulmonar bilateralmente previo al inicio del tratamiento.

**Resultados:** El caso corresponde a un varón fumador de 70 años diagnosticado de LLC estadio 0/A con IgHV no mutada y trisomía 12. Cinco años tras el diagnóstico se realiza un TAC torácico por disnea en el que se visualizaban múltiples quistes bilaterales y multilobares a nivel pulmonar. La biopsia bronquial descartó infiltración por LLC, siendo la histología compatible con neumonía intersticial, por lo que se inicia tratamiento esteroideo. En los dos siguientes años presenta un aumento

progresivo de la disnea pese al tratamiento, momento en el cual se diagnosticó un SAOS (Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño) severo, cardiopatía dilatada con disfunción sistólica severa e hipertensión pulmonar severa (HTP). El paciente presenta una evolución tórpida con necesidades de oxigenoterapia continua coincidiendo con aumento marcado de la linfocitosis. Se realiza una biopsia pulmonar que muestra un depósito perivascular de material amorfo eosinófilo ( $\kappa$ +,  $\lambda$ -), rodeado de células gigantes multinucleadas, sin infiltrados relevantes de linfocitos o células plasmáticas. Se descarta afectación sistémica, tanto renal (función renal normal, Bence Jones negativo), como cardíaca (normalización de la FEVI y mejoría de la HTP tras adelgazamiento, tratamiento con CPAP y de la insuficiencia cardíaca). Finalmente, es diagnosticado de una EDCL difusa pulmonar, iniciándose tratamiento con rituximab, bortezomib y dexametasona con mejoría clínica y radiológica tras 2 ciclos. Se presentará evaluación a fin de tratamiento.

**Conclusiones:** La EDCL pulmonar en la LLC es una entidad excepcional, siendo complejo en muchas ocasiones el proceso diagnóstico. Dada su potencial naturaleza rápidamente progresiva, creemos conveniente la combinación de fármacos que sean eficaces en LLC y mieloma múltiple.

#### PC-215

#### EFFECTOS INMUNOLÓGICOS INDUCIDOS POR EL TRATAMIENTO CON OBINUTUZUMAB EN COMPARACIÓN CON IBRUTINIB EN PACIENTES CON LLC

Pichardo Condorhuaman L.<sup>1</sup>, Aguinaga L.<sup>1</sup>, Peralta Benitez R.<sup>1</sup>, Hernández Perez P.<sup>1</sup>, Farfan G.<sup>1</sup>, Ruiz de Gaona Lana E.<sup>2</sup>, Jorge del Val L.<sup>1</sup>, Casajus Navasal A.<sup>2</sup>, Nebot Villacampa M.J.<sup>1</sup>, Marín Gorriño R.<sup>1</sup>, Antón Remirez J.<sup>3</sup>, Panizo Santos C.<sup>4</sup>, Rabasa Baraibar P.<sup>2</sup>, Najera Irazu M.J.<sup>1</sup>, Feliu Sánchez J.<sup>1</sup>, García Muñoz R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>H. San Pedro, <sup>2</sup>H. San Pedro, <sup>3</sup>C.Hospitalario de Navarra, <sup>4</sup>Clínica universidad de Navarra

**Introducción:** La leucemia linfocítica crónica (LLC) se asocia con inmunodeficiencia y alteraciones de la inmunidad celular y humoral. En la actualidad se desconoce si una estrategia basada en la destrucción tumoral rápida (buscando respuestas completas y enfermedad residual negativa) es superior en seguridad y eficacia frente a una estrategia más conservadora, en la que se consigue un control con persistencia de enfermedad a largo plazo por alteración en el microambiente. El objetivo de este trabajo ha sido determinar y comparar los efectos a nivel inmunológico durante la exposición en los primeros 6 meses de dos agentes con diferentes mecanismos de acción: la citototoxicidad inducida por el anticuerpo monoclonal tipo II obinutuzumab frente a la alteración del microambiente tumoral y señalización inducida por ibrutinib.

**Métodos:** Se determinó mediante citometría de flujo las poblaciones linfocitarias (T, NK y CD19) de los pacientes tratados con obinutuzumab y/o ibrutinib. Se analizó una población de 19 pacientes con LLC tanto en primera línea como en recaída. Las poblaciones se determinaron previo al tratamiento y durante los primeros 5 ciclos de obinutuzumab y a los 6 meses de exposición a ibrutinib. Se utilizaron la U de Mann-Whitney, test de los signos de Wilcoxon y la regresión lineal para determinar las diferencias.

**Resultados:** De los 19 pacientes, 8 recibieron Obinutuzumab, 7 ibrutinib y 4 pacientes ambos tratamientos. Obinutuzumab produce una depleción rápida de células tumorales debido a una citotoxicidad dependiente de NK, sin embargo, después de los primeros ciclos no se objetiva una recuperación de estas células NK<sup>1</sup> para mantener el máximo efecto antitumoral de este anticuerpo ( $p<0.05$ ). Obinutuzumab induce disminución de NK en comparación con ibrutinib ( $p<0.05$ ). Obinutuzumab también induce un control rápido y más eficiente que ibrutinib en la expansión de otras poblaciones linfocitarias como los linfocitos T CD4, CD8 y CD19 ( $p<0.05$ )

**Discusión:** El control rápido de la enfermedad podría mejorar el sistema inmune de los pacientes con LLC y teóricamente disminuir el riesgo de infecciones oportunistas por la inmunosupresión inducida por las mismas células de LLC o tratamientos como fludarabina y bendamustina. Se desconoce si las alteraciones reportadas como infecciones oportunistas durante los primeros 3 a 12 meses de pacientes tratados con ibrutinib<sup>2</sup> tiene que ver que con la falta de control de otras poblaciones linfocitarias como los linfocitos T y NK.

**Conclusiones:** \*Obinutuzumab induce una disminución significativa de NK después de la primera dosis de 1000 mg, la cual no se recupera du-

rante el tratamiento. \*Obinutuzumab controla de manera rápida las alteraciones inmunológicas como la expansión de linfocitos T CD4 y CD8 inducida por la LLC. \*Ibrutinib no altera de manera significativa la cifra de NK ni controla la expansión de linfocitos T CD4 y CD8 en sangre periférica hasta pasados 6 meses.

**Bibliografía**

- García-Muñoz R, Aguinaga L, Feliu J, et al. 2018. Obinutuzumab induces depletion of NK cells in patients with chronic lymphocytic leukemia. Immunotherapy 10(6):491-499.
- Varughese T, Taur Y, Cohen N, et al. 2018. Serious infections in patients receiving ibrutinib for treatment of lymphoid cancer. Clinical infectious disease, Volume 67(687-692).

**PC-216**

**AFECTACIÓN NEUROLÓGICA COMO PRESENTACIÓN ATÍPICA DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA**

Alonso Trillo R., Lerma A., Díaz A., González C., Álamo J.R., Romera I., Naya D., Alarcón A., Pérez de Camino B., Beneitez Á., Garrido S., Núñez L., Navarro B., Cabrera J.R., García Marco J.A.

Hospital Puerta de Hierro

**Introducción:** La afectación del Sistema Nervioso Central (SNC) en la leucemia linfocítica crónica (LLC) es un hallazgo atípico demostrándose únicamente en menos de un 1% de los pacientes. Estudios realizados post-mortem, han demostrado que dicha incidencia es mucho mayor a la esperada (hasta 71%) y que por lo tanto en la mayoría de casos es asintomática. Se han propuesto determinados marcadores, como CD49d, como posibles indicadores de riesgo de afectación del SNC por su implicación en la migración celular a nivel del endotelio. Asimismo, varias series de casos, recogen diferentes actitudes terapéuticas con diferentes niveles de respuesta.

**Métodos:** se presenta el caso de una mujer de 70 años con diagnóstico de Linfoma linfocítico bien diferenciado (LLBD)/LLC con afectación de SNC a raíz de estudio de cuadro neurológico.

**Resultados:** mujer que acude a urgencias por deterioro del estado general, fiebre y disminución del nivel de conciencia acompañada de inestabilidad para la marcha y pérdida de control de esfínteres. Analíticamente asociaba anemia macrocítica regenerativa y trombopenia leve, sin otras alteraciones ni elevación de reactantes de fase aguda. Se realiza punción lumbar y TAC que no concluyentes. En RMN realizada en el siguiente día se objetivó una lesión en región de corteza insular y opérculo frontal derecho con extensión ganglionar que sugería proceso infeccioso. Se inició antibioterapia empírica por sospecha de meningoencefalitis (estudios microbiológicos negativos) con mejoría sintomatológica, pero con claro empeoramiento radiológico en RMN de control. En el TAC del ingreso se objetivaron adenopatías supra e infradiaphragmáticas. La biopsia ganglionar resultó compatible con LLC/LLBD (CD20+ CD79+ CD5++ y CD23++). La citometría de flujo en sangre periférica confirmó la presencia de linfocitos con fenotipo de LLC (< 5.000) CD49d+, así como la afectación del líquido cefalorraquídeo tras realización de una nueva punción (15.8% de linfocitos B, el 94% de ellos con inmunofenotipo LLC). Se realizó estudio de extensión y se decidió dada la edad y comorbilidades el inicio de tratamiento con esteroides e inhibidores de BCR, obteniendo buena respuesta en controles radiológicos.

**Conclusiones:** La infiltración sintomática del SNC en la LLC es infrecuente siendo excepcional que se presente como debut de la enfermedad. La ausencia de factores de riesgo o marcadores moleculares establecidos que puedan predecir dicha afectación, así como la falta de estandarización de opciones terapéuticas y factores pronósticos a largo plazo dificultan el manejo de estos pacientes.

**PC-217**

**VALOR PRONÓSTICO DEL PET AL FINAL DE LA PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO**

Vazquez Diaz M., Vico Herrera I., Paumard Rodriguez E., Martinez Losada C., Serrano Lopez J., Sanchez Garcia J.

Hospital Universitario Reina Sofía

**Introducción:** La tomografía por emisión de positrones (PET) es una herramienta muy útil actualmente en el estadiaje inicial en Linfomas No

Hodgkin, la evaluación de la respuesta a tratamiento y detección de posible recaída. Nos proponemos valor el valor pronóstico del PET realizado al final de la 1ª línea de tratamiento (PET-1QT) en pacientes diagnosticados de Linfoma de Células del Manto (LCM), y su correlación con el resto de características clínico-biológicas.

**Material and Métodos:** Se incluyeron 40 pacientes diagnosticados de LCM desde Febrero-2006 hasta Abril-2018. La mediana edad al diagnóstico fue 64 años (rango: 43-85). El origen primario ganglionar en 64,5% (n=26) y medular 12,5% (n=5). El diagnóstico histológico más frecuente LCM-Clásico (68,6%) y 60% de pacientes (n=24) presentaba estadio IV. Los tratamientos quimioterápicos de 1ª línea más utilizados fueron: R-HIPERCVD 57,5% (n=23) y R-CHOP 32,5% (n=13). Las características de pacientes se resumen en la tabla 1. Se analizó PET-1QT en todos los pacientes para reevaluación de la respuesta, así como tras el AUTO-TPH de consolidación (PET-AUTO).

Tabla 1. Características de la serie de pacientes (N=40).

MEDIANA EDAD	64 años (rango: 43-85)
SEXO	
• MASCULINO	67,5% (n=27)
• FEMENINO	32,5% (n=13)
ORIGEN PRIMARIO	
• GLANGLIO	64,5% (n=26)
• MEDULA OSEA	12,5% (n=5)
• OTROS	23% (n=9)
DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO	
• CLÁSICO	68,6% (n=24)
• BLÁSTICO	25,7% (n=9)
• PLEOMÓRFICO	5,7% (n=2)
ESTADIO	
• I	2,5% (n=1)
• II	10% (n=4)
• III	27,5% (n=11)
• IV	60% (n=24)
MIFI	
• BAJO	45% (n=18)
• INTERMEDIO	30% (n=12)
• ALTO	25% (n=10)
TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO DE 1ª LÍNEA	
• R-HIPERCVD	57,5% (n=23)
• R-CHOP	2,5% (n=13)
• OTROS	9,5% (n=4)
AUTO-TPH (CONSOLIDACIÓN 1ª LÍNEA)	50% (n=20)

Figura 1- Supervivencia global en función de resultado de PET al finalizar 1ª línea de tratamiento

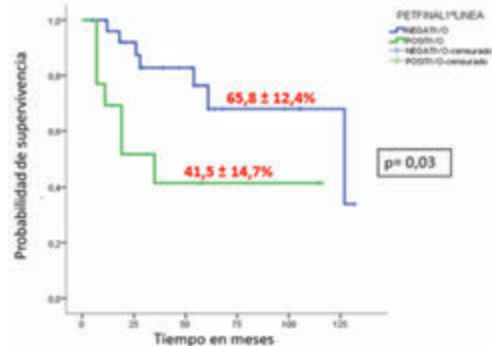


Figura 1.

**Resultados:** De los 40 pacientes incluidos en el estudio, 67,5% (n=27) presentaron PET-1QT negativo y 32,5% (n=13) PET-1QT positivo. 14 pacientes recayeron después del tratamiento de 1ª línea y al final del periodo de seguimiento fallecieron 13 pacientes (76,9% de progresión). Presentaron recaída de la enfermedad 61,5% (n=8/13) de pacientes PET-1QT+ y 33% (n=9/27) con PET-1QTneg (P=0,06). No encontramos asociación significativa del PET-1QT+ con otras variables clínicas al diagnóstico como Edad, MIFI, IPI, Estadio Ann-Arbor, variante histológica ó tipo QT 1ª línea ni AUTO-TPH. La mediana seguimiento desde diagnóstico: 55 meses (rango:5-132). La supervivencia global (SG) a 5 años fue 59,4±9,5% y la supervivencia libre recaída (SLR) 53,5±8,8%. La SG en función del resultado del PET-1QT fue de 65,8±12,4% en pacientes negativos vs 41,5±14,7% en el grupo PET-1QT+ (p=0,03) y SLR de 61,8±11,2% vs 35,9±13,9%, respectivamente (p=0,03). (Figuras 1 y 2). En el análisis univariante para SLR también se objetivaron diferen-

cias significativas según MIPI:  $65,2 \pm 11,5\%$  en grupo MIPI-bajo,  $66,7 \pm 16,1\%$  en MIPI-intermedio y  $29,6 \pm 16,4\%$  alto ( $p=0,04$ ); LDH al diagnóstico, SLR  $74,6 \pm 11,6\%$  en pacientes con niveles normales LDH vs  $20,9 \pm 16\%$  en grupo niveles elevados LDH ( $p=0,02$ ); Variante LCM-Clásica  $61,8 \pm 18,5\%$ ,  $11,1 \pm 10,5\%$  en LCM-Blástico y  $50 \pm 35,4\%$  variante pleomórfica ( $p=0,001$ ). También los pacientes con AUTO-TPH presentaban mayor SLR,  $52 \pm 17,5\%$  frente al  $40,5 \pm 17,5\%$  ( $p=0,03$ ). No encontramos diferencias significativas con el resto de variables clínico-biológicas y progresión tras 1ª línea QT. En el análisis multivariante sólo el subtipo histológico mantuvo significación estadística (HR: 3.02;  $p < 0,05$ ). Se consolidó tto 1ª línea con AUTO-TPH en 20 pacientes, 25% ( $n=5$ ) PET-1QT+, de los cuales sólo 1 negativizó PET tras AUTO. Presentaron recaída un 66,7% de pacientes PET-AUTO+ y 38,4% casos PET-AUTO-, sin diferencias significativas.



Figura 2.

**Conclusiones:** La PET realizada para valoración de la respuesta al tratamiento de primera línea presenta un valor potencial como indicador pronóstico de supervivencia global y libre de recaída. El diagnóstico histológico, los niveles de LDH, el valor de MIPI y la realización de AUTO-TPH también influyen de forma significativa en la supervivencia libre de recaída.

**PC-218**

**EL USO DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO EN LA DETECCIÓN DEL LINFOMA DE CAVIDADES**

Galán Vega J., Álvarez Juárez M.Á., Carmona Zabala I., Herrera F., García Vela J.A., Escolano Escobar C., Martín Rubio I., Rodríguez Barbero J.M., Cuadrado Galván E., García Alonso L., Somolinos De Marcos N., Monteserín Monteserín M.d.C., Oña Compán F.

Hospital Universitario de Getafe

**Introducción:** El linfoma primario de cavidades (PEL), es una neoplasia linfoproliferativa poco común, que afecta principalmente a las cavidades corporales, más frecuente en países occidentales, y asociado al virus herpes humano 8 (HHV8). La mayoría de los casos ocurren en pacientes con infección por HIV e inmunodeficiencias, pero también puede ocurrir en pacientes de edad avanzada sin que asocien inmunodeficiencia. Presentamos el caso de una mujer de 88 años, HIV negativo, hipertensa, diabética, con enfermedad renal crónica y anticoagulada. Acude a urgencias con clínica de disnea progresiva y dolor torácico. La radiografía de tórax mostró un derrame pleural derecho que se confirmó con la tomografía computarizada sin adenopatías ni masas identificables. El derrame pleural no mejoró con restricción hídrica y diuréticos. La toracocentesis guiada por ecografía permitió el diagnóstico.

**Métodos:** Se utilizó un panel de 6 colores para el diagnóstico. Las células se adquirieron a través del citómetro FACSCanto usando el software FACSDiva. Para el análisis de datos se utilizó el software Infinicyt. Respecto a la inmunohistoquímica, el antígeno de latencia nuclear (LANA) para HHV8 se realizó en un bloque de moldes de parafina usando el método de estreptavidina-biotina-peroxidasa.

**Resultados:** El líquido pleural presentaba una proliferación de grandes células de aspecto plasmablastico, con núcleo excéntrico, abundantes células en división y alguna célula aislada de aspecto anaplásico (Figura 1).

El inmunofenotipo del caso mostró un 45% de células de gran tamaño con alta complejidad celular con expresión de débil de CD45, CD38, CD138, CD30 y HLADR (imágenes 2 y 3); y negatividad para CD10, CD19, CD20, CD79a citoplásmico, y negatividad para cadenas ligeras de superficie y citoplasmáticas. La expresión de marcadores que se expresan en células plasmáticas clonales como el CD28, CD56, CD81 y CD117 y todos ellos fueron negativos, así como los marcadores de células T (CD3, CD5, CD7, CD4, CD8). Estos hallazgos sugerían la posibilidad de que se tratara de una neoplasia plasmablastica. El estudio de hibridación *in situ* para EBV (EBER) fue negativo. La inmunohistoquímica para el HHV8 asociada a la proteína de latencia (LANA1) resultó positiva.

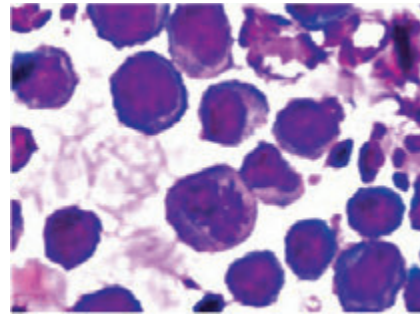


Figura 1.

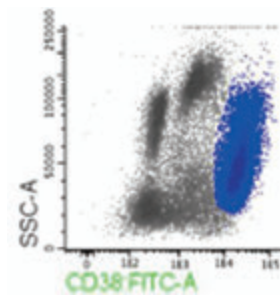


Figura 2.

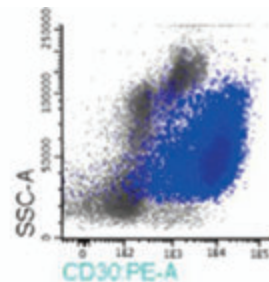


Figura 3.

**Conclusiones:** Las células neoplásicas en este tipo de linfoma expresan CD138, CD38 e inmunoglobulinas citoplasmáticas. CD56 se detecta sólo en un 25% de los casos y CD79a intracitoplasmático es positivo en aproximadamente un 40% de casos. EBER es positiva en un 60-75% de casos pero se han descrito casos de células negativas para EBV, como en nuestra paciente. HHV8 es positivo en todos los casos de PEL según la clasificación de la WHO 2017, pero en un estudio retrospectivo reciente de casos de Taiwán, se encontró que sólo el 32% de los casos eran positivos para HHV8. Los casos negativos para HHV8 eran aquellos que expresaban más frecuentemente marcadores pan-B. Nuevos agentes como el brentuximab-vedotin (anti-CD30) están relacionados con la desaparición de la neoplasia y supervivencia, aunque son necesarios más estudios.

**PC-219**

**PERFIL DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE IBRUTINIB EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Montero Benítez J., Rodríguez Fernández A., Herruzo Delgado B.,

De la Torre Corona L., Domínguez Velasco N.

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

**Introducción:** La leucemia linfática crónica (LLC) afecta principalmente a personas de mayor edad y habitualmente con comorbilidades. Identificar distintos factores pronósticos que incluyan características clínicas y biológicas es necesario para decidir la opción terapéutica más adecuada. Ibrutinib ha demostrado ser más efectivo que las alternativas terapéuticas en pacientes con perfil genético de mal pronóstico (IGHV no mutado y positividad de del(17p) y/o mutación de TP53).

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyen todos los pacientes con diagnóstico de LLC tratados con ibrutinib desde su inclusión en el hospital en diciembre 2015. Se analizan criterios de inicio y respuesta al tratamiento, alteraciones genéticas, duración y suspensión del tratamiento y eventos adversos.

**Tabla 1. Criterios de inicio y respuesta al tratamiento.**

	PREVIO IBRUTINIB n (%)	TRAS INICIO DE IBRUTINIB n (%)
<b>Citopenias:</b>		
-Hb ≤10g/dl	3 (21.4%)	2 (66.6%) Hb normal
-Plaquetas ≤100.000/μl	3 (21.4%)	1 (33.3%) Plaquetas normales
<b>Linfadenopatías</b>	11 (78.5%)	3 (27%) Disminución de tamaño 3 (27%) No respuesta (exitus) 5 (46%) NC
<b>Esplenomegalia</b>	3 (21.4%)	NC
<b>Duplicación linfocitaria</b>	10 (71.4%)	2 (20%) Reducción >50% 2 (20%) Normalización 3 (30%) No respuesta (exitus) 3 (30%) No reducción >50%
<b>Síntomas B</b>	7 (50%)	6 (85%) Desaparición 1 (15%) No respuesta (exitus)

NC: no constan cambios en la historia clínica.

**Resultados:** Se han incluido 14 pacientes, 9 varones (64.2%) y 5 mujeres (35.8%) con media de edad 69 años. Han recibido ibrutinib en 1ª línea 2 pacientes (14.2%), (ambos con mutTP53 +) y 12 (85.8%) en 2ª línea o posteriores (11 de ellos por recaída y 1 por refractariedad de la enfermedad). En todos los pacientes se determinó la presencia de delección 17p siendo positiva en 4 pacientes (28.5%). La mutación p53 se estudió en 10 pacientes con positividad en 3 pacientes (21.4%), y negatividad en 7 (50%). El estado mutacional de IGHV se analizó en 6 pacientes, siendo mutado 1 paciente (7.2%), y no mutado 5 (35.7%). La duración media de tratamiento fue de 8.5 meses (dato poco valorable ya que hay muchos pacientes que han iniciado ibrutinib en el último año). De los 14 pacientes, 5 (35.8%) suspendieron de manera indefinida ibrutinib: 2 por exitus (complicaciones infecciosas), 2 por progresión de la enfermedad y 1 por toxicidad (neutropenia). En otros 5 pacientes (35.8%) hubo que interrumpir temporalmente ibrutinib: 1 por fracaso renal agudo, 2 por infección, 1 paciente por evento hemorrágico y neutropenia febril y 1 por hemorragia e intervención quirúrgica. Los criterios de respuesta al tratamiento analizados fueron la disminución o desaparición de linfadenopatías, esplenomegalia, linfocitosis y síntomas B y la normalización o mejora de citopenias. La tabla I muestra el porcentaje de pacientes respecto el total según los criterios de inicio de tratamiento y el comportamiento tras inicio de ibrutinib para cada uno de estos criterios. El 100% de los pacientes presentó algún evento adverso. Los más frecuentes fueron los eventos hemorrágicos (EH), un total de 11 pacientes (78%); 8 (57%) presentaron EH grado 1 (equimosis), 4 (28.5%) EH grado 2 y 2 pacientes (14%) EH grado 4. Los eventos adversos no hemorrágicos más frecuentes fueron artralgias y mialgias (6 pacientes (42%)), astenia (4 pacientes (28%)) y molestias digestivas (3 pacientes (21%)), que no requirieron suspensión de ibrutinib. Eventos adversos graves que precisaron interrumpir ibrutinib fueron 2 EH grado 4, 2 neutropenias febriles y una infección respiratoria.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, ibrutinib ha demostrado tener una eficacia similar a los estudios de vida real y los ensayos pivotaes, con perfil de toxicidad también similar y con baja incidencia de complicaciones que hayan precisado hospitalización, pero quizás el dato más relevante es que la mayoría de los pacientes mantienen el tratamiento de forma continuada.

**PC-220**

**CAUSAS DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR: EXPERIENCIA EN UN CENTRO**

Compañón Herce A., Requena Rodríguez M.J., Amores Contreras M.G., Diaz Goizueta M.d.M., Rodriguez González R., Rianza Grau R., Condori Arenas Myrna H., Benzo Callejo G., García Espeso J., Sanchez Godoy P.

**HUSO**

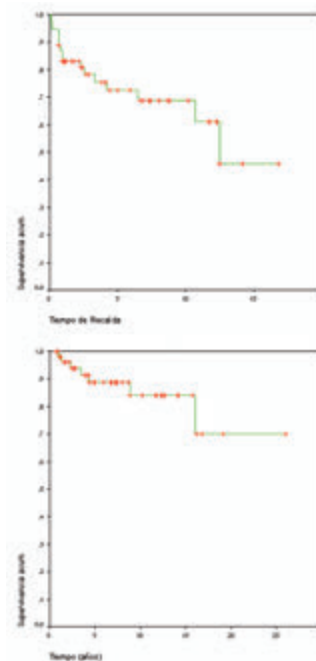
**Introducción:** El linfoma folicular es el segundo subtipo más frecuente de linfoma no Hodgkin y el más común de los clínicamente indolentes. Los resultados en el tratamiento de esta entidad han mejorado drásticamente, llegando la mediana de supervivencia a los 12-15 años. La introducción del rituximab se ha asociado con una mejoría de la historia natural de una enfermedad que todavía se considera incurable, y de cuyas causas de mortalidad todavía se conoce poco.

**Tabla 1.**

Causa mortalidad		Número muertes
<b>Infecciosa</b>	Miocardopatía vírica	1
	Neumonía adquirida en la comunidad	1
	Infección sistémica por criptosporidium	1
<b>Progresión linfoma</b>		3
<b>Oncológica</b>	Carcinoma microcítico pulmón	1

**Objetivos:** El principal objetivo de este estudio fue determinar la mortalidad asociada a esta enfermedad, así como sus causas.

**Métodos:** Se estudió una muestra de 54 pacientes diagnosticados de linfoma folicular grados 1 a 3a entre los años 2000 y 2017, categorizados en estadio I: 24%, II: 11%, III: 17% y IV: 48% y FLIPI (bajo riesgo: 36%, intermedio riesgo: 26% y alto riesgo: 38%). Un 48% de los pacientes fueron hombres y un 52% mujeres. La mediana de edad fue de 57 años (32-82). Las opciones terapéuticas empleadas en primera línea fueron: RT (4%), CVP (11%), FCR (11%), R-CVP (19%), R-CHOP (36%), esplenectomía (2%), rituximab (2%), cirugía (2%) y R-benda (2%).



**Figura 1.**

**Resultados:** con una mediana de seguimiento de 72 meses (8-222), fallecieron 7 pacientes (12.9%). La causa infecciosa y la progresión del linfoma fueron las causas más frecuentes (3 fallecidos por cada una), seguido por la neoplasia sólida (1 fallecido). Solo un paciente presentó SMD/LMA secundaria, estando actualmente en remisión. De los 7 pacientes que recibieron trasplante autólogo en segunda línea o posteriores, no se documentó ninguna muerte relacionada al trasplante. De los 4 pacientes que evolucionaron a LBDCG, uno de ellos falleció en remisión por causa infecciosa. La supervivencia global estimada a los 10 años fue del 84%. Comparando la supervivencia por edad, la diferencia no fue estadísticamente significativa si se comparaban pacientes mayores y menores de 60 años (Log rank,  $p=0.473$ ). En cuanto al estadio, la diferencia sí fue estadísticamente significativa si se comparaban pacientes en estadio I-II con aquellos en estadio III-IV (Log rank,  $p=0.0322$ ). La diferencia no fue estadísticamente significativa si se comparaban pacientes con bajo-intermedio riesgo con aquellos con alto riesgo (Log rank,  $p=0.1034$ ). La supervivencia libre de progresión estimada a los 10 años fue del 68%. El número de pacientes que presentaron recaída fue de 16 (29.6%). De ellos, 9 presentaron recaída antes de los 2 años, falleciendo 3, todos por progresión del LNH (100%).

**Conclusiones:** los resultados muestran que las tasas de mortalidad son reducidas, como se documenta en la literatura, si bien el seguimiento no fue muy prolongado. Las causas más frecuentes de mortalidad fueron la progresión del linfoma y la infección. No se registraron muertes asociadas al trasplante autólogo, así como tampoco por SMD/LMA secundarios. Es de destacar además el pronóstico adverso que parecen presentar aquellos pacientes que presentan recaída a menos de 2 años.

## PC-221

### EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CABUEÑES SOBRE LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN: A PROPÓSITO DE 4 CASOS

Sarasa Valdes M., Fernández Canal C., Chamorro Chamorro P., Sanchez Argüello D., Torres Varona J., De Brabandere Cassandra C., Davalos Cedillo Carlos A., Sánchez Matías S., Diez Fernández M., Gómez Carrasco A., López-Colina G., Fernández González A., Domínguez Iglesias F., Guerrero Fernández L., Ordoñez Fernández B.

Hospital Universitario De Cabueñes

**Introducción:** La enfermedad de Castleman (EC), reúne un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos no clonales, muy infrecuentes, y con un amplio espectro de expresión clínica. El término incluye cuatro enfermedades con un diagnóstico y tratamiento diferentes: 1.) La EC unicéntrica (ECU); 2.) La EC multicéntrica (ECM) asociada a infección por virus herpes humano tipo 8 (VHH-8) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); 3.) La ECM con infección por VHH-8 pero no VIH; 4.) ECM no asociada a ninguno de dichos virus y que se ha denominado ECM idiopática. A pesar de los avances realizados en los últimos años no existe un consenso para el tratamiento de estas tres últimas variantes.

**Material y Métodos:** Se revisaron entre Enero de 2000 y Enero de 2018 los casos de EC diagnosticados en nuestro centro, encontrándose solamente cuatro casos en este periodo. A continuación se describe su presentación clínica, tratamiento y evolución.

**Resultados:** Primer caso: varón de 51 años con infección por VIH estadio A3 a tratamiento con antirretrovirales. Ingreso en 2014 por astenia, fiebre, mialgias, adenopatías supraclaviculares, axilares y hepatoesplenomegalia. Analíticamente presentaba anemia normocítica de 8,7gr/dl, reactantes de fase aguda y beta-2 microglobulina elevados, banda monoclonal IgG lambda en proteinograma y CD4 281/microl. En el TAC se confirman las adenopatías y hepatoesplenomegalia. Con la biopsia ganglionar se llega al diagnóstico ECM asociada a VHH-8/VIH. Recibe tratamiento con Rituximab semanal durante 4 semanas y una sola dosis de Vinblastina. Alcanza Remisión Completa (RC) a los seis meses que mantiene en la actualidad. Segundo caso: varón de 27 años, con masa paraesternal derecha, con sintomatología local compresiva diagnosticada por TAC en 2003. Se realiza tratamiento quirúrgico con exéresis total por toracotomía de la masa con diagnóstico de ECU. Enfermedad localizada con evolución favorable y sin datos de recaída hasta la fecha. Tercer caso: varón de 55 años asintomático, con masa laterocervical confirmada por TAC en 2007 que recibe tratamiento con exéresis quirúrgica completa. Diagnóstico de ECU con respuesta completa y sin datos de recidiva en el momento actual. Cuarto caso: mujer de 41 años con anemia y reactantes de fase aguda intensamente elevados, con masa

en región iliaca izquierda detectada por TAC en 2015. Se extirpa el 50% de la masa por laparotomía con diagnóstico de ECU. Se desestimó completar exéresis una vez diagnosticada. En el momento actual sigue estable y sin objetivarse progresión.

**Conclusiones:** La EC es una entidad rara con expresividad clínica y alteraciones analíticas variables. En la ECU la exéresis quirúrgica completa del conglomerado adenopático es el tratamiento de elección, con hasta un 95% de curación a largo plazo según la literatura. En nuestra limitada experiencia, los tres casos de pacientes con diagnóstico de ECU, la exéresis quirúrgica tuvo una tasa de curación del 100% hasta el momento actual. En la ECM no existe un consenso para un tratamiento óptimo de sus diferentes variantes. El uso de Rituximab en monoterapia o en combinación con quimioterapia tiene una actividad significativa en todas las variantes de la ECM. En nuestro caso el tratamiento combinado se adaptó a lo descrito en la literatura con buena respuesta. Según la evidencia científica actual, la ECM esta relacionada con la infección por VHH8 y/o VIH a diferencia de la ECU. En nuestros casos, la ECM presentaba infección por ambos virus sin evidencia de los mismos en las otras 3 ECU, como en el resto de los casos reportados en la literatura.

## Bibliografía

- Diagnóstico y tratamiento actual de la Enfermedad de Castleman. A. González García et al. Revista Clínica Española 2016; 216: 146-156.  
 Castleman's disease. Jia-Hwia Wang. Urological Science 2017; 28: 53-55.  
 Castleman's disease and Rosai-Dorman disease. Seminars in diagnostic Pathology. 2018; 35: 44-53.  
 Rituximab therapy for HIV-associated Castleman disease. A. G. Marcelin et al. Blood 2003; 102:2786-2788.

## PC-222

### ELTROMBOPAG: ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EN TROMBOPENIA INMUNE REFRACTARIA SECUNDARIA A LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Ruiz Sainz M.E.<sup>1</sup>, Richart López L.A.<sup>2</sup>, Calafell Mas M.F.<sup>3</sup>, Gimenez L.S.<sup>4</sup>, Lafuente Guijosa A.P.<sup>1</sup>, Menéndez Fernández P.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología del Hospital Universitario del Tajo, Aranjuez. Madrid., <sup>2</sup>Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid., <sup>3</sup>Laboratorio de Urgencias BR Salud, Hospital Universitario del Tajo, Aranjuez. Madrid., <sup>4</sup>Servicio de Farmacia del Hospital Universitario del Tajo, Aranjuez. Madrid., <sup>5</sup>Servicio de Oncología médica del Hospital Universitario del Tajo, Aranjuez. Madrid

**Introducción:** Hasta un 8% de pacientes con leucemia linfática crónica (LLC), incluidos aquellos con enfermedades estables, desarrollan trastornos autoinmunes. Las más comunes de estas citopenias autoinmunes son la anemia hemolítica autoinmune (AHA), trombocitopenia inmune (PTI), aplasia pura de glóbulos rojos (APGR) y, más raramente, granulocitopenia autoinmune (GAI). La PTI ocurre en el 2-5% de todos los pacientes con LLC. Eltrombopag es un receptor oral no peptídico agonista de la trombopoyetina (TPO) que aumenta la producción de plaquetas al unirse al dominio transmembrana del receptor de TPO induciendo la proliferación y diferenciación de los megacariocitos. Describimos un caso de PTI refractaria asociada a LLC, donde eltrombopag se utilizó con éxito, permitiendo además la reintroducción del tratamiento antiagregante en un paciente de alto riesgo por cardiopatía isquémica.

**Caso Clínico:** Varón de 88 años con antecedentes personales de HTA y cardiopatía isquémica aguda en 2009 en tratamiento con AAS 100 mg/d. En Mayo 2015 valorado por hemorragia mucosa oral. En el hemograma leucocitos  $10.79 \times 10^9/l$  ( $7.3 \times 10^9/l$  linfocitos), Hb 12,5g/dl, plaquetas  $3 \times 10^9/l$ . Diagnosticado de LLC B estadio C de Binet y 4 de Rai. No visceromegalias, poliadenopatías retroperitoneales inferiores a 1,5 cm. Sin alteraciones citogenéticas ni moleculares. Recibió metilprednisolona 1mg/kg/día e inmunoglobulinas iv 1gr/Kg/d x 2 días, sin respuesta. Posteriormente Rituximab, dexametasona y ciclofosfamida, persistiendo refractariedad. Se continúa con Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/iv y se asocian altas dosis de metilprednisolona 1gr/m<sup>2</sup>/iv x 3d, alcanzando incremento del recuento de plaquetas  $45 \times 10^9/l$  siendo dado de alta. Se mantiene inmunoterapia con Rituximab/semanal completando 6 dosis, cifra de plaquetas normal persistiendo estabilidad de la LLC. En febrero 2018 presenta nuevamente hemorragia oral. En hemograma leucocitos  $10.24 \times 10^9/l$  (linfocitos  $6 \times 10^9/l$ ), Hb 13,6 g/dl y plaquetas  $1 \times 10^9/l$ . Se descarta transformación de la LLC. Recibe distintas líneas de tratamiento metilprednisolona iv, inmunoglobulinas iv, 4 dosis de rituximab iv 375mg/m<sup>2</sup>/iv y seguidamente altas dosis de metilprednisolona 1g/m<sup>2</sup>/iv x 7 días, sin respuesta. Desarrolla dolor torácico atípico, FEVI conser-



vada, desestimando test de detección de isquemia y antiagregación por plaquetopenia, se prescriben nitratos transdérmicos. Ante la falta de respuesta a las terapias previas se solicita eltrombopag fuera de indicación, iniciándose el 7 febrero a dosis de 50 mg/día sin ser eficaz. Desde 21 febrero dosis eltrombopag a 75mg/d. Tras 6 días de tratamiento presenta  $17 \times 10^9/l$  plaquetas. En el 10º día  $58 \times 10^9/l$ , 17º día  $34 \times 10^9/l$ , 44º día  $79 \times 10^9/l$ , 70º día  $152 \times 10^9/l$  y 85º día  $222 \times 10^9/l$ , descendiendo dosis de eltrombopag a 50 mg/día (Fig.1). El recuento de plaquetas ha persistido en rango normal permitiendo la reintroducción de la antiagregación.

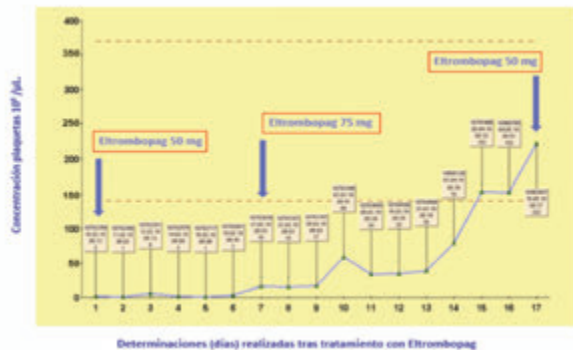


Fig 1. Evolución de la concentración de plaquetas pos-tratamiento con Etlrombopag

Figura 1.

**Conclusiones:** Este caso pone de manifiesto que eltrombopag es una opción de tratamiento efectiva en situaciones de refractariedad al tratamiento estándar para la PTI asociada a LLC. Etlrombopag representa un nuevo enfoque de tratamiento en estas situaciones sin incremento de la inmunosupresión, en una enfermedad como la LLC caracterizada por el compromiso del sistema inmune y sin parecer existir influencia en su eficacia por la presencia de células de LLC en sangre ó médula ósea.

**PC-223**

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL LINFOMA DE CÉLULAS T HEPATOESPLÉNICO/LEUCEMIA DE LINFOCITOS GRANDES GRANULARES ¿ES SUFICIENTE EL INMUNOFENOTIPO? A PROPÓSITO DE UN CASO**

Arias Fernández T., Morais Bras L.R., Castañón Fernández C., Alonso Álvarez S., Colado Varela E., Moro García M.A., Quirós Caso C., Solé Magdalena A., Zambrano Márquez W.J., Caro Gómez A., Fonseca Mourelle A.

Hospital Universitario Central de Asturias

**Introducción:** El linfoma de células T hepatoesplénico (HSTL) representa menos del 1% de los linfomas no Hodgkin en adultos, la leucemia LGL de células T representa aproximadamente del 2 al 5% de los trastornos linfoproliferativos crónicos. En ambos casos pueden estar asociados a inmunosupresión y/o enfermedades autoinmunes, se caracterizan por infiltración linfocítica en médula ósea y tienden a cursar con esplenomegalia y con citopenias. El HSTL generalmente se diagnostica en hombres jóvenes que debutan con hepatoesplenomegalia, sin linfadenopatías ni linfocitosis en sangre periférica y suele cursar con trombopenia y anemia. El perfil inmunofenotípico suele ser positivo para CD2, CD3, CD7 y CD16, la expresión CD56 es variable y en la mayoría de los casos expresan el receptor de células T gamma / delta y no expresan CD4, CD5 ni CD8. La LGL de células T habitualmente se presenta en adultos mayores de 60 años con neutropenia y / o anemia junto con una linfocitosis crónica en sangre periférica. El perfil inmunofenotípico habitualmente es positivo para CD3, CD8, CD16 y CD57, el receptor de TCR alfa / beta y no expresan CD4 ni CD 56.

**Caso clínico:** Mujer de 68 años remitida a consulta de hematología por linfocitosis persistente (superior a  $6 \times 10^9/\mu L$ ) no asociada a otras alteraciones analíticas, como antecedentes se encuentra en tratamiento esteroideo crónico desde los 14 años tras diagnóstico de Lupus eritematoso con evolución tórpida e importantes deformidades óseas secundarias (artropatía de Jaccoud). Exploración física sin adenopatías ni organomegalias palpables. Frotis de sangre periférica: linfocitosis confirmada con 33% de linfocitos grandes granulales. Estudio citometría de flujo sangre periférica: En la muestra de sangre periférica, el 42.8% de las células via-

bles son células T TCRgammadelta+ con restricción de uso de cadena delta1. Estas células presentan características de dispersión de luz que indican un tamaño celular bajo y presentan un fenotipo inmunológico CD3+ CD5+d CD4- CD8- CD45+ CD38++ CD56- CD7- CD26- CD28- CD2+ CCR7-CD45RA+ CD45RO- CD27- HLADR-/+d CD25- cyTCL1- CD57- CD30- CD11c- CD94+ CD16- cyGranzima B+d cyPerforina-CD279-/+.

Estudio de médula ósea (aspirado ya que la paciente rechazó biopsia) Citometría de flujo: 6.85% de las células viables son células T TCRgammadelta. Citogenética: cariotipo normal, descartado por FISH isocromosoma 7q. Mielograma: linfocitosis del 30% con más del 50% de linfocitos grandes granulales. TAC cuello-tórax-abdomen-pelvis: sin adenopatías ni organomegalias.

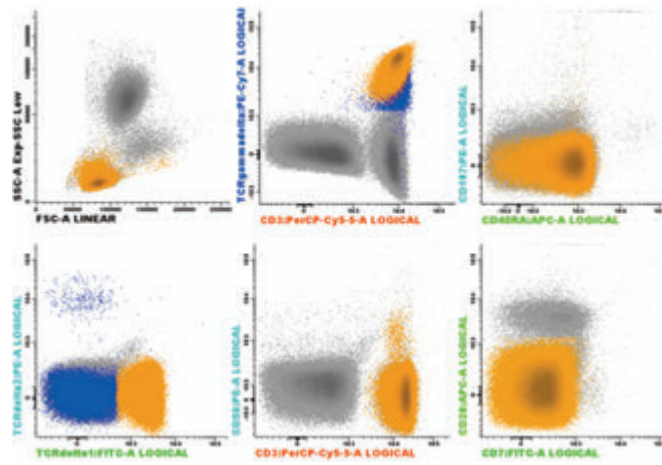


Figura 1. Inmunofenotipo en sangre periférica.

**Resultados:** El perfil fenotípico en ese caso orienta a un linfoma T hepatoesplénico gammadelta no sugestivo de linfocitosis T grande granulal gammadelta (CD56- y uso de TCR delta1) sin embargo el comportamiento clínico (paciente asintomática, sin esplenomegalia ni citopenias) y leucemización en sangre periférica con presencia de linfocitos grandes granulales en frotis hacen que el diagnóstico definitivo sea linfocitosis T grande granulal gammadelta

**Conclusiones:** Aunque el inmunofenotipo es clave en el diagnóstico diferencial entre el HSTL y la leucemia LGL de células T los datos epidemiológicos, la morfología de sangre periférica y el comportamiento clínico son fundamentales en el diagnóstico definitivo.

**PC-224**

**CLÍNICA NEURÓLOGICA EN SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO: A PROPÓSITO DE UN CASO**

Insua Vilas C., Nieto Vázquez A., Rodríguez Núñez R.M., García Cereijo P.M., Suárez Ordóñez S., Albo López M.d.C.

Hospital Álvaro Cunqueiro

**Introducción:** La afectación del Sistema Nervioso Central (SNC) por Linfoma no Hodgkin B (LNHB) está ampliamente descrita, y se han elaborado múltiples índices pronósticos de recidiva en SNC y esquemas de profilaxis en casos de alto riesgo. Además de infiltración tumoral, puede aparecer clínica indirecta por procesos infecciosos, vasculares o paraneoplásicos. Así, en pacientes con LNHB y clínica neurológica, se recomienda realizar estudio completo para filiar etiología.

**Caso clínico:** Mujer de 48 años, diagnosticada en Mayo'17 de Linfoma Difuso de células grandes B (LDCGB) no Centro Germinal, estadio IIIA, IPI1, C-MYC negativo. Inicia R-CHOP, con respuesta metabólica completa tras cuatro ciclos. Ingresa por disestesias, pie caído y paraparesia derecha. El estudio, incluida biopsia de nervio sural, confirma mononeuritis múltiple, recibiendo corticoides a dosis altas. Tras el alta presenta paresia facial central y hemilengua izquierdas, que se relaciona con cuadro previo, tratándose con corticoides. Poco después presenta nódulo cutáneo facial con biopsia compatible de LDCGB. La RMN muestra afectación de musculatura facial, cavum de Meckel, ganglio de Gasser y ramas del trigémino. Inicia 2ª línea (B-RAM) y progresa bajo tratamiento; por lo que cambia a R-IFE y alcanza respuesta metabólica completa, realizándose recogida de progenitores hematopoyéticos. Tras tercer ciclo

ingresa por hipoestesia facial y hemilingual, con hipercaptación en cavum izquierdo y milimétrica en glúteo derecho. No siendo viable la biopsia no cruenta, ante alta sospecha de recidiva, cambia a R-Gemox+lenalidomida, e iniciamos búsqueda de donante. Tras dos ciclos consigue respuesta en SNC pero progresa en glúteo y aparece foco vertebral y pulmonar. No siendo accesible biopsia no quirúrgica, solicitamos nueva línea con Nivolumab para posterior alotrasplante de donante no emparentado.

**Resultados:** En esta paciente, la mononeuritis constituyó una alarma no identificada de recidiva temprana. Tampoco confirmamos por histología que las imágenes craneales, que condicionaron cambios terapéuticos, fuesen infiltración linfomatosa. En nuestra experiencia, es fundamental establecer la etiología del cuadro neurológico incluyendo histología, pese a su dificultad técnica, ya que puede constituir un indicador temprano de recidiva.

**Conclusiones:** Tras este caso planteamos una recogida de casos de pacientes hematológicos con clínica neurológica de cualquier etiología, con objetivo de establecer una casuística y algoritmo diagnóstico, seleccionando las pruebas más eficientes según etiología dada la dificultad de acceso histológico al SNC.

**PC-225**

**EXPERIENCIA CLÍNICA EN EL MANEJO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN TRATAMIENTO CON IBRUTINIB**

Martínez Fernández R., Campos Montellano F.J., Gamarra Calvo S., Sánchez Quiñones B., De Poo Rodríguez M.V., Auría Caballero C., Alcácer López M.A., Olave Rubio M.T., Palomera Bernal L.

HCU Lozano Blesa. Zaragoza

**Introducción:** Analizar la respuesta y la tolerancia a Ibrutinib en pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) en un hospital de tercer nivel.

**Material y Métodos:** Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y unicéntrico en pacientes con LLC en tratamiento con Ibrutinib en un período comprendido entre Marzo 2015 a Abril 2018. Variables recogidas: demográficas (sexo y edad), citogenética, número de líneas previas de tratamiento, 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 de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), motivo de suspensión y eventos adversos (EA) reportados.

**Resultados:** 9 pacientes (mujeres 44.4 %) recibieron tratamiento con Ibrutinib. Con una mediana de edad al diagnóstico de 65 años (49 – 76). Al inicio del tratamiento, 2 pacientes presentaron delección 11q, 6 delección 13q, 4 delección 17p (mutación TP53) y 1 trisomía del 12. La mediana de líneas de tratamiento recibidas previo a ibrutinib fue de 1 (0-4), administrándose en primera línea a un paciente con delección 17p (mutación TP53). El tiempo medio de evolución fue de 83 meses. La media de linfocitosis al inicio y a los 6 meses fue 186 y 41 mil/mm<sup>3</sup> respectivamente. La mediana de tiempo en alcanzar el recuento linfocitario menor fue de 6 meses (4-24). La media de duración de dicho tratamiento fue de 280 días. Tras > 6 meses de tratamiento la respuesta fue: 5 pacientes respuesta parcial, 3 completa y 1 progresión (transformación a síndrome de Richter). Suspendieron el tratamiento 6 pacientes. Los motivos fueron: 3 por eventos adversos (2 cambiaron a Idelalisib), 2 por éxitus (infección y problema cardiovascular) y 1 por progresión clínica. Los EA registrados en las historias clínicas fueron: 3 eventos hemorrágicos, 2 gastrointestinales, 2 cardiovasculares (fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca congestiva) y 1 astenia.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia clínica Ibrutinib es un fármaco eficaz en el tratamiento de LLC. A pesar de su buena tolerancia, el principal motivo de discontinuación fue la aparición de efectos adversos moderados/graves de tipo hemorrágicos y cardiovasculares. Lo que nos indica la necesidad de realizar una minuciosa selección del paciente más idóneo y una estrecha monitorización durante el tratamiento con Ibrutinib.

**PC-226**

**RESPUESTA CLÍNICA A IBRUTINIB SEGÚN PARÁMETROS CITOGENÉTICOS Y MOLECULARES EN LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO EN PACIENTES FUERA DE ENSAYO**

Lerma Verdejo A., Espinosa-Hevia L., Fernández-Cuevas Lominchar B.,

Nova Gurumeta S., Pérez Sanz N., Iranzo Molina A., Cabrera Marín J.R., García Marco J.A.

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid)

**Introducción:** La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una enfermedad heterogénea asociada cambios genéticos y epigenéticos. Entre los factores pronósticos se encuentra: la delección del 13q14.3, las delecciones de los genes ATM, las mutaciones de TP53, la trisomía del 12, las mutaciones en los genes IgHV y las alteraciones en NOTCH, BIRC3 y SF3B1. El descubrimiento de nuevos fármacos ha supuesto una nueva situación. En nuestro estudio analizamos la respuesta a Ibrutinib, con respecto a estas mutaciones así como las complicaciones observadas.

**Material y Métodos:** Se ha realizado un estudio observacional analítico retrospectivo de los pacientes tratados en nuestro centro fuera de ensayo clínico con Ibrutinib desde 06/2014 hasta 05/2018.

**Tabla 1.**

Id	Cariotipo	ATM	IgHV	BIRC3	NOTCH	SF3B1	P53	FISH y otros	Respuesta
1	Complejo		No mutado	Negativo	Negativo	Negativo	Mutado		RC
2	Delección del 13						Mutado		RP
3	Delección del 13		Mutado	Mutado	Negativo	Negativo	Mutado		RC
4		Mutado	No mutado	Negativo	Negativo	Mutado	Mutado		NR
5		No mutado	No mutado	Negativo	Negativo	Negativo	No mutado	Trisomía del 12	No evaluable
6		No mutado	No mutado	Negativo	Positivo	Negativo	Mutado		NR
7	Complejo	Mutado	No mutado	Negativo	Positivo	Negativo	No mutado	Expresión de c-myc	RP
8	No evaluable	No mutado	Mutado	Negativo	Negativo	Negativo	No mutado	Delección 13q Positivo 30%	No evaluable
9	No evaluable	No mutado	No mutado	Mutado	Negativo	Mutado	No mutado		RP
10	Normal	No mutado	No mutado	Negativo	Negativo	Negativo	No mutado	Delección del 13	RP
11									RP
12	Normal	No mutado	Mutado	Negativo	Negativo	Negativo	No mutado	Delección del 13	RP
13	Trisomía del 12							Trisomía del 12	No evaluable
14									RP

RC: Respuesta completa, RP: Respuesta parcial, NR: No respuesta

**Resultados:** Se obtuvieron 14 pacientes con estas características. Un 64% eran varones. La media de edad al inicio de Ibrutinib fue de 69 años (rango: 54-89). El ECOG promedio fue 1 y la mediana de líneas de tratamiento previo al Ibrutinib fueron 3 líneas. La mediana de linfocitosis fue 17,47\*10E3 microL (rango 2,23-112,32). Y la media de IgG fue 363, todos presentaron hipogammaglobulinemia. Se recogieron los datos citogenéticos y los marcadores moleculares de los casos. En tres no se disponía de información completa acerca de estas, dos de ellos han sido diagnosticados-tratados recientemente y se actualizarán posteriormente, y el otro caso fue remitido desde otro centro sin estudio genético previo. En la muestra destacó con respecto al cariotipo: dos pacientes con cariotipo complejo, dos con delección del cromosoma 13 monoalélica y una paciente con trisomía del 12. Se evidenció un 33% de mutaciones de ATM. Un 70% presentó un patrón de IgHV no mutado, y sólo un 20% presentó mutación para BIRC3 así como para NOTCH y SF3B1. El gen p53 se encontró mutado en un 45% de los pacientes. (Imagen1). Solo dos casos no consiguieron respuesta al uso de Ibrutinib, uno de ellos por reactivación de anemia hemolítica autoinmune refractaria y otro por progresión de la enfermedad. En tres pacientes la respuesta no fue evaluable. En dos de ellos se utilizó Ibrutinib en situación crítica falleciendo los dos en días posteriores al inicio. Y el otro caso lleva menos de tres meses con tratamiento por lo que no se ha realizado reevaluación por el momento. Durante el tratamiento con Ibrutinib, cuatro pacientes fallecieron, sin relación con el fármaco. Y otros cuatro tuvieron que reducir la dosis de Ibrutinib a 280 mg, tres por neutropenia y uno por prurito y artralgias. En el seno del tratamiento, diez pacientes precisaron ingreso por infecciones (71% de los casos) y en seis de ellos con ingresos múltiples, siendo las infecciones respiratorias y urinarias las más comunes. Cinco pacientes mejoraron discretamente la cifra de IgG tras el tratamiento (35%).

**Conclusiones:** Resaltar la buena respuesta a Ibrutinib que han presentado nuestros pacientes fuera de ensayo, consiguiendo la mayoría de ellos alcanzar como mínimo una respuesta parcial persistente, pese a presentar mutaciones genéticas desfavorables. Destacar también el importante número de ingresos por infecciones, lo que nos obliga a estudiar factores predisponentes y a optimizar la profilaxis anti-infecciosa.

**PC-227**

**LA PRESENCIA DE ALTERACIONES EN LA DISTRIBUCIÓN DE POBLACIONES LINFÓIDES B Y NORMALES DE SANGRE EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN ESTADIOS TEMPRANOS SE RELACIONA CON UNA CINÉTICA DE CRECIMIENTO MÁS RÁPIDO DEL CLON B TUMORAL**

Gomez Gonzalez C.<sup>1</sup>, Criado I.<sup>2</sup>, Martinez Moya M.D.<sup>1</sup>, Morgado Tenera J.M.<sup>3</sup>, Fernandez Jou A.<sup>1</sup>, Blanco E.<sup>4</sup>, Ustariz Moneo M.I.<sup>1</sup>, Blazquez Sanchez R.M.<sup>1</sup>, Martinez Mayoral M.<sup>1</sup>, Montes Vaquero G.<sup>1</sup>, Perez Perez C.<sup>1</sup>, Perez Peris I.<sup>1</sup>, Gomez Garcia L.M.<sup>1</sup>, Garcia Vela M.J.<sup>1</sup>, Luts I.<sup>1</sup>, Fondon Refolio F.<sup>1</sup>, Sanchez L.<sup>3</sup>, Vizcaíno T.<sup>5</sup>, Almeida Parra J.<sup>2</sup>, Orfao de Matos A.<sup>2</sup>, Solano Ramos F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Ntra. Sra. Del Prado, <sup>2</sup>Centro de Investigación del Cancer USAL, <sup>3</sup>Instituto de Mastocitosis CLM, <sup>4</sup>Centro de Investigación del Cancer USAL, <sup>5</sup>Luis Maria

**Introducción:** La leucemia linfática crónica de células B (LLC) tiene un curso clínico heterogéneo, con formas indolentes, y otras que evolucionan rápida y progresivamente desde el diagnóstico. Los modelos pronósticos tradicionales y los más recientes, basados en información genética, permiten estratificar a los pacientes en diferentes grupos, de acuerdo con su respuesta al tratamiento y supervivencia; sin embargo, estos modelos no permiten predecir, en estadios iniciales de la enfermedad, qué pacientes van a progresar. La cinética del clon tumoral en la LLC tiene un valor predictivo de progresión a fases más avanzadas; pese a ello, no se ha estudiado de forma sistemática qué parámetros se relacionan con ésta, incluidas características dependientes del ambiente tumoral (por ej. alteraciones en la distribución de poblaciones linfocitarias no tumorales). Nuestro objetivos ha sido determinar el valor de la cinética del clon tumoral como factor pronóstico evolutivo de los pacientes con LLC, y las características clínico-biológicas asociadas a una cinética elevada vs estabilidad del clon tumoral, incluyendo parámetros relacionados con el sistema inmune.

**Métodos:** Se reclutaron 69 pacientes con LLC (36 var. y 33 muj; edad 70±10 años) todos en estadio 0 de Rai y sin tratar. Los pacientes se han seguido durante 5 años (mediana: 41 meses), tiempo en el se han recogido datos clínicos evolutivos (progresión vs no progresión), tiempo hasta la duplicación del clon tumoral y/o hasta un aumento de al menos 5.000 linfocitos B clonales/ $\mu$ l de sangre, como medida de la cinética tumoral. La identificación y recuento de los linfocitos B clonales y de las diferentes poblaciones linfoides normales circulantes se ha realizado mediante citometría de flujo multiparamétrica; se determinaron asimismo otros marcadores pronósticos plasmáticos, por **Métodos:** bioquímicos convencionales. El impacto de las diferentes variables sobre la cinética tumoral se ha estudiado mediante análisis de supervivencia (Kaplan Meier y regresión de Cox).

**Tabla 1. Variables asociadas con una cinética de crecimiento del clon B de LLC más elevado (análisis multivariante mediante regresión de Cox).**

Variables (medidas en SP)	Valor de p	HR	95% IC	
			Inferior	Superior
Cel B Memoria IgMNeg	0,010	6,98	1,61	30,3
Cel B Memoria IgMPos	0,01	8,77	1,70	45,200
Cel T CD4+CD8+	<0,0001	0,04	0,06	0,226
Cel B Inmaduras	0,06	4,23	0,95	18,96
Cel B Memoria CD27IgMNeg	0,28	2,22	0,52	9,54
Cel Plasmáticas	0,51	1,8	0,31	10,28
Linfocitos B Clonales	0,32	2,2	0,47	10,24
β2-Microglobulina	0,08	0,089	0,006	1,338
IgA	0,108	42,40	0,44	4083

SP: sangre periférica; HR: "Hazard ratio"; IC: intervalo de confianza.

**Resultados:** En 21/69 pacientes (30%) los linfocitos B clonales duplicaron o aumentaron en más de 5.000/ $\mu$ l su número en sangre (casos con "elevada cinética tumoral"), de los que 43% progresaron, frente a solo 10% de los sujetos con estabilidad del clon B (p=0.003). Las variables tradicionales relacionadas con progresión (β2m, LDH) no tenían una relación directa con la cinética del clon tumoral; por el contrario, un número elevado de linfocitos B de memoria (sobre todo de los que han sufrido cambio isotípico) y disminuido de linfocitos T CD4+CD8+ en el momento de inclusión, eran las variables con mayor impacto independiente asociados a una cinética más elevada del clon B (Tabla 1).

**Conclusiones:** La cinética de crecimiento del clon B tumoral, incluso en estadios iniciales de la LLC, se relaciona significativamente con la progresión tumoral, y a su vez se asocia con factores dependientes del sis-

tema inmune. La medición de estos parámetros inmunológicos podría ayudar a construir un índice predictivo del crecimiento del clon tumoral y de forma subrogada, de progresión de la enfermedad, de forma más precisa que los parámetros tradicionales.

**PC-228**

**MANTENIMIENTO EXTENDIDO CON RITUXIMAB EN LINFOMA FOLICULAR: EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Campuzano Saavedra V., Sevil Puras F., Dueñas Perez A., Aguilar F.C.

Hospital Santa Bárbara

**Introducción:** A pesar del alto grado de respuestas logradas con los tratamientos actuales, los linfomas indolentes tienen altas tasas de recaídas. Se ha establecido claramente el beneficio de añadir Rituximab (R) a los tratamientos de quimioterapia en los linfomas B CD20 positivos. El mantenimiento con R, (MR) a diferentes dosis y duración ha demostrado en varios estudios retrospectivos y prospectivos un beneficio en SLP en comparación con observación, tanto después de primeras líneas como en posteriores. Un meta análisis mostró además beneficio en S.G en pacientes en recaída. La duración del MR en los diferentes ensayos clínicos fue elegida de forma arbitraria, pero finalmente se aprobó dos años en base al ensayo PRIMA. Se han comparado esquemas de MR cortos (4 dosis) vs largos (60 meses) con beneficio en SLP para los más largos, sin embargo no se sabe con certeza si ese beneficio se mantiene sobre los esquemas de MR de 2 años y con tratamientos de inducción actuales, por lo que ya existen ensayos clínicos en marcha que hasta ahora no han reportado diferencias.

**Métodos:** Se realiza un estudio descriptivo, sobre nuestra experiencia en 12 pacientes diagnosticados de linfoma folicular (LF) en estadios avanzados que recibieron MR a 375mg/m<sup>2</sup> cada 2 m, tras alcanzar respuesta completa (RC), entre noviembre de 2008 y enero de 2018, con una mediana de seguimiento de 55.5 meses (8-110m).

**Tabla1. Características de los Pacientes.**

Paciente	edad	sexo	Riesgo FLIPI/FLIPI2	1ª línea	2ª línea Antes mantenimiento (m)	Duración de mantenimiento (meses)	Seguimiento (meses)	Recaída durante el mantenimiento
1	58	M	Bajo	R-CHOP	no	60	86	no
2	56	F	Intermedio	R-CHOP	no	60	110	no
3	56	M	Intermedio	R-CHOP	no	30	50	SI
4	76	F	Alto	R-CHOP	R-CVP	60	86	no
5	82	M	Bajo	R-CHOP	no	21	60	SI
6	78	F	Alto	R-CHOP	FCR/R	57	79	no
7	46	M	Alto	R-CHOP	no	23	51	no
8	57	M	Intermedio	R-CHOP	no	30	30	no
9	61	F	Intermedio	14+RT360y	RB	no	15	no
10	54	F	Alto	R-CVP	no	60	61	no
11	72	F	Intermedio	R-CVP	no	28	28	no
12	63	M	Bajo	RB	no	8	8	no

**Resultados:** Las características de los pacientes están en la tabla 1. El 83% tenían índices pronósticos de riesgo intermedios y altos. El 66.6% recibieron tratamiento de 1ª línea con el esquema R-CHOP. Diez pacientes (83%) recibieron M tras la 1ª línea y 2 (16%) tras una 2ª línea; 1 por recaída a los 9 años del primer tratamiento (FLIPI bajo) y el otro tras dos recaídas (FLIPI Alto). Ninguno había recibido MR previamente. La mediana de tiempo de MR fue de 40 m. Ocho pacientes (66.6%) estuvieron en MR más de 24 m. (mediana 58.5 m), 7 de ellos mantuvieron la RC durante el mismo. Los 4 pacientes que estuvieron 60 m con MR continúan en RC (FLIPI intermedios y bajo), 3 de ellos con seguimiento de más de 26 m. En cuanto a las recaídas durante el MR, en uno ocurrió a los 4 años y en otro a los 21 m desde el inicio del MR. Ambos tenían FLIPI ALTO y alcanzaron una 2ª RC con segunda línea de tratamiento. Nueve (75%) pacientes presentaron niveles bajos de inmunoglobulinas durante el MR. Ninguno ha tenido complicaciones infecciosas. La supervivencia hasta ahora es 100%.

**Conclusiones:** El MR por más de dos años es posible y bien tolerado. Los pacientes que han recaído durante el mismo tenían un índice pronóstico (FLIPI y FLIPI2) de alto riesgo. Los datos que se obtengan de estudios prospectivos que comparen los dos años de mantenimiento con

esquemas de mayor duración tras tratamientos de inducción actuales, nos darán información sobre cuál es el mejor esquema o si algún tipo de paciente se beneficiaría de mayor tiempo de MR.

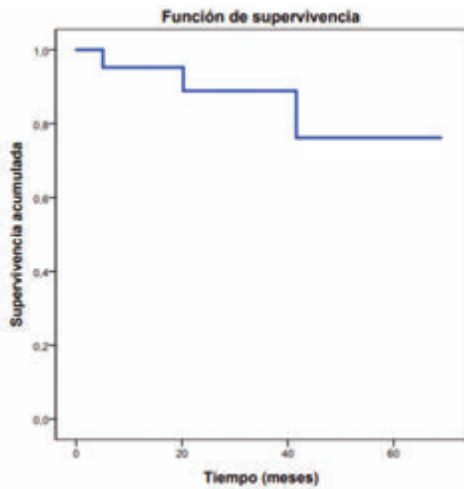
**PC-229**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE LA LEUCEMIA DE LINFOCITOS GRANDES GRANULARES**

Martín Rodríguez L., Palacio García C., Fox M.L., Orti Pascual G., Abrisqueta Costa P., Mesa Tudel A., Blanco Álvarez A., Bosch Albareda F.

Hospital Universitario Vall d'Hebrón

**Introducción:** La leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG) es un síndrome linfoproliferativo crónico propio de la edad adulta poco frecuente. Consiste en una expansión clonal persistente de linfocitos efectores citotóxicos, habitualmente T-CD8+ con morfología de linfocito grande granular (LGG). Aunque típicamente el aumento de LGL en sangre es superior a  $2 \times 10^9/L$ , se acepta el diagnóstico con cifras menores cuando coexisten otras manifestaciones características de la enfermedad: citopenias, infecciones de repetición, fenómenos autoinmunes o mutaciones de STAT. El curso suele ser indolente y solo requiere tratamiento en caso de citopenias severas o sintomáticas o para el control de las enfermedades autoinmunes asociadas. Los tratamientos más habituales son metotrexate, ciclofosfamida o ciclosporina A, con adición o no de corticoterapia. En el presente estudio se analizan las características clínicas y evolutivas de los pacientes diagnosticados de LLGG en nuestra institución.



**Figura 1. Supervivencia (Kaplan-Meier).**

**Métodos:** Se trata de un análisis retrospectivo de 22 pacientes diagnosticados de LLGG entre marzo de 2012 y agosto de 2017 en un único centro. Los criterios diagnósticos utilizados fueron: aumento de LGG en sangre al menos durante 6 meses ( $>2 \times 10^9/L$  o  $0,5-2 \times 10^9/L$  si se acompaña de citopenias, infecciones de repetición o autoinmunidad) con inmunofenotipo T citotóxico (CD3+, CD8+/-, CD16+, CD56+, CD57+, expresión variable de CD11b, CD16, CD56, CD2, CD5 y CD7) o NK (CD3-, CD8+/-, CD16+, CD56+, CD57+, CD2+, CD7+) y reordenamiento del receptor T detectado por PCR en la LLGG-T.

**Resultados:** Entre marzo de 2012 y agosto de 2017 se diagnosticaron 22 pacientes de LLGG, con una edad mediana al diagnóstico de 67 años (extremos 26-82) y un predominio de mujeres. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 26 meses. Las características clínicas más destacables se detallan en la Tabla 1. Los motivos de consulta hematológica fueron la linfocitosis asintomática en 18 (81,9%) casos, citopenias en 3 (13,6%), la mayoría neutropenias, y ambas en 1 (4,5%). El inmunofenotipo demostró aumento de LGG de tipo T CD8+ en 17 (77,3%), T CD4+ en 1 (4,5%), T CD4+CD8+ en 3 (13,6%) y NK en 2 (9,1%). Tres pacientes recibieron tratamiento, dos por enfermedad autoinmune (Crohn y artritis reumatoide). Una paciente se trató con metotrexate y corticoterapia por neutropenia severa e infecciones de repetición sin respuesta, falleciendo a los 40 meses del diagnóstico debido a una sepsis

de origen intestinal. Los 19 (86,4%) pacientes restantes no precisaron tratamiento. La supervivencia fue del 74% a los 60 meses (Figura 1). Se registraron 3 (13,5%) muertes: 1 sepsis intestinal, 1 neumonía intrahospitalaria y 1 neumopatía secundaria a metotrexate en un enfermo con artritis reumatoide.

**Tabla 1. Características de los pacientes.**

Características	Número de pacientes
Género mujer	13/22 (60%)
Enfermedades asociadas al Dx	5 (22%)
<b>Enfermedades autoinmunes</b>	<b>3 (13,6%)</b>
Artritis reumatoide	1 (4,5%)
Enfermedad de Crohn	1 (4,5%)
Cirrosis biliar primaria	1 (4,5%)
<b>Neoplasias</b>	<b>2 (9,0%)</b>
Carcinoma escamoso (ORL)	1 (4,5%)
Adenoma hipofisario	1 (4,5%)
Hemoglobina (g/dl): mediana (rango)	14 (11-17)
Leucocitos ( $\times 10^9/L$ ): mediana (rango)	11 (2,4-32,9)
Neutrófilos ( $\times 10^9/L$ ): mediana (rango)	3,75 (1,2-8,1)
Linfocitos ( $\times 10^9/L$ ): mediana (rango)	5,6 (2,5-10,7)
LGL ( $>2,0 \times 10^9/L$ )	13 (59,1%)
LGL (0,5-2,0 $\times 10^9/L$ )	9 (30,9%)
Plaquetas ( $\times 10^9/L$ ): mediana (rango)	264 (110-446)

**Conclusiones:** En nuestra serie la LLGG es una enfermedad que aparece en la sexta década de la vida y se diagnostica en general de manera asintomática. El curso clínico es indolente, si bien algunos casos se acompañan de citopenias e infecciones severas que son la principal causa de muerte. El análisis de cohortes más amplias permitiría estudiar biomarcadores para identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones.

**PC-147**

**EL VALOR DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN LINFOMA FOLICULAR**

Martínez Moya M.D.<sup>1</sup>, Gómez González C.<sup>1</sup>, Solano Ramos F.<sup>1</sup>, Hernández Ruiz M.B.<sup>2</sup>, Santos Fernández A.B.<sup>3</sup>, Gómez Roncero M.I.<sup>4</sup>, Ayala Díaz R.M.<sup>5</sup>, Rivero Ruiz A.<sup>5</sup>, Ustáriz Moneo M.I.<sup>1</sup>, Martínez López J.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hospital Nuestra Señora Del Prado, <sup>2</sup>Hospital General De Ciudad Real, <sup>3</sup>Hospital Virgen De La Luz, <sup>4</sup>Hospital Virgen De La Salud, <sup>5</sup>Hospital 12 De Octubre

**Introducción:** El LF es el subtipo más frecuente de LNH indolentes. Representando el 22% de los LNH de nuevo diagnóstico. Alrededor del 90% de los casos tienen la translocación (14;18), con la yuxtaposición de BCL-2 con el locus de IgH, dando lugar a una desregulación de BCL-2. La monitorización de la EMR en Ensayos Clínicos ha probado de forma independiente y mantenida su valor predictivo de progresión (Estudio Gadolin y Gallium). Nuestro objetivo es valorar el estado de la EMR en la práctica clínica habitual antes y después del tratamiento y ver si los resultados influyen en la SLP, SLE y SG a lo largo del tiempo.

**Métodos:** Estudio multicéntrico prospectivo que incluía Hospitales de Castilla-La Mancha (CLM) y de Madrid. Se recogieron datos clínicos relacionados con el pronóstico y de estado mutacional de BCL-2 (por nPCR cualitativa) antes y después del tratamiento. Inicio del seguimiento en 2004, última actualización 2017. Los datos se analizaron con SPPS.

**Resultados:** Se analizaron un total de 98 pacientes (26 procedentes de CLM y 72 de Madrid). Mediana de seguimiento clínico de 40 meses. Análisis descriptivo tabla 1. El 63% de los pacientes presentaba BM positiva al diagnóstico, de los cuales, el 71% habían recibido tratamiento con R-quimioterapia y el 59% RFC. Tras el tratamiento de post-inducción el 9% seguía presentado BM positiva (25% R-QT y 3% RFC). Según nuestro análisis, los pacientes con BM positiva post-inducción tienen menos SLP que aquellos con BM negativa ( $p=0.015$ ) (Figura 1). En cuanto a los parámetros clínicos los pacientes con ECOG>1 ( $p=0.0009$ ),

Hb <12 g/dL (p=0.006), B2-microglobulina elevada (p=0.009) y grado histológico grado II-III (p=0.037) tienen peor SLP. No encontramos diferencias significativas en SLP y SG según función renal, Índice de comorbilidad de Charlson, infiltración de médula ósea, afectación extranodal, masa bulky o LDH elevada. Los pacientes tratados con FCR tienen mayor SLP (p=0.005) que los pacientes tratados con R-QT, sin observarse mejoría en SG (p=0.47). No existen diferencias en SG (p=0.867) en SLE (p=0.146) según el tipo de mantenimiento con Rituximab.

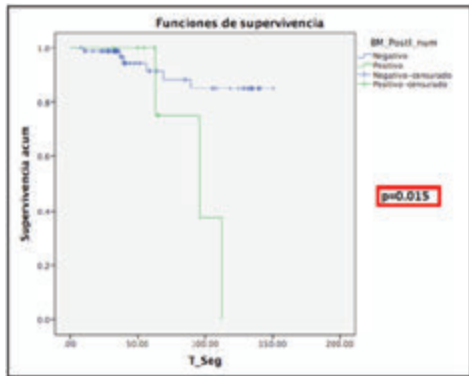


Figura 1.

Tabla 1

VARIABLE	BM BASAL NEGATIVA	BM BASAL POSITIVA	p DE SIGNIFICACIÓN
Número de Pacientes	36 (37%)	62 (63%)	
Sexo			TOTAL
Hombre	22 (40%)	33 (60%)	55
Mujer	14 (33%)	29 (67%)	43
			N.S.
Tipo Histológico			
I	18 (38%)	29 (61%)	N.S.
II	10 (30%)	23 (70%)	N.S.
III	3 (75%)	1 (25%)	N.S.
B2-micro> Normal	5 (17%)	24 (82%)	0.005
FLIPI 2	23 (41%)	32 (58%)	N.S.
LDH > Normal	14 (50%)	14 (50%)	N.S.
Afectación MO	11 (17%)	54 (83%)	0.0001
ECOG>1	7 (26%)	20 (74%)	N.S.
TIPO DE TRATAMIENTO			
R-QUIMIOTERAPIA	7 (29%)	17 (71%)	
R-FC	29 (40%)	43 (60%)	N.S.
TIPO DE MANTENIMIENTO			
4 dosis semanal/6 meses	29 (40%)	44 (60%)	
1 dosis/3 meses	2 (40%)	3 (60%)	N.S.
1 dosis/2 meses	2 (22%)	7 (78%)	

**Conclusiones:** Según nuestro estudio, los pacientes con EMR- después del tratamiento de inducción tienen mejor SLP que aquellos con EMR+. Los tratamientos más intensivos tienen mayor probabilidad de EMR- y mejor SLP, sin diferencias en SG. No observamos diferencias en SLP ni SG dependiendo del resultado de BM al diagnóstico.

## Síndromes Mieloproliferativos Crónicos

### PC-230

#### CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS FILADELFIA NEGATIVAS MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA

Stuckey R.<sup>1</sup>, Florido Ortega Y.<sup>1</sup>, Sáez Perdomo M.N.<sup>1</sup>, González Pérez E.<sup>1</sup>, Sánchez Sosa S.<sup>1,2</sup>, Segura Díaz A.<sup>1</sup>, Molero Labarta M.T.<sup>1,3</sup>, Gómez Casares M.T.<sup>1</sup>, Bilbao Sieyro C.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Hematología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain, <sup>2</sup>Hematología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain/ <sup>2</sup>Ciencias clínicas, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain, <sup>3</sup>Hematología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain/ <sup>3</sup>Ciencias médicas y quirúrgicas, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain, <sup>4</sup>Hematología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain/ <sup>4</sup>Morfología, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

**Introducción:** La OMS indica el análisis genético de *JAK2*, *CALR* y *MPL* como criterio diagnóstico de las neoplasias mieloproliferativas (NMP) policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP). Sin embargo, aproximadamente un 15-20% de las TE y MFP no presenta alteración en los genes driver ("triple negativo," TN). Además la progresión y pronóstico en estas patologías es muy variable por razones que aún se desconocen. En el presente estudio analizamos las alteraciones moleculares en una serie de NMPs con el fin de mejorar su diagnóstico y pronóstico.

**Métodos:** Se analizó el ADN genómico de 39 pacientes con NMP (5 PV, 24 TE y 10 MFP), 8 trombocitosis y 5 poliglobulias diagnosticados entre 1994-2018 en el Hospital Universitario Dr. Negrín mediante el uso del Panel Myeloid Tumor Solution™ (Sophia Genetics) en un secuenciador Miniseq (Illumina) con el software SOPHiA DDM (4.8.1.3). Para el análisis estadístico se empleó SPSS.

**Resultados:** 20 pacientes presentaron mutación en *JAK2* (V617F), 5 en *CALR* (4 tipo I/1 tipo II), y 5 en *MPL* (3 W515L/1 W515K/1 T487P de efecto desconocido); 20 pacientes fueron TN. 2 pacientes presentaron la co-mutación *JAK2/CALR*. Entre los pacientes que presentaban mutación en un gen driver, 16/32 (50%) tenían por lo menos una mutación adicional de carácter patogénico, siendo los genes más mutados *DNMT3A* (n=8) y *TET2* (n=6) (Figura 1). El 30,8% (16/52) presentaron al menos 1 mutación en *DNMT3A*, *ASXL1*, *TET2* (DAT), entre ellas 3 TN, y este hallazgo se asoció con edad (p=0,027). No se observó asociación entre la presencia de *JAK2*V617F y las variables edad, mutación en *TET2*, mutación en DAT u otra mutación patogénica adicional. Los pacientes *JAK2mu* mostraron mayor frecuencia de eventos adversos cardiovasculares (p=0,01) respecto a los pacientes *CALRmu* o *MPLmu*.

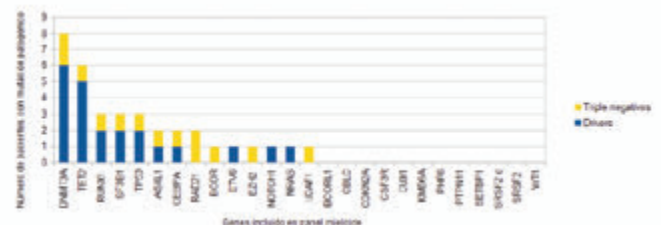


Figura 1.

**Conclusiones:** 39/52 (75%) de los pacientes presentaron al menos 1 gen mutado de los 30 analizados, siendo los más mutados *JAK2* (n=22), *DNMT3A* (n=8), *CALR* (n=7), *TET2* (n=6) y *MPL* (n=5). En general, el número de mutaciones por paciente fue bajo. No se observó asociación entre *JAK2mu* y presencia de otras mutaciones non-driver o en los genes DAT. Los eventos trombóticos y/o cardiovasculares adversos son la principal causa de morbilidad y mortalidad en NMPs. En este serie, los pacientes *JAK2mu* mostraron mayor frecuencia de eventos adversos cardiovasculares (p=0,01) que los pacientes *CALRmu* o *MPLmu* independientemente de la NMP. Actualmente existe un algoritmo de predicción

de riesgo trombótico en TE, el IPSET, que incluye la mutación JAK2V617F como factor de riesgo. Sin embargo, la influencia de esta mutación puntual en el desarrollo de trombosis en pacientes con PV y MFP está aún por determinar.

Financiación: Colegio de Médicos de Las Palmas, Beca I+E 2015.

**PC-231**

**ANÁLISIS DE LAS RESPUESTAS MOLECULARES PROFUNDAS ALCANZADAS POR LAS MÚLTIPLES SECUENCIAS DE TRATAMIENTOS CON ITKS EN LMC. ESTUDIO DE LARGO SEGUIMIENTO DEL REGISTRO ESPAÑOL DE LMC**

Casado L.F.<sup>1</sup>, García-Ormeña N.<sup>2</sup>, Mba C.<sup>2</sup>, García-Gutiérrez J.V.<sup>3</sup>, Giraldo P.<sup>4</sup>, Pérez-Encinas M.<sup>5</sup>, De Paz R.<sup>6</sup>, Ayala R.<sup>7</sup>, Bautista G.<sup>8</sup>, Osorio S.<sup>9</sup>, Requena M.J.<sup>10</sup>, Palomera L.<sup>11</sup>, Peñarribia M.J.<sup>12</sup>, Calle C.<sup>13</sup>, Hernández-Rivas J.A.<sup>14</sup>, Steegmann J.L.<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, <sup>2</sup>Registro Español de LMC (RELMC), <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, <sup>4</sup>IIS Aragón, Unidad de Investigación Traslacional, Zaragoza, <sup>5</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, <sup>6</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, <sup>7</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, <sup>8</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, <sup>9</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, <sup>10</sup>Servicio de Hematología, Hospital Severo Ochoa, Leganés, <sup>11</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, <sup>12</sup>Servicio de Hematología, Hospital Clínico de Valladolid, Valladolid, <sup>13</sup>Servicio de Hematología, Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real, <sup>14</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, <sup>15</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

**Introducción:** Cinco inhibidores de tirosina cinasa (ITKs) están disponibles para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica (LMC-FC). Analizamos las diferentes secuencias de ITKs utilizadas como terapia para la LMC-FC en un análisis a largo plazo en vida real.

**Métodos:** En un análisis retrospectivo de cohortes, se incluyeron pacientes con LMC-FC tratados en la práctica clínica con diferentes ITKs en el Registro Español de LMC (RELMC) (17 hospitales de todo el país) entre 2000 y 2014. El objetivo principal del estudio fue describir la secuencia del tratamiento con ITKs en la práctica de la vida real y la última respuesta molecular profunda (DMR) (MR4, MR4.5 o transcrito indelectable) para cada esquema.

**Tabla 1.** Diferentes secuencias de ITKs y última respuesta molecular (I imatinib, N nilotinib, D dasatinib, B bosutinib, P ponatinib, TMO trasplante de médula ósea, IFN interferón alfa).

Secuencia	Número de pacientes				Total
	DMR	MR4	MR4.5	Indelectable	
<b>1ª línea</b>					
I	8	33	20	12	73
NI	4	33	9	1	47
NI-D	2	7	2	4	16
NI-D-B	1	2	2	2	8
NI-D-N	0	2	1	0	3
NI-D-P	0	0	0	1	1
NI-D-TMO	0	0	1	1	2
NI-D-IFN	0	0	0	1	1
NI-D-TMO-IFN	0	0	0	1	1
NI-D-IFN-TMO	0	1	1	0	2
NI-D-IFN-TMO-IFN	1	2	2	2	7
NI-TMO	0	0	1	0	1
<b>2ª línea</b>					
NI	13	64	18	21	116
NI-D	3	4	3	8	21
NI-D-B	1	2	3	0	6
NI-D-N	1	3	4	2	10
NI-D-P	0	2	1	1	4
NI-D-TMO	1	3	0	2	6
NI-D-IFN	2	4	3	5	14
NI-D-IFN-TMO	0	2	0	1	3
NI-D-IFN-TMO-IFN	1	2	2	2	7
<b>3ª línea</b>					
NI	1	18	12	14	45
NI-D	0	1	0	0	1
NI-D-B	1	0	0	1	2
NI-D-N	0	1	0	0	1
NI-D-P	0	0	0	0	0
NI-D-TMO	0	0	0	0	0
NI-D-IFN	0	0	0	0	0
NI-D-IFN-TMO	0	0	0	0	0
NI-D-IFN-TMO-IFN	0	0	0	0	0
<b>Total</b>					
I	8	33	20	12	73
NI	17	76	30	36	139
NI-D	4	40	12	10	66
NI-D-B	1	5	3	0	9
NI-D-N	1	6	4	2	13
NI-D-P	0	2	1	1	4
NI-D-TMO	1	3	1	2	7
NI-D-IFN	2	7	3	5	17
NI-D-IFN-TMO	1	4	2	2	9
NI-D-IFN-TMO-IFN	1	6	4	3	14
<b>Total</b>	33	147	59	64	303

**Resultados:** Nuestro análisis incluyó 862 pacientes con LMC en 1º FC tratados con ITKs en 1ª línea o después de interferón alfa. Datos demo-

gráficos: 517 H, 345 M, mediana de edad: 52 años (14-94a). Distribución del Índice Sokal (bajo 49% Inter 38% Alto 13%), Índice EURO (bajo 50% Inter 45% Alto 5%), Índice EUTOS (bajo 93% Alto 7%), Índice LT-EUTOS (bajo 68 % Inter 25% Alto 7%). Esquemas de tratamiento: la Tabla 1 resume todos los esquemas utilizados y la última respuesta molecular. Los pacientes se dividieron en 4 grupos según el tratamiento con ITKs. Grupo 1: solo tratados con Imatinib 394 p (45,7%) Grupo 2: Imatinib y luego 2ºGITKs debido a intolerancia o fallo 170 p (19,7%) (12 esquemas de tratamiento secuenciales diferentes con ITKs) Grupo 3: 2ºGITKs en 1ª línea 91 p (13 esquemas secuenciales) (10,5%) Grupo 4: Interferón alfa y luego ITKs 207 p (24%) (9 esquemas secuenciales). La Figura 1 resume la evolución de diferentes tratamientos alrededor de los 14 años. Última respuesta molecular profunda: con una mediana de seguimiento de 82 meses (1-351 m) desde el diagnóstico, 77 m (1-311 m) desde el primer tratamiento y 70 m (1-191 m) desde el primer tratamiento con ITK. Las tasas de respuesta molecular profunda para cada grupo fueron (G1: DMR 65% MMR 13% No MMR 15%, G2: DMR 46% MMR 24% No MMR 17%, G3: DMR 62% MMR 13% No MMR 12%, G4: DMR 53% MMR 17% No MMR 18%). Supervivencia a largo plazo (SLP o SG): no se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos de tratamiento, ya sea desde el diagnóstico, el primer tratamiento o el primer ITK. Alcanzar una respuesta profunda garantiza mejores resultados. Variables predictivas de respuesta: los índices SOKAL, EUTOS, EURO y LT-EUTOS continúan siendo útiles para predecir el resultado a largo plazo.



Figura 1. Diferentes secuencias de ITKs

**Figura 1.**

**Conclusiones:** En el contexto de un registro multicéntrico basado en hospitales, el tratamiento con ITKs es muy variable, con un gran número de secuencias diferentes de ITKs. Con una mediana de seguimiento de 7 años la tasa de respuesta molecular profunda es aproximadamente del 60% en pacientes tratados con imatinib y que no necesitan cambio de ITKs, y en aquellos tratados en 1º línea con 2ºGITKs(a pesar de su corto seguimiento), pero parece menor en pacientes tratados con imatinib que necesitan cambiar a 2ºGITKs. Los resultados de supervivencia fueron similares para todos los grupos.

**PC-232**

**VALOR PRONÓSTICO DE LAS CITOPENIAS EN PACIENTES CON POLICITEMIA VERA (PV) TRATADOS CON HIDROXIUREA (HU)**

Bataller A.<sup>1</sup>, Alvarez-Larrán A.<sup>1</sup>, Gómez M.<sup>2</sup>, Oliver A.<sup>1</sup>, Pastor I.<sup>2</sup>, Hernández-Boluda J.C.<sup>2</sup>, Cervantes F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona, <sup>2</sup>Hospital Clínic Universitario de Valencia

**Introducción:** En los pacientes con PV el desarrollo de citopenias a la dosis mínima de HU para mantener la respuesta se ha asociado a una disminución de la supervivencia y a un incremento del riesgo de transformación a leucemia aguda (LA) y mielofibrosis (MF). El objetivo del presente estudio fue analizar el valor pronóstico de los diferentes tipos de citopenia.

**Pacientes y Métodos:** Se incluyeron pacientes con PV diagnosticados entre octubre de 1975 y marzo de 2018 que recibieron tratamiento con

HU. Se definió la resistencia a HU según los criterios de la *European LeukemiaNet* 2009. Se evaluaron las diferentes citopenias observadas (anemia, trombocitopenia, neutropenia), así como la combinación de anemia con leucocitosis y/o trombocitosis. Se calculó la probabilidad de supervivencia y de transformación a leucemia aguda/mielodisplasia y a mielofibrosis mediante el método de Kaplan-Meier usando el test de log-rank para las comparaciones, mientras que para el análisis multivariado se empleó la regresión de Cox.

**Resultados:** Se incluyeron 328 pacientes (55% mujeres) con una edad mediana al inicio de la HU de 66 años (extremos: 20-96). La duración mediana del tratamiento con HU fue de 5 años (extremos 0,1-29). Se identificaron 33 (10,2%) pacientes que desarrollaron alguna citopenia a la dosis mínima de HU para mantener la respuesta, de los cuales 24 (7%) presentaron anemia, 9 (3%) trombocitopenia y 1 (0,3%) neutropenia. Dentro del grupo de los pacientes con anemia, 19 presentaban trombocitosis y 7 leucocitosis. Con una mediana de seguimiento de 7 años desde el inicio de la HU se registraron 91 fallecimientos, 43 transformaciones a MF, 18 a LA y 4 a síndrome mielodisplásico (SMD). La probabilidad de transformación a MF fue mayor en los pacientes con citopenias (34% a 10 años, frente al 12% en pacientes sin citopenias,  $p=0.07$ ). Dentro de las diferentes citopenias, la presencia de anemia en combinación con leucocitosis y/o trombocitosis mostró una tendencia hacia una mayor probabilidad de MF. El desarrollo de trombocitopenia bajo HU fue la única citopenia que se asoció a una mayor probabilidad de LA/SMD (probabilidad a 10 años del 49%, frente al 5% en los pacientes sin trombocitopenia,  $p<0.0001$ ). En el análisis multivariado, la aparición de trombocitopenia bajo HU se asoció a un mayor riesgo de transformación a LA/SMD (HR: 9,5, IC95%: 2,9-30,  $p<0.0001$ ) independientemente de la edad al inicio del tratamiento con HU y de la administración secuencial de fármacos leucemógenos.

**Conclusiones:** El significado clínico de las diferentes citopenias bajo tratamiento con HU es variable. El desarrollo de trombocitopenia indica un riesgo incrementado de transformación a LA/SMD mientras que la combinación de anemia con leucocitosis y/o trombocitosis se asocia a una mayor probabilidad de mielofibrosis.

### PC-233

#### NIVELES PLASMÁTICOS, RESPUESTA Y TOLERANCIA A IMATINIB TRAS EL CAMBIO DE GLIVEC A IMATINIB GENÉRICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA

Wojnicz A.<sup>1</sup>, Cornago Navascués J.<sup>2</sup>, Vaitekovich V.<sup>3</sup>, Mba C.<sup>3</sup>, Sola Aparicio E.<sup>2</sup>, Steegmann Olmedillas J.L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de La Princesa, <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario de La Princesa, <sup>3</sup>Instituto de Investigación Princesa

**Introducción:** Aunque el cambio a Imatinib genérico es una tendencia cada vez más frecuente en todo el mundo, sobre todo por cuestiones económicas, existe poca información en lo que respecta a los efectos de este cambio en los niveles plasmáticos, respuesta y tolerancia al tratamiento.

**Objetivos:** Primario: Determinar y comparar los niveles plasmáticos de Imatinib tras el cambio de Glivec a Imatinib genérico. Secundario: Evaluar si la respuesta o la tolerancia se ven modificadas tras el cambio.

**Métodos:** Se midieron los niveles plasmáticos de Imatinib, la ratio BCR-ABL (IS) y se testó la tolerancia al tratamiento tanto antes del cambio (mientras el paciente tomaba Glivec) como al mes y a los 3 meses de iniciar Imatinib genérico (todos los pacientes tomaban la misma marca del mismo). El estudio fue aprobado por el comité ético y todos los pacientes firmaron el consentimiento oportuno. Los niveles plasmáticos fueron medidos mediante cromatografía líquida y espectrometría de masas según publicaciones previas. Los niveles de BCR-ABL se han expresado en IS. Los valores de Cmin, Cmax, BCR-ABL, hemograma y bioquímica (incluyendo niveles de PTH y CK) se incluyeron en el modelo estadístico. La estadística descriptiva en términos de comparación y correlación se ha llevado a cabo con SPSS.

**Resultados:** Se incluyeron los 15 pacientes tratados exclusivamente con Glivec en nuestro centro, ya que la mayoría son tratados de entrada con ITK de 2ª generación. La mediana de duración del tratamiento con Glivec fueron 109 meses (11-191). Todos los pacientes excepto uno (ID:1961) estaban en RM4 o mejor en el momento del cambio. Además, en ese punto todos presentaban niveles Cmin adecuados ( $>1$  1  $\mu\text{g/mL}$ ) excepto uno (ID:1181), cuyo transcrito era, no obstante, indetectable. Tras el

cambio a Imatinib genérico, todas las muestras mostraron niveles adecuados de Cmin excepto dos (ID:752; +1m y ID:1961; +3m). Al comparar el momento del cambio con los datos al mes y a los 3 meses, no se han observado diferencias significativas entre las medias de Cmin, ratio BCR-ABL y los valores del hemograma. La única diferencia significativa se ha observado entre los niveles de fosfato al momento del cambio y después de un mes ( $3\pm 0.43$  vs  $2.77\pm 0.27$  mg/dl;  $p=0.039$ ). En términos de respuesta, todos los pacientes con RM4 o mejor mantuvieron ese grado de respuesta, al igual que el paciente en RMM. En cuanto a tolerancia, no hubo cambios en el patrón de efectos adversos (EA) en ningún paciente. En el ID:1252 los niveles plasmáticos tanto al inicio como al mes y a los 3 meses eran  $>1.8$   $\mu\text{g/mL}$ , por lo que debido a la presencia de cierta toxicidad de bajo grado, se decidió reducir la dosis a los 3 meses, con mejoría de los EAs.

**Conclusiones:** Teniendo en cuenta la limitación que supone el pequeño tamaño de la muestra, no se han encontrado diferencias significativas entre el empleo de Glivec y de Imatinib genérico en términos de Cmin, BCR-ABL ni en cuanto a EAs. Nuestro estudio demuestra la eficacia y la seguridad de Imatinib genérico. Nos ha permitido tranquilizar a los pacientes en tanto que es tan efectivo como Glivec. La ajustación de los niveles plasmáticos de Imatinib nos ha ayudado a ajustar la dosis de Imatinib, disminuyendo así la toxicidad en un paciente. Basados en estos resultados, podemos concluir que es útil este método cuando se cambia el tratamiento con Glivec por Imatinib genérico.

### PC-234

#### REORDENAMIENTOS CLONALES DEL TCR EN PACIENTES CON RESPUESTA ÓPTIMA A ITC EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Steedmann Olmedillas J.L.<sup>1</sup>, Cornago Navascués J.<sup>1</sup>, Carracedo R.<sup>2</sup>, Santos-Roncero M.<sup>2</sup>, Sola Aparicio E.<sup>3</sup>, Vaitekovich V.<sup>4</sup>, Mba C.<sup>4</sup>, Fernández-Ruiz E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario de La Princesa, <sup>2</sup>Unidad de Biología Molecular. Hospital Universitario de La Princesa, <sup>3</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario de La Princesa, <sup>4</sup>Fundación de Investigación. Instituto Princesa

**Introducción:** Razón del estudio. Todos los inhibidores de BCR-ABL (ITC) tienen un potencial inmunomodulador. El grupo de Helsinki ha demostrado que, al diagnóstico, en la leucemia mieloide crónica (LMC) se pueden encontrar mediante PCR clones de linfocitos T. Estos clones persisten a niveles bajos durante el tratamiento con Imatinib, pero se expanden hasta en un 30% de los pacientes tratados con Dasatinib. Hay relación entre la presencia de estos clones con el desarrollo de un cuadro de linfocitosis de linfocitos grandes granulares (LGL), y de ésta, con la respuesta a Dasatinib. Poco se sabe de su frecuencia real en pacientes tratados con otros ITC.

**Objetivos:** Nuestro objetivo fue estimar la frecuencia y el tipo de reordenamiento del TCR, en pacientes con LMC y analizar su asociación con la respuesta a ITC.

**Pacientes y Métodos:** 53 pacientes con LMC, y con respuesta molecular mayor (RMM) o mejor, fueron testados para la detección de reordenamientos clonales TCR beta y gamma (23 Dasatinib, 24 Imatinib, 6 con Nilotinib). Mientras que la mayoría de los pacientes con Imatinib o Nilotinib fueron tratados en primera línea, la mayoría de los pacientes tratados con Dasatinib estaban en segunda línea de tratamiento (Tabla 1). Para detectar los reordenamientos del TCR, se utilizaron 500 ng de DNA extraído de sangre periférica para realizar PCR multiplex de las regiones V-J del gen TCR gamma y V-J y D-J del gen TCR beta, utilizando los Kits de Master Diagnóstica (Granada, España). Los fragmentos amplificados se analizaron en el Quiaxcel con el software ScreenGel (Werfen)

**Resultados:** El seguimiento de los pacientes tratados con Imatinib antes del primer test de TCR fue significativamente superior al de los tratados con Dasatinib. Siete de 23 pacientes (30.4%) tratados con Dasatinib, y 6 de 24 (25%) tratados con Imatinib mostraron un reordenamiento TCR positivo. La proporción fue de 1 de 6 en los tratados con Nilotinib. Uno de los pacientes tratados con Nilotinib y con TCR germinal desarrolló un reordenamiento clonal TCR beta cuando se cambió a Dasatinib. En esta serie de pacientes con respuestas óptimas no hemos encontrado asociación entre respuesta molecular y reordenamiento TCR.

**Conclusiones:** Nuestros resultados muestran que la existencia de reordenamientos TCR en pacientes con LMC en respuestas óptima no es un hecho raro. La frecuencia es similar en pacientes tratados con Imatinib

o con Dasatinib (25-30%), si bien los primeros llevaban más tiempo de tratamiento cuando se determinó por vez primera el status del TCR. Solo con Dasatinib se observaron reordenamientos del TCR gamma, que podrían indicar un aumento de la presencia de clones circulantes de células T gamma-delta en estos pacientes. El significado biológico de estos clones, en el contexto de la respuesta óptima, requeriría una caracterización funcional, pero sugiere la existencia de una actividad antileucémica o inmunomoduladora. Por tanto, proponemos que sería interesante detectar los reordenamientos de los genes del TCR de forma prospectiva en todos los pacientes tratados con ITC.

**PC-235**

**CORRELACION DE LA CARGA SINTOMÁTICA BASAL MEDIDA CON EL MPN-SAF CON DIFERENTES VARIABLES CLINICAS DE LOS PACIENTES CON MIELOFIBROSIS**

García Fortes M.<sup>1</sup>, Raya J.M.<sup>2</sup>, Angona A.<sup>3</sup>, Estrada N.<sup>4</sup>, Fox L.<sup>5</sup>, Cuevas B.<sup>6</sup>, García Hernández M.<sup>7</sup>, Gómez C.<sup>8</sup>, Ferrer F.<sup>9</sup>, Saavedra S.<sup>10</sup>, Cervantes F.<sup>11</sup>, Hernández Boluda J.C., en representación del grupo GEMFIN.<sup>12</sup>

<sup>1</sup>H. U. Virgen de la Victoria, <sup>2</sup>H.U. de Canarias, <sup>3</sup>Hospital del Mar, <sup>4</sup>H. Germans Trias i Pujol, <sup>5</sup>H.Vall DHebron, <sup>6</sup>H.U. de Burgos, <sup>7</sup>H.G de Alicante, <sup>8</sup>H.Dr. Negrín, <sup>9</sup>H. Morales Meseguer, <sup>10</sup>H. Santa Creu i Sant Pau, <sup>11</sup>H. Clinic de Barcelona, <sup>12</sup>H. Clínico de Valencia.

**Introducción:** Los diferentes modelos de riesgo en la mielofibrosis han tenido en cuenta la presencia de síntomas constitucionales pero no la carga sintomática valorada según las nuevas escalas estandarizadas adaptadas a los pacientes con Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas (NMPc Ph-).

**Objetivos:** Analizar la relación entre las características o comorbilidades basales y la manifestación sintomática medida según la escala MPN-SAF de los pacientes con mielofibrosis en la práctica clínica habitual.

**Tabla 1. Análisis Bivariante.**

	p-valor
MPN-SAF vs Edad	0,007
MPN-SAF vs Sexo	0,260
MPN-SAF vs VIH	—
MPN-SAF vs VHB	0,804
MPN-SAF vs VHC	0,155
MPN-SAF vs HTA	0,291
MPN-SAF vs DM	0,662
MPN-SAF vs Dislipemia	0,412
MPN-SAF vs Alt. Vascular	0,352
MPN-SAF vs Neumopatía	0,950
MPN-SAF vs Nefropatía	0,723
MPN-SAF vs Hepatopatía	0,636
MPN-SAF vs Hábit. Tóxicos	0,458
MPN-SAF vs Alt. Neurológicas	0,219
MPN-SAF vs Otras neoplasias	0,106
MPN-SAF vs Herpes Zóster	0,148
MPN-SAF vs Otra comorbilidad	0,782
MPN-SAF vs ECOG	<0,001
MPN-SAF vs CIRS-G	0,133
MPN-SAF vs IPSS	<0,001
MPN-SAF vs Tiempo desde diagnóstico	0,409

**Material y Métodos:** Se trata de un estudio observacional y prospectivo que incluyó 1263 pacientes con mielofibrosis tanto primaria como secundaria, de los cuales a 151 se les había realizado la escala MPN-SAF basal. Se han realizado análisis bivariantes entre la puntuación basal MPN-SAF basal y la edad, sexo, las comorbilidades, el ECOG, el índice CIRS-G, el índice pronóstico IPSS y el tiempo desde el diagnóstico. Posteriormente, se realizó un análisis multivariante (regresión lineal múltiple) con las variables con una puntuación p-valor <0,2 en el análisis bivariante.

**Resultados:** Se ha calculado la puntuación MPN-SAF basal en 151 pacientes con una media de 21,5 (DT 15,5, mediana 19 R: 0-62). En el análisis bivariante presentaron p <0,2: la edad, la serología positiva para el VHC, el presentar otra neoplasia previa, la infección por herpes zóster, ECOG, el índice de severidad CIRS-G y la categoría pronóstica IPSS. Sin embargo, sólo tener un pronóstico IPSS mayor se relaciona de forma significativa en el estudio multivariante con un incremento de la puntuación MPN-SAF.

**Tabla 2. Análisis Multivariante: Resultados para IPSS.**

n=139	p-valor	B	Error tip.	IC 95% para B
Categoría IPSS	0,027	12,644	4,798	1,790 - 23,499

**Conclusiones:** La carga sintomática de la Mielofibrosis parece ser independiente de las comorbilidades previas y de situaciones del paciente no relacionadas con la enfermedad mieloproliferativa. En nuestra población, la carga sintomática se asoció con el índice pronóstico de la enfermedad (IPSS). Por lo que quizás debería considerarse como factor independiente para la toma de decisiones terapéuticas, ya que parece que aquellos pacientes con más carga sintomática son aquellos con riesgos más elevados y con supervivencias menores.

**PC-236**

**COEXISTENCIA DE MUTACIONES EN JAK2V617F Y CALR EN PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL EN UN CENTRO**

Sáez Perdomo M.<sup>1</sup>, González Pérez E.<sup>1</sup>, Sánchez Sosa S.<sup>1</sup>, Florido Ortega Y.<sup>1</sup>, Bilbao Sieyro C.<sup>1</sup>, Stuckey R.<sup>1</sup>, De la Iglesia Íñigo S.<sup>1</sup>, Sáez Salinas A.<sup>1</sup>, Santana Santana G.<sup>1</sup>, Segura Díaz A.<sup>1</sup>, Molero Labarta T.<sup>2</sup>, Gómez Casares M.T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín

**Introducción:** Las NMPs clásicas BCR-ABL1-negativas incluyen la PV, TE y MPF. Estas entidades se asocian habitualmente a mutaciones en genes conocidos como “driver” (JAK2, CALR y MPL). En la TE, distintos estudios han encontrado diferencias en las características clínicas de los pacientes con mutaciones en CALR comparadas con aquellos que presentan mutaciones en JAK2, como un menor riesgo trombótico, valores de hemoglobina y leucocitos más bajos, valores de plaquetas más altos y mayor supervivencia. Además, las mutaciones en CALR se han descrito como mutuamente excluyentes con JAK2 o MPL. Sin embargo, recientemente, algunos estudios han reportado la coexistencia de mutaciones JAK2 y CALR en NMP. El objetivo de nuestro estudio es evaluar la coexistencia de CALR y JAK2 en pacientes con TE en nuestro centro.

**Métodos:** Nuestra serie consta de 128 pacientes con TE, 89 mujeres y 39 hombres, diagnosticados entre 1996 y 2017 con una edad media al diagnóstico de 57.7± 16.9. El screening de mutaciones de JAK2 se hizo por PCR a tiempo real con sondas FRET y las de CALR y MPL por High Resolution Melting. Las mutaciones se confirmaron por secuenciación Sanger (ABI3130 Thermo Fisher).

**Tabla 1.**

**Tabla 1. Características de los pacientes JAK2+/CALR+**

	Paciente 1	Paciente 2
Plaquetas (106/L)	1018	523
Hemoglobina (g/dl)	13.7	12.5
Leucocitos (109/L)	12.22	6.05
Índice pronóstico	bajo riesgo	alto riesgo

**Resultados:** Encontramos las siguientes mutaciones: 57% (n=73) JAK2+, 0.8% (n=1) MPL+, 12.5% (n=16) CALR+, 1.6% (n=2) JAK2+/MPL-/CALR+, 0.8% (n=1) JAK2-/CALR-/MPL no realizado y 27.3% (n=35) triple negativos. Entre las 89 TE estudiadas para la presencia de las 3 mutaciones encontramos 2 JAK2+/MPL-/CALR+. Los 2 pacientes JAK2+/CALR+ presentaron similares características clínicas a los otros pacientes con TE debido a una historia de elevación gradual de plaquetas. No presentaron síntomas asociados, esplenomegalia o episodios previos hemorrágicos o trombóticos. Las características clínicas de los pacientes se detallan en la tabla 1. Los 2 pacientes se trataron con ácido acetilsalicílico. 1 de ellos progresó a MF después de 7 años de ser diagnosticado y los 2 están vivos.

**Conclusiones:** Desde el descubrimiento de las mutaciones en CALR, se ha propuesto que su presencia es mutuamente excluyente con mutaciones en JAK2 y MPL. Sin embargo, se ha reportado la coexistencia de



CALR y JAK2 en algunos casos de NMP en diferentes grupos étnicos con una frecuencia alrededor del 1%, lo que concuerda con la incidencia de nuestra serie (1.64%), aunque 2 grupos han reportado frecuencias superiores al 4% en pacientes asiáticos. Hasta ahora, no hemos observado la coexistencia de mutaciones MPL y CALR/JAK en ningún paciente con NMP. Esta discrepancia puede ser debido a la distinta metodología usada en la detección de las mutaciones CALR, a un diferente espectro mutacional entre la población caucásica y asiática, o al hecho de que la mayoría de los grupos siguen un flujo de trabajo para el diagnóstico de NMP que asume que las mutaciones son autoexcluyentes. Los pacientes comutados pueden representar un nuevo subtipo de NMP, de hecho, algunos grupos han sugerido que los JAK2/CALR doble positivos pueden tener un fenotipo y curso clínico diferente a los subgrupos JAK2 + o CALR+. Por lo tanto, identificar la verdadera frecuencia de estos casos es importante para definir su pronóstico, factores de riesgo y el desarrollo de la enfermedad en estos subgrupos de NMP. Nuestros resultados sugieren que las mutaciones driver se deben analizar independientemente y simultáneamente al diagnóstico en todos los pacientes con una NMP.

**PC-237**

**COMPARACIÓN DE LA PCR DIGITAL Y LA PCR CUANTITATIVA CONVENCIONAL EN LA MONITORIZACIÓN MOLECULAR DE PACIENTES DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA**

Alonso Dominguez J.M.<sup>1</sup>, Iníguez Garcia R.<sup>2</sup>, Olmedillas S.<sup>1</sup>, Salgado R.<sup>1</sup>, Castaño T.<sup>1</sup>, Atance M.<sup>1</sup>, Blas C.<sup>1</sup>, Lopez Lorenzo J.L.<sup>1</sup>, Garcia Raso A.<sup>1</sup>, Llamas P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fundación Jiménez Díaz, <sup>2</sup>Hospital Doce de Octubre

**Introducción:** Los inhibidores de tirosinkinasa (ITK) han cambiado drásticamente el curso clínico de la leucemia mieloide crónica (LMC). La PCR cuantitativa convencional (qPCR) es la técnica de referencia en el seguimiento de la respuesta de los pacientes. La PCR digital (dPCR) realiza una cuantificación absoluta del número de transcritos. A pesar de esta ventaja teórica no se usa de manera rutinaria para el seguimiento de los pacientes de LMC. Es este estudio, buscamos comparar ambas tecnologías en condiciones técnicas similares.

**Métodos:** Analizamos muestras de 43 pacientes con LMC con diferentes niveles de respuesta: 23 pacientes con *BCRABL/ABL1* <15%, 7 pacientes con RM3.0, 10 pacientes con RM4.0 y 3 pacientes que mostraban una RM4.5. High-Capacity cDNAreverse Transcription Kit fue usado en la retrotranscripción en una única reacción para ambas técnicas. Los primers y sondas de la qPCR fueron los de EAC y se añadieron 5 microL de cDNA en duplicados. Los standards eran BCR-ABL P210 Elite Standard (ELItech Group) y el factor de conversión el Phildelphia P210 RNA reference (ELItech Group). Se usó un termociclador ABI 7500 en modo standard de cuantificación. La dPCR fue llevada a cabo con los mismos primers y sondas. Se usaron 2microL de cDNA a una concentración de 600ng/microL (1200ng en total). Se realizaron duplicados en un C1000 TocuH Thermal Cyler (Bio-Rad) con las mismas condiciones de amplificación usadas en la qPCR. También se usó el mismo factor de conversión. El aparato usado para el análisis de la dPCR fue el Bio-Rad QX200 Droplet Digital PCR System. Las comparaciones cualitativas se realizaron aplicando el coeficiente Kappa. Para las comparaciones cuantitativas se aplicó el test de Pearson, el coeficiente de correlación intraclase de acuerdo absoluto y el test de Passing- Bablok. Se realizó también un subanálisis incluyendo sólo las muestras con RM3.0 o mayor.

**Tabla 1.**

	ddPCR					Total
	No RM	RM3.0	RM4.0	RM4.5	RM5.0	
No RM	23	0	0	0	0	23
RM3.0	0	5	0	2	0	7
RM4.0	0	2	2	5	1	10
RM4.5	0	2	0	1	0	3
Total	23	9	2	8	1	43

**Resultados:** Todas las muestras tenían más de 10.000 copias de ABL1 por replicado en la qPCR. Se observaron buenos replicados en ambas técnicas. Había una separación adecuada entre los eventos positivos y negativos y no se observó saturación de la dPCR. El coeficiente Kappa fue 0,76 (p<0,001, IC 95%: 0,63-0,88) (tabla 1). En las 20 muestras con

RM3.0 o mayor, Kappa =0,13 (P>0,05). Para las comparaciones cuantitativas, 32 muestras con *BCRABL* detectable fueron incluidas. El test de Pearson mostró R<sup>2</sup>=0,91 (P< 0,001). El coeficiente de correlación intraclase de acuerdo absoluto mostró un valor de 0,96 (P< 0,001). El test de Passing- Bablock mostró una diferencia constante no significativa (0,041, IC 95%: -0,04- 0,05) y una diferencia proporcional significativa (0,8, IC 95%: 0,7-0,96). Por lo tanto la ecuación resultante fue dPCR=0,041 + (0,8\* qPCR). No se llevó a cabo subanálisis cuantitativo en pacientes con RM3.0 o mayor (N=9).

**Conclusiones:** Aunque se observa una excelente correlación global cualitativa, entre los pacientes con RM3.0 o más profunda no se observó correlación alguna. El R<sup>2</sup> y el coeficiente de correlación intraclase de acuerdo absoluto mostraron una alta concordancia sin embargo el test de Passing-Bablok mostró una diferencia proporcional significativa entra la dPCR y la qPCR. Actualmente estamos llevando a cabos experimentos aumentando el número de replicados en la dPCR y la concentración del cDNA lo que quizás aumente la reproducibilidad entre ambas técnicas.

**PC-238**

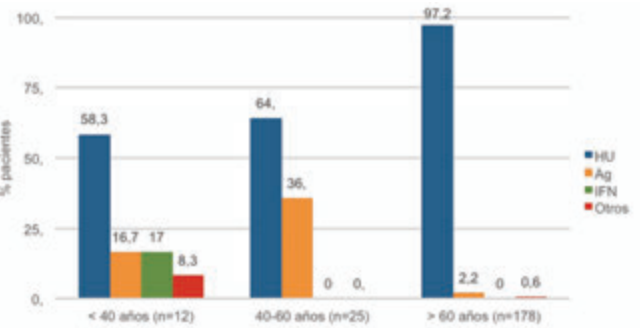
**TRATAMIENTO CITORREDUCTOR DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL EN LA PRÁCTICA CLÍNICA ASISTENCIAL EN UNA SERIE DE 307 PACIENTES**

Roman-Bravo D.<sup>1</sup>, Angona A.<sup>1</sup>, Garcia-Pallarols F.<sup>1</sup>, Parraga I.<sup>1</sup>, Fernandez-Rodriguez M.C.<sup>1</sup>, Alvarez-Larrán A.<sup>2</sup>, Bellosillo B.<sup>1</sup>, Besses C.<sup>1</sup>

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

**Introducción:** Existe consenso en administrar tratamiento citoreductor en pacientes con trombocitemia esencial (TE) de alto riesgo, siendo la hidroxiurea (HU) la opción recomendada, especialmente en pacientes mayores de 60 años. No obstante, existe controversia en que tratamiento citoreductor utilizar en pacientes jóvenes de alto riesgo. El objetivo del presente estudio fue analizar la práctica clínica asistencial en una serie de 307 pacientes con TE.

**Métodos:** Se incluyeron en el estudio 307 pacientes diagnosticados de forma consecutiva en un mismo centro. El diagnóstico de TE se realizó de acuerdo con los criterios de *Polycythemia Vera Study Group* y, a partir de 2001 según criterios OMS de 2001, 2008 y 2016. Los datos analíticos, clínicos y terapéuticos de cada paciente se obtuvieron de la revisión de la historia clínica. El tratamiento se estableció de forma homogénea en base a la clasificación clásica de riesgo de trombosis.



No se dispone de la edad de inicio del primer tratamiento citoreductor en 5 pacientes. HU: hidroxiurea; Ag: anagrelide; IFN: interferón

**Figura 1. Tratamiento citoreductor de primera línea de acuerdo con los grupos de edad.**

**Resultados:** El 63,5% (n=195) y el 36,5% (n=112) de pacientes pertenecían al grupo de alto y bajo riesgo, respectivamente. Con una mediana de seguimiento de 73 meses (1-347), 87 pacientes (28%) permanecieron en abstención citoreductora, mientras que 220 (72%) iniciaron tratamiento citoreductor. Los motivos de inicio de citoreducción en los pacientes ≥60 años (n=178) fueron: edad (n=156; 87,6%), trombosis (n=17; 9,5%), clínica microvascular (n=2;1,1%), trombocitosis (n=2;1,1%) y hemorragia (n=1; <1%) y, en <60 años (n=37): trombosis (n=12;32,4%), edad (n=6;16,2%), clínica microvascular (n=2;5,4%), trombocitosis (n=11;29,7%), embarazo (n=1;2,7%) y otros (n=5;13,5%). En la figura 1 se muestran los tratamientos citoreductores de primera línea de acuerdo con la edad de inicio. La mediana de tratamiento con HU de primera

línea fue de 50 meses (1-278). El 27% (54/200) de los pacientes que recibieron HU de primera línea, lo suspendieron posteriormente por intolerancia (n=15), resistencia (n=8), toxicidad (n=4), transformación (n=4), otros motivos (n=11), desconocido (n=12). El 72% (39/54) de los pacientes que discontinuaron HU iniciaron una segunda línea de tratamiento: anagrelide (n=23), busulfán (n=8), P32 (n=2), ruxolitinib (n=1, en fase de MF), y reinicio HU (n=5). Diecisiete de estos pacientes (17/39, 44%) recibieron una tercera línea de tratamiento, 11 (11/17, 65%) con HU. Se dispuso de información del tratamiento antiagregante en 144 pacientes de alto riesgo. El motivo de inicio fue la profilaxis primaria y secundaria en 116 y 28 pacientes, respectivamente. En el momento del diagnóstico, 14 pacientes estaban en tratamiento anticoagulante por fibrilación auricular o antecedente tromboembólico.

**Conclusiones:** La HU representa la opción más frecuente de tratamiento citoreductor en todos los pacientes de alto riesgo independientemente de la edad. Anagrelide e interferón son opciones de primera línea de citoreducción en pacientes <60 años. Se constata la ausencia de otras alternativas terapéuticas a la HU pues el 12% de pacientes que suspendieron el fármaco lo reiniciaron en 2º línea y, asimismo, el 65% de pacientes que requirieron una tercera línea de tratamiento iniciaron HU.

**PC-239**

**MIELOFIBROSIS: ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LOS ÚLTIMOS 8 AÑOS DE UN HOSPITAL CENTRAL**

Maia T.<sup>1</sup>, Brito I.<sup>1</sup>, Trigo F.<sup>1</sup>, Guimaraes J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Sao Joao, <sup>2</sup>Hospital Sao João, Porto and Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

**Introducción:** La mielofibrosis (MF) es una neoplasia mieloproliferativa crónica BCR-ABL negativa caracterizada por proliferación clonal de células progenitoras hematopoyéticas y fibrosis de la médula ósea. Hay mutaciones asociadas, JAK2, CALR o MPL alrededor del 90% de los casos que soportan el diagnóstico. Clínicamente condiciona el riesgo aumentado de trombosis/hemorragia, infección y progresión leucémica. El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas, de laboratorio, perfil mutacional, complicaciones y las opciones terapéuticas a lo largo de los años.

**Tabla 1. Características clínicas, analíticas, anatomopatológicas y perfil mutacional al diagnóstico de la MF.**

Característica	n	%
<b>Características Clínicas (n=78)</b>		
Sexo		
Masculino	54	69.2%
Femenino	24	30.8%
Edad (años)		
Mediana	63.2	
Rango	18-92	
<b>Características Analíticas (n=78)</b>		
Hemoglobina (g/dL)	10.2	
Hematocrito (%)	30.5	
Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L)	11.5	
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	185	
<b>Perfil Mutacional (n=78)</b>		
JAK2	68	87.2%
Calr	10	12.8%
Mpl	0	0%

SP: sangre periférica; Desc: desconocido; LDH: lactato deshidrogenasa.

**Tabla 2. Complicaciones durante el seguimiento.**

Complicación	n	%
<b>Infección (n=21)</b>		28%
> 1 infección	12	57.14%
<b>Trombosis (n=16)</b>		17.33%
Infarto agudo de miocardio	3	18.75%
Trombosis vena profunda	2	12.50%
AVC isquémico	3	18.75%
TVP	2	12.50%
TEP	2	12.50%
<b>Hemorragia (n=7)</b>		9.33%
Hemorragia fatal	1	14.29%
<b>HT Portal (n=7)</b>		9.33%
<b>Cardiovascular (n=6)</b>		8%
HT Pulmonar	3	50%
Crisis cardíaca	1	16.67%
FA paroxismica	1	16.67%
Fibrilación auricular	1	16.67%

AVC: accidente vascular cerebral; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; HT: hipertensión; FA: fibrilación auricular.

**Métodos:** Investigación de todos los casos de MF diagnosticados en un centro hospitalario en el período entre enero de 2010 y diciembre de 2017. Obtenidos retrospectivamente los datos clínicos y analíticos constantes del proceso informático.

**Resultados:** En el período de tiempo antes mencionado se diagnosticaron 75 pacientes con MF, 57,3% del sexo masculino, presentando una media de edad al diagnóstico de 63,2 años. Del total, 24% eran previamente acompañados en Hematología por enfermedad mieloproliferativa (15 casos de trombocitemia esencial y 3 de policitemia vera), siendo los restantes diagnósticos MF inaugural. En la Tabla 1 se describen las características clínicas, analíticas, histológicas y el perfil mutacional al diagnóstico. Del total de pacientes, tres evolucionaron a leucemia aguda, con una media de 31 meses entre el diagnóstico de MF y la progresión. Los demás resultados se pueden observar en la Tabla 2. Comparando las características clínicas y analíticas de los pacientes JAK2 positivos con los CALR o MPL positivos, no hay diferencias estadísticamente significativas. En comparación con los grupos IPSS con puntuación igual o inferior a uno con los que son superiores a uno, existe diferencia en los porcentajes de granulocitos inmaduros en circulación (p=0,024) y del valor de la proteína C reactiva. Esta diferencia se mantiene estadísticamente significativa para el valor de los granulocitos inmaduros, cuando estratificados los pacientes para el DIPSS (=1vs>1) (Tabla3). Un tercio de los pacientes se mantuvo en vigilancia sin iniciar tratamiento o sólo con tratamiento de soporte. Los demás iniciaron tratamiento cerca de 3 meses después del diagnóstico, siendo la terapia con hidroxiurea la más frecuentemente usada (74%). Ningún paciente fue esplenectomizado, pero el 6% hizo radioterapia esplénica. Cabe señalar que el 6% de los pacientes tratados con ruxolotinib y el 8% se sometieron a un trasplante alogénico de células madre. La mayoría de los pacientes (72%) realizaron sólo una línea terapéutica. Los dieciséis pacientes (21,3%) murieron durante el seguimiento, siendo la principal causa intercurencia infecciosa (43,8%).

**Tabla 3. Características de acuerdo con el grupo de riesgo IPSS y DIPSS Plus.**

Característica	IPSS ≤1	IPSS >1	p
<b>Características Clínicas</b>			
Sexo	10	14	0.87
Edad (años)	63.2	63.2	0.99
<b>Características Analíticas</b>			
Hemoglobina (g/dL)	10.2	10.2	0.99
Hematocrito (%)	30.5	30.5	0.99
Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L)	11.5	11.5	0.99
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	185	185	0.99
<b>Perfil Mutacional</b>			
JAK2	68	68	0.99
Calr	10	10	0.99
Mpl	0	0	0.99

SP: Sangre periférica; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; Std: desviación estándar; \* t- test.

**Conclusiones:** La gran mayoría de los diagnósticos ocurrió en casos referenciados ya en fase de mielofibrosis y no por evolución de enfermedad mieloproliferativa previa. MF es una patología rara que cursa con gran morbimortalidad de pacientes. Estos dos hechos refuerzan la necesidad de aumentar la percepción de la comunidad médica para las patologías precursoras y su referencia precoz. Nuestros resultados evidencian que el grado de granulocitos inmaduros en circulación es diferente de acuerdo con el IPSS o DIPSS plus al diagnóstico, sugiriendo este parámetro como posible indicador de pronóstico.

**PC-240**

**ESCALA MPN-SAF TSS O MPN-10 DE CALIDAD DE VIDA EN POLICITEMIA VERA**

Villalba Montaner M., Salvador Rúperez E., Pinzón Mariño S., García Ortego A., Martín-Consuegra Ramos S., Gómez Martínez A., Hernández Mata C., Ferrer Garrido G., Montañés Gracia M.A., Caballero Navarro G., Delgado Beltrán. P., García Martín L., Martínez Eguizabal R., Recaséns Flores V.

Hospital Miguel Servet, Zaragoza

**Introducción:** Los síntomas clínicos en las neoplasias mieloproliferativas crónicas suponen un gran impacto en la calidad de vida de estos pacientes. Desde 2.013 la escala MPN-SAF TSS ("The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score"), compuesta por 10 ítems (astenia, saciedad temprana, malestar abdominal, inactividad, problemas al concentrarse, sudoración nocturna, prurito, dolor óseo, fiebre y pérdida de peso), permite una evaluación cuantificable y comparativa de los síntomas.

**Métodos:** Estudio descriptivo y prospectivo de pacientes en seguimiento ambulatorio en el Servicio de Hematología (HUMS) diagnosticados de Policitemia Vera según criterios OMS 2016. Periodo de estudio: Enero 2018-Mayo 2018. Variables analizadas: demográficas, clínicas, hematimétricas y puntuación global e individual por ítems de escala MPN-SAF TSS. Puntuación por ítem entre 0 (ausente) y 10 (lo peor posible). Puntuación total posible: 100 puntos. Paciente alto riesgo:  $\geq 60$  años y episodio trombótico. Paciente bajo riesgo:  $< 60$  años sin episodio previo trombótico.

**Tabla 1.**

SÍNTOMAS	Media	Mediana	% $\geq 5$ pts
FATIGA	3,96	5,00	56,25%
SACIEDAD PRECOZ	2,35	0,00	33,33%
MALESTAR ABDOMINAL	1,50	0,00	18,75%
INACTIVIDAD	3,00	1,00	37,50%
PROBLEMAS DE CONCENTRACIÓN	2,35	0,00	27,08%
SUDORACIÓN NOCTURNA	2,40	0,00	27,08%
PRURITO	1,65	0,00	12,50%
DOLOR ÓSEO	3,19	2,00	29,17%
FIEBRE ( $>37,8^{\circ}\text{C}$ )	0,10	0,00	0,00%
PÉRDIDA PESO	0,50	0,00	6,25%

**Resultados:** Se han estudiado un total de 48 pacientes cuya media de edad fue de 71,3 años (rango 46-94). La situación hematimétrica de los pacientes en el momento de la encuesta fue la siguiente: la media de Hemoglobina (Hb) y Hematocrito (Hto): 15,10 g/dL y 46,47% respectivamente (1 presentaba anemia (Hb  $\leq 12$  g/dL y Hto  $\leq 38\%$ ) y 17 eritrocitosis (Hb  $\geq 16$  g/dL y Hto  $\geq 48\%$ ). Media de leucocitosis: 8,25.10<sup>3</sup>/ $\mu\text{L}$  (solo 1 presentaba neutropenia) y media de plaquetas: 287. 10<sup>3</sup>/ $\mu\text{L}$  (3 presentaban trombopenia ( $\leq 130$ . 10<sup>3</sup>/ $\mu\text{L}$  y 6 trombocitosis ( $\geq 400$ . 10<sup>3</sup>/ $\mu\text{L}$ ). Del total de pacientes un 43% presentaban esplenomegalia. 34 pacientes pertenecían al grupo de alto riesgo (32 con tratamiento citorrreductor) y 14 al de bajo riesgo (8 con flebotomías), todos ellos con tratamiento antiagregante asociado. La mediana global de la escala MPN-SAF TSS fue 17 (rango 2-58). Dentro del grupo de alto riesgo 26 pacientes (76,47%) se encontraban dentro del primer cuartil (0-25 puntos), 4 pacientes (11,76%) dentro del segundo cuartil (25-50 puntos), 4 (11,76%) dentro del tercer cuartil (50-75 puntos) y ninguno superaba los 75 puntos. Dentro del grupo de bajo riesgo, 10 pacientes (71,42%) dentro del primer cuartil y 4 (28,57%) dentro del segundo. La puntuación media de cada uno de los síntomas y el porcentaje de pacientes que superaba los 5 puntos en cada ítem fue: “fatiga” 3,96 (56,25%), “dolor óseo” 3,19 (29,17%), “saciedad precoz” 2,35 (33,33%), “problemas de concentración” 2,35 (27,08%), “sudoración nocturna” 2,40 (27,08%), “malestar abdominal” 1,50 (18,75%), “prurito” 1,65 (12,05%), “pérdida de peso” 0,50 (6,25%) y “fiebre” 0,10 (0%). La fatiga fue el síntoma más prevalente, tanto en pacientes de alto y bajo riesgo.

**Conclusiones:** La escala MPN-SAF TSS permite una evaluación concisa, válida y precisa de la carga de síntomas, demostrando que gran parte de estos pacientes presentan una calidad de vida mejorable a pesar de presentar estabilidad hematimétrica. Esta herramienta permite detectar sintomatología no previsible analíticamente y dirigir la entrevista clínica y, así, poder llevar a cabo un plan de tratamiento personalizado y dirigido de los síntomas.

**PC-241**

**COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PRONÓSTICO DE UNA SERIE DE PACIENTES DEL REGISTRO ESPAÑOL DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS CON NEOPLASIAS MIELODISPLÁSICAS/MIELOPROLIFERATIVAS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD DE 2016**

Xicoy Cirici B.<sup>1</sup>, Jiménez Lorenzo M.J., García Calduch O., Brunet Mauri S., Campeny Nájara B.A., Calabuig Muñoz M., Coll Jordà R., Vicente Sánchez A.I., De Paz Arias R., Díaz Beya M., Muñoz Muñoz J.A., Amigo García M.V., García Caro M., Rivero Arango E., Hernández Rivas J.A., Aman Sangernà M., Cortés Sansa M., Ayats Blanch J., Pineda Morón A., Estrada Barreras N., Zamora Plana L., Orma Montero E., Grau Cat J., Palomo Sanchís L., Sanz Santillana G.

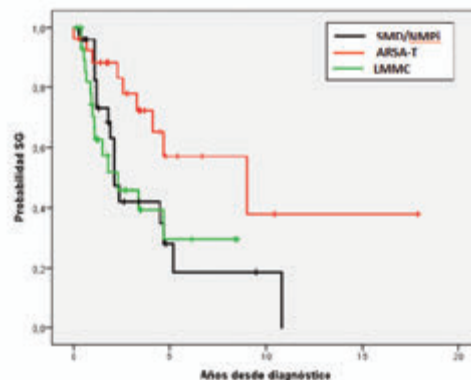
<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. Registro Español de Síndromes Mielodisplásicos. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

**Introducción:** La clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2016 define un grupo de enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas (SMD/NMP) entre las que se incluyen la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), el síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo y trombocitosis (SMD-SA-T) y los SMD/NMP inclasificables (SMD/NMP-I). La presencia de características clínicas típicas de los SMD y de las NMP dificulta el diagnóstico y el pronóstico de estas entidades no está bien establecido. El objetivo de este estudio fue comparar las características clínicas y el pronóstico de una serie de pacientes del Registro Español de Síndromes Mielodisplásicos (RESMD) con diagnóstico de SMD/NMP tipo LMMC, SMD-SA-T y SMD/NMP-I.

**Tabla 1.**

	SMDNMP-I (n=25)	SMD-SA-T (n=28)	LMMC (n=30)	P	TOTAL (n=83)	
Varón, n (%)	19/25 (76)	18/28 (68)	20/30 (67)	0,666	57/83 (69)	
Edad, mediana (extremos)	73 (23-93)	75 (52-91)	69 (48-93)	0,338	73 (23-93)	
Hemoglobina (g/dL), mediana (extremos)	9,4 (4,8-13,4)	9 (6,6-13,1)	10,6 (5-16,1)	<b>0,004</b>	9,6 (4,8-16,1)	
Plaquetas x10 <sup>9</sup> /L, mediana (extremos)	627 (38-1732)	745,5 (53-1796)	131 (9-326)	<b>&lt;0,001</b>	488,5 (9-1796)	
Leucocitos x10 <sup>9</sup> /L, mediana (extremos)	7,3 (7,4-7,2)	6,3 (3,1-36,8)	10 (3,7-49,3)	0,156	8,8 (2,2-74,4)	
Monocitos x10 <sup>9</sup> /L, mediana (extremos)	4,4 (0-24)	7,3 (2-17)	22,3 (4,5-54)	<b>&lt;0,001</b>	8 (0-54)	
Neutrófilos x10 <sup>9</sup> /L, mediana (extremos)	4,7 (0,9-67,4)	3,8 (1,3-31)	5,4 (0,8-30,1)	0,549	4,7 (0,8-67,4)	
LDH (U/L), mediana (min, max)	417 (167-2327)	283 (141-701)	243 (127-605)	0,361	285 (127-2327)	
Citogenética, n (%)	Normal	7/10 (70)	14/16 (88)	0,433	46/55 (84)	
	Anormal	3/10 (30)	2/16 (12)		4/29 (14)	10/55 (18)
Mutación JAK2 V617F, n (%)	2/3 (67)	6/10 (60)	5/12 (8)	-	9/25 (36)	
Biopsia MO, n (%)	Hipocelular	12/13 (92)	11/11 (100)	3/4 (50)	-	25/28 (89)
	Normal	1/13 (8)	0	3/4 (50)		3/28 (11)
Fibrosis (grado)1, n (%)	Normal	4/12 (33)	3/11 (27)	0/3 (0)	-	7/26 (27)
	Hipocelular	20/25 (80)	22/26 (85)	16/26 (61)		57/77 (74)
Mielograma, n (%)	Hipocelular	1/25 (4)	0	1/26 (4)	0,378	2/77 (3)
	Normal	4/25 (16)	5/26 (19)	5/26 (35)		16/77 (21)
Líneas celulares displásicas, n (%)	1	4/21 (19)	8/17 (47)	2/15 (13)	-	14/53 (26)
	2	5/21 (24)	5/17 (29)	7/15 (47)		17/53 (32)
	3	12/21 (57)	4/17 (24)	6/15 (40)		22/53 (42)
Tratamiento, n (%)	Soporte	24/25 (96)	19/28 (68)	16/30 (53)	<b>0,002</b>	59/83 (71)
	Otros	6/25 (24)	5/28 (18)	12/30 (40)		23/83 (28)
Mediana de seguimiento, años (extremos)	1,8 (0,5-9,5)	3,4 (0,3-17,9)	1,3 (0,2-8,5)	-	2,2 (0,2-17,9)	

SMD/NMP-I: síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo inclasificable; SMD-SA-T: síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo y trombocitosis; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica, LDH: lactato deshidrogenasa; MO: médula ósea.



**Figura 1.**

**Métodos:** Se analizaron un total de 83 pacientes del RESMD con diagnóstico de SMD/NMP tipo LMMC, SMD-SA-T y SMD/NMP-I según la clasificación de la OMS de 2016. Se compararon las características clínicas, la supervivencia global (SG) y la incidencia acumulada de progresión (IAP). Se analizaron los factores predictivos de SG.

**Resultados:** La mediana de edad (extremos) era de 73 (23-93) años y 57/83 (69%) eran varones. El número de pacientes por grupo fue: LMMC (n=30), SMD-SA-T (n=28) y SMD/NMP-I (n=25). Las principales características clínicas están descritas en la Tabla 1. Se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en la cifra de hemoglobina, de plaquetas y de monocitos. Los pacientes con SMD/NMP-I recibieron significativamente más tratamiento de soporte (24/25, 96%) que los otros 2 grupos (SMD-SA-T 19/28 [68%] y LMMC 16/30 [53%], p=0,002). Con una mediana (extremos) de seguimiento en años de 1,8 (0,5-9,5), 3,4 (0,3-17,9) y 1,3 (0,2-8,5) de los SMD/NMP-I, SMD-SA-T y LMMC, respectivamente, la SG (IC95%) a los 5 años fue significativamente mayor en los pacientes con SMD-SA-T (57% [33%; 81%]) respecto a los pacientes con LMMC y SMD/NMP-I (30% [7%; 53%] vs. 28% [7%; 49%], p=0,035) (Figura 1). La IAP (IC95%) a los 5 años fue similar en el grupo de pacientes con LMMC y SMD/NMP-I

(28% [7%; 53%] vs. 28% [8%; 53%]), mientras que no se evidenció ninguna progresión en el grupo de pacientes con SMD-SA-T (p=0,048) (Figura 2). La clasificación de la OMS de 2016 y la cifra de hemoglobina fueron factores con valor pronóstico independiente para la SG en el análisis multivariado.

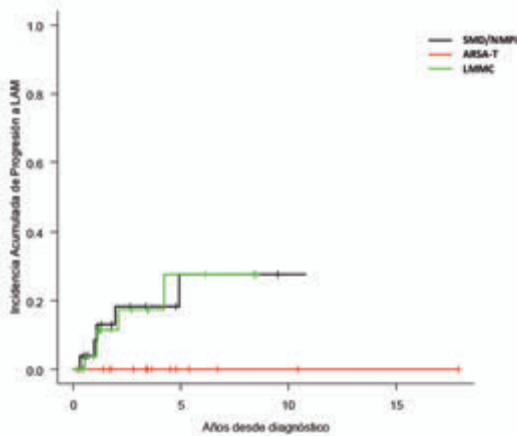


Figura 2.

**Conclusiones:** 1) En esta serie de pacientes del RESMD con SMD/NMP tipo LMMC, SMD-SA-T y SMD/NMP-I según la clasificación de la OMS de 2016 las características clínicas fueron similares, salvo las cifras de hemoglobina, plaquetas y monocitos. 2) El pronóstico de los pacientes con SMD-SA-T fue mejor en términos de SG e IAP, siendo similar en los grupos LMMC y SMD/NMP-I. 3) La clasificación de la OMS de 2016 y la cifra de hemoglobina fueron factores con valor pronóstico independiente para la SG.

**Financiación:** Financiado en parte por la beca PI14/O1971, por la beca Instituto Carlos III SGR288(GRC), España.

**PC-242**

**FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Y TOXICIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS INHIBIDORES DE LA TIROSINICINASA**

Rámila Herrero E., Martínez de Sola M., Piernas Pontanilla S., Segura de la Torre L., Gómez Núñez M., Vilaseca Creus X., Soler Campos A., Roig Martínez I.

Hospital Universitari Parc Taulí Sabadell

**Introducción:** En los últimos años la toxicidad cardiovascular de los ITC ha puesto de manifiesto la necesidad de valorar y controlar los factores de riesgo cardiovascular (CV) en los pacientes (ptes) con Leucemia mieloide crónica (LMC).

**Objetivos:** Analizar la frecuencia de los factores de riesgo CV (tabaquismo, hipertensión arterial (HTA), diabetes y dislipemia) en los ptes con LMC y la toxicidad cardiovascular asociada a los ITC.

**Métodos:** Revisión retrospectiva de los ptes con LMC tratados con ITC en nuestro centro.

**Resultados:** 60 pacientes (68% varones), mediana de edad de 54 años (extremos 16-89) fueron diagnosticados de LMC entre 2001 y 2017 y tratados con ITC. Un 97% se hallaba en fase crónica y el índice de Sokal fue en 30 (50%), 24 (40%) y 6 (10%) ptes de bajo, intermedio y alto riesgo respectivamente. Cuarenta y dos ptes (70%) tenían algún factor de riesgo CV y 18 de ellos más de uno. Los factores fueron: 12 ptes (20%) tabaquismo, 25 ptes (42%) HTA, 11 ptes (18%) diabetes y 19 ptes (32%) dislipemia. Veintinueve ptes presentaban algún factor de riesgo CV diferente del tabaquismo (HTA y/o diabetes y/o dislipemia) y de ellos, 17 (39%) recibía tratamiento del factor de riesgo, 4 ptes no recibían tratamiento y en 8 ptes no se dispone de información. De los 60 ptes, 52 (87%) recibieron imatinib y 8 (13%) nilotinib como ITC de primera línea. Globalmente las tasas de respuesta citogenética completa y respuesta molecular mayor con la primera línea fueron 85% y 78% respectivamente. En 21 (35%) ptes se cambió el ITC (10 por resistencia, 9 por intolerancia y 2 por otros motivos). En total, 54 ptes estuvieron expuestos a imatinib, 17 a nilotinib, 16 a dasatinib y 3 a bosutinib. Cuatro ptes (7%) presentaron toxicidad cardiovascular. Un pte presentó isquemia

cardíaca bajo nilotinib (ex-fumador sin otros factores de riesgo). Tres ptes presentaron arteriopatía periférica en extremidades inferiores documentada mediante clínica (claudicación intermitente), Índice Brazo-Tobillo y Ecografía-Doppler; 2 de ellos recibían dasatinib y 1 nilotinib; los 3 ptes presentaban algún factor de riesgo CV. Adicionalmente 3 ptes bajo nilotinib presentaron dislipemia. Con una mediana de seguimiento de 60 meses (extremos 6-281), 16 ptes (26%) han fallecido y 43 (72%) viven. Las causas de muerte fueron: progresión (1 pte), sepsis (3 ptes), deterioro general por edad avanzada y demencia (5 ptes), neoplasia sólida (4 ptes), miocardiopatía previa (1 pte) y otras (2 ptes). La mediana de edad de los ptes fallecidos fue de 78.5 años (extremos 32-91). Ninguno de los 4 ptes con toxicidad cardiovascular por ITC falleció.

**Conclusiones:** Un elevado porcentaje (70%) de nuestros pacientes con LMC tiene algún factor de riesgo cardiovascular. Un 39% de los 29 ptes no fumadores y con algún otro factor reciben tratamiento del factor de riesgo. Hemos observado 4 ptes (7%) con toxicidad cardiovascular, 3 de ellos con factores previos y 3 ptes más con dislipemia. En la era de los ITC conocer y tratar estos factores de riesgo es fundamental en los ptes con LMC.

**PC-243**

**SEGUNDAS NEOPLASIAS EN PACIENTES TRATADOS CON HIDROXIUREA E INTERFERÓN**

Nascimento T., Coelho D., Luis D., Simoes A., Coucelo M., Almeida J.C., Ribeiro M.L.

Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Coimbra, Portugal

**Introducción:** Neoplasias mieloproliferativas Filadelfia negativas (MPN) incluye trombocitemia esencial (ET), policitemia vera (PV) y mielofibrosis primaria (PMF). El tratamiento con hidroxiurea (HU) involucra la preocupación de potencial de mutagenicidad. El tratamiento con interferón alfa 2 (IFN) es cada vez más usado.

**Objetivos:** Describir las frecuencias de los segundos tumores malignos en una cohorte de pacientes con MPN tratados con hidroxiurea (HU), IFN Pegylated alfa 2 o la combinación de estos fármacos y comparar prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y eventos trombóticos asociados en estos grupos.

Tabla 1. Características de los pacientes diagnosticados con MPN.

	Tratamiento con HU (N=59)	Tratamiento con IFN (N=13)	Tratamiento con HU-IFN (N=36)
<b>Sexo, n(%)</b>			
Femenino	24 (40.7%)	0 (0.0%)	20 (55.6%)
Masculino	22 (37.3%)	3 (23.1%)	21 (58.0%)
<b>Edad al diagnóstico (mediana)</b>	65 [34-89]	51 [30-58]	64 [44-85]
<b>MPN diagnosticada, n(%)</b>			
TE	24 (40.7%)	9 (69.2%)	14 (38.9%)
PV	14 (23.7%)	1 (7.7%)	14 (38.9%)
PMF	0 (0.0%)	1 (7.7%)	11 (30.6%)
PMF no clasificada	2 (3.4%)	0 (0%)	2 (5.6%)
<b>Comorbilidad, n(%)</b>			
Hipertensión	29 (49.2%)	3 (23.1%)	19 (52.8%)
Dislipidemia	23 (38.9%)	0 (0%)	17 (47.2%)
Diabetes	6 (10.2%)	0 (0%)	9 (25.0%)
Trombosis	9 (15.3%)	0 (0%)	11 (30.6%)
<b>Terapia antiplaquetaria, n (%)</b>	42 (71.2%)	11 (100%)	25 (69.4%)
<b>Terapia anticoagulante, n (%)</b>	7 (11.9%)	0 (0%)	5 (13.9%)
<b>Follow up</b>	25 (1-192)	30 (3-144)	73 (3-216)
<b>Tratamiento con HU</b>	59 (2-185)		47 (9-167)
<b>Tratamiento con IFN</b>		36 (3-48)	49 (3-81)

**Material e Métodos:** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de 100 pacientes con diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas (NMP) seguidos en nuestro centro entre enero de 2011 y febrero de 2018. Los pacientes fueron seguidos desde el diagnóstico hasta el final del seguimiento (febrero de 2018) o la muerte. Se revisaron los registros clínicos y los pacientes se dividieron en tres grupos, según su terapia: el grupo 1 se trató con HU, el grupo 2 con IFN y el grupo 3 con ambos agentes. Las segundas neoplasias se definieron por cualquier cáncer nuevo, incluido el cáncer de piel. Análisis de datos con SPSS®.

**Resultados:** Identificamos 100 pacientes diagnosticadas con NMP con criterios de tratamiento citorreductor, según los criterios del ELN y la estratificación del riesgo. 48 pacientes fueron tratados con HU, 11 con IFN y 41 pacientes con HU e IFN posteriormente. Las características clave para los pacientes y los tratamientos se muestran en la tabla 1 y la aparición de segundos tumores malignos después de la terapia citorreductora en pacientes con MPN se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2. Ocurrencia de segundas neoplasias malignas después de la terapia citorreductora en pacientes con MPN.**

	Tratamiento con HU (N=58)	Tratamiento con IFN (N=11)	Tratamiento con HU-IFN (N=35)
Otras neoplasias no hematológicas, n (%)	22 (37,3%)	0 (0%)	3 (10%)
Carcinoma de células basales, n (%)	2 (3,4%)		
Basalioma, n (%)	4 (10,1%)		
Carcinoma de células escamosas, n (%)	14 (23,7%)		1 (3,3%)
Carcinoma de próstata, n (%)	1 (1,7%)		1 (3,3%)
Carcinoma de células renales, n (%)			1 (3,3%)

**Conclusiones:** La mediana de edad al momento del diagnóstico de NMP fue más alta en el grupo de pacientes con HU (69 años, frente a 51 para IFN y 64 años para HU-IFN). La duración media del tratamiento con HU fue similar en el grupo 1 (59 meses) y en el grupo 3 (47 meses). La incidencia de segundos tumores malignos entre los pacientes expuestos a HU fue de 22/89 (24,7%). No encontramos segundos tumores malignos en pacientes tratados con IFN solo y 3 en pacientes previamente tratados con HU (carcinoma de próstata, carcinoma de células renales, carcinoma de células escamosas, 5, 6 y 12 meses después, respectivamente). En nuestra cohorte parece haber una tendencia a un mayor riesgo de desarrollar una segunda malignidad en los pacientes tratados con HU, en particular cuando se compara con los pacientes que reciben tratamiento con interferón solo [OR de 1,283 (95% CI, P-valor 0.05 (prueba de chi cuadrado)]. En cuanto a la ocurrencia de episodios trombóticos (n=20) verificamos una estrecha asociación con una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. No hubo eventos trombóticos reportados en nuestros pacientes tratados con IFN solo, para que puede contribuir con una edad más baja en el momento del diagnóstico y una menor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en este grupo. Nuestra muestra es aún pequeña y requiere un mayor seguimiento para una mejor evaluación.

**PC-244**

**¿QUÉ PODEMOS CONCLUIR DE RUXOLITINIB TRAS MÁS DE 5 AÑOS DE EXPERIENCIA CON EL FÁRMACO?**

Montero Cuadrado M.I., Alkadi N., Carrillo E., Márquez Malaver F.J., Moya M., Rodríguez Arbolí E., Reinoso Sánchez M., Pedrote B., Serrano Chacón M.D., De la Cruz F., González Campos J., Falantes J.F., Espigado Tocino I., Pérez Simón J.A.

Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

**Introducción:** La mielofibrosis (MF) es una neoplasia mieloproliferativa (NMP) crónica con una supervivencia variable condicionada por factores pronósticos estratificados en índices internacionales y que no supera los 5 años en los grupos de mayor riesgo. El desarrollo en los últimos años de inhibidores de la vía JAK2 ha incrementado las expectativas de supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

**Objetivos:** Analizar la evolución y supervivencia de un grupo de pacientes tratados con ruxolitinib y correlacionarlas con el perfil molecular. Describir los efectos adversos más comúnmente observados incluyendo los episodios infecciosos y su impacto sobre la mortalidad.

**Pacientes y Método:** De un grupo de 124 pacientes diagnosticados en nuestro centro de MF en el periodo comprendido entre junio de 1998 y febrero de 2018, revisamos las historias clínicas de 38 pacientes tratados con ruxolitinib. Todos los enfermos fueron diagnosticados en base a los criterios actualizados de la OMS, estratificándose en categorías pronósticas IPSS. Se determinó la mutación V617F JAK2 en sangre periférica en todos los enfermos mediante PCR a tiempo real y en el 80% para calre-

ticulina y MPL. Se administró ruxolitinib en pacientes con puntuación IPSS de alto riesgo o intermedio-2. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa SPSS versión 15.0.

**Resultados:** El 60,5% de los pacientes analizados fueron varones y el 39,5% mujeres. La mediana de edad del grupo fue de 62 años. Las medianas de leucocitos, hemoglobina y plaquetas fueron respectivamente 14x10e9/L, 107 g/L y 307x10e9/L. El 60,5% de los pacientes presentaba la mutación V617F JAK2; de los 30 estudiados para las 3 mutaciones conductoras, el 16% presentaba mutación en calreticulina, el 3% la mutación MPL 515L y el 3% era triple negativo. Todos los pacientes habían demostrado refractariedad a tratamientos previos antes del inicio de ruxolitinib. El 50% de los enfermos presentaba antecedentes de NPM previa. El 81% de los pacientes presentó una respuesta al tratamiento. El 13,1% fue sometido a trasplante alogénico (TPHA), con una muerte por EICR. Sobre una mediana de supervivencia global del total de enfermos con mielofibrosis del 70,5% a los 5 años, de los pacientes tratados, el 76% continúan vivos en la actualidad; del 21% de los enfermos que superó los 4 años de tratamiento con ruxolitinib, uno de ellos progresó a leucemia aguda y falleció y otro ha sido sometido a TPHA por progresión. De los pacientes con mutación V617F JAK2, el 83,3% sobrevive frente al 44,4% de los que no presentan mutación, sin diferencias en el análisis estadístico (p=0,07). La NMP previa no influyó en la supervivencia. El 5% de los pacientes suspendieron reiteradamente el tratamiento por citopenias grado 4 y el 13,5% presentó episodios infecciosos graves con un fallecimiento.

**Conclusiones:** La terapia con ruxolitinib es eficaz en el control de los pacientes con mielofibrosis avanzada, especialmente en aquéllos con mutación V617F JAK2 anteriormente considerados de peor pronóstico, si bien no evita la evolución clonal de la enfermedad. Aunque globalmente es un fármaco bien tolerado, la elevada tasa de complicaciones infecciosas graves y atípicas en nuestra serie plantea la necesidad de nuevos estudios sobre su impacto en el sistema inmune y sobre la elaboración de estrategias profilácticas específicas.

**PC-245**

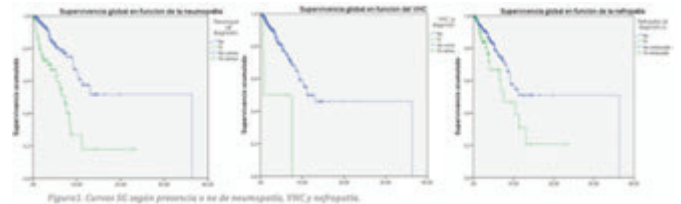
**IMPACTO DE LAS COMORBILIDADES BASALES EN EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON MIELOFIBROSIS**

García Fortes M.<sup>1</sup>, Raya José M.<sup>2</sup>, Angona A.<sup>3</sup>, Estrada N.<sup>4</sup>, Fox L.<sup>5</sup>, Cuevas B.<sup>6</sup>, García Hernández M<sup>a</sup>C.<sup>7</sup>, Gómez Casares M.<sup>8</sup>, Ferrer F.<sup>9</sup>, Saavedra S.<sup>10</sup>, Cervantes F.<sup>11</sup>, Hernández Boluda J.C., en representación del grupo GEMFIN<sup>12</sup>

<sup>1</sup>H.U. Virgen de la Victoria, <sup>2</sup>H. U. de Canarias, <sup>3</sup>Hospital del Mar, <sup>4</sup>H. Germans Trias i Pujol, <sup>5</sup>H. Vall D'Hebron, <sup>6</sup>H.U. de Burgos, <sup>7</sup>H.G. Alicante, <sup>8</sup>H. Dr. Negrín, <sup>9</sup>H. Morales Meseguer, <sup>10</sup>H. Santa Creu i Sant Pau, <sup>11</sup>H. Clínic de Barcelona, <sup>12</sup>H. Clínic de Valencia

**Introducción:** La incidencia de mielofibrosis incrementa con la edad y debido a ello la mayoría de los pacientes presentan una alta prevalencia de comorbilidades. En general, los distintos modelos de riesgo de la mielofibrosis no han tenido en cuenta el impacto pronóstico de las comorbilidades en la supervivencia o en la tolerancia a los distintos tratamientos.

**Objetivos:** Describir las comorbilidades basales de los pacientes con mielofibrosis incluidos en el estudio y analizar su impacto en la supervivencia global.



**Figura 1.**

**Material y Métodos:** Se trata de un estudio observacional y prospectivo que incluyó 1263 pacientes con mielofibrosis, tanto primarias como secundarias, de los que se excluyeron 595 por falta de la información mínima necesaria o cumplir algún criterio de exclusión, quedando una población final de 668 pacientes. Las características de la serie se mues-

tran en la *tabla 1*. Este subanálisis analiza el impacto de las comorbilidades en la supervivencia global mediante *Métodos*: temporales y análisis Kaplan Meier.

*Resultados*: Prácticamente la totalidad de los pacientes tenían alguna comorbilidad. Las comorbilidades más frecuentes fueron las relacionadas con los factores de riesgo vascular (HTA, diabetes y dislipemia). La serología positiva para el VHC, la neumopatía y la nefropatía en pacientes con mielofibrosis se asociaron a una menor supervivencia global (*tabla 2*).

**Tabla1. Características basales. (n: 668).**

	% Válido
<b>Edad</b>	
<65,1	24,8
65,1 - 79,5	50,3
> 79,5	24,8
<b>Sexo</b>	
Hombre	62,7
Mujer	36,5
<b>Diagnóstico</b>	
MFP	61,5
MF-postPV	16,5
MFpostTE	19,8
<b>IPSS</b>	
Bajo	9,4
intermedio1	22,2
intermedio2	32,3
Alto	25
<b>VIH</b>	0
<b>VHB</b>	3
<b>VHC</b>	1,5
<b>HTA</b>	62,3
<b>Diabetes mellitus</b>	32,3
<b>Dislipemia</b>	28,5
<b>Alteración cardiovascular</b>	32,4
<b>Neumopatía</b>	17
<b>Nefropatía</b>	17,9
<b>Hepatopatía</b>	6,2
<b>Hábitos tóxicos</b>	42,5
<b>Alteraciones neurológicas</b>	11,9
<b>Herpes Zóster</b>	2,4
<b>Otras neoplasias</b>	16,8
<b>Otra Comorbilidad</b>	48,8

**Tabla2. Comorbilidades con impacto significativo en SG.**

n=272	p-valor	HR	IC 95%
VHC	0,006	6,42	1,72-23,9
Neumopatía	0,000	3,11	1,77-5,47
Nefropatía	0,046	1,83	1,01-3,33

*Conclusiones*: Aunque los índices pronósticos asociado a las enfermedades son muy importantes cada vez cobra mayor importancia la aproximación global a los pacientes con todo tipo de enfermedades hematológicas, sobre todo desde la aparición de nuevos fármacos capaces de modificar la enfermedad. En nuestro grupo de pacientes la nefropatía, la neumopatía y la serología positiva para VHC parecen tener un importante peso en la supervivencia global. Nuestros resultados apoyan el ir introduciendo la evaluación de estos factores previo a decidir sobre el plan terapéutico. Con todo esto, son necesarios más estudios para valorar cuál sería el manejo óptimo.

**PC-246**

**EXPERIENCIA CON LA DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO ITC EN PACIENTES CON LMC EN FASE CRÓNICA FUERA DE ENSAYO CLÍNICO**

Cornejo Calvo E.M., Badiola González J., Puerta Puerta J.M., Jurado Chacón M.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves

*Introducción*: Los resultados del ensayo clínico de discontinuación STIM en pacientes con LMC FC y respuesta molecular (RM) profunda y mantenida, iniciaron el cambio de paradigma en el enfoque terapéutico de estos pacientes. Aunque hoy por hoy no hay criterios estandarizados previos a la interrupción del tratamiento, parece que el tiempo de expo-

sición al ITC y de RM profunda previo a la suspensión son las variables más relacionadas con el éxito en la remisión libre de tratamiento (RLT). El objetivo del estudio fue calcular las tasas de RLT y supervivencia libre de recaída molecular (SLRM) en pacientes con LMC en FC sin tratamiento ITC.

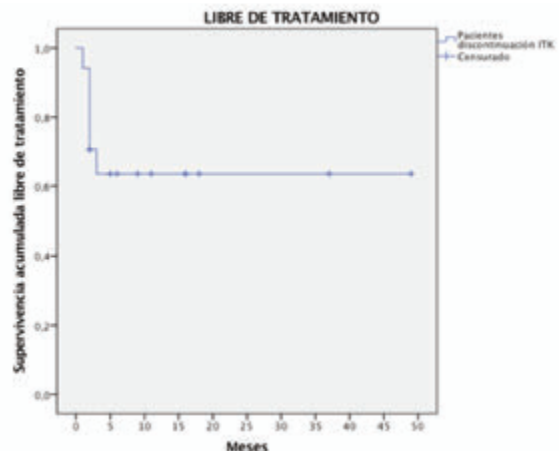
**Tabla 1. Características basales de la serie. N=17.**

Edad al diagnóstico, años*	40.5 (22-72)
Edad en el momento de la suspensión, años*	53.5 (32-77)
Sexo masculino, n (%)	11 (64.7)
Índice de riesgo de Sokal, n (%)	
- Bajo	9 (53)
- Intermedio	7 (41.1)
- Alto	1 (5.9)
Tiempo de seguimiento tras la discontinuación, meses*	5 (3-50)
- Pacientes que pierden RMM	3
- Pacientes que se mantienen en RMM	6.5 (3-50)
Tiempo exposición ITC previo discontinuación, meses*	114 (34-165)
- Pacientes que pierden RMM	96 (58-140)
- Pacientes que se mantienen en RMM	114 (34-165)
Nº de ITC recibidos antes de la suspensión, n (%)	
- Uno	11 (64.7)
- Dos	6 (35.3)
ITC en el momento de la suspensión, n (%)	
- Imatinib	11 (64.7)
- Nilotinib	5 (29.4)
- Dasotinib	1 (5.9)
Tiempo en RM4.5 previo discontinuación, meses*	48 (29-153)

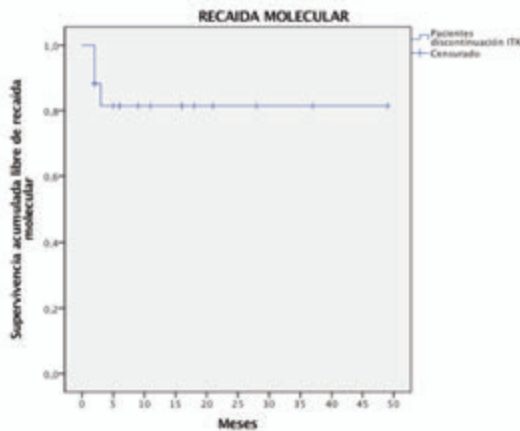
ITC: inhibidores de tirosina cinasa BCR-ABL. \*Mediana (rango intercuartil).

*Métodos*: Estudio descriptivo retrospectivo de 17 pacientes fuera de ensayo clínico que suspendieron el ITC desde Febrero de 2014 a Febrero de 2018 por: a) RM profunda mínima de 4.5 logaritmos mantenida durante 3 años con una exposición a un fármaco ITC al menos durante 5 años; b) debido a un efecto secundario grave que por cumplir los criterios anteriores no se reintroduce una vez resuelto el mismo. Todo paciente fue informado de las ventajas y desventajas de la suspensión y se monitorizó con BCR-ABL cada mes el primer año, cada 2 meses el segundo y de forma trimestral a partir del tercer año de la interrupción. En caso de pérdida de RMM, se reintrodujo el mismo ITC previo a la suspensión si no fue por intolerancia. Se definió tasa de RLT al porcentaje de pacientes que se benefician de la discontinuación por no reintroducción del tratamiento ITC y tasa de SLRM al porcentaje de pacientes sin pérdida de RMM (en caso de pérdida se confirma en otra determinación de BCR ABL a los 14 días).

*Resultados*: Las características de la serie se muestran en la tabla 1. La mediana de discontinuación fue de 5 meses (3-50) sin que se produjeran muertes ni progresiones de la enfermedad. En el momento del análisis la tasa de RLT fue del 64.7% (11 de 17 pacientes) (Figura 1) y la tasa de SLRM del 82.3% (14 de 17 pacientes) (Figura 2). El 30% desarrollaron clínicamente *síndrome de retirada*. Los 6 pacientes que reintrodujeron el ITC lo hicieron al tercer mes: 3 por pérdida de RMM, 1 por pérdida de RM4, 1 por pérdida de RM4.5 y otro por *síndrome de retirada*. La mediana de tiempo de exposición global al ITC fue de 114 meses (34-165) y la mediana de meses en RM4.5 de los pacientes previo a la suspensión global fue de 48 meses (29-153). Los 3 pacientes que perdieron RMM la alcanzaron de nuevo a los 3 meses de la reintroducción, estando actualmente en RM4.5.



**Figura 1. remisión libre de tratamiento (RLT).**



**Figura 2. supervivencia libre de recaída molecular (SLRM).**

**Conclusiones:** Como en otros estudios, la pérdida de RMM sucedió antes de los 6 primeros meses, momento a partir del cual no suele acontecer la “recaída molecular”. Los pacientes que pierden RMM tras la discontinuación, recuperan de forma temprana esta respuesta con la reintroducción del mismo ITC previo a la suspensión. El *síndrome de retirada* no fue infrecuente, pero por lo general leve. La limitación de nuestra muestra, el escaso número de eventos y el poco seguimiento, no permite sacar conclusiones definitivas ni asociación causal entre las variables estudiadas, si bien ponemos de manifiesto la predisposición de pacientes y facultativos a enfocar la discontinuación del tratamiento ITC en un determinado grupo de estos.

**PC-247**

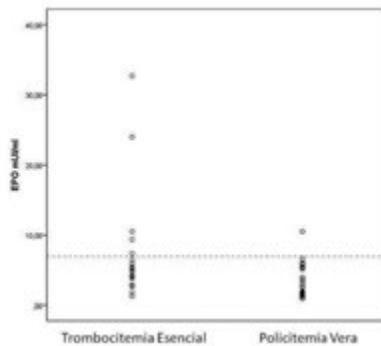
**ESTUDIO DE LOS VALORES DE EPO EN PACIENTES AFECTOS POR POLICITEMIA VERA Y TROMBOCITEMIA ESENCIAL**

Alonso Dominguez J.M., Carrasco B., Mata R., Soto C., Llamas P.  
Fundación Jiménez Díaz

**Introducción:** En la última clasificación de la WHO publicada en 2016 los niveles de hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto) requeridos para el diagnóstico de Policitemia Vera (PV) han sido disminuidos. Esta reducción de los valores de Hb y Hto se ha llevado a cabo para clasificar correctamente los casos previamente denominados bajo el término de PV enmascarada que correspondían a pacientes con características histológicas compatibles con PV pero que no llegaban al umbral requerido de Hb o Hto. Muchas de estas PV enmascaradas eran erróneamente diagnosticadas de Trombocitemias esenciales (TE). Dada esta dificultad diagnóstica, en el presente estudio evaluamos la capacidad discriminativa de los valores de EPO entre los pacientes afectados de TE y PV.

**Material y Métodos:** Se recogieron datos del hemograma y valores de eritropoyetina de 28 pacientes afectados de PV, 12 de ellos con plaquetas elevadas, y 20 pacientes diagnosticados de TE con mutación JAK2 V617F. La determinación de EPO había sido realizada mediante quimioluminiscencia en el aparato immulite 2000 (valores de referencia: 3,7-31,5 mUI/microL). Se compararon los valores de EPO con un test de Mann-Whitney, previa comprobación de la normalidad con el test de Shapiro-Wilk. Se realizó un análisis mediante curva ROC para encontrar el mejor punto de corte de EPO que diferenciará los pacientes de PV, con y sin plaquetas elevadas, y TE.

**Resultados:** La comparación de los valores de EPO entre 12 pacientes con PV y plaquetas elevadas (mediana de EPO= 2,23) vs 20 pacientes con TE (mediana de EPO en TE= 4,9) muestra que hay diferencias significativas mediante el test de Mann-Whitney (p=0,021). El análisis por curvas ROC mostró un área bajo la curva (AUC) de 0,764. El mejor punto de corte fue < 7 para el diagnóstico de PV. Este punto presentó una sensibilidad (S) de 1 y una especificidad (E) de 0,25. Con el fin de ver si este hallazgo era extrapolable a todas las PV, independientemente de la cifra de plaquetas, se compararon todos los pacientes de PV (n=28, mediana de EPO= 2,23) con los 20 pacientes de TE (figura 1). También existían diferencias significativas (p= 0,009). El valor de EPO<7 mostró un AUC de 0,724 y una S y E de 0,964 y 0,25, respectivamente.



**Figura 1.**

**Conclusiones:** Los valores de EPO no han mostrado suficiente capacidad discriminativa para ser válidos como marcador diagnóstico diferencial entre TE y PV. Sin embargo, dado que todo los pacientes de PV salvo uno presentaron valores de EPO<7 mUI/microL, sería interesante replicar este estudio en otros centros y quizás posteriormente plantearse la modificación del criterio menor de la WHO 2106 para el diagnóstico de PV incluyendo pacientes con cifras de EPO en el rango inferior de la normalidad.

**PC-248**

**NEOPLASIA MIELOIDE CON EOSINOFILIA CON T (5;12) CON GEN DE FUSIÓN VARIANTE ASOCIADO AL PDGFRB. A PROPÓSITO DE UN CASO**

Segura L., Gómez M., Muñoz M<sup>o</sup>L., Perea G., Baena N., Combalia N., Rámila E., Piernas S., Martínez M., Soler A., Roig I.

Parc Tauli Hospital Universitari

**Introducción:** El creciente desarrollo en el campo de la biología molecular ha conllevado cambios en el abordaje de muchas enfermedades. En el estudio de las hemopatías con eosinofilia se han descrito entidades moleculares que quedan reflejadas en la nueva clasificación de la WHO 2016, como las neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y reordenamiento de PDGFRA, PDGFRB o FGFR1 o PCM1-JAK2.

**Métodos:** Describimos el caso de un paciente diagnosticado en nuestro centro de neoplasia mieloide con eosinofilia y translocación (5;12) (q33;p12) sin reordenamiento ETV6-PDGFRB. Se trata de un caso excepcional, con probable gen de fusión variante asociado al PDGFRB. En la literatura se han reportado series con escaso número de pacientes con dichas características.

**Resultados:** Varón de 57 años con antecedentes de cardiopatía isquémica y discopatía lumbar. Estando asintomático, fue remitido por eosinofilia (cifras oscilantes entre 500-1000/mm<sup>3</sup> y posterior ascenso mantenido hasta 2000/mm<sup>3</sup>), sin otras alteraciones en el hemograma. La exploración física era normal. En la bioquímica destacaba elevación de triptasa (20,5 ug/L) y vitamina B12 (>2000 pg/mL). Se excluyeron eosinofilias secundarias (parásitos en heces, alergias, etc). En la revisión del frotis de sangre periférica se observaron neutrófilos con granulación basófila anómala. Se realizó una biopsia medular que mostró una médula ósea moderadamente hiper celular con marcada eosinofilia, megacariocitos dismórficos e incremento de mastocitos fusiformes. El cariotipo objetivo: 46,XY, t(5;12)(q33;p12) [en 10 de 20 metafases]. El estudio molecular no mostró reordenamiento del gen ETV6-PDGFRB. Tampoco del gen PDGFRA, ni mutaciones de JAK2 ni D186V. Las pruebas de imagen, TC tóraco-abdominal y ecocardiograma, fueron normales. Así, pues, se diagnosticó de neoplasia mieloide con eosinofilia y translocación (5;12)(q33;p12) sin reordenamiento ETV6-PDGFRB. Se inició imatinib a dosis de 400 mg/día, observándose una respuesta hematológica a los 15 días de su inicio. Actualmente está pendiente de reevaluación citogenética a los 3 meses de tratamiento.

**Conclusiones:** En la literatura se ha descrito la asociación entre la translocación 5q31-q35 y el reordenamiento PDGFRB siendo la más frecuente la t(5;12)(q33;p13) resultando el gen fusión ETV6-PDGFRB. Se han descrito más de 20 genes de fusión asociados al PDGFRB, dando lugar todos ellos a proteínas con actividad tirosin-kinasa. Esto ha permitido plantear la hipótesis de tratamiento con inhibidores de la tirosin-kinasa modificándose así la historia natural, pasando a ser patologías agresivas con

supervivencia de 2% del 55% a indolentes con supervivencia de 10 años del 90%.

## PC-249

### SEGUNDAS NEOPLASIAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EXPERIENCIA EN HOSPITALES DE LA RIOJA

Aguinaga L.<sup>1</sup>, Pichardo L.<sup>1</sup>, Hermsilla-Fernandez M.<sup>1</sup>, Peralta-Benitez R.<sup>1</sup>, Herrera-Perez P.<sup>1</sup>, Ruiz-de-Gaona E.<sup>2</sup>, Esteban-Figuerola A.<sup>1</sup>, Najera M.J.<sup>1</sup>, Campeny A.<sup>1</sup>, García-Muñoz R.<sup>1</sup>, Feliu-Sánchez J.<sup>1</sup>, Hernandez-Perez M.<sup>1</sup>, Farfán G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital San Pedro, Logroño (La Rioja), <sup>2</sup>Hospital Fundación Calahorra (La Rioja)

**Introducción:** Con relativa frecuencia observamos segundas neoplasias en relación con mieloma múltiple, linfomas y leucemia linfática crónica. Así mismo Síndromes Mielodisplásicos y Leucemias agudas se presentan secundariamente a quimioterapia y/o radioterapia utilizados en el tratamiento de otras neoplasias. En la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) no se conoce relación causal con otras neoplasias, tampoco se conoce la potencial implicación de Inhibidores de Tirocín Kinasa (TKIs) en su génesis.

**Material y Métodos:** Hemos analizado la incidencia de segundas neoplasias en 39 pacientes con LMC, en tratamiento con ITKs durante el período de enero 2002 a Diciembre 2017 en La Rioja. 17 mujeres, 22 hombres. Al diagnóstico una mediana de edad de 52 años(20-88), todos ellos en fase crónica (FC), Sokal alto 8, Intermedio 9, bajo 12 y 10 no disponible. En primera línea 34 recibieron imatinib, 4 dasatinib, 1 nilotinib. 10 pacientes recibieron una segunda línea con ITKs de segunda generación y 9 habían recibido otros tratamientos previos: 9 hidroxycarbamida y 1 Interferón alfa. En el momento del análisis todos estaban en Respuesta Molecular Mayor como mínimo.

**Resultados:** N: 39, 9 (23.5%) de pacientes presentaron segundas neoplasias, número de 2ª neoplasias: 11. Un paciente presentó dos neoplasias y recaída de la primera. **Frecuencia según tipo de tumor:** 3 (27.27%) hematológicos, 4 (36.36%) carcinoma de mama, 1 (9%) carcinoma de endometrio, 2 (18.18%) carcinoma de próstata, 1 (9%) cáncer de pulmón. **Incidencia según tipos de tumor:** 3 (7.69%) hematológicos (1 mieloma múltiple, 1 leucemia de linfocitos granulares grandes, 1 Leucemia Aguda Mieloblástica-LAM). 8(20.51%) tumores sólidos, 4 (10.25%) carcinoma de mama, 1 (2.56%) carcinoma de endometrio, 2 (5.12%) carcinoma de próstata, 1 (2.56%) carcinoma de pulmón. 7 casos de neoplasias (63.6%) fueron diagnosticados previamente a la LMC y en 4 (36.36%) se diagnosticó primero la LMC. De estas últimas 1 carcinoma de mama, con un periodo de latencia de 5.5 años tras inicio de dasatinib y había recibido hidroxycarbamida previa, un mieloma múltiple con un periodo de latencia de 3 meses tras iniciar nilotinib y 1 carcinoma de próstata con un periodo de latencia de 1 año tras inicio de imatinib, 1 leucemia aguda mieloblástica tras un año de inicio de imatinib. Al momento del corte 37 seguían vivos y en Respuesta molecular profunda. Dos fallecimientos 1 por infección y 1 por progresión a LAM

**Conclusiones:** El tamaño de la muestra no nos permite sacar conclusiones, pero el aumento de la supervivencia de los pacientes con LMC en la era de los ITKs hace necesario explorar la relación de LMC con segundas neoplasias y el potencial papel de los ITKs en su génesis. Razón ésta que avala la necesidad de registros multicéntricos que permitan estudios amplios y concluyentes.

## PC-250

### FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA AL RUXOLITINIB EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MIELOFIBROSIS DEL INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA

Moret Puig C.<sup>1</sup>, Sagués Serrano M.<sup>1</sup>, Estrada N.<sup>2</sup>, Vallansot R.<sup>3</sup>, Cortés Sansa M.<sup>4</sup>, Boque Genovard C.<sup>5</sup>, Zamora Plana L.<sup>6</sup>, Oisca Gelis G.<sup>7</sup>, López-Brunso M.<sup>8</sup>, Tuset Andujar E.<sup>1</sup>, Gallardo Giralto D.<sup>1</sup>, Xicoy Cirici B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, ICO-Girona/Hospital Universitari de Girona Dr Josep Trueta, Gerona, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, ICO-Badalona/Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Josep Carreras Leukemia Research Institute, Badalona, <sup>3</sup>Servicio de Hematología, ICO-Tarragona/Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona, Tarragona, <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital General de Granollers, Granollers, <sup>5</sup>Servicio de Hematología, ICO-L'Hospitalet/Hospital Duran i Ronyals, Hospitalet de Llobregat, <sup>6</sup>Servicio de Hematología-Laboratorio, ICO-Badalona/Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Josep Carreras Leukemia

Research Institute, Badalona, <sup>7</sup>Institut d'Investigació biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta/Universitat de Girona, Gerona, <sup>8</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria. ICO-Girona/Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, Gerona

**Introducción:** El ruxolitinib es un fármaco anti JAK1/2 aprobado para el tratamiento de la mielofibrosis (MF) tanto primaria (MFP) como secundaria (MFS) en pacientes con sintomatología relacionada con la enfermedad y/o esplenomegalia sintomática. Existe poca información sobre los factores que predisponen la respuesta al fármaco (Palandri *et al.* Oncotarget, 2017).

**Objetivos:** Determinar los factores predictores de respuesta al tratamiento con ruxolitinib en pacientes diagnosticados con MF del Institut Català d'Oncologia y el Hospital de Granollers y el impacto de la respuesta al fármaco en la supervivencia.

**Métodos:** Se analizaron de forma retrospectiva 53 pacientes diagnosticados de MF, (junio 1996-febrero 2018). Se recogieron datos de filiación en el momento del diagnóstico, factores clínico-biológicos, respuesta al tratamiento y supervivencia global (SG).

**Resultados:** Varones/mujeres 33/20 (62%/38%) pacientes, edad media global 67 (47-85) años, MFP 38 (72%), mutación JAK2 V617F 42 (79%), mutación exón9 CALR 4 (7,5%), mutación exón10 MPL 1 (2%), triples negativo 4 (7,5%), cariotipo alterado en 7 pacientes (13%), mutación ASXL1 1 (2%), fibrosis medular (MF0 1[2%], MF1 6[11%], MF2 27[51%], MF3 10[19%]), hemoграмма (medianas[extremos]: hemoglobina 107 [79-198] g/L, plaquetas 282 [23-1206]x10<sup>9</sup>/L, leucocitos 10,5 [5,8-67,8]x10<sup>9</sup>/L, blastos circulantes ≥1% 21[40%]), LDH elevada 37 (56%) esplenomegalia ecográfica 47 (89%), hepatomegalia palpable 16 (30%), síntomas constitucionales 40 (75,5%), tratamientos previos (hidroxiurea 32 [60%], busulfán 3 [6%], otros 4 [7,5%]), dependencia transfusional 20 (38%), tiempo hasta inicio de tratamiento (mediana[extremos]) 12,7 (0-196) meses. Respuesta global (RG) 23 (43%): respuesta completa 9 (17%), respuesta parcial 14 (26%). Segundas neoplasias 6 (11%), *exitus* 12 (23%). En el análisis univariado los factores predictores negativos de respuesta fueron: IPSS≥2, cariotipo alterado, cifra <100x10<sup>9</sup>/L plaquetas y la presencia de sintomatología constitucional, siendo una cifra <100x10<sup>9</sup>/L plaquetas un factor pronóstico independiente de respuesta en el análisis multivariado. Los pacientes con una cifra de plaquetas <100x10<sup>9</sup>/L recibían dosis inferiores de ruxolitinib (5-10 mg/12h) que aquellos con ≥100x10<sup>9</sup>/L plaquetas (15-25 mg/12h p.o.) (p=0,03). La SG (IC95%) de la serie fue de 179,8 (133-226) meses y la SG (IC95%) a los 10 años fue del 62% (41-94). Los pacientes con RG al tratamiento presentaban mejor SG comparado con los no respondedores (241[IC95% 205-277] meses vs. 81[IC95%67-97] meses) (p=0,31).

**Conclusiones:** En esta serie de pacientes con MF tratados con ruxolitinib una cifra menor de plaquetas fue predictiva de peor respuesta al tratamiento, si bien los pacientes con cifra de plaquetas <100x10<sup>9</sup>/L recibían menor dosis de ruxolitinib. Los pacientes respondedores presentaban una SG significativamente mejor que los no respondedores.

## PC-251

### EXPERIENCIA EN VIDA REAL CON RUXOLITINIB EN PACIENTES CON POLICITEMIA VERA RESISTENTES O INTOLERANTES A LA HIDROXIUREA

González Pérez E., Sáez Perdomo M., Segura Díaz A., Sánchez Sosa S., Florido Ortega Y., Suárez Cabrera A., Perera Álvarez M.d.M., Stuckey R., Bilbao Sieyro C., Molero Labarta M.T., Gómez Casares M.T.

Hospital Universitario de Gran Canaria

**Introducción:** La Policitemia Vera (PV) es una neoplasia mieloproliferativa crónica, Philadelphia negativa, caracterizada en el 95-97% de los pacientes, por una mutación en el gen Janus Kinase 2 (JAKV617F). En esta patología, la 1ª línea de tratamiento citorreductor es la hidroxiurea (HU), aunque en 1 de cada 4 pacientes se desarrolla una resistencia o una intolerancia hacia HU. Hasta el año 2016, el interferón era el 2º tratamiento de elección para esta patología. Sin embargo, el descubrimiento de la ruta JAK-STAT y su rol en el desarrollo de la enfermedad hizo que se desarrollara un inhibidor de Jak1/2, denominado Ruxolitinib. Su eficacia como agente citorreductor de segunda línea está demostrada en diversos ensayos clínicos. Sin embargo, sólo se han reportado algunas experiencias en pacientes fuera de ensayo hasta la fecha. El principal objetivo de este estudio es realizar un análisis preliminar de los efectos de ruxolitinib en pacientes intolerantes o resistentes a la HU en nuestra área.

**Métodos:** 7 pacientes con PV y resistentes o intolerantes al hidroxiurea no pertenecientes a ensayos clínicos fueron incluidos en este análisis.



Han sido diagnosticados entre 1999-2017. La detección de JAK2V617F ha sido realizada mediante RT-PCR.

Tabla 1.

	Hematocrito (%)	Hemoglobina (g/dL)	Plaquetas ( $10^3/\mu\text{L}$ )	Leucocitos ( $10^3/\mu\text{L}$ )	Bazo (cm)
Fecha diagnóstico	56.0±9.47	18.1±3.28	480.4±126.3	10.6±5.63	0±0
Inicio de tratamiento con Ruxolitinib	41.16±2.79	12.74±1.11	523.9±519.81	19.21±15.58	3.11±5.62
Último análisis	39.1±9.31	13.28±3.42	263±129.95	8.56±3.82	0±0

**Resultados:** De los 7 pacientes, 2 eran mujeres (28.57%). Al momento del diagnóstico, 5 eran mayores de 60 años (media de edad 62.14±4.56 años). De total, 3 eran resistentes y 4 eran intolerantes a la HU. Todos presentaban la mutación JAK2V617F con una expresión alélica del 50.75±23.17. La dosis máxima de HU fue de 2g/24h (rango medio 1.43±0.61g/24h) y la duración media de tratamiento era de 6.71±5.28 años. Los parámetros hematológicos de los pacientes con PV al diagnóstico, al inicio del tratamiento con ruxolitinib y a fecha de la última analítica disponible están recogidos en la tabla 1. En general, los efectos adversos descritos tras el inicio con el ruxolitinib fueron de grado 1-2. Dentro de los efectos no hematológicos se aglutinan la astenia, dolor de cabeza, prurito y en un caso, lesiones dérmicas. Ningún paciente ha sufrido infecciones. Con ruxolitinib, la sintomatología del prurito y la astenia mejoraron en 3 pacientes, salvo en un paciente que vio incrementada la astenia tras el inicio del tratamiento, pero que fue mejorando tras varios meses de tratamiento. A nivel hematológico, hay una mejora generalizada de los parámetros en todos los pacientes, llegando a tener una respuesta hematológica en 3 de los casos (42,86%). A fecha del último registro, todos siguen vivos. De ellos, existe un caso que podría ser una transformación a mielofibrosis, si bien es cierto que todavía está en estudio.

**Conclusiones:** 7 pacientes con PV resistentes o intolerantes a HU fueron tratados con ruxolitinib en nuestro ámbito. En todo ellos, hubo una mejora generalizada a nivel hematológico así como en la sintomatología asociada a la astenia y al prurito. Estos resultados preliminares sugieren una buena tolerancia del ruxolitinib como segunda línea en pacientes resistentes o intolerantes a HU. Estos resultados tendrán que ser confirmados aumentando el tiempo de seguimiento de este tipo de pacientes.

## Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

### PC-252

#### COSTE-EFECTIVIDAD DE LETERMOVIR COMO PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA DE CITOMEGALOVIRUS (CMV) Y DE ENFERMEDAD EN ADULTOS CMV-SEROPOSITIVOS EN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (ALOTPH)

Yuste P.<sup>1</sup>, Brown C.<sup>2</sup>, Schelfhout J.<sup>3</sup>, Taymor E.<sup>2</sup>, Jiang Y.<sup>4</sup>, Glover M.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>MSD España, <sup>2</sup>MSD Reino Unido, <sup>3</sup>Merck & Co. Norte de Gales, <sup>4</sup>Merck & Co. EE.UU., <sup>5</sup>PHMR (Reino Unido)

**Introducción:** Los datos del ensayo clínico (EC) fase 3 demostraron la eficacia de letermovir (LET) como profilaxis de la reactivación de CMV en adultos CMV seropositivos receptores de aloTPH. Este estudio de coste-efectividad evalúa el valor clínico y económico de LET frente al tratamiento anticipado (TA) desde la perspectiva económica escocesa.

**Métodos:** Se evaluaron los costes y años de vida ajustados por calidad (AVAC) según un modelo de decisión analítica del *National Health System* y trabajo social de Escocia. Datos de eficacia, incluidos porcentajes de TA para la infección por CMV (iCMV), enfermedad por CMV, rehospitalización, mortalidad y calidad de vida se tomaron de los datos del EC a las 24 semanas post-trasplante. El objetivo primario del ensayo fue la prevención de iCMV clínicamente significativa a 24 semanas post-trasplante. Los costes de TA y de enfermedad por CMV se obtuvieron de recursos publicados. La supervivencia a las primeras 24 semanas se calculó según la mortalidad del EC. La supervivencia tras 24 semanas se estimó aplicando un riesgo relativo de muerte por TPH al riesgo de mortalidad general de las tablas de esperanza de vida de Escocia (2014-16) en los supervivientes a la semana 24. Los valores de utilidad se aplicaron según datos de EQ-5D recogidos en el EC y los datos a largo plazo en base a recursos publicados. El coste anual de tratar a un superviviente se basó en los pacientes que recibieron tratamiento inmunosupresor durante 2 años para la enfermedad de injerto contra huésped (100 días post-trasplante). El análisis de sensibilidad evaluó la inclusión de datos del seguimiento extendido, donde se recogieron **Objetivos:** del EC hasta las 48 semanas post-trasplante. Se utilizó una tasa de descuento anual del 3,5%.

**Resultados:** En este análisis LET generó una reducción de iCMV que requerían TA a 24 semanas post-trasplante en comparación con el tratamiento estándar (SoC) (20,0% vs 49,3%). La profilaxis con LET obtuvo menores porcentajes de mortalidad por cualquier causa a la semana 24 en comparación con los obtenidos por SoC (10,2% vs 15,9%) y por tanto un aumento medio en la esperanza de vida (+0,46), AVACs (+0,41) y en costes totales a la semana 24 tras trasplante. Esto generó una relación coste-efectividad incremental (ICER) de 12.659€/AVAC. El análisis de sensibilidad, utilizando datos a 48 semanas post-trasplante, no afectó significativamente a los resultados. El análisis probabilístico de sensibilidad indicó que LET es coste-efectivo para un 77,4% de las simulaciones a 20.000€/AVAC y para un 87,6% de las simulaciones a 30.000 €/AVAC.

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren que el uso de LET en profilaxis es coste-efectivo, dentro de los umbrales de ICER aceptados. Los resultados con mayor impacto fueron la reducción del porcentaje de la mortalidad, el aumento de la supervivencia de los pacientes tratados con LET y el incremento de los costes debido a la profilaxis con LET.

### PC-253

#### VALOR PRONÓSTICO DE LA EMR PRE-ALOTPH EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

Pérez López O.<sup>1</sup>, Caballero Velázquez T.<sup>2</sup>, Colado Varela E.<sup>3</sup>, Alonso Álvarez S.<sup>3</sup>, González Campos J.<sup>2</sup>, Muñoz García M.<sup>3</sup>, Prats Martín C.<sup>2</sup>, Rodríguez Torres N.<sup>2</sup>, Calderón Cabrera C.<sup>2</sup>, Escamilla Gómez V.<sup>2</sup>, Espigado Tocino I.<sup>2</sup>, Pérez Simón J.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena y Virgen del Rocío, <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, <sup>3</sup>Hospital Universitario Central de Asturias

**Introducción:** Numerosos estudios han demostrado el valor pronóstico de la enfermedad mínima residual (EMR) tras inducción y fundamentalmente tras la primera consolidación en pacientes diagnosticados de leucemia mieloblástica aguda (LMA). Sin embargo, aunque los pacientes alcancen una EMR indetectable, la recaída es la mayor causa de fallo al tratamiento incluso tras un trasplante alogénico (aloTPH) en RC. En el

momento actual, el papel de la EMR previo al aloTPH es controvertido en estos pacientes.

**Métodos:** Estudio multicéntrico de pacientes adultos con LMA sometidos a aloTPH en RC de forma consecutiva entre los años 2012-2017. En los centros participantes se analiza la situación de la EMR pretrasplante mediante citometría de flujo multiparamétrica, empleando 8 colores, al menos dos tubos por pacientes y se adquiere un millón de eventos. Se evalúa el valor pronóstico de la EMR pretrasplante.

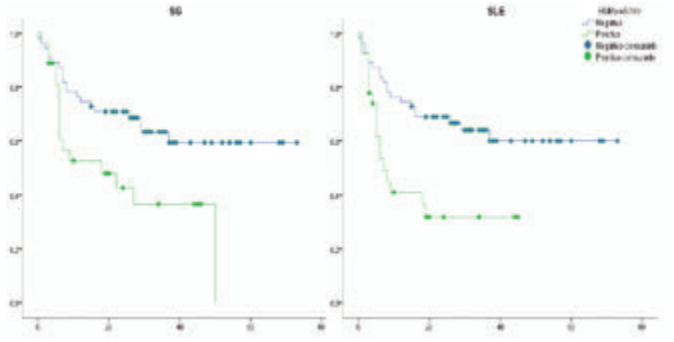


Figura 1.

**Resultados:** Nuestra cohorte consta de 87 pacientes, con una edad media de 44.4 años (17-66). La situación preTPH fue de: 72 pacientes en 1ª RC y 15 en 2ª RC. En 44 pacientes se empleó acondicionamiento mieloablativo. En un 53.9% de los aloTPH, los donantes eran emparentados. El grupo de riesgo al diagnóstico fue de: bajo riesgo 11 (12.6%), intermedio 36 (41,4%) y 15 alto riesgo (17,2%). En el último seguimiento tras aloTPH han recaído 23 pacientes (26.4%) y han fallecido 39 (44.8%). En serie global, la mediana de seguimiento de la supervivencia global (SG) fue de 37 meses (12.6-61.4). De los 87 pacientes, la EMR prealoTPH fue valorable en 83. Nueve de 56 pacientes (16.1%) con EMR negativa recayeron vs 12 de 27 (44.5%) con EMR positiva, p=0.008. Centrando el análisis en los pacientes en 1ª RC, recaen 17% (8/47) vs 45.5% (10/22) de los que tienen EMR negativa vs EMR positiva, p= 0.01. La mediana de seguimiento de la SG y supervivencia libre de evento(SLE) fue no alcanzada en los pacientes con EMR negativa frente a 18 y 7 meses en los pacientes con EMR positiva (figura 1). A dos años de seguimiento, la SG y la SLE de los pacientes fue del 71% y 69% con EMR negativa frente a un 43% y 32% con EMR positiva (p=0.02 y p=0.003 respectivamente). Del mismo modo, analizando los pacientes trasplantados en 1ª RC (68), la SG y SLE a dos años postrasplante fueron 70 y 67% sin EMR frente a 34 y 26% con EMR positiva, p=0.005 y p=0.001 respectivamente.

**Conclusiones:** El valor de la EMR prealoTPH en pacientes con LAM en RC tiene un valor pronóstico con una menor supervivencia en aquellos pacientes con enfermedad detectable mediante citometría de flujo multiparamétrica de 8 colores.

**PC-254**

**TRASPLANTE ALOGÉNICO EN LEUCEMIA AGUDA SECUNDARIA (LAS)**

García-Torres E., Romero Mata N., Rojas Contreras R., Serrano Sanchez J., Tabares Carrasco S., Sanchez Garcia J., Molina Hurtado J., Casaño Sanchez J., Rodríguez Villa A., Herrera Arroyo I.C., Martín Calvo C.

Hospital Universitario Reina Sofía/Instituto Maimónides de Investigación Biomédica (IMIBIC)

**Introducción:** LAs son aquellas que aparecen en el contexto de otras enfermedades hematológicas (Síndromes Mielodisplásicos, Mieloproliferativos o Linfoproliferativos) ó antecedentes de quimioterapia o radioterapia previa por otro tipo de cáncer. Se asocia a resultados inferiores en cuanto a supervivencia en comparación con la leucemias agudas “de novo”. Poco se sabe acerca de los factores de riesgo y los resultados de los pacientes en LAs después del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. El objetivo de este estudio es analizar los resultados del trasplante alogénico (Alo-TPH) en este tipo de leucemias.

**Pacientes y Métodos:** Estudio retrospectivo de 32 pacientes consecutivos diagnosticados de LAs sometidos a Alo-TPH en nuestro centro entre Diciembre 1995 a Mayo 2017. Las características de los pacientes se resumen en la tabla 1.

**Resultados:** Con una mediana de seguimiento de 7 años (1.7 a 18 años), la supervivencia global actuarial (SG) a los 15 años es 40% ±8%. Las variables que se asocian a una mayor SG son: Presencia de EICH aguda grados II-IV (50%±11% vs 12.5%±11%, p=0.07), presencia de EICH crónica (86%±13% vs 40%±13%, p=0.04). Probabilidad de recaída a los 15 años es 51±9%. Mayor probabilidad de recaída cuando la leucemia fue secundaria a un tumor sólido (78%±19% vs 45%±11%, p=0.02) y con ausencia de EICH aguda (61%±11% vs 15%±13%, p=0.05). Otras variables que se asociaron con mayor probabilidad de recaída aunque sin alcanzar la significación estadística fueron: Citogenética adversa (73.5%±13% vs 56%±16%), ausencia de EICH crónica (85.7±13.2% vs 53.6%±14.2%), acondicionamiento de intensidad reducida (60±14% vs 40%±14%), donante hermano HLA-id (69±13% vs DNE 39%±15% vs trasplante Haploidéntico 25%±21%). Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) a los 15 años es 37,5± 9%. Las variables que se asociaron a una mayor SLE fueron: presencia de EICH crónica (85.7%±13% vs 43%±13%, p=0.05) y el antecedente de enfermedad hematológica primaria vs tumores sólidos (46%±10% vs 16.7%±15%, p=0.03). EICH: la incidencia de EICH aguda grados II/IV fue del 73%, EICH crónica 31.8% (28.5% de los casos severa). La enfermedad primaria que se asoció con mayor incidencia de EICH aguda fue el linfoma, p=0.01. MORTALIDAD RELACIONADA CON TRASPLANTE (MRT): 12,5% (n=4) a los 100 días y 18,8% (n=6) a 1 año post-TPH, principalmente por EICH aguda, 50% en ambos casos. Mayor MRT en pacientes que recibieron acondicionamiento mieloablativo: 83.3% vs 16,7% en AIR, p=0.08.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	LAMs n 32 (100%)
Edad del paciente (mediana, rango)	46 (01-66)
Edad del donante (mediana, rango)	36 (0-70)
Sexo (masculino/femenino)	15/17 (47/53)
Receptor Masculino/donante femenino	6 (19)
Diagnóstico	
LAM	27 (84)
LAL	5 (16)
Enfermedad primaria	
SMD	9 (28)
LINFOMA	9 (28)
SMPC	3 (09)
SMD/SMPC	3 (09)
Tumores Sólidos	6 (19)
Otros	2 (06)
Estado de la enfermedad pre-TPH	
1ª RC	15 (47)
1ª RP	4 (12)
2ª RC	5 (16)
2ª RP	3 (09)
Refractario	5 (16)
TPH Previo	3 (09)
Pronóstico según citogenética	
Favorable	0 (0)
Intermedio	9 (28)
Desfavorable	14 (44)
Sin divisiones/desconocido	9 (28)
Tipo de donante	
Familiar HLA-Idéntico	14 (44)
DNE HLA- Idéntico	9 (28)
DNE HLA- no idéntico	5 (16)
Haploidéntico	4 (12)
Origen de los progenitores	
Sangre periférica	22 (69)
Médula ósea	8 (25)
Sangre de cordón umbilical	2 (6)
Régimen de acondicionamiento	
A. Mieloablativo	16 (50)
A. Intensidad reducida	16 (50)
ICT	10 (31)
Profilaxis EICH	
CsA + MMF	19 (60)
TC + MMF	6 (19)
SR+TC	7 (21)
ATG	17 (53)

LAM: leucemia aguda Mieloblástica, LAL: leucemia aguda Linfoblástica, SMD: Síndrome Mielodisplásico, SMP: Síndrome mieloproliferativo, DNE: donante no emparentado, A.: acondicionamiento, ICT: irradiación corporal total, CsA: ciclosporina, MMF: micofenolato de mofetilo, TC: tacrólimus, SR: sirólímus, ATG: timoglobulina, RC: remisión completa, RP: remisión parcial.

**Conclusiones:** El trasplante alogénico constituye el único tratamiento curativo para las leucemias agudas secundarias, siendo los resultados significativamente más favorables en cuanto a SLE y probabilidad de recaída en aquellos casos no secundarios a tumores sólidos.

**PC-255**

**UNA MAYOR EXPOSICIÓN A SIROLIMUS REDUCE LA INCIDENCIA DE CITOMEGALOVIRUS CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVO EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

Perez-Pitarch A.<sup>1</sup>, Guglieri-Lopez B.<sup>2</sup>, Garcia-cadenas I.<sup>3</sup>, Gimenez E.<sup>4</sup>, Esquirol A.<sup>5</sup>, Rabella N., Barba P.<sup>5</sup>, Hernandez-Boluda J.C.<sup>6</sup>, Fox L.<sup>7</sup>, Ferriols-Lisart R.<sup>6</sup>, Sierra J.<sup>1</sup>, Solano C.<sup>3</sup>, Navarro D.<sup>7</sup>, Martino R.<sup>4</sup>, Piñana J.L.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de farmacia. Hospital clínico universitario de valencia, <sup>2</sup>Departamento de farmacia. Hospital doctor Peset, <sup>3</sup>Hematología. Hospital de la santa creu i sant Pau, <sup>4</sup>Microbiología. Hospital clínico universitario de valencia, <sup>5</sup>Microbiología. Hospital de la santa creu i sant Pau, <sup>6</sup>Hematología. Hospital Vall d'Hebron, <sup>7</sup>Hematología. Hospital clínico universitario de valencia

**Introducción:** El sirolimus ha demostrado beneficio reduciendo la incidencia de infección y enfermedad por citomegalovirus (E-CMV) en receptores de trasplante de órgano sólido. Sin embargo en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) dicho beneficio es menos evidente. Previamente, demostramos que niveles más elevados de sirolimus se asociaban significativamente a una reducción en la probabilidad de detectar DNAemia de CMV en plasma de pacientes alo-TPH (1). Sin embargo, queda por esclarecer si el efecto biológico observado se traduce en un beneficio clínico. El objetivo del presente trabajo fue analizar si la exposición a sirolimus también está asociada a una reducción de CMV clínicamente significativo (CMV-CS), definido como el desarrollo de DNAemia de CMV requiriendo tratamiento anticipado y/o E-CMV.

**Métodos:** Este estudio multicéntrico incluyó receptores de alo-TPH en riesgo de reactivación de CMV (serología CMV positiva para donante y/o receptor, D/R) cuya profilaxis de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) fue sirolimus y tacrólimus. Se recogieron de forma seriada todas las determinaciones de niveles de sirolimus de cada paciente (3296 determinaciones). La incidencia de CMV-CS se estimó mediante un modelo de eventos competitivos, censurando el seguimiento en el primero de los siguientes eventos; recaída de la enfermedad de base (evento competitivo para CMV-CS), CMV-CS o último seguimiento. Se realizó un análisis de los potenciales factores de riesgo mediante un modelo de supervivencia paramétrico para describir el tiempo hasta CMV-CS, desarrollado mediante un modelo no lineal de efectos mixtos con NONMEM v7.3 (2 y 3).

**Resultados:** Se incluyeron 167 alo-TPH con una edad mediana de 59 años (rango: 23-72). La mediana de seguimiento fue de 25 meses (rango: 4 – 85). En 122 casos (73%) el alo-TPH se realizó a partir de donante no emparentado adulto. En 32 casos (19%) se utilizó ATG por existir diferencias en el HLA entre D/R. En 51 casos (31%) el donante era CMV seronegativo. Cincuenta y seis pacientes (34%) presentaron CMV-CS a una mediana de +56 días (rango: 12-535), incluyendo 3 pacientes (2%) que desarrollaron E-CMV a una mediana de +200 días (rango 120-201) tras el alo-TPH. La incidencia de CMV-CS a los 2 años fue del 36% (IC 95%, 29-44%). Acorde al modelo de supervivencia paramétrico, el tiempo hasta CMV-CS fue descrito mediante una distribución de Weibull. Según los resultados obtenidos, en el modelo de supervivencia final se incluyeron los niveles de sirolimus en plasma y el uso de ATG como factores de riesgo independientes para CMV-CS. El riesgo de CMV-CS disminuyó un 6% por cada incremento de 1 ng/mL de sirolimus (hazard ratio (HR)=0.94; IC95%=0.88-0.99), mientras que la utilización de ATG aumentó el riesgo de CMV-CS en un 121% (HR=2.21; IC95%=1.21-4.05, p<0.01).

**Conclusiones:** Observamos una incidencia de CMV-CS a 2 años relativamente inferior a la reportada con otras series de alo-TPH a riesgo de desarrollar esta infección. Los resultados de este trabajo indican que el tiempo hasta un CMV-CS pueden estar influenciado por los niveles de sirolimus y por el uso de ATG. Este trabajo representa la primera evidencia de un potencial beneficio clínico del sirolimus en la reducción de los CMV-CS con una relación directa a la mayor exposición al mismo a lo largo del tiempo.

**Referencias**

Piñana JL et al. Sirolimus exposure and the occurrence of cytomegalovirus DNAemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Am J Transplant. 2018 Mar 30. doi: 10.1111/ajt.14754.  
 Beal SL. NONMEM User's Guide, NONMEM. San Francisco, CA: Project Group, University of California; 1989.  
 Piñana JL et al. A Time-to-Event Model for Acute Kidney Injury after Reduced-Intensity Conditioning Stem Cell Transplantation Using a Tacrolimus- and Sirolimus-based Graft-versus-Host Disease Prophylaxis. Biol Blood Marrow Transplant. 2017 Jul;23(7):1177-1185.

**PC-256**

**IMPLANTE HEMATOPOYÉTICO DE UNA SERIE DE PACIENTES MOVILIZADOS CON PLERIXAFOR. ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICÉNTRICO**

Antelo Caamaño M.L.<sup>1</sup>, Gimeno Lozano J.J.<sup>2</sup>, Amunárriz Ágeda C.<sup>3</sup>, Mateos Mazón J.J.<sup>4</sup>, Rifón Roca J.<sup>5</sup>, Moreno Chulilla J.A.<sup>6</sup>, Hermosilla Fernández M.<sup>7</sup>, Gracia Pina J.A.<sup>2</sup>, Zalba Marcos S.<sup>1</sup>, Arroyo Rodríguez J.L.<sup>3</sup>, Uresandi Iruín A.<sup>4</sup>, Vallejo Llamas J.C.<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario de Navarra, <sup>2</sup>H.U.Miguel Servet, <sup>3</sup>H.U.Marqués de Valdecilla, <sup>4</sup>H.U. Cruces, <sup>5</sup>C.Universidad de Navarra, <sup>6</sup>H.C.Lozano Blesa, <sup>7</sup>H. San Pedro, <sup>8</sup>H. U. Donostia

**Introducción:** Plerixafor (PLX) es un inhibidor del receptor CXCR4 de probada eficacia en la recolección de PHSP para autotrasplante hematopoyético (TASPE) en pacientes malos movilizadores. Los estudios llevados a cabo hasta la fecha se han centrado mayoritariamente en aspectos referentes a la cinética de movilización (Mx) y rendimiento. El objetivo de nuestro estudio es recoger una amplia experiencia multicéntrica sobre el injerto hematopoyético a corto y medio plazo de pacientes que habían sido movilizados con PLX.

**Pacientes y Métodos:** Estudiamos retrospectivamente todos los pacientes que recibieron PLX como parte del esquema de movilización de PHSP para TASPE durante los años 2008-18 en siete hospitales de la zona norte; las enfermedades de base fueron: 94 linfomas no Hogdkin, 14 con enfermedad de Hogdkin, 78 mieloma múltiple y 4 con otros diagnósticos. 108 pacientes eran varones (56%) y 82 mujeres (44%). Su edad mediana era 59 años (4-73). Su peso y su altura oscilaron entre 15-134 kg y 106-188 cm, respectivamente. La mediana de líneas de tratamiento de nuestra serie fue de 2 (1-5); veintiún pacientes habían recibido radioterapia extensa y 15 pacientes uno o varios TASPEs previos. El número de intentos de Mx previos osciló entre 0 y 4 (mediana: 1). La pauta de G-CSF empleada fue de 5-10 mcg/kg/12 h durante 1-14 días (mediana: 6 días) y la dosis de PLX fue la recomendada en ficha técnica (0.24mcg/Kg/24horas). En 36 casos (18,95%) la movilización se realizó en la fase de recuperación tras un ciclo de la quimioterapia de tratamiento.

**Tabla 1. Características de la serie y empleo de PLX.**

HOSPITAL	N	MOTIVO DE EMPLEO	%
HU M. SERVET	42	Recuento de CD34+ en SP pre-Mx sub-óptimo	39.5%
HU NAVARRA	39	Bajo rendimiento de colecta previa	39%
HU M. VALDECILLA	35	Fallo proceso de Mx previo	16%
HU CRUCES	33	Estrategia anticipada día +4 por fallo Mx previa	5.5%
HU NAVARRA	18	PARÁMETROS DE MOVILIZACIÓN Y COLECTA	MEDIA (RANGO)
HC LOZANO BLESA	13	Nº días de PLX	1 (1-4)
H SAN PEDRO	10	Administración de PLX pre-aféresis	9 HORAS (0-18)

**Resultados:** se realizaron un total de 159 TASPEs. El estatus de la hemopatía en el momento del trasplante era remisión completa en el 50% de los casos. En cuanto a los resultados de movilización y colecta, la mediana de sesiones de aféresis requeridas fue de 2, rango (0-5) y la cifra de células CD34+ recolectada fue de 2,79 (x 10<sup>6</sup>/kg) con un rango entre 0 y 30,3.

**Tabla 2. Datos de implante a corto y medio plazo**

DATOS DE IMPLANTE PRECOZ	MEDIA (RANGO)	DATOS DE IMPLANTE DÍA +100 POST-TASPE	MEDIA (RANGO)
Neutrófilos > 500/mcL	+11 (5-31)	Hemoglobina (gr/dL)	12 g/dL (6,2-16,5)
Neutrófilos > 1000/mcL	+12 (7-38)	Neutrófilos (x 10 <sup>9</sup> /L)	2800/mcL (100-14300)
Plaquetas > 20000/mcL	+13 (2-59)	Plaquetas (x 10 <sup>9</sup> /L)	115000/mcL (20000-340000)
Plaquetas > 50000/mcL	+18 (3-122)		
Plaquetas > 100000/mcL	+26 (10-476)		

**Conclusiones:** 1) el empleo de Plerixafor permitió realizar el TASPE en un alto porcentaje de pacientes malos movilizadores; 2) la calidad del injerto a corto y medio plazo de los pacientes autotrasplantados movilizados con PLX fue óptimo en la gran mayoría de los casos; 3) en nuestro conocimiento, esta serie multicéntrica es una de las mayores comunicadas enfocada en la calidad del implante a corto y medio plazo de pacientes malos movilizadores sometidos a TASPE.

**PC-257**

**IMPACTO DEL FRACASO RENAL AGUDO EN LA MORTALIDAD RELACIONADA CON EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. ANÁLISIS EN UN ÚNICO CENTRO**

Garrote M.<sup>1</sup>, Villarreal J.<sup>1</sup>, Ferraz P.<sup>1</sup>, Moreno-Castaño A.<sup>1</sup>, Rovira M.<sup>1</sup>, Suárez-Lledó M.<sup>1</sup>, Rodríguez-Lobato L.G.<sup>1</sup>, Martínez C.<sup>1</sup>, Rosiñol L.<sup>1</sup>, Llobet N.<sup>1</sup>, Ramos C.<sup>1</sup>, Solano T.<sup>1</sup>, Urbano-Ispizua A.<sup>1</sup>, Carreras E.<sup>2</sup>, Fernández-Avilés F.<sup>1</sup>, Quintana L.F.<sup>1</sup>, Gutiérrez-García G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona, <sup>2</sup>Institut de Recerca Josep Carreras

**Introducción:** El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (AloTPH) es un procedimiento asociado a significativa mortalidad relacionada con el trasplante (MRT). El fracaso renal agudo (FRA) es una complicación frecuente. Suele presentarse en el post-trasplante precoz y puede comprometer la viabilidad del procedimiento. El objetivo del presente estudio fue analizar la incidencia de FRA y los factores de riesgo para su desarrollo en una serie de pacientes tratados con AloTPH.

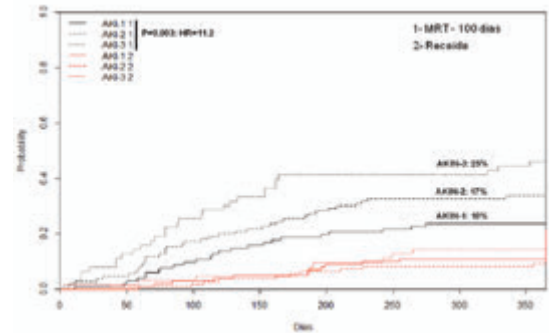
**Tabla 1. Características generales de los pacientes.**

	N (%)
<b>Diagnóstico</b>	
Leucemia aguda mieloide/linfoblástica	189 (44)
Síndrome mielodisplásico	41 (10)
Síndrome linfoproliferativo	102 (25)
Mieloma múltiple	29 (7)
Leucemia mieloide crónica	37 (8)
Otros	24 (6)
Trasplante autólogo previo	90 (21)
Respuesta completa al trasplante	159 (38)
<b>Tipo de donante</b>	
Familiar	232 (55)
No emparentado	190 (45)
<b>Identidad HLA 8/8</b>	357 (85%)
<b>Fuente de los progenitores</b>	
Sangre periférica	333 (80)
Médula ósea	63 (15)
Cordón umbilical	22 (5)
<b>CD34+ (media)</b>	4,4
<b>Acondicionamiento</b>	
Mieloblástico	208 (49)
Intensidad reducida	214 (51)
<b>Tipo de acondicionamiento</b>	
Ciclofosfamida + irradiación corporal total	151 (38)
Fludarabina + metilán	90 (21)
Fludarabina + busulfán	45 (11)
Secuencial	44 (10)
BEAM	21 (5)
Otros	71 (25)
<b>Irradiación corporal total</b>	
12 Gy	151 (38)
2 Gy	37 (7)
<b>Profilaxis de enfermedad de injerto contra receptor</b>	
Ciclosporina + metotrexato	191 (46)
Ciclosporina + micofenolato	183 (44)
Otros	41 (10)
<b>Riesgo de citomegalovirus</b>	
Bajo	158 (41)
Intermedio	127 (33)
Alto	102 (26)

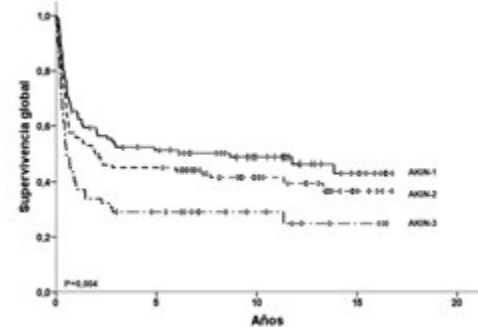
**Métodos:** se incluyeron 422 pacientes (244 varones [58%]; edad mediana 43 años, rango 16-67) tratados con AloTPH de forma consecutiva entre enero de 2001 y abril de 2012 en nuestro centro. Las características de la serie incluyendo diagnóstico, tipo de donante, acondicionamiento y profilaxis de enfermedad de injerto contra receptor (EICR) se detallan en la tabla 1. La mediana de seguimiento fue 18 meses (rango 0,07-200). Para valorar la función renal se utilizó la creatinina, que se recogió en diferentes momentos: pre-trasplante y a los meses 1, 3, 6, 12 y 24. Para la definición de FRA se utilizaron los criterios de AKIN, siendo AKIN 1 un aumento 1,5-1,9 veces la creatinina pre-trasplante, AKIN 2 un aumento 2,0-2,9 veces y AKIN 3 un aumento de  $\geq 3$  veces.

**Resultados:** 334 pacientes (79%) presentaron FRA durante el primer año (AKIN-1, 108 [40%]; AKIN-2, 103 [38%]; AKIN-3, 59 [22%]). En el estudio univariado se relacionaron con FRA significativamente: tipo de donante (donante no emparentado, 161 [84%] vs hermano, 173 [75%];  $p=0,02$ ), fuente de progenitores (médula ósea, 58 [92%] vs sangre periférica, 276 [77%];  $p=0,006$ ), riesgo de citomegalovirus (bajo, 55 [72%] vs intermedio, 159 [76%] vs alto, 89 [87%];  $p=0,03$ ), irradiación corporal total (sí, 157 [84%] vs no, 177 [76%];  $p=0,04$ ), profilaxis de EICR (ciclosporina [CsA] y metotrexato [MTX], 167 [84%] vs CsA y micofenolato,

167 [75%];  $p=0,01$ ), anfotericina (sí, 80 [88%] vs no, 254 [77%];  $p=0,02$ ) y desarrollo de EICR aguda (sí, 105 [72%] vs no, 29 [83%];  $p=0,008$ ). En el estudio multivariado, profilaxis de EICR con MTX ( $p=0,02$ ; HR=2,3) y desarrollo EICR aguda ( $p=0,01$ ; HR=2,5) fueron las variables más significativas. La MRT a 100 días y a 1 año fue 16% y 35%, respectivamente. La MRT a 1 año aumentó de forma significativa según el AKIN (AKIN 1, 25%; AKIN 2, 35%; AKIN 3, 51%;  $p=0,003$ ; HR=11,2) (ver figura 1). La supervivencia global a 3 años según FRA (AKIN 1, 52%, AKIN 2, 45% y AKIN 3, 29%;  $p=0,004$ ) está representada en la figura 2.



**Figura 1. Mortalidad relacionada con el tratamiento a 1 año según FRA clasificado por AKIN.**



**Figura 2. Supervivencia global según de FRA clasificado por AKIN.**

**Conclusiones:** El FRA agudo es una complicación frecuente durante el primer año tras un AloTPH y se asocia a múltiples factores. En el caso de FRA AKIN 3 la MRT aumenta significativamente.

**PC-258**

**RUXOLITINIB COMO TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR REFRACTARIA A ESTEROIDES: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Benítez Hidalgo O., Díaz Aizpún C., Martín Téllez S., Ortiz Pareja M., Gallardo Morillo A.I., García Sola A., Vidales Mancha I., Hurst K., Muñoz Pérez M.I., Pascual Cascón M.J.

Hospital Regional Universitario de Málaga

**Introducción:** La enfermedad injerto contra receptor (EICR) es la principal causa de morbimortalidad en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Los esteroides son la primera línea de tratamiento, sin embargo, hasta el 50% de los pacientes desarrollan refractariedad a éstos. La supervivencia a los 6 meses entre los pacientes no respondedores es aproximadamente del 49%, con menos de 30% de supervivientes a largo plazo. Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las quinasas asociadas a las proteínas Janus (JAK) JAK1 y JAK 2, aprobado para el tratamiento de la mielofibrosis, que ha demostrado ser efectivo en la EICR refractaria a esteroides.

**Objetivos:** Describir el uso y resultados de ruxolitinib como terapia en la EICR refractaria a tratamiento esteroideo en nuestro medio.

**Material y Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, no intervencionista y unicéntrico, en pacientes afectados de EICR aguda y crónica tratados con ruxolitinib.

**Resultados:** Hemos estudiado 27 pacientes (48 % varones), con una edad media al TPH de 48 años (18-67). Los diagnósticos fueron leucemia aguda (66 %), linfoma (14 %) y SMD (11 %). El 44% de los pacientes se

sometió a TPH de donante emparentado HLA idéntico, 37% a TPH haploideéntico y 18 % a TPH de donante no emparentado. Del total de la serie, 15 pacientes recibieron Ruxolitinib como tratamiento de EICR aguda (EICRa) grado II-IV (55 %) y 13 pacientes lo recibieron para EICR crónico (EICRc) moderado-severo (48 %). Un paciente recibió Ruxolitinib para EICRa y EICRc. La media de tratamientos previos en el grupo completo fue de 2 (1-5). Se obtuvo alguna respuesta en el 85.2% (23/27) con 37% de respuestas completas (RC). Los pacientes con EICRa respondieron en el 80% (12/15) con 46.7% de RC. Para EICRc, se alcanzó respuesta en el 84.6% (11/13) con 30.8% de RC. La media de tiempo de respuesta para EICRa y EICRc fue de 12 y 90 días respectivamente. La supervivencia global de toda la serie independientemente del tipo de EICR fue de 66% a los 30 meses con una mediana de seguimiento de 12 meses. La supervivencia global en pacientes afectados de EICRa y de EICRc desde el inicio del tratamiento fue de 47% y 91% a los 30 meses, con una media de seguimiento de 8 y 17 meses respectivamente. El 59% de los pacientes tuvieron citopenias, debiendo suspenderse ruxolitinib en 15% por ésta causa. Otras causas de interrupción fueron no respuesta (18.5%) y RC mantenida (15%). Como complicaciones infecciosas se identificó una reactivación por VEB y 6 pacientes reactivaron CMV. Hubo 18% de infecciones por otros virus y un 52% de infecciones bacterianas. Un solo paciente tuvo una infección fúngica por candida. El 48% desarrolló algún evento infeccioso más que antes de iniciar Ruxolitinib.

**Conclusiones:** En nuestra serie, Ruxolitinib muestra un excelente perfil de tolerancia-seguridad y las infecciones observadas no deben atribuirse al mismo. Las tasas de respuesta (> 80%), equivalentes a series publicadas, animan a ubicarlo entre las primeros puestos en el algoritmo de tratamiento en pacientes con EICR refractario a esteroides.

**PC-259**

**RESULTADOS DE UN PROYECTO DE EVALUACIÓN CONJUNTA HEMATO-GINECOLÓGICA DE LAS COMPLICACIONES TARDÍAS EN MUJERES RECEPTORAS DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (ALO-TPH)**

Suárez-Lledó M.<sup>1</sup>, Del Pino M.<sup>2</sup>, Castelo-Branco C., Solano T., Gutiérrez-García G., Almeida-Jorge S., Fernández-Avilés F., Rosiñol L., Rodríguez-Lobato G., Rovira M., Urbano-Ispizua Á., Torné A., Martínez C.

<sup>1</sup>Unidad de Seguimiento a Largo Término-EICR, Unidad de Trasplante Hematopoyético, Servicio de Hematología, Instituto de Hematología y Oncología, Hospital Clínic Barcelona, <sup>2</sup>Hospital Clínic Barcelona

**Introducción:** Las mujeres supervivientes de un aloTPH presentan complicaciones tardías de gran impacto en su calidad de vida, destacando: la enfermedad injerto contra receptor crónica (EICRc) de mucosa genital, el fallo ovárico, la disfunción sexual, la osteoporosis y la infección por el virus del papiloma humano (VPH). Para mejorar el diagnóstico y el manejo de las mismas, iniciamos un programa de seguimiento específico y temprano posttrasplante.

**Métodos:** Se incluyeron 34 pacientes (52 años, 19-69) en dos grupos (Tabla 1): "seguimiento precoz" posttrasplante (n=21), en el que el Hematólogo realizaba cada 3 meses una anamnesis dirigida a estas complicaciones y derivaba a Ginecología a aquellas pacientes con molestias genitales y/o que desarrollaban EICRc en cualquier órgano; y grupo de "diagnóstico previo de EICRc" (n=13) que eran todas remitidas a Ginecología. Se recogieron datos de EICRc, síntomas vulvovaginales, exploración ginecológica, citología cervicovaginal, test VPH, función gonadal y metabolismo óseo.

**Resultados:** El 90% presentaron síntomas genitales. En el grupo de "seguimiento precoz", 10 (48%) desarrollaron EICRc con una mediana de aparición de 10 meses (rango 5-12) posttrasplante. De ellas, 4 (40%) tenían afectación genital (grado 1 n=3, grado 2 n=1) diagnosticada 1 mes (0,5-2) tras el diagnóstico de EICRc. En el grupo de "diagnóstico previo de EICRc", el 77% presentaba afectación genital (grado 1 n=3, grado 2 n=2) diagnosticada 14 meses (3-120) tras el diagnóstico inicial de EICRc. Ninguna paciente con EICRc leve presentó EICRc genital. El 63% de las pacientes con EICRc de mucosa oral presentaban también afectación genital (c<sup>2</sup>=0.004). Los síntomas de EICRc genital mejoraron significativamente con corticoides tópicos. El 30% de las pacientes tuvieron un VPH+ (serotipo 16, 33%) y se les recomendó vacunación. En 5 (16%) se identificaron lesiones premalignas y en 2 se realizó conización. Todas las mujeres en edad fértil presentaron fallo ovárico, el 50% iniciaron terapia hormonal sustitutiva con desaparición de los síntomas asociados

al mismo. El 97% tuvieron insuficiencia de vitamina D, el 40% osteopenia y el 23% osteoporosis.

**Tabla 1.**

Complicaciones	Grupo de pacientes "seguimiento precoz" (N=21)	Grupo de pacientes "diagnóstico previo de EICRc" (N=13)
<b>Síntomas Genitales</b> (dispareunia, sequedad vaginal, tirantez, prurito o dolor vulvar)	15 (72%)	13 (100%)
<b>EICRc</b>	10 (47%)	13 (100%)
• EICRc mucosa genital	4 (40%)	10 (77%)
• Tiempo de diagnóstico de EICRc a diagnóstico de EICRc genital (mediana en meses, rango)	1 (0,5-2)	14 (3-120)
• EICRc mucosa oral	7 (70%)	12 (92%)
• EICRc oral + genital	3 (30%)	9 (69%)
<b>VPH</b>	6 (30%)	4 (31%)
Serotipo 16	2	1
Lesiones cervicales precancerosas	3 (15%)	3 (23%)
<b>Fallo ovárico</b>	20 (100%)	13 (100%)
De novo tras aloTPH	7 (35%)	5 (38%)
<b>Hipovitaminosis D</b>	10 (90%)	13 (100%)
Osteopenia	5 (25%)	8 (62%)
Osteoporosis	4 (20%)	4 (31%)

**Conclusiones:** Nuestra serie muestra una elevada prevalencia de síntomas genitales en las receptoras de aloTPH así como VPH+ y lesiones premalignas que recomiendan un seguimiento temprano y específico por Ginecología. La detección de EICRc en mucosa oral debe ser criterio de derivación a Ginecología para descartar EICRc genital. El diagnóstico precoz de estas complicaciones en programas de seguimiento específico permite un tratamiento más temprano de las mismas, que puede reducir las secuelas y mejorar la calidad de vida de las pacientes.

**PC-260**

**BACTERIEMIAS CON ORIGEN EN EL CATÉTER VENOSO CENTRAL EN RECEPTORES DE UN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Santos Gómez M.<sup>1</sup>, Batlle Massana M.<sup>1</sup>, Triguero Moreno A.<sup>1</sup>, Morgades De la Fe M.<sup>1</sup>, Giménez M.<sup>2</sup>, Vives Polo S.<sup>1</sup>, Torrent Catarineu A.<sup>1</sup>, Moreno Velázquez M.<sup>1</sup>, Franch Sarto M.<sup>1</sup>, Gener Ricós G.<sup>1</sup>, Peña Domingo M.<sup>1</sup>, Sitges Arriaga M.<sup>1</sup>, Cañamero Giró E.<sup>1</sup>, Comes Escoda M.<sup>1</sup>, Espasa Pérez A.<sup>1</sup>, Sarrate García E.<sup>1</sup>, Jiménez Lorenzo M.J.<sup>1</sup>, Orna Montero E.<sup>1</sup>, Ferrà Coll C.<sup>1</sup>, Xicoy Cirici B.<sup>1</sup>, Abril Sabater L.<sup>1</sup>, Ibarra Fernández G.<sup>1</sup>, López Viaplana L.<sup>3</sup>, Sancho Cia J.M.<sup>1</sup>, Ribera Santasusana J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona, <sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona, <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Consorci Sanitari del Maresme. Mataró.

**Introducción:** Las infecciones bacterianas son una complicación frecuente del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y comportan una elevada morbimortalidad. La bacteriemia con origen en el catéter venoso central (CVC) es la infección más frecuente. El presente estudio analizó los factores causantes de las infecciones originadas en el CVC en una cohorte de pacientes que recibieron un TPH.

**Métodos:** Con el objetivo de identificar el tipo de CVC infectado con más frecuencia y los microorganismos responsables, se realizó un estudio retrospectivo de las bacteriemias con origen en el CVC en pacientes con TPH durante el período de 2011-2017.

**Resultados:** Se detectaron 47 casos de infección de CVC en un total de 366 TPH (12,8%) [autogénicos 24/183, 13,1%; alogénicos 23/183, 12,5%]. Las características clínicas de los pacientes figuran en la Tabla 1. La mediana (extremos) de días entre la colocación y la infección del CVC fue de 21 (2-309), ocurriendo la mayoría durante la hospitalización (44/47, 93,6%). El agente causal más frecuente fue *S.epidermidis* (n=18), seguido de *S.aureus* (n=6), estafilococos coagulasa negativos (n=3) y *S.haemolyticus* (n=3). Con menos frecuencia se aislaron *P.aeruginosa* (n=2), *S.hominis*, *E.coli*, *R.mucilaginosa*, *S.marcescens*, *K.pneumoniae* y *B.cereus* (n=1). Se documentaron infecciones polimicrobianas en 5 casos: *A.baumannii/S.maltophilia*, *S.epidermidis/E.cloacae*, *S.epidermidis/E.faecium*, *S.maltophilia/E.cloacae* y estafilococo coagulasa negativo/*Corynebacterium*. En 4 casos de celulitis del punto de inserción no se aisló ningún microor-

ganismo. En los TPH autogénicos, el catéter más frecuentemente infectado fue el Niagara™ (21/92, 23%), seguido del convencional subclavio (2/49, 4%) y del yugular (1/34, 3%). En los TPH alogénicos, el infectado con más frecuencia fue el Hickman® (14/99, 14%), seguido del convencional yugular (4/36, 11%) y del subclavio (4/42, 9%). Se objetivó infección del PICC en 1/5 pacientes. No se observaron infecciones de Port-a-Cath®, aunque apenas se empleó para el TPH. No se observó relación entre la infección de catéter y el lugar de colocación del mismo (Radiología Intervencionista o Anestesiología).

**Tabla 1. Características clínicas de los 47 pacientes con infección bacteriana del CVC.**

VARIABLES		RESULTADOS
Edad	Mediana [extremos]	54 (20/71)
Género, n (%)	Masculino	35 (75)
	Femenino	12 (26)
Enfermedad hematológica, n (%)	MM	14 (30)
	LAM	8 (17)
	LNH	8 (17)
	SMD	5 (11)
	LAL	5 (11)
	LH	1 (2)
	LLC	1 (2)
	LMC	2 (4)
	AMG	1 (2)
	MF	1 (2)
CA	1 (2)	
Tipo de trasplante, n (%)	Autogénico Alogénico	24 (51) 23 (49)
Fuente de progenitores, n (%)	SP	40 (85)
	MO	7 (15)
	SCU	5 (11)
Tipo de catéter, n (%)	Convencional yugular	5 (10)
	Convencional subclavio	6 (13)
	Hickman®	14 (30)
	Niagara™	21 (45)
	PICC	1 (2)
Días entre inserción - bacteriemia, n (%)	Mediana [extremos]	21 (2,300)
Servicio de colocación, n (%)	Radiología intervencionista	37 (79)
	Anestesiología	10 (21)
Ámbito de colocación, n (%)	Hospitalización	43 (92)
	Ambulatorio	4 (8)

MM: mieloma múltiple; LAM: leucemia aguda mieloide; LNH: linfoma no Hodgkin; SMD: síndrome mielodisplásico; LAL: leucemia aguda linfoblástica; LH: linfoma de Hodgkin; LLC: leucemia linfática crónica; LMC: leucemia mieloide crónica; AMG: aplasia medular grave; MF: micosis fungoide; CA: citopenias autoinmunes; SP: sangre periférica; MO: médula ósea; SCU: sangre de cordón umbilical; PICC: catéter central de inserción periférica.

**Conclusiones:** Las bacteriemias con origen en el CVC son frecuentes durante el TPH. El tipo de catéter más infectado en los TPH autogénicos fue el Niagara™ (asociado al grosor del catéter y al hecho de no ser tunelizado) y en los alogénicos fue el Hickman®. La bacteria más frecuentemente aislada fue *Staphylococcus* spp, pero también se han observado infecciones polimicrobianas y celulitis pericatóter. Todo ello indica la necesidad de mejorar el mantenimiento del CVC durante la hospitalización.

**Financiación:** PI14/04971 FIS, Instituto Carlos III, SGR288 (GRC) Generalitat de Catalunya, y Fundació La Caixa.

**PC-261**

**USO DE NEPA (NETUPITANT MÁS PALONOSETRON) PARA LA PREVENCIÓN DE LAS NÁUSEAS Y VÓMITOS EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

Corrochano M., García-Cadenas I., Moreno E., Barata A., Esquirol A., Feliu A., Martino R., Awol R., Gomis M., Sierra J.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**Introducción:** Las náuseas y vómitos (NyV) inducidas por quimioterapia afectan hasta un 80% de los pacientes que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) pese a las estrategias profilácticas habituales. NEPA (Netupitant más palonosetron) es altamente efectivo en pacientes con tumores sólidos, sin embargo, la información en receptores de TPH es prácticamente inexistente. En nuestro centro se aprobó recientemente un nuevo protocolo de profilaxis antiemética adaptada al riesgo para receptores de TPH. Este estudio evalúa su eficacia en la prevención de NyV, tanto en la fase aguda como retardada así como su toxicidad.

**Métodos:** Se incluyeron todos los pacientes adultos receptores de un TPH autólogo o alogénico entre septiembre 2017 y abril 2018. 1) Pacientes con acondicionamiento de riesgo emetogénico alto: NEPA en dosis

única (300mg de Netupitant + 0.5mg de Palonosetron) el primer día de acondicionamiento junto con 8mg/día de Dexametasona (DXM) todos los días de quimioterapia y 4mg dos días después de finalizarla. 2) Pacientes que reciben profilaxis frente a EICR basada en dosis altas de ciclofosfamida post-trasplante: NEPA el primer día de administración de ciclofosfamida (día +3 post infusión de PH).

**Resultados:** En la Tabla 1 se resumen las principales características de los 31 pacientes tratados. En el grupo 1, tres de los 18 pacientes presentaron algún episodio de vómito durante la fase aguda (máximo de 2 episodios). Un 50% presentó sensación nauseosa y en siete (39%) se utilizó medicación de rescate frente a la emesis de brecha (primperam=4, olanzapina=2, lorazepam=1) con resolución de los síntomas. Las respuestas completas (RC) definidas como no vómitos ni náuseas fueron del 61% durante la fase aguda, mientras que las parciales (necesidad de medicación de rescate sin emesis) llegaron al 83.3%. En la fase tardía, un único paciente (5.5%) presentó un episodio aislado de vómito y 6 náuseas (33%). En 4 casos se administró medicación de rescate siendo eficaz en todos ellos. La tasa de RC fue del 77%. En el grupo 2, 6 de los 13 pacientes (46.2%) presentaron algún vómito entre los días +3 y +5 post-TPH (máximo 3 episodios). Ocho pacientes (61.5%) presentaron náuseas durante la fase aguda. Siete requirieron medicación de rescate (primperam=4, olanzapina 2, lorazepam= 1) que fue eficaz en 6. La tasa de RC durante la fase aguda fue del 46%. En la fase tardía, 5 de los 13 pacientes (38,4%) presentaron algún episodio de vómito (extremos: 1-3). 9 pacientes (69%) presentaron náuseas y 6 de ellos requirieron medicación de rescate, siendo eficaz de forma inmediata en 5 (55%). Las RC en esta fase fueron del 54%. Los efectos adversos atribuibles a la medicación antiemética fueron leves (hiperglicemia n=9, estreñimiento n=7, sedación n=4, hipo n=4) sin diferencias entre ambas cohortes.

**Tabla 1.**

	Grupo 1 ALTO RIESGO N=18 (58%)	Grupo 2 CY-POST N= 13 (42%)
<b>Sexo</b>		
Hombre	12 (67%)	8 (62%)
Edad: mediana y extremos	44(17-66)	53(29-68)
<b>ECOG performance status</b>		
0-1	17 (94,4%)	10 (77%)
≥2	1 (5,6%)	3 (23%)
<b>Enfermedad de base</b>		
Leucemia Aguda/SMD	5 (27,8%)	6 (46,2%)
LNH	10 (55,6%)	4 (30,8%)
EH	3 (16,7%)	1 (7,7%)
SMPC	-	2 (15,4%)
<b>Fase de la enfermedad al TPH</b>		
Avanzada	6 (33%)	5 (38%)
<b>Acondicionamiento</b>		
CyTBI/BuCy	5 (27,8%)	-
BEAM	9 (50%)	-
CBV	3(16,7%)	-
TioBuCy	1(7,6%)	-
Flu-Mel/Bu	-	8 (61,6%)
TBF	-	3 (23,1%)
<b>Historia de náuseas y vómitos</b>		
SI	8 (44,4%)	6 (46,2%)
<b>Tipo de TPH</b>		
TASPE	13 (72,2%)	-
AloTPH	5 (61,5%)	13 (100%)

**Abreviaturas:** SMD: síndrome mielodisplásico; LNH: linfoma no Hodgkin, EH: enfermedad de Hodgkin; SMPC: síndrome mieloproliferativo crónico, CyTBI: ciclofosfamida e irradiación corporal total; BEAM: carmustina, etoposido, citarabina y melfalan; CBV: ciclofosfamida, carmustina y etoposido; BuCy: busulfan y ciclofosfamida; Flu-TBI: Fludarabina e irradiación corporal total; Flu-Bu: fludarabina y busulfan; Flu-Mel: Fludarabina y melfalan; TBF: tiotepa, busulfan y fludarabina.

**Conclusiones:** Los regímenes basados en NEPA muestran resultados prometedores en la profilaxis de NyV en receptores de TPH, pero son necesarios más estudios que confirmen estos datos. La inclusión prospectiva de casos sigue activa en nuestro centro.

**PC-262**

**INCIDENCIA Y TRATAMIENTO DEL ADENOVIRUS EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS RECEPTORES DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Pérez Ortega L., Molinos Quintana Á., Pérez de Soto I.,

Delgado Serrano J., Pérez Hurtado J.M.  
 Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

**Introducción:** La incidencia descrita de infección por adenovirus en los receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (ALO-TPH) se estima hasta el 21% en adultos y el 47% en pacientes pediátricos. Su tasa de mortalidad puede alcanzar el 75%, en especial cuando se asocia al desarrollo de neumonía, hepatitis, encefalitis o cistitis hemorrágica. Los antivirales son poco eficaces en la fase avanzada de la enfermedad, sin embargo pueden detener la progresión de la infección en estadios precoces de la misma.

**Métodos:** Estudio descriptivo de la monitorización cuantitativa de adenovirus en sangre en pacientes pediátricos receptores de ALO-TPH no emparentado desde Mayo 2016 hasta Mayo 2018. Se analizan las características del paciente, la indicación de tratamiento así como la efectividad y seguridad del tratamiento con cidofovir. El método de monitorización de adenovirus fue mediante PCR cuantitativa en sangre periférica una vez por semana hasta el día +100 post-trasplante. El tratamiento para el adenovirus se realizó con cidofovir a 5mg/kg/dosis/semana durante 2 semanas y luego quincenal según protocolo con probenecid e hiperhidratación. Se define replicación de adenovirus a partir de 250 cop/µl. Se define enfermedad por adenovirus como la aparición de clínica asociada a la replicación de adenovirus. Los criterios de tratamiento fueron: enfermedad por adenovirus, replicación de adenovirus en más de una muestra biológica y aumento de la replicación de adenovirus de más de 1 logaritmo entre dos muestras. Se define respuesta completa al tratamiento la negativización de la carga viral de adenovirus y cese de la clínica si existe, respuesta parcial como descenso sin negativización y no respuesta/progresión en el resto de casos.

**Resultados:** Las características basales de los 15 trasplantes alogénicos monitorizados de forma consecutiva y sistemática se detallan en la Tabla 1. Se detectó replicación de Adenovirus en 7/15 pacientes (46.7%), siendo la media de copias 2.377.113 (584-2500000) cop/µl. La media de días post-trasplante del inicio de la replicación fue 41.8 días (10-158). De los 7 casos de replicación, 5 de ellos fueron replicación asintomática y 2 de ellos sintomática (cistitis hemorrágica en 1 caso y cistitis hemorrágica, neumonitis, fiebre y hepatoesplenomegalia en otro caso). En 4/7 (57.1%) de los pacientes que replicaron Adenovirus se instauró tratamiento: en 2 casos por clínica, en 1 caso por aumento de más de 1 logaritmo entre dos determinaciones y en 1 caso por positividad en más de una localización (sangre y heces). Se alcanzó respuesta completa en 2 casos, respuesta parcial en 1 caso, no respuesta en 1 caso con fallecimiento coexistiendo además como noxa EICH aguda y aspergilosis pulmonar. La mediana de dosis de cidofovir fue de 4 (2-6) sin ningún efecto adverso asociado. Los pacientes no tratados (3/7) tuvieron como cifra máxima una media de 9858,7 copias/µl (584-26968). La evolución en todos fue asintomática con negativización de PCR en una media de 11,7 días (7-14). En todos los casos en los que se negativizó adenovirus no hubo nueva replicación durante el seguimiento. Hubo 1/7 éxitus (14.3%) en el grupo de pacientes con infección por adenovirus.

**Tabla 1. Características basales de los pacientes y del trasplante.**

Mediana de edad al trasplante	9.5 (1-16)
Sexo	10 niños (66.7%) / 5 niñas (33.3%)
Enfermedad de base:	
- Leucemia aguda linfoblástica	5 (33.3%)
- Leucemia aguda mieloblástica	3 (20%)
- Aplasia medular	2 (13.3%)
- Síndrome mielodisplásico	1 (6.7%)
- Leucemia mieloide crónica	2 (13.3%)
- Síndrome de IPEX	1 (6.7%)
- Enfermedad de Hurler	1 (6.7%)
Enfermedad mínima residual al trasplante en las hemopatías agudas	Positiva en 4 (50%) / Negativa en 4(50%)
Donante:	
- Donante no emparentado	8 (53.3%)
- Córdon umbilical	4 (26.7%)
- Progenitor (haploideéntico)	3 (20%)
Administración de ATG	12 (80%)
EICH:	
- Aguda	1 (6.7%)
- Crónica	2 (13.3%)

**Conclusiones:** La monitorización de adenovirus está recomendada (IA) en los receptores de trasplante alogénico en la población pediátrica pero aún no están claramente determinados los criterios de inicio de tratamiento ni el dintel de copias, por lo que se precisan más estudios que lo

evalúen. En nuestra serie, no ha habido efectos secundarios asociados al uso de cidofovir.

**PC-263**

**ANÁLISIS DEL ESTADO SEROLÓGICO DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS PARA DETERMINAR LOS POTENCIALES CANDIDATOS A PROFILAXIS CMV EN EL FUTURO**

Jiménez-Julà S.A.<sup>1</sup>, Bento L.<sup>2</sup>, Gutiérrez A.<sup>2</sup>, Barrón R.<sup>3</sup>, Ginés J.<sup>4</sup>, Novo A.<sup>2</sup>, García L.<sup>1</sup>, Reina J.<sup>3</sup>, Pérez J.L.<sup>5</sup>, Sampol A.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Hospital Universitari Son Espases, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitari Son Espases, <sup>3</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Son Espases, <sup>4</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Son Espases, <sup>5</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Universitari Son Espases, <sup>6</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitari Son Espases

**Introducción:** La infección por citomegalovirus(CMV) es una de las principales complicaciones durante el primer año post-trasplante alogénico (alo-TPH). El riesgo más elevado de infección por CMV se asocia con donantes seronegativos (D-)/receptores seropositivos (R+) puesto que el injerto no contiene células T específicas contra CMV, mientras que el receptor tiene una infección latente por dicho virus. Aunque, los tratamientos disponibles para CMV son efectivos, se asocian a mielosupresión y toxicidad renal. En este contexto, se están desarrollando nuevos fármacos, menos tóxicos, para profilaxis. Estos fármacos incrementan significativamente el coste, por lo que el objetivo de nuestro estudio sería determinar en nuestra serie, qué pacientes serían potencialmente candidatos a esta profilaxis.

**Métodos:** Se incluyeron retrospectivamente los receptores de alo-TPH en nuestro centro, desde 2012 hasta noviembre de 2017. Se analizó la reactivación de CMV (rCMV) mediante PCR, serologías de CMV previas al TPH, así como el tratamiento *pre-emptive* empleado y la respuesta, considerando la incidencia de rCMV y enfermedad por CMV (eCMV). Además, también analizamos la relación con EICR y la coinfección con el virus BK.

**Tabla 1.**

	N (%)
Mediana edad (R)	45 (0-69)
Sexo (V/M)	50 (60%)/33(40%)
Diagnóstico:	
LMA o SMD	44 (53%)
LLA	11 (13%)
LH/LNH	12 (14%)
Otros	16 (19%)
Tipo de donante:	
Hermano HLA-Idéntico	44 (53%)
DNE 10/10	16 (19%)
Haploideéntico	21 (25%)
Córdon Umbilical	2 (2%)
Estado de la enfermedad pre-TPH:	
1RC	30 (37%)
≥2RC	12 (15%)
RP	6 (7%)
Enfermedad estable /progresión	34 (41%)
Tipo de acondicionamiento:	
Mieloablatoivo	44 (53%)
No-mieloablatoivo	32 (39%)
Secuencial	7 (8%)
Profilaxis EICR	
MMF + CS o Tacrolimus	29 (38%)
MTX + CS	7 (9%)
Tacrolimus + Sirolimus	7 (9%)
ATG + Otros	6 (8%)
CP-post + MMF + CS	28 (36%)

**Resultados:** Se analizaron 83 pacientes con una mediana de seguimiento de 19 meses. Las características se resumen en la tabla 1. 43 de los 55 pacientes R+(78%) presentaron rCMV mientras que solamente 3 de 15 R-(17%) lo hicieron (p<0.001). Considerando el estado serológico de los donantes en los pacientes R+, la incidencia de CMV fue similar, 31 de 39 D+/R+ (79.5%) y 3 de 14 D-/R+ (79%) pero el riesgo de eCMV fue mayor en los pacientes D-/R+(14.3% vs 5.1%). 57(68.7%) pacientes presentaron EICR y 40(70.2%) de ellos presentó de forma concomitante rCMV. 19 pacientes presentaron cistitis hemorrágica por virus BK, de los cuales 16(84.2%) también presentaron una rCMV. En nuestra serie, los pacientes con donante haploideéntico tuvieron la mayor tasa de rCMV (79% vs alrededor de 60%), siendo los donantes haploideénticos y no re-

lacionados los que presentaron mayores tasas de eCMV (14% vs 6% en donantes hermanos HLA-idénticos). La supervivencia global a los 2 años fue del 56%. 40 pacientes fallecieron, 18 de ellos por infección (45%), 14/18 de estos pacientes también tenían EICR activa. 7 pacientes presentaron eCMV clínicamente significativa y 5/7 fallecieron.

**Conclusiones:** En nuestra serie los pacientes CMV R+ presentaron la mayor tasa de rCMV. Este subgrupo de pacientes así como los pacientes con trasplante haploidéntico y donante no emparentado se podrían considerar como pacientes potencialmente candidatos para profilaxis con los nuevos fármacos anti-CMV en el futuro.

**PC-264**

**FACTIBILIDAD Y SEGURIDAD DE LA ADMINISTRACION DOMICILIARIA DE FOSCARNET PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR CITOMEGALOVIRUS EN EL TRASPLANTE ALOGENICO DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS**

Pedraza Navarreta A.<sup>1</sup>, Suárez-Lledó M., Gutiérrez-García G., Gallego Miralles C.<sup>2</sup>, Villa Rodríguez L., Carcelero San Martín E.<sup>3</sup>, Prat Dot M., Riu G., Rodríguez-Lobato L.G., Ferraz P., Martínez Muñoz C., Rosiñol Dachs L., Urbano-Ispizua A., Rovira Tarrats M., Fernández-Avilés F.

<sup>1</sup>Unidad de Atención Domiciliaria y de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos. Hospital Clínic., <sup>2</sup>Instituto Clínico de Enfermedades Hemato-Oncológicas. Hospital Clínic., <sup>3</sup>IDIBAPS. Hospital Clínic

**Introducción:** La infección por citomegalovirus (CMV) sigue siendo una causa relevante de morbimortalidad en receptores de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH). Los pacientes con citopenias que limitan el uso de ganciclovir/valganciclovir o que fracasan a este tratamiento deben recibir foscarnet (FCN) intravenoso (IV) cada 12h durante dos semanas en régimen de ingreso hospitalario. Para disminuir la necesidad de hospitalización en estos pacientes diseñamos un programa de administración domiciliaria de FCN y en este estudio hemos analizado su viabilidad logística y clínica.

**Tabla 1. Descripción de la serie, toxicidad y complicaciones**

	N = 44	(%)
<b>Varones</b>	26	(59)
<b>Edad (años): mediana (extremos)</b>	51	(18 a 67)
<b>Enfermedad hematológica</b>		
Leucemia Aguda	22	(50)
SMD/LMMC	6	(13,6)
Linfomas	6	(13,6)
Otros	10	(22,8)
<b>Tipo de AloTPH</b>		
DnE	33	(75)
Familiar	4	(9)
Haploidéntico	7	(16)
<b>Acondicionamiento</b>		
Mieloablativos	20	(45)
Intensidad reducida	24	(55)
<b>Profilaxis contra EICR</b>		
ICN/MMF	7	(16)
ICN/CFpost	27	(61)
Otros	10	(23)
<b>EICR tratada con PDN ≥ 1mg/kg</b>	29	(66)
<b>Riesgo serológico CMV</b>		
Intermedio	27	(61)
Alto	17	(39)
<b>Toxicidad (OMS) y complicaciones en 65 episodios</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
IRA durante el tratamiento	13	(20)
AKI ≥ 2	7	(10)
Toxicidad digestiva ≥ 2	2	(3)
Toxicidad hepática ≥ 2	0	(0)
Toxicidad neurológica ≥ 2	0	(0)
Úlceras géinito-uretrales	13	(20)
Reacción infusional	3	(5)
Suspensión de FCN	10	(15)
Ingresos durante el tratamiento	10	(15)

SMD: síndrome mielodisplásico. LMMC: leucemia mielomonocítica crónica. DnE: donante no emparentado. EICR: Enfermedad Injerto contra Receptor. ICN: Inhibidores de calcineurina. MMF: micofenolato de mofetilo. CFpost: ciclofosfamida postrasplante. PDN: prednisona. AKI: lesión renal aguda

**Material y Métodos:** Los pacientes que residían a menos de 30 minutos de nuestro centro y que comprendieron el programa domiciliario reci-

bieron FCN en casa. La dosis de FCN fue de 60 mg/kg/12h IV, para un filtrado glomerular (FG) > 50 ml/min, y para su administración domiciliaria fue necesario disponer de un catéter venoso central (CVC) de dos lúmenes. La primera dosis se administró en el Hospital de Día y posteriormente en el domicilio. Los ciclos diarios consistían en una infusión de 1 h de FCN por la mañana y de forma simultánea un 1 litro de suero salino al 0,9% con 1g de gluconato cálcico, 20mEq de cloruro potásico y 1,5g de sulfato de magnesio. Al finalizar se conectaron dos bombas de infusión electrónica (BII) CADD-Legacy®, una para el FCN de la tarde y la otra para infundir la hidratación durante 8h. La Enfermería de la Unidad de Atención Domiciliaria (UAD) realizó una visita diaria en el domicilio e instruyó a los pacientes o cuidadores predispuestos a retirar las dos BII tras finalizar el tratamiento. Se realizaron 3 analíticas semanales en domicilio para ajustar la dosis de FCN y electrolitos. Analizamos la toxicidad relacionada con FCN y los ingresos hospitalarios durante su administración domiciliaria.

**Resultados:** Se analizaron 65 episodios de reactivación de CMV tratados con FCN en domicilio en un total de 44 receptores de un Alo-TPH entre julio de 2015 y septiembre de 2016. Las principales características de los pacientes y la toxicidad asociada a FCN evaluada según la escala de la OMS se describen en la tabla 1. El 90% de los casos recibieron FCN por neutropenia y/o trombocitopenia grados ≥2 y el 10 % por fracaso a ganciclovir/valganciclovir. En el 85% de los episodios se completó el tratamiento en domicilio. Aunque la mayoría de pacientes tomaba ICN, sólo el 20% desarrolló IR, en uno se suspendió FCN y ninguno requirió diálisis. Nueve pacientes desarrollaron úlceras géinito-uretrales y en todos se suspendió FCN. En sólo 10 episodios los pacientes fueron ingresados, todos ellos por fiebre no relacionada con el CMV ni FCN. Ninguno requirió ingreso en UCI ni falleció durante el episodio domiciliario. El tratamiento domiciliario duró una mediana (extremos) de 10 (2-29) días y se evitaron 722 días de ingreso.

**Conclusiones:** La administración domiciliaria de FCN en el alo-TPH es factible y segura. Las úlceras géinito-uretrales son la causa más frecuente de interrupción del tratamiento. Es una modalidad coste-efectiva al asociarse a una tasa de ingreso baja.

**PC-265**

**INFECCION FÚNGICA INVASIVA EN PACIENTES ADULTOS SOMETIDOS A TRASPLANTE DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL**

Montoro J., Sanz J., Lorenzo I., Montesinos P., Rodríguez-Veiga R., Salavert M., Sanz G., Sanz Miguel Á., Piñana J.L.

Hospital La Fe

**Introducción:** El trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU) es una opción terapéutica con potencial curativo para pacientes con enfermedades hematológicas malignas u otras enfermedades no malignas con grave afectación de la hematopoyesis. Sin embargo, la mortalidad infecciosa es la principal causa de la mortalidad sin recaída (MSR). En este sentido, muy pocos trabajos han analizado el impacto y los factores de riesgo de la infección fúngica invasiva (IFI) tras el TSCU.

**Métodos:** Entre enero 2007 y febrero de 2017, se analizaron 205 pacientes de un único centro con enfermedades hematológicas malignas sometidos a TSCU con acondicionamiento mieloablativo y con una mediana de seguimiento de 64 meses (rango, 4-125). La IFI se definió según los criterios de la EORTC.

**Resultados:** Se diagnosticaron un total de 56 episodios de IFI (18 probados y 38 probables) en 48 pacientes en una mediana de tiempo de 123 días (rangos, 2-1398). Excepto en 4 casos, todas las infecciones invasivas por hongos filamentosos (IHF) fueron aspergilosis (90%) que primariamente afectaron los pulmones mientras que la mayoría de las infecciones invasivas por levaduras (IFL) fueron candidemias (86%). La incidencia acumulativa (CI) a los 5 años de IFI, IHF e IFL fue de 24% (95% C.I., 18-30%), 19% (95% C.I., 13-24%) y 7% (95% C.I., 3-10%), respectivamente. En el análisis multivariado, se identificaron 3 factores de riesgo para IHF: edad > 30 años (HR 3.5, p=0.017), enfermedad injerto contra huésped aguda grados II-IV (HR 2.3, p=0.011) y 1 trasplante de progenitores previo (HR 3.1, p=0.012). La MSR a los 5 años fue del 48% (95% C.I., 41-55%) y la IHF fue la única IFI que tuvo un impacto negativo análisis multivariado (HR 1.6, p=0.039). La IFI, y en particular la IHF, tuvo un impacto negativo en la supervivencia del paciente (HR 1.58, p=0.013 and HR 1.59, p=0.018, respectivamente).



Tabla 1. Características de los pacientes, injerto, trasplante y resultados.

CARACTERÍSTICAS	VALOR (N=205)
Edad mediana paciente, años (rango)	38 (15-58)
Edad por grupos, n (%)	
15 - 30	65 (32)
31 - 50	111 (54)
> 50	29 (14)
Sexo varón del receptor, n (%)	122 (59.5)
Mediana peso del receptor, kg (rango)	71 (37-144)
Enfermedad, n (%)	
LMA/LA/SMD	171 (83)
LMC	20 (10)
Otros síndromes linfoproliferativos crónicos	7 (3.5)
Otras	7 (3.5)
Estado de la enfermedad al TSCU, n (%)	
Precoz	120 (59)
Intermedio	48 (23)
Avanzado	37 (18)
Mediana de tiempo del diagnóstico al TSCU, meses (rango)	6 (1-263)
Trasplante autólogo previo, n (%)	15 (7)
Compatibilidad HLA, n (%)	
6 de 6	5 (2)
5 de 6	36 (18)
4 de 6	160 (78)
3 de 6	4 (2)
Estatus CMV positivo serológico en el receptor, n (%)	154 (75)
Incompatibilidad ABO, n (%)	
Mayor	60 (29)
Menor	50 (25)
Donante mujer, n (%)	107 (55)
Donante mujer, receptor varón, n (%)	62 (30)
Régimen de acondicionamiento, n (%)	
TT + BU + FLU + ATG	191 (93)
TT + BU + FLU	14 (7)
Profilaxis EICH, n (%)	
Ciclosporina + prednisona	116 (57)
Ciclosporina + micofenolato	89 (43)
Mediana de CD34 <sup>+</sup> infundidas, x 10 <sup>6</sup> /kg (rango)	1.59 (0.4-21.5)*
Mediana de células nucleadas infundidas, x 10 <sup>7</sup> /kg (rango)	2.8 (1.1-7.2)
<b>RESULTADOS DEL TRASPLANTE</b>	
Injerto de neutrófilos, n (%)	184 (89)
Fallo primario de injerto	11 (5)
Muerte precoz antes del injerto	10 (4)
Mediana días a recuperación mielóide, días (rango)	
Neutrófilos > 0.5x10 <sup>9</sup> /l	20 (7-55)
Plaquetas > 20 x 10 <sup>9</sup> /l	43 (10-165)
EICH aguda	
Cum. Inc. de EICH aguda II-IV, % (95% C.I.)	46 (37-51)
Mediana de aparición, días (rango)	26 (4-124)
Cum. Inc. de EICH aguda III-IV, % (95% C.I.)	18 (12-22)
EICH crónica	
Cum. Inc. de EICH crónica a 5 años, % (95% C.I.)	66 (56-73)
Mediana de aparición, días (rango)	145 (70-702)
Cum. Inc. de EICH crónica extensa, % (95% C.I.)	42 (35-50)
MSR, % (95% C.I.)	
A día +100	16 (11-21)
A1 año	39 (32-46)
A los 5 años	48 (41-55)
SG a 5 años, % (95% C.I.)	26 (23-29)
Mediana de seguimiento de los supervivientes, meses (rango)	64 (4-125)

Tabla 2. Características de los episodios de IFI.

VARIABLES	INFECCIÓN INVASORA FILAMENTOSA	INFECCIÓN INVASORA LEVADURIFORME	TOTAL IFI
Epidemiología, n (%)	42 (75)	14 (25)	56 (100)
Categoría, n (%)			
Probable	4 (10)	14 (100)	18 (32)
Probable	38 (90)	-	38 (68)
Lugar de infección, n (%)			
Pulmón	38 (90)	-	38 (68)
Sangre	-	13 (93)	13 (23)
Rinofaríngea	2 (5)	-	2 (3)
Sistema nervioso central	1 (2.5)	1 (7)	2 (3)
Cavidad articular	1 (2.5)	-	1 (2)
Patógenos, n (%)			
Aspergillus spp	23 (51)	-	23 (36)
A. fumigatus	9 (20)	-	9 (15)
A. niger	4 (9)	-	4 (7)
A. terreus	2 (5)	-	2 (3)
A. flavus	2 (5)	-	2 (3)
C. glabrata	-	4 (29)	4 (7)
C. krusei	-	4 (29)	4 (7)
C. parapsilosis	-	2 (14)	2 (3)
C. tropicalis	-	1 (7)	1 (2)
C. guilliermondii	-	1 (7)	1 (2)
Otros	5 (11)	2 (14)	7 (12)
Varicelatoz en el momento de infección fúngica, n (%)	38 (90)	12 (86)	50 (89)
Cum. Inc. a 5 años, % (95% CI)	19 (13-24)	7 (3-10)	24 (18-30)
Mediana de tiempo aparición, días (rango)	123 (2-1398)	172 (4-644)	123 (2-1398)
Mortalidad fúngica relacionada, n (%)	15 (36)	1 (7)	16 (29)

Tabla 3. Factores de riesgo para el desarrollo de IHF y MSR: análisis univariante y multivariante.

VARIABLES	IHF				MSR			
	Fine and Gray test (Análisis univariante)	Cum. Inc.	P	HR	Análisis univariante	Cum. Inc.	P	HR
Compatibilidad HLA								
HR	17 (11-22)	0.13	NS		49 (21-67)	0.0		
>HR	27 (13-41)				41 (28-67)			
Edad del receptor, años								
<30	9 (3.3-12)	0.002		0.017	33 (21-44)	0.019	NS	
>30	25 (17-32)		3.8 (1.3-8.5)		55 (40-63)			
Serología CMV receptor								
Positivo	18 (10-25)	0.8			48 (30-64)	0.9		
Negativo	25 (9-31)				48 (28-68)			
CD4 <sup>+</sup> infundidas, x10 <sup>7</sup> /kg								
>1.0	17 (10-25)	0.8			47 (27-67)	0.7		
<1.0	20 (12-28)				49 (28-69)			
TNC infundidas, x10 <sup>7</sup> /kg								
>2.0	19 (11-28)	0.9			48 (28-68)	0.9		
<2.0	18 (11-27)				49 (28-68)			
Diagnóstico ABO								
Mayor	16 (8-25)	0.44			54 (31-67)	0.2		
Menor	20 (14-27)				48 (27-64)			
HR								
Time a injerto neutrófilos	1.5 (0.4-5)	0.48			8.9 (3.4-8.8)	<0.001	1.8 (1.0-3.0)	0.039
Profilaxis EICH								
FCN	18 (11-25)	0.9			53 (34-62)	0.38	NS	
MSF	19 (10-28)				41 (21-61)			
Resuspensión CMV	0.7 (0.3-1.4)	0.3			1.1 (0.7-1.7)	0.8		
EICH aguda grado I-IV*	2.8 (1.5-5.0)	0.001	3.3 (1.4-8.5)	0.011	1.7 (1.2-2.4)	0.03	2.3 (1.4-3.8)	<0.001
Compatibilidad sexo donante receptor								
Mayor D x paciente R	15 (8-24)	0.8			48 (28-62)	0.8		
Menor	21 (9-33)				49 (31-61)			
Diagnóstico								
Leucemia aguda	18 (11-22)	0.263	NS		47 (28-64)	0.8		
Menor	34 (18-52)				55 (35-74)			
Estatus enfermedad al trasplante								
Precoz	13 (7-20)	0.002	NS		41 (26-54)	0.3		
Menor	28 (17-38)				52 (31-62)			
Trasplante autólogo previo								
Si	30 (24-36)	<0.001	3.1 (1.3-7.7)	0.012	100	<0.001	3.9 (1.3-11.7)	0.004
No	17 (11-22)				44 (27-62)			

Conclusiones: La IHF es una complicación infecciosa común y se asocia con un alto riesgo de mortalidad y baja supervivencia global tras el TSCU.

PC-266

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

Carrillo Checa J., López Parra M., López Villar O., Avendaño Pita A., Rivera Delgado D., Presa Morales D., Higuero Saavedra V., Sobejano Fuertes E., Martín López A.Á., Pérez López E., Cabrero Calvo M., Vázquez López L., Sánchez Guijo F., Caballero Barrigón M<sup>ª</sup>D., López Corral L.

Hospital Clínico de Salamanca

Introducción: La Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) es la complicación más frecuente tras el trasplante alógeno de progenitores hematopoyéticos (TPH). La primera línea de tratamiento son los esteroides pero con tasas de no respuesta mayores del 40 %. La FEC es una terapia inmunomoduladora con buenos resultados en el EICH refractario y segura.

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con FEC para el tratamiento de la EICH refractaria.

Material y Métodos: Realizamos un estudio retrospectivo de 82 pacientes con EICH agudo o crónico corticorrefractarios o corticodependientes del Hospital Clínico de Salamanca entre enero de 2010 y noviembre de 2017 tratados con ECP. Se utilizó un sistema integrado de flujo continuo (CELLEX™), procesando un volumen estándar (1.500 mL). El protocolo utilizado, si bien individualizando según evolución clínica, fue: en el EICHa 2 sesiones consecutivas semanales durante 12 semanas + 2 sesiones quincenales hasta suspensión del esteroide; en el EICHc 2 sesiones consecutivas quincenales hasta la semana 12 + 2 sesiones mensuales durante 3 meses adicionales y hasta suspensión definitiva del esteroide.

Resultados: Las características basales de los pacientes, del TPH y de la EICH se describen en la tabla 1. EICH aguda (n=33): la mediana de inicio de la FEC desde el diagnóstico de EICH fue de 19 días (5-197). 18 pacientes tuvieron EICH agudo grado IV. La piel fue el órgano más afectado (90.9%) y 75.8% enfermedad multiorgánica. La mediana de líneas previas fue de 1 (0-6). La RG fue de 72.7% (RC:51.5%). Todos los pacientes menos uno con EICH grado II-III respondieron (92.8%), mientras que 8 de los 18 pacientes con EICH grado IV (44%) no respondieron. Las mejores respuestas se alcanzaron en piel (RG:96.2%, RC:80.8%), seguido del intestino (RG: 60%, RC: 40%) e hígado (RG:53.8%, RC:30.7%). Con una mediana de seguimiento tras el inicio de fotoaféresis de 6 meses (1-

51), el 54.5% están vivos. Alcanzar RC tras la FEC fue asociado con factor predictivo favorable de SG (mediana de supervivencia no alcanzada vs 5 meses, p=0.03), mientras que los pacientes con EICH agudo grado IV presentaron peor supervivencia (7 meses vs mediana no alcanzada, p=0.04). *EICH crónico* (n=49): la mediana de tiempo desde el diagnóstico de EICH crónico al inicio de la FEC fue de 212 (9-1679). 25 pacientes tuvieron EICH moderado y 24 severo. Los principales órganos afectados fueron la piel y las mucosas. La mediana de líneas de tratamiento fue de 2 (1-4). RG del 69% (RC:24.4%). El EICH moderado presentó respuestas mayores (80%). Las mejores respuestas observadas fueron en mucosa oral (RG:84%) y piel (RG:80%). Con una mediana de seguimiento de 29 meses (3-96), la SG tras la FEC al año y a los dos años fue de 81.2% y 78.3%, respectivamente. *Seguridad*: proceso bien tolerado (2 hipocalcémias leves). 7 pacientes reactivaron CMV, 3 y 4 pacientes reactivaron EICH agudo y crónico, la mayoría respondiendo de nuevo intensificando el tratamiento.

Tabla 1. Características basales de los pacientes, del TPH y del EICH.

Características	Pacientes (n) Mediana (rango)/n(%)	
	EICHa (n=33)	EICHc (n=49)
Edad al trasplante/Hombres	48 (11-71) / 22 (66.7%)	55 (9-69) / 26 (54%)
Diagnóstico:		
LMA/SMD	11 (33.3%)	24 (49%)
LLA	10 (30.3%)	3 (6%)
LNH/LH	4 (12.1%)	7 (14%)
Otros	8 (24.2%)	15 (30%)
Donante HLA idéntico emparentado / no emparentado / haploidéntico / no relacionado HLA no idéntico	5 (15.1%) / 13 (39.5%) 5 (15.1%) / 10 (30.3%)	25 (51%) / 11 (48%) 1 (2%) / 12 (25%)
SP/MO/SCU	30 (90.9%) / 2 (6.1%) / 1 (3%)	47 (96%) / 2 (4%) / 0
Mieloablatoivo/intensidad reducida	20 (60.6%) / 13 (39.4%)	36 (73.5%) / 13 (26.5%)
Profilaxis EICH:		
Tacrolimus + MTX	16 (48.5%)	26 (53%)
Tacrolimus + Sirolimus	11 (33%)	17 (34.6%)
Otros	6 (18.5%)	6 (11%)
Mediana tiempo (días) desde el EICH a inicio de ECP	19 (5-197)	212 (9-1679)
Grado de EICH:		
II	12 (36%)	Moderado: 25 (51%)
III	3 (9.1%)	Severo: 24 (49%)
IV	18 (54.5%)	
Nº órganos afectados	2 (1-3)	3 (1-4)
Órganos afectados al inicio ECP:	Piel: 30 (90.9%) Intestino: 25 (75.4%) Hígado: 13 (39.4%)	Piel: 38 (77.5%) / Esclerodermiforme: 25 (51%) Boca: 32 (65.3%) / Ojos: 25 (51%) Hígado: 11 (22.4%)
Síndrome solapamiento EICH progresivo		4 (8%)
Corticorrefractario/Corticodependiente	28 (84.8%) / 5 (15.2%)	5 (10%)
Corticorrefractario/Corticodependiente	28 (84.8%) / 5 (15.2%)	43 (87.7%) / 6 (10%)

**Conclusiones:** La ECP es una terapia de rescate efectiva y segura en los pacientes con EICH refractario, especialmente en EICH agudo grado II-III y EICH crónico moderado. Las mejores respuestas ocurren en la piel en el EICH agudo y en piel y mucosas en el crónico.

**PC-267**

**CARACTERIZACIÓN MORFOLÓGICA DE LAS BIOPSIAS CUTÁNEAS EN LA EICH: ESTUDIO DEL INFILTRADO INFLAMATORIO Y LA EXPRESIÓN DE ELAFINA**

Molés Poveda P., Mayordomo Aranda E., Montoro J., Piñana J.L., José Ignacio L., Carretero C., Guerreiro M., De Unamuno B., Sahuquillo A., Botella Estrada R., Sanz Caballer J.

Hospital la Fe, Instituto de Investigación Sanitaria la Fe

**Introducción:** La EICH representa la principal causa de morbimortalidad tras un alo-TPH. Realizar un adecuado diagnóstico es indispensable para instaurar el tratamiento precozmente. La elafina es un inhibidor de elastasa producida por los queratinocitos en respuesta a citoquinas. En los últimos años, se han publicado estudios con resultados contradictorios sobre la utilidad de la elafina en el diagnóstico de la EICH.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio morfológico prospectivo de las biopsias de exantema cutáneo en pacientes tras un alo-TPH. Se evaluaron las características morfológicas e inmunofenotípicas del infiltrado inflamatorio, así como la intensidad y patrón de expresión de la elafina. Los resultados se compararon con un grupo control de pacientes con toxicodermias. El análisis estadístico se realizó mediante elastic net y regresión logística.

**Resultados:** Se obtuvieron biopsias de 54 casos y 14 controles (Fig. 1) El análisis estadístico determinó la existencia de una asociación entre la

enfermedad y la ausencia de eosinófilos, valores más bajos de CD4 y expresión de elafina en todo el espesor epidérmico (Fig.2).

Tabla 1.

		CASOS n = 63	CONTROLES n = 19
Edad (años)			
Sexo	Varón Mujer	Varón 57%	Mujer 56%
Enfermedad que motiva el TPH / QMT	LMA SMD LNH Otras NA	LMA	LMA
Regimen acondicionamiento	Intensidad reducida Mieloablatoivo CSA + MTX CSA + CSA + MTX CSA + CSA + MTX CSA + CSA + MTX CSA + Sirolimus + MTX NA	Mieloablatoivo	
Profilaxis EICH	CSA + MTX CSA + Sirolimus CSA + Sirolimus + MTX NA	CSA + MTX	
Tipo Donante	Emparentado No emparentado	Hermano HLA-Idéntico	
Fuente de PH	Sangre periférica Cordón SMD Vañón-vañón Mujer-mujer Vañón-mujer Mujer-vañón	Sangre periférica	
Disparidad de género		Hombre → hombre	

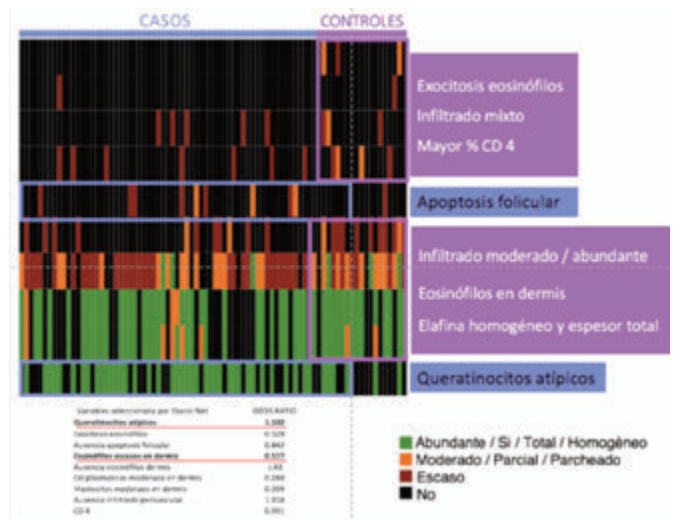


Figura 1. Heat map y regresión logística de las variables que discriminan entre casos y controles.

**Conclusiones:** El tratamiento de la EICH debe iniciarse precozmente y ser de intensidad adecuada para evitar la elevada morbimortalidad que produce. Para ello, es fundamental un diagnóstico veraz y rápido. Sin embargo, no existe en la actualidad ningún biomarcador capaz de diferenciar la EICH de otras patologías, ni de predecir la severidad. Nuestro estudio muestra que la ausencia de eosinófilos, menos CD4 y expresión de elafina en todo el grosor epidérmico permiten distinguir la EICH cutánea de las toxicodermias.

**PC-268**

**TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL NEUROBLASTOMA DE ALTO RIESGO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Pérez Ortega L., Molinos Quintana A., Márquez Vega C., Pérez de Soto I., Delgado Serrano J., Pérez Hurtado J.M.

Hospital Universitario Virgen del Rocío

**Introducción:** El neuroblastoma es el tumor sólido más común en el primer año de vida y el extracraneal más común en la infancia. El pronóstico del grupo de neuroblastoma de alto riesgo es bajo, pero la supervivencia a 5 años ha aumentado en las últimas dos décadas del 29 al 50% gracias a la intensificación del tratamiento. El tratamiento consiste en quimioterapia de inducción, cirugía, consolidación, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASP), radioterapia e inmunoterapia.

**Material y Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo sobre la evolución clínica de los pacientes pediátricos diagnosticados de neuroblas-

toma de alto riesgo sometidos a TASP en el Hospital Universitario Virgen del Rocío entre los años 2013 y 2018. Así mismo se analizó antes de la inducción y previo al TASP la posible implicación pronóstica de tres mutaciones (TH, DCX y PHOX2B). Los criterios de alto riesgo son los establecidos por el International Neuroblastoma Risk Group: amplificación de N-myc a cualquier edad o la presencia de metástasis en los pacientes mayores de 18 meses. El TASP se realizó con acondicionamiento con Busulfan y Melfalan según protocolo. El origen de los progenitores hematopoyéticos fue la sangre periférica.

**Resultados:** Dentro de los 15 casos analizados, el 57.2% (8) eran niños y 42.8% (6) niñas. La media de edad al TASP fue de 3.1 años (1-5). Todos los casos eran metastásicos, siendo la localización más frecuente la ósea (93.7%). Se detectó la mutación N-myc en el 40% (6) de los casos. Todos siguieron el protocolo de tratamiento HR-NBL 1.7. El 66.6% (10) de los casos recibió inducción según esquema COJEC y el 33.7% (5) N7 modificado. En el 100% de los casos se detectaron las otras mutaciones estudiadas antes de la inducción. En el 58.3% (7) de los casos previo al TASP se detectaron las otras mutaciones estudiadas. No hubo relación estadísticamente significativa entre la presencia de las mutaciones estudiadas o en protocolo de inducción empleado y la recaída de la enfermedad de base, como se muestra en la Tabla 1. Previo al TASP la enfermedad de base estaba en respuesta completa en el 93.3% (14) de los casos, y en el otro caso en muy buena respuesta parcial. La media de células CD34+ infundidas fue 4.7 (3.1-9.3). La mediana de días desde la infusión de progenitores hematopoyéticos hasta alcanzar 500 neutrófilos en sangre periférica fue 16 (11-22) y hasta alcanzar 1000 neutrófilos fue 18 (13-27). En cuanto a las complicaciones del TASP, en ningún caso apareció enfermedad venooclusiva hepática (EVOH) ni cistitis. No hubo mortalidad relacionada con el TASP en toda la serie. Se produjo recaída de la enfermedad de base en el 40% (6) de los casos. El 66.6% (4) de los casos en los que se ha producido recaída han sido éxitos. La media de días entre el TASP y la recaída fue 529 (72-1311). La media de días entre la recaída y el éxitus fue 85.5 (46-186).

Tabla 1.

	RECAÍDA	NO RECAÍDA	SLE	Chi-cuadrado
COJEC	50% (5)	50% (5)	60% (6)	0.1 (>0.05)
N7 modificado	20% (1)	80% (4)	80% (4)	
Mutaciones al diagnóstico	50% (6)	50% (6)	58.3% (7)	0.7 (>0.05)
Mutaciones post-inducción	42.8% (3)	57.2% (4)	57.2% (4)	0.8 (>0.05)

**Conclusiones:** El TASP es una parte fundamental del tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo, y ha demostrado aumentar la supervivencia a largo plazo. En nuestro estudio no se ha detectado EVOH ni otras complicaciones relevantes relacionadas con el trasplante, por lo que aunque son pocos casos, parece ser un procedimiento seguro además de eficaz. Son necesarios estudios más amplios sobre factores pronósticos en el neuroblastoma de alto riesgo para poder predecir mejor el riesgo de recaída.

**PC-269**

**INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA TRAS TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO CON SANGRE PERIFÉRICA, NO MANIPULADO, CON CICLOFOSFAMIDA POST-TRASPLANTE: EXPERIENCIA UNICÉNTRICA**

Dorado N., Arguello M., Balsalobre P., Solán L., Martínez-Laperche C., Serrano D., Anguita J., Diez-Martín J.L., Kwon M.

H. General Universitario Gregorio Marañón

**Introducción:** La infección fúngica invasiva (IFI) es una complicación seria tras trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH). Su incidencia y evolución no está bien caracterizada tras TPH haploidéntico con ciclofosfamida postrasplante (Cy-PT). Los objetivos del estudio fueron analizar de forma retrospectiva 133 pacientes adultos consecutivos sometidos a TPH haploidéntico a partir de sangre periférica no manipulada, con ciclofosfamida post-trasplante, como profilaxis de EICR en nuestro centro entre 2011 y 2017, la incidencia de IFI, factores de riesgo asociados a IFI, y su impacto en la supervivencia.

**Métodos:** Se definió la IFI utilizando definiciones clásicas, de la EORTC, y se seleccionaron aquellos casos con IFI probada y probable para el análisis.

**Resultados:** Las características de los pacientes y de los trasplantes se muestran en la Tabla 1. Todos los pacientes recibieron protocolo de profilaxis primaria antifúngica con micafungina a partir del día -1, durante el ingreso y hasta prendimiento estable. Los pacientes con EICR en tratamiento esteroide recibieron profilaxis con micafungina o posaconazol. Se observaron un total de 23 episodios de IFI en 20 pacientes, de ellas 11 probadas y 12 probables. La incidencia acumulada de IFI fue de 15% a los 500 días. El organismo más frecuentemente aislado fue *Aspergillus spp* (13 casos), seguido de *Candida spp* (4 casos) y *Fusarium spp* (2 casos). También se observaron casos aislados de *Inonotus spp*, *Mucor spp*, *Trichosporon Ashii* y *Cunninghamella*. La afectación más frecuente fue pulmonar (11 casos), seguido por funguemia (5 casos) y afectación cutánea-pulmonar (2 casos). Nueve de los casos ocurrieron en el postrasplante inmediato (fase de aplasia), 5 tras el prendimiento y 9 de forma tardía, con una mediana de 153 días en el momento de la IFI y asociada frecuentemente a EICH. La evolución de la IFI fue favorable en 12 de los episodios documentados, con buena respuesta al tratamiento antifúngico, siendo anfotericina liposomal el tratamiento de elección en 11 de los casos, voriconazol en 3 y tratamiento combinado con 2 antifúngicos en 6. Se produjo éxitus relacionado con la IFI en 11 de los 23 casos, siendo la incidencia acumulada de mortalidad por IFI del 9%. Entre los factores que se relacionaron con la IFI destaca la realización de un trasplante previo (65% de probabilidad con una p<0.01), el haber recibido un trasplante alogénico previo (probabilidad de un 45%, p<0.01). No se detectaron diferencias con el prendimiento, patología de base, intensidad del acondicionamiento, trasplante con esquema secuencial o EICH II-IV.

Tabla 1.

Tabla 1.- Características de los pacientes		Global (n=133)	IFI (n=20)
Edad		45 (33-57)	33 (37-53)
Sexo	Hombres	87 (66%)	14 (70%)
	Mujeres	45 (34%)	6 (30%)
Diagnóstico	LMA	51 (39%)	8 (40%)
	LNH	20 (15%)	4 (15%)
	LH	18 (14%)	2 (10%)
	LLA	14 (11%)	2 (10%)
	LMC	5 (4%)	1 (5%)
	Otros	24 (18%)	3 (15%)
Acondicionamiento	AIR	73 (55%)	13 (65%)
	AMA	56 (43%)	5 (25%)
Esquema secuencial		3 (2%)	2 (10%)
		73 (55%)	14 (70%)
TPH previo	Si	51 (38%)	14 (70%)
	No	82 (62%)	6 (30%)
Tipo TPH previo	Autólogo	34 (66%)	5 (20%)
	Alogénico	19 (34%)	9 (80%)
Prendimiento neutrófilos		122 (92%)	16 (80%)
Mediana prendimiento (días)		17 (15-19)	16 (18-20)

**Conclusiones:** En nuestra experiencia la incidencia acumulada de IFI tras TPH haploidéntico de SP y Cy-PT fue similar a la publicada en la literatura en TPH alogénico, con una mortalidad asociada del 9%. El factor más importante relacionado con la aparición de una IFI fue el haber recibido un trasplante previo, especialmente alogénico, por lo que esta población de alto riesgo probablemente se beneficie de otra profilaxis distinta a micafungina.

**PC-270**

**EL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN ENFERMEDAD DE CROHN REFRACTARIA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Velazquez Kennedy K., Martínez-Geijo Román C., Sanz Rupérez A., Martín Moro F., García García I., Fernandez B.M., China Rodríguez A., García Gutiérrez V., Herrera Puente P., Moreno Jimenez G., Javier López Jimenez F.

Hospital Ramón y Cajal

**Introducción:** El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) se ha propuesto como alternativa terapéutica en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) refractaria, aun así, la experiencia es limitada y se asocia a una importante morbilidad. El objetivo de nuestro estudio fue analizar la experiencia en cuanto a morbi-mortalidad y resultados en nuestro centro.

**Material y Métodos:** Se revisaron todos los casos de TASPE por EC refractaria que se realizaron en nuestro centro. Los datos clínicos y analí-

tics se recogieron de las historias clínicas y contactando telefónicamente con los pacientes. Para la valoración de la actividad de la enfermedad de Crohn, se empleó el índice CDAI, que considera parámetros clínicos y analíticos. La RC se definió como CDAI<150, con colonoscopia post-TPH con ausencia de signos de actividad (Rutgeerts 0) en ausencia de medicación específica para EC. La remisión parcial, como reducción de CDAI en al menos 70 puntos, con mejoría del estado general de al menos 1 punto (0-4) y colonoscopia compatible con mejoría de la actividad (Rutgeerts 1-3). La persistencia de enfermedad o progresión, como la ausencia de mejoría clínica o endoscópica. Los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS.

**Resultados:** Un total de 9 pacientes con EC refractaria se realizaron un TASPE en nuestro centro entre Enero 2011 y Abril 2018, 3 varones y 6 mujeres. Los pacientes habían recibido una media de 7 (±1) líneas de tratamiento previas, 5 habían precisado resección intestinal, y 2 nutrición parenteral. La edad media al trasplante fue de 28 (±9) años, y la mediana de seguimiento de 38 meses. Todos los pacientes presentaban un CDAI>450 previo al TPH. La movilización de progenitores hematopoyéticos se realizó con ciclofosfamida 1.5mg/m<sup>2</sup> y G-CSF 5ug/Kg/12h. El esquema de acondicionamiento empleado fue ciclofosfamida 50mg/Kg/día de D-5 a D-2, y ATG 2.5mg/Kg de D-4 a D-2. El 94% de los pacientes presentaron complicaciones grados 3-4 durante el trasplante, las más frecuentes fueron la mucositis (94%) y las complicaciones infecciosas (100%). 2/9 pacientes presentaron sangrado digestivo (G2), y un paciente hepatotoxicidad G2. En cuanto a las respuestas obtenidas, 3/9 pacientes entraron en RC tras el procedimiento, 3/9 RP, y 3/9 presentaron persistencia de enfermedad/progresión (ORR 67%). Los datos analíticos pre y post TPH vienen detallados en la tabla 1. La media de tiempo hasta la siguiente línea de tratamiento fue de 18 meses (IC95% 7-28). De los 6/9 pacientes que requirieron otra línea de tratamiento post-TPH, 4 recibieron una línea a la que habían sido refractarios previamente, con buen resultado, y 2 recibieron fármacos nuevos. Ningún paciente falleció durante el periodo de seguimiento.

**Tabla 1. Valores medios (± desviación estándar) de los valores de albúmina (g/dL), PCR (mg/L), calprotectina fecal (ug/g) y hematocrito (%) pre-TASPE, y 3, 6 y 12 meses post-TASPE. Se compararon las medias de las variables con la prueba T Student para muestras pareadas.**

Variable analítica	Previo a TPH	3 meses post-TPH	6 meses post-TPH	12 meses post-TPH
Albúmina	2.7 (±0.3)	3.7 (±0.8); p=0.012	3.7 (±1.3); p=0.395	4.1 (±0.5); p=0.06
PCR	87 (±62)	11.6 (±15.5); p=0.009	4.4 (±3.1); p=0.006	2.9 (±0.3); p=0.039
Calprotectina fecal	691.7 (±840.9)	451.3 (±630); p=0.399	195.5 (±190.7); p=0.348	210.5 (±229.3); p=0.353
Hematocrito	33.7 (±5.3)			41.6 (±8.8); p=0.009

**Conclusiones:** El TASPE en EC refractaria es una opción terapéutica que ofrece una alta tasa de respuestas globales con periodos de remisión libres de tratamiento prolongados. El reseteo inmune que condiciona el TASPE también podría restablecer la respuesta a tratamientos previamente refractarios. Aun así, se asocia a una elevada morbilidad asociada con el tratamiento, por lo que es necesario individualizar en base a las características del paciente.

**PC-271**

**TPH HAPLOIDÉNTICO. ANTICUERPOS ANTI-HLA ESPECÍFICOS FRENTE AL DONANTE (DSA). EXPERIENCIA EN HUDGC DR. NEGRÍN**

Acosta Fleitas C.<sup>1</sup>, Guerra Domínguez L.<sup>1</sup>, Perera Álvarez M.<sup>1</sup>, Pérez Ortiz L.<sup>1</sup>, López Hernández R.<sup>2</sup>, González Del Castillo Luz M.<sup>1</sup>, Jiménez Bravo De Laguna S.<sup>1</sup>, Molero Labarta T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio De Hematología. Hudgc Dr. Negrín, <sup>2</sup>Servicio De Inmunología. Hudgc Dr. Negrín

**Introducción:** El empleo de donantes haploidénticos es cada vez mayor en ausencia de donantes HLA-idénticos o en situaciones urgentes de trasplante. Los DSA son una barrera importante para el injerto de células del donante y el éxito del trasplante. Los DSA parecen ser más prevalentes en este tipo de trasplante debido a la mayor probabilidad de aloinmunización de mujeres multíparas contra los antígenos HLA de los hijos. Presentamos nuestra experiencia del papel de DSA en el desarrollo de fallo primario del injerto en el trasplante haploidéntico, aplicando estrategias consensuadas de desensibilización.

**Material y Métodos:** Hemos realizado 39 TPH haploidénticos entre 2015-2017, 22 varones y 17 mujeres. El 23% de pacientes presentó DSA: 1/22 varones (4,5%) y 8/17 mujeres (47%). Presentamos los 4 casos de pacientes mujeres (3 multíparas, 1 unípara) portadoras de DSA con MFI (intensidad media de fluorescencia) > 5.000UI y siendo C1q+, sometidas a TPH haploidéntico (de hijo: 3, de hermano: 1) en nuestro centro, previo protocolo de desensibilización. La media de edad era 50 años (32-63), afectas de Leucemia Mieloblástica Aguda (3) y Leucemia Linfoblástica Aguda B (1), en remisión completa. En los 4 casos, los donantes eran varones sanos, con media de edad 32.5 años (17-44). El protocolo de desensibilización integraba, además de un régimen de acondicionamiento mieloblástico basado en busulfán-fludarabina y ciclofosfamida post-TPH, 3 sesiones de plasmaféresis a días alternos (-13, -11, -9), inmunoglobulinas iv (-8), Rituximab (-7) y en el día -1, administración de 10 pool plaquetas incompatibles (si portadoras de DSA: HLA clase I) o capa mononuclear radiada (25 Gy) obtenida mediante aféresis del donante (si DSA de HLA clase II). Se realizaron determinaciones seriadas de DSA y su capacidad de activación del complemento (C1q) en cada una de las fases (método Luminex).

**Resultados:** 3 pacientes presentaron respuesta favorable a la desensibilización: 2 casos con desaparición de los DSA y negativización del C1q, y un caso con una disminución de la MFI y negativización del C1q. Una paciente desarrolló una respuesta desfavorable con la persistencia de anticuerpos fijadores del complemento. Las 3 pacientes con respuesta favorable injertaron los días +14, +15 y +26, respectivamente, mientras que la paciente con respuesta desfavorable (portadora de DSA de clase I y II), nunca injertó, falleciendo en el día +20 por complicaciones infecciosas. En este caso sólo se realizó infusión de plaquetas incompatibles en el día -1, pero no se infundió capa mononuclear radiada procedente del donante.

**Conclusiones:** El algoritmo de selección del donante en el TPH haploidéntico tiene una gran importancia. La presencia de DSA en el receptor (23% en nuestra serie: 47% en mujeres) constituye una limitación fundamental, que obliga a la búsqueda de un donante carente del antígeno, no siempre posible. En nuestra serie, en 4 pacientes de 9 portadores de anticuerpos (44%) no se encontró donante compatible. La respuesta a protocolos de desensibilización es una alternativa en estos casos, aunque conlleva una gran complejidad. Nuestra experiencia, limitada por el reducido número de enfermos, es favorable en 3 de los 4 pacientes.

**PC-272**

**LA SITUACIÓN PRE-TPH MEDIDA POR EMR DEFINE EL PRONOSTICO DE LOS PACIENTES CON LAM SOMETIDOS A TRASPLANTE**

Vico Herrera I., Paumard Rodriguez E., Vazquez Diaz S., Alvarez Sanchez A.I., García Torres E., Serrano Lopez J., Herrera Aroyo C.

Hospital Universitario Reina Sofia

**Introducción:** La enfermedad mínima residual medible en LAM durante la remisión completa (RC) identifica pacientes con un mayor riesgo de recaída y por lo tanto menor supervivencia, sin embargo el papel de la EMR positiva pre-TPH en pacientes con LAM es controvertida.

**Objetivos:** evaluar la EMR, tras la inducción y pre-TPH y su valor pronostico en la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

**Material y Métodos:** Hemos realizado un estudio retrospectivo en el que se incluyen 107 pacientes diagnosticados de leucemia aguda mieloblástica (n=95) y SMD (n=12) que han recibido alo-TPH entre los años 2005 y 2017, la mediana edad al diagnóstico fue de 47 años (14-68). El 21,3 % de los pacientes se encuentran en situación de no remisión/EMR+ pre-TPH. Las características de los pacientes y donantes se detallan en la tabla 1.

**Resultados:** La mediana de tiempo entre el diagnóstico y el TPH fue de 4 meses (2-124). El régimen de acondicionamiento y la profilaxis para EICH se detallan en la tabla 1. El origen de los progenitores fue SP % (n=82), MO % (N=24) y SCU % (n=1). Tipo de TPH: 59,8% fue HERM id, 15% DNE id, Haploidéntico 17,8%, SCU 0,9% y DNE no ID 6,5%. Cincuenta y cuatro pacientes presentaron EICHa grado 2 o superior. Con una mediana de seguimiento de 61 meses (4-154) la supervivencia global a los 5 años fue 65,9 +/-4,9% (Grafica 1). Treinta y cinco pacientes fallecieron. Las causas de muerte fueron: recaída o progresión 54,28% (n=19), infecciones 31,42% (n=11), EICHa 5,71% (n=2), microangiopatía 5,71% (n=2), hemorragia 2,85% (n=1). La supervivencia libre de progre-

sión fue 69,6+/- 6% con una mediana de tiempo hasta la recaída de 25 meses (4-126). Veintiuno pacientes recayeron, de los cuales 8 se encontraban en situación de respuesta parcial o refractaria pre-TPH, 4 se encontraban en 2ª RC y el resto en 1ª RC. Aquellos pacientes que alcanzan RC/EMR(-) previa al TPH (n=85) presentan una mayor Supervivencia Global (SG) frente a los que tienen EMR positiva pre-TPH (78,3+/- 4,5% vs 23,9 +/- 1,7%, p<0,014). En el análisis multivariante, los pacientes que no alcanzan la RC previa al TPH tienen más riesgo de muerte (HR 1,29 (IC 95% 1,23-1,64) p<0,031). Con respecto a la EMR post inducción no tiene impacto en la SG ni en la SLP. Aunque no se alcance una diferencia significativa entre los tipos de TPH, se aprecia como el Haploidentico presenta una SG superponible o superior a la alcanzada por el resto (grafica 2). Asimismo, la SLP en pacientes con RC pre-TPH fue superior frente a los que presentaron EMR+ pre-TPH (84,5+/-4,8% vs 35+/-16,7%, p<0,005). No muestran significación la edad, el número de ciclos para RC o el grupo de riesgo genético/molecular ni para la SG ni para la SLP. El resto de factores TPH como el tipo de acondicionamiento, profilaxis de EICH, origen de los progenitores no mostraron relación estadística con la recaída, mientras que la presencia de EICH crónica sí (p<0,001).

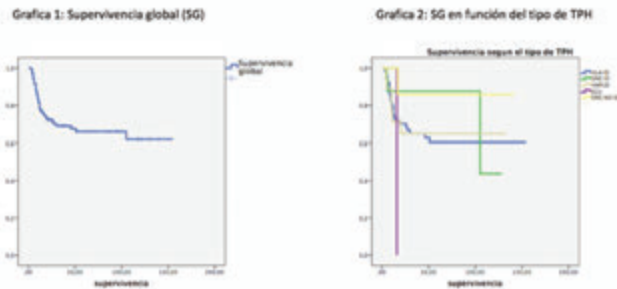


Figura 1 y 2.

Tabla 1.

	N=107
<b>Sexo</b>	
Mujer	54,2% (n=58)
Varón	45,8% (n=49)
<b>Mediana de edad (rango)</b>	47 años (14-68)
<b>Riesgo genético-molecular</b>	
Muy alto	7,5% (n=8)
Alto	33,6% (n=36)
Intermedio	49,5% (n=53)
Bajo	9,3% (n=10)
<b>Tipo TPH</b>	
HLA-id	59,8% (n=64)
DNE-id	15% (n=6)
Haploidentico	17,8% (n=19)
SCU	0,9% (n=1)
DNE no HLA-id	6,5% (n=7)
<b>Sexo D-R</b>	
Varón-varón	31,8% (n=34)
Varón-mujer	14% (n=15)
Mujer-mujer	13,1% (n=14)
Mujer-varón	41,1% (n=44)
<b>Acondicionamiento</b>	
Mieloablatoivo	43,9% (n=47)
Intensidad reducida (AIR)	56,1% (n=60)
<b>Profilaxis EICHa</b>	
Ciclosporina+Metotrexate	20,6% (n=22)
Ciclosporina+micofoenolato	18,7% (n=20)
Tacrolimus+ Sirolimus	24,3% (n=26)
Tacrolimus+micofoenolato+ciclofosfamida post	11,2% (n=2)
Tacrolimus+metotrexate	10,3% (n=11)
Tacrolimus+micofoenolato	10,3% (n=11)
Tacrolimus+ciclofosfamida post	2,8% (n=3)
Tacrolimus+micofoenolato+timoglobulina	1,9% (n=2)

**Conclusiones:** la calidad de la respuesta en el momento del TPH constituye la principal herramienta para prevenir el pronóstico de los enfermos con LAM. Se necesita un mayor número de pacientes y seguimiento para saber el papel pronóstico de TPH haploidentico.

**PC-273**

**FOTOFÉRESIS EXTRACORPÓREA: EFICACIA SEGÚN LOCALIZACIÓN EN EICH AGUDA Y CRÓNICA Y TOLERANCIA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Pérez Ortega L., Escamilla Gómez V., Calderón Cabrera C., Martín Sánchez J., Pérez Simón J.A.

Hospital Universitario Virgen del Rocío

**Introducción:** La enfermedad injerto contra huésped (EICH) continúa siendo la principal causa de morbimortalidad del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Más de la mitad de los enfermos no responden de forma adecuada al tratamiento de primera línea con esteroides. La fotoaféresis extracorpórea (FEC) es una opción terapéutica ampliamente validada como tratamiento en la EICH aguda y crónica, con resultados prometedores como tratamiento de rescate. El objetivo de este trabajo es evaluar los resultados de la FEC como tratamiento de segunda línea en la EICH aguda y crónica en términos de eficacia según la localización de la EICH y tolerancia a la FEC en pacientes refractarios al menos a una línea de tratamiento.

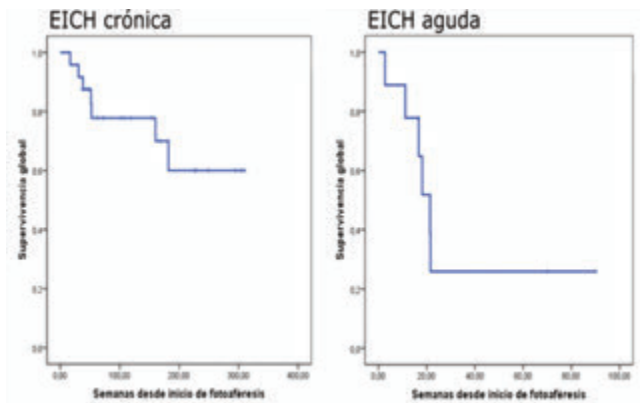


Figura 1. Curvas de supervivencia en EICH crónica y aguda.

Tabla 1. Características basales.

Adultos/Niños	32 (97%) / 1 (3%)
<b>Sexo</b>	
Hombre	22 (66,7%)
Mujer	11 (33,3%)
<b>Diagnóstico</b>	
Leucemia mielode aguda	9 (27,3%)
Leucemia linfode aguda	6 (18,2%)
Linfoma no Hodgkin	5 (15,2%)
Síndrome mielodisplásico	5 (15,2%)
Mieloma múltiple	3 (9,1%)
Otros	5 (15,2%)
<b>Tipo de acondicionamiento</b>	
Mieloablatoivo	16 (48,5%)
Intensidad reducida	17 (51,5%)
<b>Origen de los progenitores</b>	
Sangre periférica	33 (100%)
<b>Indicación FEC</b>	
EICH aguda	9 (27,3%)
EICH crónica	24 (72,7%)

**Métodos:** Estudio unicéntrico, descriptivo y retrospectivo en el que se recogen los resultados de un total de 33 pacientes tratados en el Hospital Universitario Virgen del Rocío entre Julio/2014 y Marzo/2018. Se utilizó el separador Spectra Optia (Terumo BCT) empleando el programa de recolección de CMN, e irradiación posterior del producto con UVA Pit System.

**Resultados:** Las características basales de los pacientes tratados mediante FEC se detallan en la Tabla 1. Se empleó el catéter como vía de

acceso en 20 pacientes (60,6%) y la vía periférica en 13 pacientes (39,4%). Se obtuvo un volumen medio 94 ml (40-122) por producto para irradiación posterior. La mediana del número de procedimientos realizados fue 10,5 (1-21). Los efectos secundarios fueron escasos y consistieron en hipocalcemia en 1 paciente (3%) e infección en 1 paciente (3%). En EICH aguda, se empleó la FEC en 9 pacientes (27,3%). De ellos, todos presentaron grados 2-4 (100%), y 7 pacientes grados 3-4. Se observó replicación de CMV en 3 pacientes (33,3%). En EICH crónica, se empleó la FEC en 24 pacientes (72,7%). Siguiendo la clasificación NIH, 2 pacientes (8%) presentaron EICH crónica leve, 16 pacientes (64%) EICH moderada y 7 pacientes (28%) EICH severa. En el 100% de los pacientes con EICH crónica hubo afectación cutánea (liquenoide 40%; esclerodermiforme 60%). Se observó replicación de CMV en 5 pacientes (5,8 %). Las características de las respuestas obtenidas con FEC se muestran en la Tabla 2. Fallecieron 13 pacientes (39,3 %) de forma global, 6 pacientes en el grupo de EICH aguda y 7 pacientes en el de EICH crónica. Las causas de muerte en el grupo de EICH crónica fueron aspergilosis (3 pacientes), infecciones no fúngicas (1 paciente) y otras causas (3 pacientes). Se observó recaída de enfermedad de base en 1 paciente (3%). La supervivencia global de la serie fue del 82 % (IC: 59-92%). La mediana de seguimiento fue de 113 semanas (rango 17-310). Las causas de muerte en el grupo de EICH aguda fueron aspergilosis (1 paciente), progresión de EICH (1 paciente), infecciones no fúngicas (1 paciente) y otras causas (3 pacientes). No hubo recaída de enfermedad en este subgrupo. La supervivencia global de la serie fue del 45% (IC: 34-56%). La mediana de seguimiento fue de 18 semanas (rango:2-90). Las curvas de supervivencia se muestran en la Figura 1.

Tabla 2. Respuestas con el uso de FEC en EICH agudo y crónico.

	EICH agudo (n=9)	EICH crónico (n=24)
<b>Grado global de EICH</b>	Grado 2: 2 (22,2%) Grado 3: 3 (33,3%) Grado 4: 4 (44,4%)	Leve: 2 (8%) Moderado: 16 (64%) Severo: 7 (28%)
<b>Respuesta máxima</b>		
RC	2 (22,2%)	1 (4,2 %)
RP	2 (22,2 %)	12 (50 %)
EE	2 (22,2%)	3 (12,5%)
Prog	1 (11, 1%)	6 (25 %)
Mixta		2 (8,3%)
<b>Respuesta por órganos</b>		
Piel	6/8 (75%)	12/24 (50%)
Gastrointestinal	5/7 (71.4%)	2/4 (50%)
Hepático	2/5 (40%)	6/8 (75%)
Ocular		4/10 (40%)
Oral		10/14 (71.4%)
<b>Reducción de corticoides</b>	2 (22,2%)	12 (50%)
<b>Reactivación CMV</b>	3 (33,3%)	5 (20,8%)
<b>Éxito</b>	6 (66,6%)	7 (29,1%)
<b>Recaída</b>	0	1 (4,1%)
<b>Mediana de seguimiento (semanas)</b>	18	113

**Conclusiones:** La FEC es una alternativa segura y bien tolerada en el tratamiento de pacientes con EICH aguda y crónica, que permite además la reducción del tratamiento con corticoides. Son necesarios estudios prospectivos y comparativos para establecer la eficacia de la FEC según la localización respecto a otras posibilidades terapéuticas y establecer mejor su papel en el contexto de la EICH.

**PC-274**

**INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN RECEPTORES DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS CON ACONDICIONAMIENTO NO MIELOABLATIVO: EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Sitges Arriaga M.<sup>1</sup>, Ferrà Coll C.<sup>1</sup>, Morgades De La Fe M.<sup>1</sup>, Soler Majoral J.<sup>2</sup>, Hernández Rodríguez I.<sup>1</sup>, Peña Domingo M.<sup>1</sup>, Sarrate García E.<sup>1</sup>, Triguero Moreno A.<sup>1</sup>, Franch Sarto M.<sup>1</sup>, Gener Ricós G.<sup>1</sup>, Santos Gómez M.<sup>1</sup>, Cañamero Giró E.<sup>1</sup>, Comes Escoda M.<sup>1</sup>, Espasa Pérez A.<sup>1</sup>, Batlle Massana M.<sup>1</sup>, Moreno Velázquez M.<sup>1</sup>, Torrent Catarineu A.<sup>1</sup>, Sancho Cia J.M.<sup>1</sup>, Vives Polo S.<sup>1</sup>, Xicoy Cirici B.<sup>1</sup>, Ribera Santasusana J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Clínica, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol,

Badalona, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona, <sup>2</sup>Servicio de Nefrología, Hospital Germans Trias i Pujol

**Introducción:** La insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación frecuente del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos con acondicionamiento de intensidad reducida (aloTIR). El objetivo de este estudio fue analizar la incidencia de IRA, sus factores de riesgo y su impacto en la supervivencia global (SG) y en la mortalidad no relacionada con recaída (MNR).

**Pacientes y Métodos:** setenta y dos pacientes recibieron un primer aloTIR entre 2010 y 2018 en nuestro centro. Se excluyeron los aloTIR de donante haploidéntico. La IRA se definió según los criterios KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), utilizando el aumento de creatinina sérica como marcador de lesión renal. Se tomó como creatinina basal (CB) la del día -7. Se definieron los siguientes estadios de IRA: estadio 1 (x1.5-1.9 veces la CB), estadio 2 (x2-3 veces la CB), y estadio 3 (>3 veces la CB). Se recogió la incidencia de IRA hasta el día +90 y la incidencia de las principales complicaciones tempranas del aloTIR.

Tabla 1. Características de los pacientes.

DEMOGRAFÍA		N (%)
<b>Sexo</b>	Mujer/Varón	24 (33%)/48 (67%)
<b>Edad (mediana, años)</b>		60 [18,69]
<b>FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR</b>		
Hipertensión arterial		21 (29%)
Diabetes		2 (3%)
Enfermedad renal crónica		2 (3%)
Obesidad		7 (10%)
<b>ENFERMEDAD BASAL</b>		
<b>Diagnóstico</b>	Patología mieloide*	46 (64%)
	Patología linfoide**	26 (36%)
<b>Líneas de tratamiento previo</b>	< 3	56 (78%)
	≥ 3	16 (22%)
<b>Estado de la enfermedad al TPH</b>	Respuesta completa	42 (58%)
	Activa	30 (42%)
<b>PROCEDIMIENTO</b>		
<b>Fuente de progenitores</b>	SP	67 (93%)
	MO	4 (6%)
	SP + MO	1 (1%)
<b>Donante</b>	Emparentado	48 (67%)
	No emparentado	24 (33%)
<b>Histopatibilidad (HLA 9/10)</b>		19 (26%)
<b>Acondicionamiento</b>	Basado en melfalán	25 (35%)
	Basado en busulfán	46 (64%)
	Otros	1 (1%)
<b>Profilaxis EICR</b>	Ciclosporina + Metotrexato +/- ATG	61 (85%)
	Ciclosporina + Alemtuzumab	6 (8%)
	Ciclosporina + Micofenolato	4 (5%)
	Tacrolimus + Rapamicina	1 (1%)

TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. SP: sangre periférica. MO: médula ósea. EICR: enfermedad injerto contra receptor. ATG: timoglobulina.

\* Leucemia mielooblástica aguda (n=27), síndromes mielodisplásicos (n=11), sarcoma granulocítico (n=1), mielofibrosis (n=5) y leucemia mielomonocítica crónica (n=2).  
\*\* Leucemia aguda linfoblástica (n=2), Linfoma no Hodgkiniano (n= 11), Linfoma de Hodgkin (n=5), Melioma múltiple (n=4), y leucemia linfática crónica (n=2).

**Resultados:** las características de los pacientes se resumen en la Tabla 1. La incidencia acumulada de IRA fue de 72% [60; 81] y la mayor frecuencia se registró el día +35. El 38%, 33% y 29% de los pacientes presentaron un grado máximo de 1, 2 y 3, respectivamente. Seis pacientes requirieron tratamiento renal sustitutivo y todos estaban ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos. En el análisis univariante, la hipertensión arterial (HTA), la obesidad, el haber recibido más de 3 líneas de tratamiento previamente al aloTIR y el haber sufrido neumonía fueron factores de riesgo para desarrollar IRA con significación estadística. Los pacientes con patología linfoide y el acondicionamiento basado en melfalán presentaron significación indiciaria (Tabla 2). En el análisis multivariante, sólo la HTA, la obesidad y el haber sufrido neumonía tuvieron impacto significativo en el desarrollo de IRA. La IRA considerada globalmente no tuvo impacto significativo en la SG (28% frente a 35%, p=0,46) con una mediana de seguimiento de 2,3 años [0,15; 5,17]. Sin embargo, los pacientes con IRA de grado 2-3 tuvieron peor SG (18% frente a 43%, p=0,048) y una tendencia a tener una mayor probabilidad de MNR (59% frente a 35%, p=0,084).

**Tabla 2. Factores de riesgo para desarrollar insuficiencia renal aguda (IRA). Incidencia acumulada a los 100 días de IRA.**

		N	Incidencia	IC (95%)	p-valor	
<b>ANÁLISIS UNIVARIANTE</b>						
Factores de riesgo cardiovascular	HTA	Si	21/72	86%	(59,96)	0.015
		No	51/72	87%	(52,78)	
	DM*	Si	1/72	-	-	-
		No	1/72	-	-	
	Obesidad **	Si	7/72	71%	(18,94)	
	No	65/72	37%	(25,49)		
	IRC*	Si	1/72	-	-	-
	No	1/72	-	-		
Enfermedad	Mieloides****	No	46/72	85%	(49,77)	0.067
	Linfoides****	No	26/72	85%	(62,94)	
	Líneas de tratamiento	0-2	56/72	86%	(54,79)	
Profilaxis EICRa	Metotrexate	≥3	16/72	89%	(52,97)	0.148
		No	11/72	89%	(25,99)	
Acondicionamiento	Busulfán	Si	43/72	83%	(46,78)	0.096
	Meftalán	No	24/72	83%	(50,94)	
	EICRa	Si	38/72	76%	(55,87)	
	No	34/72	68%	(49,81)		
Complicaciones TPH	Mucositis***	Si	16/72	88%	(53,97)	0.182
		No	56/72	83%	(48,74)	
	Infección por CMV	Si	32/72	75%	(55,87)	0.565
		No	40/72	70%	(53,82)	
	Neumonía	Si	20/72	90%	(60,98)	
	No	52/72	85%	(51,77)		
<b>ANÁLISIS MULTIVARIANTE</b>						
		HR	IC (95%)		P-valor	
HTA		2.05	(1.13, 3.71)		0.018	
Obesidad		4.16	(2, 8.66)		<0.001	
Neumonía		3.19	(1.75, 5.82)		<0.001	

HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; IRC: insuficiencia renal crónica previa; EICRa: enfermedad idiopática crónica del receptor; TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

\* Datos no variables debido a baja n.  
 \*\* Incidencia acumulada de IRA a los 25 días debido a que uno de los grupos no alcanzó los 100 días de seguimiento.  
 \*\*\* Incidencia acumulada de IRA a los 80 días debido a que uno de los grupos no alcanzó los 100 días de seguimiento.  
 \*\*\*\* Leucemia mieloblastica aguda (n=27), síndrome mielodisplásico (n=11), mielofibrosis (n=6), síndrome granulocítico (n=1) y leucemia mielomonocítica crónica (n=2).  
 \*\*\*\*\* Leucemia aguda linfoblástica (n=2), Linfoma no Hodgkiniano (n=11), Linfoma de Hodgkin (n=5), Melanoma múltiple (n=4), y leucemia linfática crónica (n=2).

**Conclusiones:** en esta serie, la IRA fue una complicación muy frecuente del aloTIR. La HTA, la obesidad y el haber sufrido neumonía fueron factores de riesgo para desarrollar IRA. La IRA en estadio de 2 o 3 tuvo impacto desfavorable en la SG.

**Financiación:** Financiado en parte con la beca PI10/01417 del Fondo de Investigaciones Sanitarias, RD12/0036/0029 de RTICC, Instituto Carlos III, SGR288 (GRC), Generalitat de Catalunya, y una ayuda de la Fundación "La Caixa".

**PC-275**

**EXPERIENCIA DE UN CENTRO COLABORADOR DEL REGISTRO ESPAÑOL DE DONANTES DE MÉDULA ÓSEA (REDMO) EN EXTRACCIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (PH) A DONANTES VOLUNTARIOS**

Sánchez Salinas M., Benzaquén Vallejos A., Gómez Calafat M., Goterris Viciado R., Solano Vercet C.

Hospital Clínico Universitario Valencia

**Introducción:** Desde 1994 REDMO es el responsable de la gestión de la base de datos de donantes voluntarios españoles, de la búsqueda de donantes compatibles para pacientes españoles y de la coordinación del transporte de los PH desde el lugar de obtención al centro de trasplante. Esto se realiza en colaboración con más de 100 hospitales españoles, el nuestro entre ellos. Tras la localización de un donante compatible con un paciente y confirmar el resultado, REDMO, previo acuerdo con el donante, propone al centro extractor un calendario de trabajo que incluye: una visita con pruebas médicas, fecha para envío de resultados, día de inicio de medicación en el caso de donación de PH de sangre periférica (sp) y fecha de donación. El hospital acepta o propone nuevas fechas en función de su disponibilidad.

**Métodos:** Entre 2015 y 2018 se han recibido 23 propuestas de donación de PH. La procedencia de los donantes ha sido: Valencia (n=10), Alicante (n=10), Castellón (n=1), Albacete (n=1) y Zaragoza (n=1). La donación fue para pacientes españoles (54%), europeos (27%) y norteamericanos (18%). La mayoría de los donantes fueron varones (n=17) y la mediana de edad fue 34 años (rango, 21-53). La fuente de PH solicitada fue sp en 20 casos.

**Resultados:** Nuestro centro aceptó el calendario propuesto en todos los casos excepto en dos (por festividad en un caso y por no disponibilidad e n el otro). Las pruebas pre-donación (analíticas, ECG, Rx tórax y cita con Anestesia en caso de médula ósea (MO) se realizaron el mismo día de la visita en todos los donantes, uno acudió una segunda vez a realizar una prueba no solicitada y otro a repetir una prueba anormal. La motivación para ser donantes fue: por llamamiento de redes sociales (50%) y

por tener un familiar con una enfermedad hematológica (30%) o una enfermedad crónica (20%). Excepto uno, todos eran donantes de sangre. El tiempo en el registro hasta ser llamados fue inferior a 1 año (n=4), entre 1 y 2 años (n=6), de 2 a 5 años (n=7) y mayor a 5 años (n=6). Todos los donantes excepto uno fueron aceptados (el motivo de exclusión fue una eosinofilia no conocida previamente) pero la donación sólo se realizó en 19 casos (2 donaciones se anularon por motivos de salud del receptor, uno de ellos en dos ocasiones y un donante se arrepintió tras haber sido retrasada la donación). En cuanto a las incidencias ocurridas, un donante olvidó una dosis de fármaco movilizador y un 37% d e los donantes tuvo dolor óseo. Los PH de sp se obtuvieron con una aféresis, excepto en un caso previsible por la diferencia de peso entre donante y receptor, que precisó dos días. Tan solo 5 donantes presentaron síntomas leves de hipocalcemia que desaparecieron con administración de calcio. Ninguno de los 3 donantes de MO presentó complicaciones ni precisó transfusión, no tenían sangre autóloga reservada. En los controles posteriores a la donación, 7 acudieron al mes y ninguno a controles posteriores. No se registraron incidencias en la recogida ni en el transporte de los PH.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia como centro colaborador REDMO en extracción de PH a donantes no emparentados no hemos tenido dificultades organizativas ni complicaciones en ninguna de las fases que comprende el proceso de la donación.

**PC-276**

**RECONSTITUCIÓN INMUNE DE MÚLTIPLES SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS POST-TPH ALOGÉNICO Y VACUNACIÓN**

Vega Achábal G., López Lorenzo J.L., Martín Herrero S., Penedo Coello A., Martínez Alfonso I., Mata de la Serna R., Franganillo Suárez A., Martínez Díez Y., Askari Askari E., Prieto Pareja E., Villaescusa de la Rosa T., Córdoba Mascuñano R., Pérez Sáez M.Á., Arquero Portero T., Llamas Sillero P., Serrano del Castillo C.

FJD

**Introducción:** El TPH alogénico (aloTPH) provoca una situación inmunológica que no está bien documentada en la literatura.

**Objetivos:** Valorar el estado inmunológico de pacientes post-aloTPH. Estudiar la serología vacunal pre/post-aloTPH. Analizar la relación del estado inmunológico con la vacunación recibida.

**Material y Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo de 20 pacientes post-aloTPH distribuidos en: 21-68 años; Leucemia Aguda/Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide crónica: 16 pacientes; Linfomas: 4 pacientes. Variables analíticas, recogidas antes (5 pacientes) y después (15) de los 12 meses post-aloTPH: recuento linfocitos TCD4+, TCD8+, NK, B totales, subpoblaciones de linfocitos B funcionales ("naïve" IgD+CD27-, memoria IgD+CD27+ e IgD-CD27+ y efectoras CD27++CD38++), IgG, IgA, IgM e IgG para neumococo, tétanos, VHBs, varicela, sarampión, rubeola y parotiditis. Variables clínicas recogidas de revisión historias clínicas.

**Resultados:** 14/15 pacientes evaluados a los >12meses post-aloTPH presentan recuento mínimo de linfocitos TCD4+ (>200 células/microl), TCD8+ (>200 células/microl), NK (>100 células/microl), y B (>100 células/microl) además de una cuantificación de IgG, IgA e IgM normales. 13/14 presentan células B efectoras y de memoria CD27+ aunque estas últimas en menor proporción a la normalidad y con predominio de células IgD-CD27+. Ninguno de los pacientes evaluados <12 meses post-aloTPH presenta reconstitución inmune normalizada aunque 3/5 tienen niveles mínimos de linfocitos B de memoria CD27+. 3/5 presentan niveles normales de inmunoglobulinas. 7/20 no reciben profilaxis con vacunas post-aloTPH y mantienen niveles basales de protección serológica heterogéneos. La protección serológica mantenida más frecuente fue tétanos (6 pacientes) y la más infrecuente VHB (2). 14/20 pacientes recibieron la vacunación de gripe anual y 12/20 la del neumococo y la del VHB siendo la administración del resto de las vacunas recomendadas variable en tipo de vacuna y momento de administración. La respuesta vacunal en estos pacientes al neumococo y al VHB fue positiva en 11/12 y en 5/12 respectivamente. Todos los pacientes vacunados presentaron niveles adecuados de subpoblaciones de linfocitos B de memoria y efectoras para generar respuesta antigénica a pesar de que parte de los pacientes (9/14) estaban en tratamiento inmunosupresor.

**Conclusiones:** \*A los 12 meses post-aloTPH no se observó un estudio inmunológico completamente normalizado pero sí una reconstitución inmune mínima (en valores absolutos de linfocitos T, B, NK y cuantifi-

cación de inmunoglobulinas), siendo las últimas poblaciones en normalizarse: LTCD4+ y linfocitos B de memoria no “switching” (CD27+IgD-). \*El grado de protección serológica que mantuvieron post-aloTPH es heterogéneo siendo los niveles de anticuerpos pre/post-aloTPH estables en muchos pacientes. \*Las vacunas más frecuentemente administradas fueron gripe, neumococo y VHB generando la vacunación frente al neumococo mucha mayor respuesta serológica que la vacunación del VHB. Esta seroconversión se ha podido producir en pacientes con tratamiento inmunosupresor. \*El análisis de poblaciones linfocitarias T, NK y B totales y funcionales puede ser de utilidad a la hora de programar el calendario vacunal de pacientes post-aloTPH. \*La cumplimentación del calendario vacunal a pesar de estar protocolizado, fue muy heterogéneo, planteando la necesidad de mayor supervisión del proceso.

### PC-277

#### TRASPLANTE AUTÓLOGO EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Martínez Alfonso I., Villaescusa de la Rosa T., Alonso Domínguez J.M., Córdoba Mascaño R., López Lorenzo J.L., López Álvarez C., López Pérez M., Arquero Portero T., Franganillo Suárez A., Martínez Díez Y., Vega Achabal G., Penedo Coello A., Martín Herrero S., Castaño Bonilla T., Llamas Sillero P.

HFJD

**Introducción:** La incidencia de enfermedades hematológicas aumenta con la edad, como consecuencia de la mayor esperanza de vida. El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH) representa una opción terapéutica que puede aumentar tanto la supervivencia libre de enfermedad como la supervivencia global de pacientes hematológicos, especialmente en mieloma múltiple y linfoma. Aunque se trata de un procedimiento seguro y efectivo, la experiencia en pacientes de edad avanzada es limitada.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo observacional de casos y controles. Para ello se seleccionaron 27 pacientes mayores de 65 años sometidos a auto-HCT en el periodo comprendido entre 2012-2017 y seleccionamos una cohorte comparativa de 27 pacientes menores de 65 años pareados por sexo, diagnóstico hematológico y año de infusión. Se excluyeron aquellos pacientes que recibieron un segundo trasplante. Analizamos los datos demográficos, datos analíticos pre-trasplante y celularidad infundida, así como el índice de comorbilidad de Sorrow y escalas como Karnofsky y CIRS-G. También analizamos variables post-trasplante como el injerto de neutrófilos y plaquetas, la estancia hospitalaria, transfusiones y el requerimiento de nutrición parenteral (NPT).

**Resultados:** No se observaron diferencias significativas con respecto al sexo, diagnóstico, IMC, Karnofsky, estado nutricional (proteínas totales y albumina) y estado inflamatorio (PCR y ferritina) en las dos poblaciones estudiadas. Con respecto a la celularidad CD34+ se evidenció una menor celularidad en los pacientes 65 años que no llegó a alcanzar significación estadística. Se objetivaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al SORROR dado que la totalidad de los pacientes menores de 65 años presentaron un Sorrow bajo ( $\leq 2$ ), mientras que el 21% de los pacientes mayores de 65 años presentaron un Sorrow alto ( $\geq 3$ ). Asimismo, los pacientes mayores de 65 años requirieron más NPT que el grupo control. El 38% de los pacientes <65 años presentó un CIRS-G alto ( $> 8$ ), frente a un 75% en pacientes >65 años ( $p=0,007$ ). No se constataron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la estancia media, transfusiones durante el injerto y el injerto de neutrófilos ( $> 500/\text{mm}^3$ ). Sí que observamos diferencias estadísticamente significativas en relación al injerto de plaquetas ( $> 20.000/\text{mm}^3$ ); sin embargo, dado que la diferencia es de un día, no lo consideramos clínicamente relevante. Finalmente, la mortalidad relacionada al trasplante en el día +100 fue de 0 en ambos grupos.

**Conclusiones:** El autoTPH es un procedimiento seguro en pacientes mayores de 65 años. Habitualmente los pacientes mayores a 65 años presentan un Sorrow más alto que los menores de 65 años. No obstante, no se han observado diferencias con respecto al injerto y a la estancia media de hospitalización en este grupo de pacientes. La incorporación de escalas geriátricas pretrasplante podría ser una herramienta que nos ayudara a una selección más precisa de los adultos mayores que son más vulnerables a las complicaciones relacionadas al procedimiento de trasplante.

### PC-278

#### RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA BRONCOFIBROSCOPIA EN LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: RESULTADOS DE UN ANÁLISIS RETROSPECTIVO EN NUESTRO CENTRO

González Romero Y., Cortés M.A., Mora J., Fernández Luis S., Bermúdez A., Gómez D., Yáñez L., Colorado M., López-Duarte M., Cabero A., Fernández C., Richard C.

H.U. Marqués de Valdecilla

**Introducción:** Las complicaciones pulmonares constituyen una de las causas más frecuentes de morbi-mortalidad en los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). La broncofibroscopia (BFC) es empleada habitualmente para establecer la etiología de los infiltrados pulmonares de nueva aparición o agravados a pesar del tratamiento empírico. El objetivo de este trabajo es evaluar la rentabilidad diagnóstica de la BFC en los pacientes trasplantados en nuestro centro.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de las BFC realizadas a pacientes ingresados en el Servicio de Hematología entre los años 2012 a 2017.

**Resultados:** De las 150 BFC, 71 se realizaron a 64 pacientes sometidos a TPH (54 aloTPH y 10 autoTPH). 36 (56 %) eran varones y con una media de edad fue de 58 años (23 a 80 años). Las indicaciones del aloTPH fueron LMA en 20 casos, SMD en 10, LH en 8, LNH en 4, MM, LMC, LLA en 3 casos cada uno, aplasia medular en 2 y mielofibrosis en 1. El autoTPH se indicó por MM (5 casos), LNH y LH (4 y 1 casos respectivamente). En la mayoría de los casos la BFC se realizó por la sospecha de un proceso infeccioso. En el momento de la BFC, 5 pacientes (7,3%) presentaban una cifra de neutrófilos  $< 500/\text{mm}^3$ . Se realizó lavado broncoalveolar (BAL) en 68 de las BFC y aspirado (BAS) en 60. Se obtuvo aislamiento microbiológico en el BAL en 45 (66%), siendo los virus los agentes aislados con mayor frecuencia, en 21 (30,8%). Le siguieron las infecciones bacterianas en 7 (10,2%), y por último, las infecciones fúngicas en 5 (7,3%). En 5 (7,3%), el aislamiento fue combinado (bacterias más virus). En el BAS el principal aislamiento fue bacteriano en 11 (18%), seguido de virus en 6 (10%) y hongos en 4 (6,6%). En 36 (60%) no hubo aislamiento microbiológico. En 33 (48,5%), la sospecha infecciosa inicial fue concordante con el resultado obtenido de la BFC. 18 pacientes (25%), se encontraban con tratamiento antibiótico en el momento de la BFC. Se realizó un cambio de tratamiento en 57 pacientes (80%) tras la BFC. 24 pacientes presentaron complicaciones leves-moderadas, con mayor frecuencia hemoptisis (16 casos) y broncoespasmo laríngeo (7 casos).

**Conclusiones:** En nuestro centro, la BFC con lavado broncoalveolar es un procedimiento rentable para el diagnóstico de infecciones en los pacientes trasplantados, con un porcentaje asumible de complicaciones, la mayoría de carácter leve. Se obtuvo un confirmación microbiológica en el 66%, de los procedimientos, siendo los virus los principales agentes aislados mediante esta técnica. En un porcentaje elevado de los BAS no hubo aislamientos microbiológicos (60%).

### PC-279

#### RECAÍDA POSTRASPLANTE ALOGÉNICO EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. EXPERIENCIA CON AZACITIDINA EN NUESTRO CENTRO

García García I., China Rodríguez A., Martín Moro F., Michael Fernández B.M., Velázquez Kennedy K., Marquet Palomares J., Sanz Ruipérez A., Martínez Geijo C., Núñez-Torrón Stock C., Luna De Abia A., Saez Marín A.J., López Jiménez F.J.

Hospital Universitario Ramón y Cajal

**Introducción:** La recaída posttrasplante alogénico (postaloTPH) en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) es la principal causa de fracaso del tratamiento. Las opciones terapéuticas son limitadas, siendo una opción el uso de fármacos hipometilantes. El objetivo de este trabajo ha sido determinar el beneficio de azacitidina (AZA) en pacientes con LMA en recaída postaloTPH.

**Métodos:** Realizamos un estudio unicéntrico retrospectivo. Analizamos 14 pacientes con LMA que recibieron AZA en recaída postaloTPH, con una media de seguimiento de 10 meses, desde Enero/2013 hasta Enero/2018 con dosis de  $75\text{mg}/\text{m}^2$ . Calculamos el tiempo de supervivencia global (SG) postrecaída y su asociación con la respuesta a AZA. Buscamos si existe asociación entre AZA y respuesta en el hemograma, cambios en los marcadores citogenéticos presentes en la recaída o variaciones en el quimerismo. Los grupos de riesgo citogenético fueron establecidos según la clasificación European Leukemia Net 2017. Para



estimar la SG postrecaída postaloTPH utilizamos el análisis estadístico Kaplan-Meier. La correlación entre la respuesta a AZA y los parámetros clínico-analíticos se estudió con el test Chi-cuadrado.

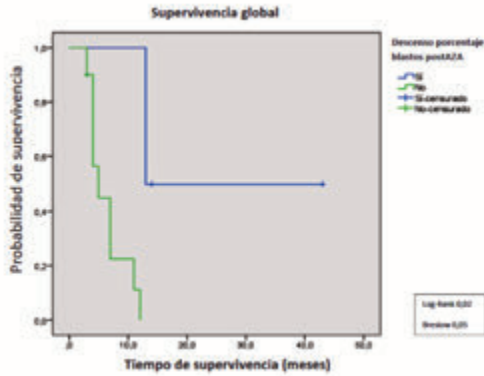


Figura 1. Relación entre respuesta con disminución de blastos postAZA y supervivencia global.

Tabla 1.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES			N	%
Sexo	Mujer		9	64%
	Hombre		5	36%
Riesgo al diagnóstico	Bajo	Core binding factor LMA, NPM1+/FLT3- o bajo, CEBPA+ bialélica	0	0%
	Intermedio	NPM1+/FLT3+ alto, NPM1-/FLT3+ bajo, t(9;11). Otras no clasificadas	2	14%
	Alto	t(6;9), KMT2A+, t(9;22), inv(3), t(3;3), -5, 5q-, -7, 7q-, cariotipo complejo, cariotipo monosómico, NPM1-/FLT3+ alto, RUNX1+, ASXL1+, TP53+	12	86%
Estado de enfermedad previa a alo-TPH	RC		3	21%
	EMR+		7	50%
	Enfermedad activa		4	29%
Acondicionamiento	MA		3	22%
	SMA		2	14%
	RIC		7	50%
	Secuencial		2	14%
Indicación AZA	Recaída franca		12	86%
	EMR+		2	14%
Recaída temprana (≤6 meses)	Sí		8	57%
	No		6	43%

**Resultados:** Las características de los pacientes están recogidas en la tabla 1 y los resultados en la tabla 2. La mediana de edad fue 59(28-69) años. La mediana de tiempo de recaída postaloTPH fue de 6 (rango 3-22) meses. La mediana de tiempo en tratamiento con AZA fueron 3 (rango 1-8) meses, y la mediana de ciclos recibidos 4 (rango 1-8), con una mediana de duración de 6 (rango 4-7) días por ciclo. La disminución del porcentaje de blastos presentes postrecaída se dio en 4 pacientes, pasando uno de ellos a remisión completa. De estos 4 pacientes, uno de ellos presentó respuesta en el hemograma con incremento en las cifras de hemoglobina (Hb), otro incremento las cifras de plaquetas, y otro presentó aumento tanto en las cifras medias de Hb como de neutrófilos. Comprobamos asociación entre tener respuesta con disminución de porcentaje blastos postAZA o no tener respuesta y la mediana de supervivencia global postrecaída (13 meses vs 5 meses, p= 0,002) (Figura 1). Dos pacientes presentaron negativización postAZA de marcadores citogenéticos de alto riesgo: del(5q) y del (7q) en un paciente e inv (3)(q21.3q26.2) en el otro. Cuatro pacientes presentaron cambio en el quimerismo, pasando dos de ellos a quimerismo completo (QC). Encontramos correlación (p<0,05) entre la disminución de blastos y la respuesta en el hemograma y quimerismo. También entre recaída precoz (< 6 meses) y no disminución de blastos postAZA, no siendo esta estadísticamente significativa probablemente por n pequeña. La mediana de SG postrecaída postaloTPH fue de 7 meses (rango 3-14). Incluso los pacientes que presentaron descenso de blastos, normalización citogenética o que alcanzaron QC, perdieron posteriormente estas respuestas con progresión de la enfermedad.

Tabla 2.

RESULTADOS OBTENIDOS CON AZA POSTRECAÍDA POSTERIOR ALOTPH			
		N	%
Hemoglobina posterior a AZA	Incremento	2	14%
	Mantenimiento	6	43%
	Descenso	6	43%
Plaquetas posteriores a AZA	Incremento	1	7%
	Mantenimiento	3	21%
	Descenso	10	72%
Neutrófilos posteriores a AZA	Incremento	1	7%
	Mantenimiento	2	14%
	Descenso	11	79%
Blastos posteriores a AZA	Descenso con ≥0.01%	2	14%
	Descenso con <0.01%	1	7%
	Descenso hasta RC	1	7%
	No respuesta (progresión)	10	72%
Respuesta genética	Sí	2	14%
	No	12	86%
Respuesta químera	Sí	4	29%
	No	10	71%

**Conclusiones:** Los pacientes que presentaron una respuesta a AZA con disminución en porcentaje de blastos tuvieron una mayor SG postrecaída. Además AZA puede modificar marcadores genéticos de pronóstico adverso y el quimerismo postrecaída. Sin embargo, aunque algunos pacientes presentan una respuesta inicial, esta se pierde después con la progresión de la enfermedad.

**PC-280**

**TRASPLANTE ALOGÉNICO EN LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Benzaquen A., Blanco S., Pérez A., Calabuig M., Hernández-Boluda J.C., Navarro B., Amat P., Remigia M.J., Martí E., Poch M., Goterris R., Gomez M., Segado A., Morello D., Pastor I., Sánchez M., Tormo M., Solano C.

Servicio de Hematología Hospital Clínico Universitario Valencia. Instituto de investigación Biomédica. INCLIVA

**Introducción:** La leucemia aguda mieloblástica (LAM) continua siendo la primera indicación de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) basado en la actividad anti-leucémica mediante el efecto de injerto contra leucemia. Sin embargo, la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) y la recaída de la enfermedad, siguen siendo dos de las barreras más importantes para la supervivencia a largo plazo. Aproximadamente el 40% de alo-TPH con LAM recaerán, el pronóstico de estos pacientes es sombrío con una supervivencia a 2 años de <20% a pesar de las estrategias de tratamiento de rescate.

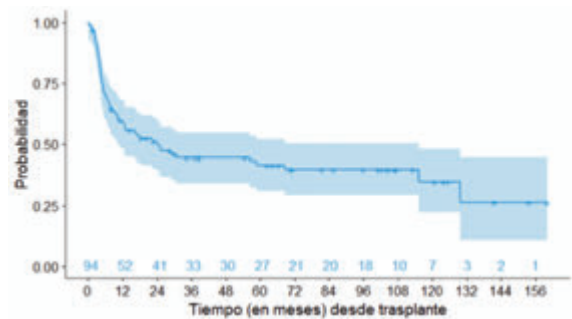


Figura 1. Supervivencia Global, N=94.

**Material y Métodos:** Se incluyeron en el estudio 94 pacientes con diagnóstico de LAM en los que se realizó alo-TPH consecutivamente, en el periodo comprendido entre marzo de 2005 y septiembre de 2017. En todos ellos se recogieron las características de la enfermedad al diagnóstico, del trasplante, complicaciones inmediatas y características de la recaída (Tablas 1 y 2). Se ha analizado el efecto de estas características sobre la tasa de SG y SLP mediante un modelo de regresión de Cox.

**Resultados:** Con una mediana de seguimiento de 16,7 meses (0,2-159,9), 32 pacientes (34%) recayeron post alo-TPH con una mediana de tiempo a la recaída de 3 meses (1-79), y 55 pacientes (58,5%) fallecieron. Las principales causas de muerte fueron la recaída de la enfermedad 27,7% y la MRT 25,5%.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Características Enfermedad de base	Total N=94	Recaída post-aloTPH N=32
Sexo varón*	55 (58,5)	22 (68,8)
Edad, años**	51 (14-70)	56 (14-69)
Clasificación FAB *	M0 12 (12,8) M6 7 (7,4) M1 18 (19,1) M7 2 (2,1) M2 13 (13,8) Inclasificable 1 (1,1) M4 17 (18,1) BF 1 (1,1) MSa 6 (6,4) MD 9 (9,6) MSb 8 (8,5)	M0 3 (9,4) M6 2 (6,3) M1 6 (18,8) M7 2 (6,3) M2 5 (15,6) MD 5 (15,6) M4 7 (21,9) MSb 2 (6,3)
Clasificación OMS*	inv (3) 4 (4,3) inv (16) 3 (3,2) t(8;21) 2 (2,1) t(6;9) 1 (1,1) NPM1 mutado 15 (16) CRMD 26 (27,7) Minimamente diferenciada 9(9,6) Sin maduración 8 (8,5) Con maduración 7 (7,4) Mielomonocítica 4 (4,3) Monoblástica /monocítica 8 (8,5) Secundarias 4 (4,3) Sarcoma mieloides 1 (1,1) Bifenotípica 1 (1,1)	t(6;9) 1 (3,1) NPM1 mutado 5 (16,6) CRMD 15 (46,9) Minimamente difer. 2(6,3) Sin maduración 3 (9,4) Con maduración 2 (6,3) Mielomonocítica 2 (6,3) Monoblástica/monoc. 1(3,1) Secundarias 1 (3,1)
Secundaria *	10 (10,6)	2 (6,3)
Leucocitos diagn. (>100x10 <sup>9</sup> /L) *	13 (14,1)	5 (15,6)
Citogenética MRC *	- Buen pronóstico 6 (6,7) - Pronóstico intermedio 53 (59,6) - Mal pronóstico 30 (33,7)	0 (0) 16 (50) 16 (50)
Citogenética ELN *	- Favorable 12 (13,3) - Intermedio 1 24 (26,7) - Intermedio 2 19 (21,1) - Adverso 35 (38,9)	1 (3,2) 6 (19,4) 7 (22,6) 17 (54,8)
FLT3 mutado*	24/85 analizados (28,2)	9/29 analizados (31)
NPM1 mutado*	16/73 analizados (21,9)	5/23 analizados (21,7)
Protocolo QT inducción*	CETLAM2003 48 (51) CETLAM2012 31 (33) OTROS 15 (16)	CETLAM2003 17 (53,1) CETLAM2012 10 (31,3) OTROS 5 (15,6)
Esquema inducción >1*	20 (21,7)	6 (19,4)

\* N(%), \*\* mediana (rango), BF bifenotípica, MD mielodisplasia, CRMD cambios relacionados con la mielodisplasia, QT quimioterapia.

Tabla 2. Características del trasplante.

Características del alo-TPH	Total N=94	Recaída post alo-TPH N=32
Tipo de donante *	- Familiar 46 (48,9) - DNE 44 (46,8) - Haploidéntico 4 (4,3)	20 (62,5) 11 (34,4) 1 (3,1)
Tipo de fuente *	- SP 77 (81,9) - SCU 17 (18,1)	31 (96,9) 1 (3,1)
Acondicionamiento *	- Mieloablatoivo 47 (50) - Intensidad reducida 47 (50)	19 (59,4) 13 (40,6)
Mismatch *	30 (31,9)	4 (12,5)
TASP previo *	6 (6,4)	0 (0)
Situación pre alo-TPH*	- RC 70 (74,4) - >RC1 12 (12,8) - RP 6 (6,4) - EE/PE 6 (6,4)	26 (81,3) 1 (3,6) 2 (6,1) 3 (9,3)
EMR pre alo-TPH *	- Positiva 23/55 analizados (41,8) - Negativa 32/55 analizados (58,2)	9/16 analizados (56,25) 7/16 analizados (43,75)
Quimera completa *	81 (87,1)	22 (68,8)
Situación +60 *	- RC 81 (89) - EE/PE 10 (11) EICR a* 47 (48,9) Grado II-IV 39 (41,4) EICR * 23 (24,5) Moderado-Grave NIH 16 (17) Exitus * 55 (58,5)	21 (67,7) 10 (32,3) 16 (50) 13 (40,6) 2 (6,3) 1 (3,1) 30 (93,8)
Causa exitus*	- Enfermedad de base 26 (47) - MRT 24 (44) - Neoplasias sólida 2 (4) - Sdr Linfoproliferativo post alo-TPH 3 (5)	26 (86,7) 3 (10) 1 (3,3) 0 (0)

\* N(%), DNE donante no emparentado, SP sangre periférica, SCU sangre cordón umbilical, RC respuesta completa, RP respuesta parcial, EE enfermedad estable, PE progresión de enfermedad, EICR enfermedad de injerto contra receptor, MRT mortalidad relacionada con el trasplante.

La SG estimada fue de 59% (IC95%: 48,2-68,2%) a los 12 meses y 50,9% (IC95%: 40,2-60,6%) a los 24 meses, con una mediana de SG estimada de 24,3 meses (IC95%: 10,3-115,5 meses). En el análisis multiva-

riante los factores relacionados con la mortalidad fueron la ausencia de respuesta completa previa al trasplante (HR 2,12  $p=0,031$ ), la presencia de EICR agudo de grado III-IV (HR 5,72  $p<0,001$ ) y la ausencia de EICR crónico (HR 5,59  $p=0,001$ ). La ausencia de mutación NPM1 ( $p=0,098$ ) en el análisis multivariante, y el tipo de acondicionamiento ( $p=0,075$ ) en el univariante, se encontraban en el límite de la significación estadística. La SLP estimada fue del 57% (IC95% 46,3-66,3%) a los 6 meses con una mediana de SLP estimada de 18,4 meses (IC95% 4,7-68,7 meses). Los únicos factores que se relacionaron significativamente con la SLP en el análisis multivariante fueron la presencia de EICR agudo grado III-IV (HR 2,57  $p=0,012$ ) y la ausencia de EICR crónico (HR 2,893  $p=0,001$ ). 30 de los 32 pacientes en recaída fallecieron (93,8%), con una mediana de seguimiento de 4,4 meses (0,4-93) desde la recaída. 22 pacientes recibieron tratamiento activo, 11 pacientes 5-Azacitidina, de los cuales 7 presentaron refractariedad al tratamiento. La SG a los 12 meses de la recaída fue de 18,7% (IC95%: 7,6-33,7%).

**Conclusiones:** La respuesta pre TPH, la presencia de EICR aguda y la ausencia de EICR crónico se asociaron a una menor SG del total de los pacientes. Las principales causas de mortalidad en esta cohorte fueron la recaída y la MRT. Es importante identificar los pacientes de alto riesgo de recaída dado el mal pronóstico, la mediana de supervivencia corta y la escasa respuesta a los tratamientos de rescate.

**PC-281**

**ENFERMEDAD PRE TRASPLANTE COMO PREDICTOR DE RESPUESTA EN LINFOMAS AGRESIVOS**

Marini S., Barbosa Ribeiro A., Galdes C., Ribeiro L.

Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**Introducción:** El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPHa) es actualmente una estrategia terapéutica importante, utilizada como terapia de consolidación después de altas dosis de quimioterapia en pacientes con linfoma no Hodgkin agresivo (LNHa). El momento para el trasplante depende no sólo del subtipo de linfoma sino también del estado de la enfermedad previa al trasplante, estando indicado en pacientes en primera recaída quimiosensible de NHL después de alcanzar respuestas parciales (PR) o completas (RC). Sin embargo, la experiencia clínica parece mostrar un peor resultado en pacientes con PR antes del TPHa, preguntándose si la intensificación del régimen de quimioterapia (hasta lograr RC) debería ser una opción.

**Objetivos:** Comparar el resultado de los pacientes con LNHa en PR versus CR previo al autotrasplante de progenitores hematopoyéticos.

**Métodos:** Estudio observacional longitudinal retrospectivo de pacientes sometidos a TPHa, de enero de 2007 a julio de 2017, en una única institución portuguesa. El análisis estadístico se realizó recurriendo a estadísticas descriptivas y análisis de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier, estratificado por Log-Rank.

**Resultados:** Se analizó una muestra de 76 pacientes con una mediana de edad al diagnóstico de 46 años (17-64 años), 53 (69,7%) eran varones. Esta población incluyó varios tipos de LNHa, linfoma difuso de células grandes B (LDGCB) n=46 (60,5%), linfomas de células B de alto grado, NOS n=3 (3,9%), linfoma de células del manto (LCM) n=22 (28,9%) y linfomas de células T n=5 (6,6%). Los pacientes fueron tratados con una mediana de 2 líneas terapéuticas (rango 1-4) y tenían un ECOG ≤1, antes del TPHa. Las evaluaciones de respuesta después del día 100, fueron estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ) favorecieron el trasplante, de los 17 pacientes con PR antes de ASCT, 12 lograron RC. Con una mediana de seguimiento de 74 meses, no observamos diferencias estadísticamente significativas en la mediana de la supervivencia global (SG) de toda la población del estudio, sin embargo, en el análisis de subgrupos por subtipo de linfoma hubo una diferencia significativa en la SG de los pacientes con DLBCL (PR vs CR: 106 m frente a no atingida;  $p=0,003$ ). Veinte pacientes recayeron después del TPHa, el tiempo medio hasta la recaída fue de 46 meses. La supervivencia libre de progresión (SLP) de toda la cohorte, definida desde el momento del TPHa hasta el momento de la recaída, reveló un menor tiempo de recaída en pacientes con PR previa al TPHa en comparación con los pacientes en RC (86 meses frente a 135 meses; 0.01).

**Conclusiones:** Los pacientes con DLBCL trasplantados en PR después de una quimioterapia de alta dosis tuvieron una supervivencia global inferior en comparación con el grupo en CR. Este pronóstico subóptimo plantea el problema de si la quimioterapia debe optimizarse antes de la consolidación con TPHa.

**PC-282**

**EXPERIENCIA DEL USO DE PLERIXAFOR EN LA MOVILIZACIÓN DE DONANTES SANOS FAMILIARES EN EL TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO HAPLOIDÉNTICO CON PURGADO EX VIVO DE CÉLULAS T**

Gasior Kabat M.<sup>1</sup>, Rivas Pollmar M.I.<sup>1</sup>, García Pérez E.<sup>1</sup>, Dos Santos Ortas A.<sup>1</sup>, Panizo Echaurren I.<sup>1</sup>, Romero A.B.<sup>1</sup>, Marcos A.<sup>1</sup>, Pérez Martínez A.<sup>2</sup>, De Paz Arias R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio Hematología, Hospital Universitario La Paz, <sup>2</sup>Servicio de Onco-Hematología Infantil, Hospital Universitario La Paz

**Introducción:** Los donantes sanos ocasionalmente muestran pobre respuesta a los agentes movilizadores. Ante un fallo en la movilización el plerixafor junto con G-CSF puede ser una estrategia de rescate en malos movilizadores. Algunas series describen el uso de plerixafor para recolectar mayores dosis de células CD34+ en casos de trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) haploidénticos con purgado de células T. El uso de plerixafor en el esquema de movilización podría ayudar a alcanzar altas dosis de progenitores hematopoyéticos CD34+ necesarias para el procesamiento celular de purgado indirecto de células T (selección de CD34) en el contexto del TPH haploidéntico manipulado ex vivo, contribuyendo a menos cantidad de leucoaféresis para obtener la dosis celular necesaria y lograr un rápido injerto.

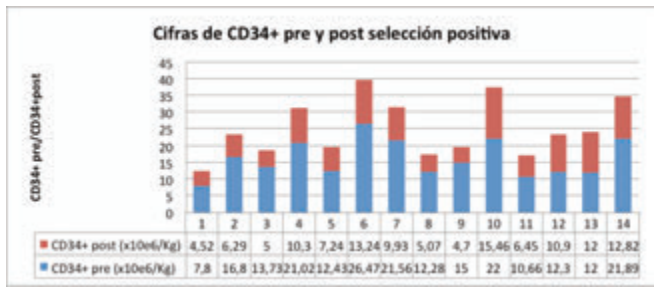


Figura 1.

**Material y Métodos:** Se recogieron retrospectivamente 14 donantes sanos de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica para trasplante haploidéntico que recibieron G-CSF y plerixafor en esquema de movilización. Catorce pacientes pediátricos (mediana 13 años, rango 8-15) diagnosticados de enfermedades hematológicas malignas y no malignas se sometieron a TPH alogénico tras selección positiva de células CD34+ y posterior purgado de células CD45RA+ entre Febrero de 2015 y Julio de 2017 (Tabla 1).

Tabla 1.

	Edad paciente	Peso paciente	Diagnóstico	Donante	Edad donante
1	14	103	LAL	Madre	49
2	14	104	LAL	Padre	49
3	14	80	LAL	Madre	45
4	12	40	LAL	Madre	40
5	15	50	LAM	Madre	44
6	9	35	LAL	Madre	36
7	13	61	LAL	Madre	40
8	12	67	SMD/LAM	Madre	50
9	13	36	LAL	Madre	34
10	11	29	Aplasia medular	Madre	46
11	10	51	LAL	Madre	36
12	8	32	EGC	Madre	39
13	13	48	LA bilineal	Padre	46
14	11	33	Aplasia medular	Hermano	14

**Resultados:** Se llevó a cabo un procedimiento de leucoaféresis en todos los casos. La mediana de volumen procesado fue de 11 litros (rango 6-14). La mediana de células CD34+ obtenidas fue de 13,73 x10<sup>6</sup>/Kg (rango 7,8-26,47). Tras la selección positiva, en todos los casos se infundió una celularidad CD34+ superior a 4x10<sup>6</sup>/kg receptor (Figura 1). El injerto de neutrófilos se logró tras una mediana de 10 días (rango 8-12 días) y el plaquetario en 15 días (rango 10-17 días). El uso de plerixafor presentó pocos efectos secundarios leves en algunos donantes.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, el uso de un esquema de movilización con G-CSF y dosis convencionales de plerixafor en uso compasivo ha mostrado ser seguro y permitir recolectar grandes cantidades de células CD34+ en una única aféresis. Esto podría ser de utilidad en receptores de un trasplante haploidéntico con manipulación posterior, como es el caso de la selección de células CD34+ y cuando existe una significativa desproporción entre el menor peso del donante y el del receptor.

**PC-283**

**ACONDICIONAMIENTO CON BUMEL EN PACIENTES SOMETIDOS A DOBLE TRASPLANTE AUTOLOGO EN MIELOMA MULTIPLE; EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Moreno Gamiz M.<sup>1</sup>, Mateos Mazón J.J.<sup>1</sup>, Posada Alcón L.<sup>1</sup>, Gómez Pérez C.<sup>2</sup>, Arzuaga Méndez J.<sup>1</sup>, Martín Martitegui X.<sup>1</sup>, Balerdi Malcorra A.<sup>1</sup>, Landeta Callejo E.<sup>1</sup>, Amutio Diez M.E.<sup>1</sup>, García Ruíz J.C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H. U. Cruces, <sup>2</sup>Hospital Mendara

**Introducción:** El trasplante autólogo (TASPE) en el Mieloma Múltiple ha demostrado en numerosos estudios que aumenta la supervivencia (SG) y el tiempo libre de enfermedad. En nuestro centro realizamos el segundo TASPE como tratamiento de rescate (SALVAGE) o en TANDEM tras el 1º TASPE. Se han utilizado distintos regímenes de acondicionamiento, aunque el acondicionamiento estándar es MELFALAN 200 (MEL 200).

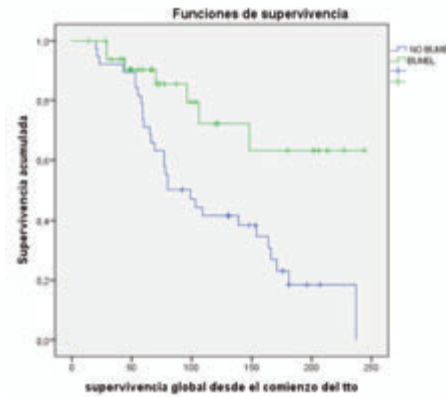


Figura 1.

**Material y Métodos:** Hemos realizado un estudio retrospectivo sobre 192 pacientes con Mieloma Múltiple que han sido sometidos a Auto-TPH entre 1996 y 2017 en nuestro centro. La serie está compuesta por un 47% de mujeres y un 53% de hombres, con una edad media de 57 años. Han recibido diferentes tratamientos de inducción basados en combinaciones con Bortezomib o poliquimioterapia. A 118 pacientes se les ha realizado únicamente un TASPE, acondicionado con MEL 200 (excepto 4 con MEL 140). Se ha realizado un 2º TASPE en 74 pacientes: en 43 pacientes como tratamiento de rescate tras la recaída del 1º TASPE (SALVAGE), y en 31 pacientes en la modalidad de TASPE en TANDEM (tras la recuperación del 1º TASPE). No se ha realizado tratamiento de mantenimiento de manera sistemática. En el estudio hemos comparado diferentes combinaciones de acondicionamiento, basadas en MEL200 y/o BUMEL y/o CBV.

**Resultados:** La serie completa tiene una SG de 125 meses (10 años). La SG es mayor en los pacientes a los que se les ha realizado un 2º TASPE (142 meses) comparado con los que únicamente han recibido un TASPE (95 meses). Los pacientes de la modalidad de TASPE en TANDEM tienen una SG de 151 meses vs 140 meses en los TASPEs de rescate, aunque ésta no es estadísticamente significativa. Los pacientes que únicamente han recibido acondicionamiento con MELFALAN (hayan recibido uno o dos TASPEs) tienen una SG menor que los que han recibido además otros acondicionamientos (BUMEL o CBV), (98 meses vs 167 meses, p=0,001). Comparando los pacientes que han recibido otros acondicionamientos (MEL+CBV, BUMEL+CBV, MEL+BUMEL) vemos que los pacientes que han recibido MEL+BUMEL tienen una SG mayor (198 meses vs 170 meses con BUMEL+CBV y 129 meses con MEL+CBV). Por tanto, en nuestra serie, los pacientes que han sido tratados con BUMEL tienen

una SG de 187 meses vs 119 meses de los pacientes que han recibido acondicionamientos que no incluyen BUMEL (fig.1).

Tabla 1.

Nº pacientes	Edad	Vivos	SG		
192	57 (37-70)	95	125 meses		
ACONDICIONAMIENTO		Nº	SG		
MELFALAN (1 TASPE)		118	95 meses		
ACONDICIONAMIENTO		SALVAGE		TANDEM	
		Nº	SG	Nº	SG
MEL200+ CBV	12	4	91 meses	8	148m
MEL200+MEL200	24	17	105m	7	98m
MEL200+BUMEL	27	19	193m	8	NO EVENTOS
BUMEL + CBV	7			7	170m
BUMEL + MEL200	1	1	207m	0	
MEL200+ MEL 100	1	1	60m		

**Conclusiones:** En nuestra serie, los pacientes sometidos a un segundo TASPE presentan una SG mayor que los que únicamente han podido recibir un TASPE. Aunque el estándar de acondicionamiento es MEL 200, los pacientes que han recibido otros acondicionamientos muestran una mayor supervivencia global, siendo la mejor SG la de los pacientes que han sido acondicionados con MEL 200 + BUMEL respecto a otros acondicionamientos. En este estudio no se han tenido en cuenta los distintos tratamientos de inducción y rescate, ni la respuesta pretrasplante, que podrían estar condicionando los resultados.

**PC-284**

**TRASPLANTE ALOGENICO EN LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICAS REFRACTARIAS (LAMR)**

García Torres E., Romero Mata N., Rojas Contreras R., Serrano Sanchez J., Sanchez García J., Tabares Carrasco S., Molina Hurtado J., Casaño Sanchez J., Rodríguez Villa A., Herrera Arroyo I.C.

UGC-Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía/Instituto Maimónides de Investigación Biomédica (IMIBIC)

**Introducción:** El manejo de la LMAr constituye uno de los desafíos más extraordinarios para el hematólogo, aun cuando exista la posibilidad de realizar un Trasplante alogénico de Progenitores Hematopoyéticos. Actualmente no hay terapias aprobadas por agencias gubernamentales reconocidas a nivel internacional para pacientes con LMA refractaria.

**Objetivos:** Evaluar los resultados del acondicionamiento secuencial seguido de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (AloTPH) en las LAM refractarias

**Pacientes y Métodos:** Estudio retrospectivo de 19 pacientes consecutivos diagnosticados de LMAr sometidos a acondicionamiento secuencial seguido de trasplante alogénico en nuestro centro entre Enero 2011 a Enero 2018. Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de LMA si cumplían al menos uno de los siguientes criterios: 1. Falla a la inducción primaria, 2. Recaída dentro de los 6 meses posteriores a la quimioterapia inducción/ consolidación. 3. Segunda recaída. La quimioterapia de rescate administrada fue FLAG-IDA. Siete días después del final de FLAG-IDA, se administró acondicionamiento de intensidad reducida con Fludarabina 60 mg / m<sup>2</sup>, Tiotepa 5 mg / kg y Busulfán 6,4 mg / kg i.v. (n=12) para donantes haploidénticos o Fludarabina más Busulfán (n=7) para donante familiar o no HLA-idéntico. Las características de los pacientes se describen en la tabla 1.

**Resultados:** Con una mediana de seguimiento de 19 meses (4 a 40 meses), la supervivencia global actuarial (SG) a los 2 años es 41% ±15%. Las variables que se asocian a una mayor SG son: administración de acondicionamiento de intensidad reducida (48%±21% vs 20%±17%, p=0.02) e infusión de linfocitos del donante (67%±27% vs 38%±13%, p=0.05). Probabilidad de recaída a los 2 años es 35±11%. Mayor probabilidad de recaída en ausencia de EICH aguda (60%±21% vs 25%±13%,

p=0.03). Otras variables que se asociaron con mayor probabilidad de recaída aunque sin alcanzar la significación estadística fueron: administración de infusión de linfocitos del donante (80±18% vs 59%±14%). No existe mayor riesgo de recaídas cuando se utiliza acondicionamiento de intensidad reducida (AIR 43±13.5% vs MA 40%±21%) ni grado de compatibilidad HLA (idéntico, donante hermano HLA-id (40±21% vs trasplante Haploidéntico 44%±13.6%). Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) a los 15 años es 36.5± 12.5%. Las variables que se asociaron a una mayor SLE fueron: presencia de EICH crónica (80%±17% vs 20%±17%, p=0.002) y administrar infusión de linfocitos del donante (80%±18% vs 22%±12.6%, p=0.008). Incidencia acumulada de EICH: Aguda: 72% (n=13) y EICH crónica 58% (n=7), de los cuales el 71% (n=5) desarrollaron EICHc moderada-severa. Quimerismo: Quince pacientes alcanzaron quimera completa del donante, 3 pacientes progresaron precozmente y 1 paciente murió antes del injerto. Uno de los pacientes cuya recuperación fue con leucemia persistente alcanzó el quimerismo del donante después de la interrupción de la inmunosupresión. Respuesta tras el TPH: diez pacientes están vivos (9 en remisión completa). Mortalidad relacionada con trasplante (MRT): Mortalidad: Cuatro pacientes murieron por progresión leucémica, 3 como resultado de EICH y 1 hemorragia intracraneal. MRT al año fue del 21% (n=4), principalmente debido a EICH aguda (n=3).

Tabla 1. Características de los pacientes.

	n=19 (100%)
Edad del paciente (mediana, rango)	39 (1-43)
Edad del donante (mediana, rango)	43 (16-67)
Sexo (masculino/femenino)	
Paciente	6/13 (68/32)
Donante	11/8 (58/42)
Receptor Masculino/donante femenino	
Tipo de donante	
DE HLA idéntico	6 (32)
DE haploidéntico	11 (58)
DNE HLA idéntico	1 (5)
DNE HLA no idéntico	1 (5)
Origen de los progenitores	
Sangre periférica	19 (100)
Régimen de acondicionamiento	
A. Mieloablativo	5 (27)
A. Intensidad reducida	14 (73)
Profilaxis EICH	
TC+MMF+Cy	12 (63)
CsA+MMF/MTX	2 (11)
SR+TC	3 (15)
TC+MMF	4 (21)
ILD profilácticas	5 (27)

Actualmente la European Leukemia Net (ENL) define a la Leucemia Aguda Mieloblástica refractaria/recaída (LAMR) a aquella que no logra RC o RC con recuperación hematológica incompleta (RCi) luego de 2 ciclos de inducción intensiva, y como recaída a la presencia de > 5% blastos en MO o su reparación en SP sin importar el recuento luego de haber obtenido la RC.

**Conclusiones:** La estrategia con quimioterapia secuencial seguida de trasplante alogénico con o sin infusión de linfocitos del donante tiene un perfil de toxicidad aceptable y mejora tanto la tasa de recaída como la supervivencia en los pacientes con Leucemia aguda Mieloblástica refractaria.

**PC-285**

**VALORACIÓN DE FACTORES EMOCIONALES DEL PACIENTE Y DEL CUIDADOR PRINCIPAL EN TRASPLANTE HOSPITALARIO VS TRASPLANTE DOMICILIARIO**

De Linares Fernández S., González Sierra P., Rodríguez Pareja L., Moratalla López L., López Fernández E., Jurado Chacón M.

HU Virgen de las Nieves

**Introducción:** El Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos de Sangre Periférica (TASPE) constituye actualmente un procedimiento terapéutico ampliamente utilizado, con indicaciones bien establecidas en el tratamiento de las hemopatías malignas. Si bien el modelo tradicional del procedimiento, ampliamente empleado en la mayoría de los centros, es el hospitalario en todas sus fases (acondicionamiento, infusión y recuperación hematopoyética), existen otras posibilidades que permiten que el paciente pueda permanecer en su domicilio durante todo o parte del procedimiento. Este segundo modelo se conoce como TPH "ambulatorio o domiciliario". Los factores psicológicos implicados en el proceso de trasplante son muy numerosos, de diversa índole, fre-

cuencia e intensidad y afecta a distintos aspectos, no solo al paciente, sino también al cuidador principal (CP). Conocer los aspectos emocionales implicados tanto en el paciente como en su cuidador nos ayuda a prestar una atención más eficiente y eficaz, una atención de calidad.

**Objetivos:** El objetivo general de este estudio es conocer los aspectos emocionales implicados en el procedimiento de TPH del paciente y su familia (cuidador principal) según la modalidad del procedimiento al que se sometan, domiciliario o hospitalario.

**FIGURA 1: NIVELES DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN**

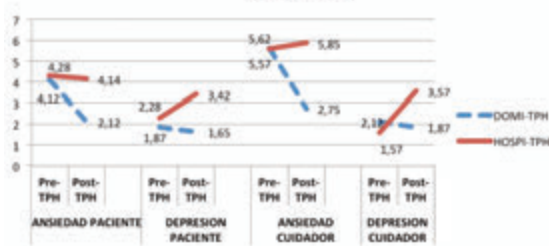


Figura 1.

**Material y Métodos:** El presente estudio sigue un diseño observacional con medidas pre/post del procedimiento de trasplante. Se contemplan dos grupos principales de pacientes: a) Grupo TPH Domiciliario (paciente y CP) y b) Grupo TPH Hospitalario (paciente y CP). La variables de estudio son, en los pacientes de ambos grupos, Resiliencia, Ansiedad-Depresión y Locus de Control. En los cuidadores principales son: Resiliencia, Sobre carga del cuidador e Índice de esfuerzo. Todos los participantes realizan la batería de cuestionarios antes de iniciar el procedimiento (medida Pre-TPH) y al terminar este (medida Post-TPH).

**FIGURA 2: NIVEL DE RESILIENCIA**



Figura 2.

**FIGURA 3: INDICE DE ESFUERZO CUIDADOR**

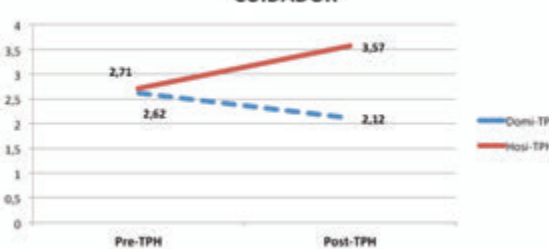


Figura 3.

**Resultados:** Los resultados que se describen en esta ocasión corresponden a un total de 26 pacientes y su cuidador (14 domiciliario y 12 Hospitalario), que han accedido a participar en el estudio y que han realizado la evaluación pre y post TPH. Los resultados descriptivos muestran cómo los pacientes que se someten al TPH domiciliario presentan una mejor adaptación al procedimiento mostrando menor ansiedad y depresión post-TPH (Figura 1) y un mayor reforzamiento de la resiliencia (Figura 2). Con respecto a los cuidadores del grupo domiciliario, muestran una disminución de los niveles de ansiedad tras el trasplante, aumentando la depresión el grupo de cuidadores domiciliarios, así como un menor índice de esfuerzo que los cuidadores de la modalidad hospitalaria (Figura 3).

**Conclusiones:** El trasplante en modalidad domiciliaria permite que tanto el paciente como su cuidador realicen una mejor adaptación emocional al proceso de TPH. La modalidad domiciliaria permite a los pacientes afrontar el proceso con estados emocionales más eficaces, fortaleciéndose emocionalmente después del mismo. Los cuidadores mantienen un estado emocional más acorde, manteniendo un nivel de sobrecarga y esfuerzo más conservado, que los cuidadores hospitalarios.

**PC-286**

**TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE MÉDULA ÓSEA EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS DE ALTO RIESGO: FACTORES DE RIESGO Y ANÁLISIS DE RESULTADOS EN NUESTRO CENTRO**

Perera Alvarez M.<sup>1</sup>, Saez-Perdomo M.<sup>1</sup>, Lemes Quintana C.<sup>2</sup>, Acosta Fleitas C.<sup>1</sup>, Rodríguez Medina C.<sup>1</sup>, González Pérez E.<sup>1</sup>, Guerra L.<sup>1</sup>, Torres Ochando M.<sup>1</sup>, Jiménez Bravo de Laguna S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, <sup>2</sup>Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil

**Introducción:** El TPH alogénico (Alo-TPH) es un tratamiento eficiente para pacientes con neoplasias hematológicas de alto riesgo. Las nuevas modalidades de AloTPH como el trasplante haploidéntico (haplo-TPH) nos han permitido ofrecer esta terapia a pacientes que por razones raciales, presencia de haplotipos raros o curso rápidamente progresivo no pueden encontrar un donante compatible no relacionado.

**Objetivos:** Valorar la eficacia del haplo-TPH en nuestra serie evaluando la supervivencia (S), mortalidad global (MG) a los 100 días y la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT).

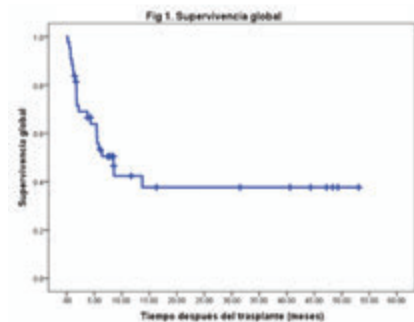


Figura 1.

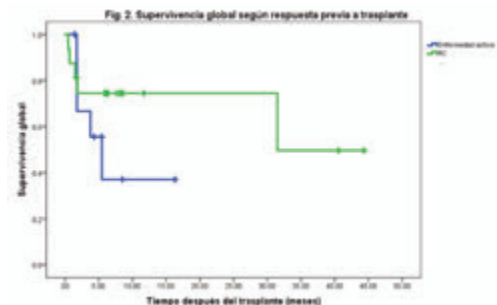


Figura 2.

**Métodos:** Analizamos todos los haplo-TPH realizados en nuestro centro desde 2013. El acondicionamiento se decidió según edad, comorbilidades y estado de la enfermedad preTPH. Todos recibieron altas dosis de ciclofosfamida (50mg/Kg a los días 3 y 4 post-TPH), ciclosporina y micofenolato de mofetilo como profilaxis de EICH. Previo al haplo-TPH clasificamos los pacientes según el performance status (ECOG), comorbilidades (Sorrór), estado de la enfermedad (DRI y EBMT). Usamos SPSS V.23 para calcular S y MG mediante los tests KM y Chi cuadrado.

**Resultados:** Realizamos 43 haplo-TPH, 25 hombres y 18 mujeres, rango de edad 16-68 años. Diagnósticos: LAM (24), LAL (3), LH (35), LNH (2), AA severa (2), SLPC (3). 23/43 pacientes murieron durante el período de seguimiento con un 31% de MG en el día +100 (Fig 1). 15/23 pacientes murieron debido a MRT. 7/8 de los restantes pacientes fallecieron por progresión de su enfermedad, y 5 de estos 7 tenían enfermedad activa

prehaplo-TPH. Para el análisis de los índices pronósticos observamos una diferencia estadísticamente significativa por Chi-cuadrado  $p=0,004$  para MRT en aquellos con ECOG  $>2$  (100% murieron debido a MRT) y aquellos con ECOG  $<2$  (28.2% murieron debido a MRT). Entre los pacientes con leucemia aguda (LA) (27/43), la MG en el día +100 fue 28.5%. 16 de los 27 fallecidos estaban en remisión completa (RC) prehaplo-TPH y 11/27 tenían enfermedad activa. Al comparar la supervivencia de ambos grupos por KM, observamos un 48% de S para los pacientes que habían recibido haplo-TPH en RC frente al 22% de los que habían llegado al trasplante con enfermedad activa (Fig 2) a los 12 meses, que se mantuvo hasta el tercer año ( $p=0,1$  no estadísticamente significativo debido al tamaño pequeño de la muestra).

**Conclusiones:** Los resultados revelaron ECOG  $>2$  como variable independiente para MRT con significación estadística. En la LA, pudimos rescatar un 22% de pacientes con enfermedad refractaria a los 3 años, que se correlaciona con los resultados publicados previamente, y se eleva al 50% para los pacientes que recibieron haplo-TPH en RC.

## PC-287

### USO DE DEFIBROTIDE EN MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA ASOCIADA A TRASPLANTE

Martínez-Muñoz M.E., Forés R., Lario A., Bautista G., Bueno J.L., De Miguel C., Navarro B., De Laiglesia A., Sánchez-Guerrero A., Cabrera J.R., Duarte Rafael F.

H. Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

**Introducción:** La microangiopatía trombótica asociada al trasplante de progenitores hematopoyéticos (MAT-AT) es una complicación precoz derivada de un daño endotelial de origen multifactorial. El pronóstico, pese al control de los factores desencadenantes o el uso más recientemente de eculizumab, es con frecuencia desfavorable. El defibrotide, con su acción protectora sobre el endotelio, podría considerarse una opción terapéutica para esta complicación.

**Métodos:** Se revisaron los episodios de MAT-TA tratados con defibrotide en receptores de trasplante alogénico (TPH) desde 2009 hasta 2016. Todos los casos presentaban: anemia hemolítica no inmune con LDH elevada, Coombs directo negativo, descenso de haptoglobina,  $> 2$  esquistocitos por campo 100x y trombocitopenia. Los casos sin deterioro de la función renal o afectación del SNC fueron clasificados como MAT-TA probable [Cho B *et al*, 2010].

Tabla 1. Episodios de MAT-TA: en total y según respuesta a defibrotide.

	Total episodios	Resueltos	No resueltos
Número de episodios	17	11 (65%)	6 (35%)
Edad al TPH (años)	38 (16-57)	39 (16-56)	35 (21-57)
Sexo			
- Masculino	9	6	3
- Femenino	8	5	3
Indicación de TPH			
- LLA	8	5	3
- LMA/SMD	4	2	2
- Linfoma	3	2	1
- Mieloma múltiple	1	1	0
- Aplasia medular	1	1	0
Posibles factores de riesgo			
- EICra $\geq$ II/IV	8	5	3
- Reactivación CMV	3	2	1
- Infección	3	0	3
- CsA / Tacrolimus	13 / 4	8 / 3	5 / 1
- SCU / DE / DNE	11 / 3 / 3	7 / 1 / 3	4 / 2 / 0
- AMA / AIR	14 / 3	8 / 3	6 / 0
- AMA ICT	11	7	4
- AMA no ICT	3	1	2
MAT según daño orgánico			
- MAT probable	9	8	1
- Con daño orgánico	8	3	5
Inicio MAT (día posTPH)	+43 (2-556)	+40 (2-308)	+94 (3-556)
- Precoz ( $\leq$ 6smn)	9	7	2
- Tardío ( $>$ 6smn)	8	4	4
Tratamiento MAT			
- DF monoterapia	5	3	2
- DF en combinación	12	8	4
- Tiempo hasta inicio DF(días)	0 (0-25)	0 (0-3)	1 (0-25)
- Duración tratamiento DF(días)	14 (1-54)	14 (7-54)	14 (1-42)
Mortalidad	7 (41%)	2 (18%)	5 (83%)

**Abreviaturas:** AIR: acondicionamiento de intensidad reducida; AMA: acondicionamiento mieloablato; CMV: citomegalovirus; CsA: ciclosporina A; DE: donante emparentado; DF: defibrotide; DNE: donante no emparentado; EICra: enfermedad de injerto contra receptor aguda; ICT: irradiación corporal total; LMA: leucemia aguda mieloblástica; LLA: leucemia aguda linfoblástica; MAT-TA: microangiopatía asociada a trasplante de progenitores hematopoyéticos; SCU: sangre de cordón umbilical; SMD: síndrome mielodisplásico; smn: semanas; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

**Resultados:** Se identificaron 17 episodios de MAT-TA tratados con defibrotide en 16 receptores de TPH: 9 varones, mediana edad 38 años (16-57); 10 trasplantes de cordón umbilical dual, 3 de hermano HLA idéntico y 3 de donante no emparentado; 13 con acondicionamiento mieloablato, 10 con ICT (Tabla 1). Como factores de riesgo concurrentes encontramos: tratamiento con inhibidores de la calcineurina (ICN) en todos los casos (13 ciclosporina, 4 tacrolimus), EICra  $\geq$  II/IV en 8 episodios, 3 reactivaciones de CMV y 3 casos de infecciones graves: 1 aspergilosis pulmonar, 1 fungemia por *S.Prolificans* y 1 sepsis por *E.Coli*. Con una mediana de días posTPH de 43 (2-556), en 9 casos la presentación fue precoz ( $\leq$  6 semanas) y en 8 más tardía. Identificamos 9 episodios de MAT-TA sin signos de daño orgánico, 8 con fallo renal, 3 con HTA refractaria y 1 caso con hemorragia alveolar difusa (HAD) concomitante. En todos los casos se substituyó el ICN por basiliximab u otro fármaco para la profilaxis/tratamiento de la EICR. Posteriormente, se administró defibrotide en monoterapia en 5 episodios, en combinación con rituximab y/o plasmaféresis en 7 y con otros agentes en 5 casos (2 vincristina, 2 células mesenquimales, 1 eculizumab, 1 bevacizumab). La mediana de tiempo para el inicio del defibrotide fue de 0 (0-25) días tras el diagnóstico de la MAT-AT (6.25mg/kg/6h en 12 episodios; 10mg/kg/6h en 5) con una mediana de duración de 14 días (1-54). Se objetivó una resolución completa (RC) del cuadro en 11 casos (65%) a los 14 días (7-37) de mediana de tratamiento. La obtención de RC se asoció a una reducción de la mortalidad: 18% en los casos de RC (2/11: 1 neumonía multilobar y 1 encefalopatía tóxica) vs 83% en los casos sin RC (5/6: 1 HAD asociada a la MAT-TA, 1 encefalitis linfocitaria y 3 infecciones graves). En los episodios de MAT-TA desencadenados por infecciones la mortalidad fue elevada (3/3, 100% vs 4/14, 29%) y precoz (días 4, 11 y 15 tras el diagnóstico). La tasa de RC fue mayor en los casos sin disfunción renal (8/9, 89% vs 3/8, 38%).

**Conclusiones:** Nuestros datos sugieren que el defibrotide, que ha demostrado ser seguro y eficaz en el SOS, podría resultar útil en el manejo de este otro cuadro de disfunción endotelial, en monoterapia o en combinación con otros agentes. En nuestro estudio, la tasa global de RC fue de dos tercios, incluso mayor en el subgrupo que recibió el tratamiento en fases tempranas de la enfermedad. Parece justificada la realización de estudios prospectivos que puedan confirmar estos resultados.

**Agradecimientos:** A la Fundación Española de Hematología y Hemoterapia por el apoyo al primer autor a través de la Beca de Investigación de la FEHH-Convocatoria 2016.

## PC-288

### EVALUACION DE LA ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL PRETRASPLANTE ALOGENICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA Y SU VALOR PRONOSTICO

Olivencia V., Saldaña R., Madrigal M.D., Rodríguez J.F., Salamanca A., Rubio V., Garzón S.

Hospital Jerez de la Frontera

**Introducción:** La presencia de enfermedad mínima residual (EMR) detectada por citometría de flujo (CMF) tras el tratamiento de inducción es un factor pronóstico en pacientes con leucemia aguda mieloblástica (LMA). Sin embargo, el valor de la EMR pretrasplante se ha descrito en algunos estudios aunque su impacto pronóstico no está tan definido.

**Objetivos:** Evaluar la EMR pretrasplante detectada por CMF y su valor pronóstico en la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP).

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo en el que se incluyen los pacientes  $>18$  años afectos de LMA sometidos a trasplante alogénico en el Hospital de Jerez de la Frontera desde Enero de 2009 a Diciembre de 2017 (9 años). La medición de la EMR se ha analizado en nuestro mismo centro en muestras de aspirado de médula ósea mediante citómetro de flujo FACSCalibur de 4 colores (de 2009 a 2012) y con FACSCanto II de 8 colores (desde 2013 al 2018). Se define como EMR negativa una población blástica  $<0.1\%$ . El análisis de los datos se realizó con el programa R commander. Las curvas de supervivencia (SG y SLP) se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante el test de Log-Rank.

**Resultados:** Se identificaron 61 pacientes, cuya mediana de edad al diagnóstico fue de 47.88 años (16.8-69.4). Las características se detallan en la tabla 1. La mediana de tiempo entre el diagnóstico y el trasplante fue de 5 meses. De ellos, 36 pacientes (59%) entraron al TPH en RC con EMR negativa, 14 (23%) en RC con EMR positiva y 11 (18%) con enfermedad activa. Con una mediana de seguimiento de 16 meses, la SG al

año es del 64.9% y a los 3 años 48.8%. Aquellos pacientes que alcanzan RC con EMR- previa al trasplante presentan una mayor SG (74.7% al año y 59.4% a los 3 años) frente a los que tenían EMR+ previa al TPH (57.1% y 38.1% respectivamente) y los que tienen enfermedad activa (42.4% y 21.2%). Asimismo, la SLP en los pacientes con EMR- es claramente superior que en aquellos con EMR+ y con enfermedad activa (80% vs 31% vs 25%, p=0.001). (Tabla 2). La mediana de tiempo hasta la recaída fue de 15 meses (0.63-113).

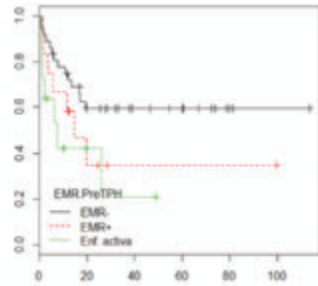


Figura 1. SG.

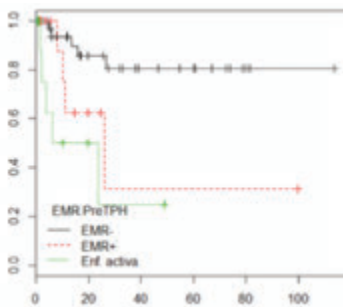


Figura 2. SLP.

Tabla 1

	N= 61
<b>Sexo</b>	
- Mujer	27 (44.26%)
- Hombre	34 (55.74%)
<b>Mediana de edad (años)</b>	47.88 años (16.8-69.4)
<b>Tipo de TPH</b>	
- Hermano HLAid	34 (55.74%)
- Hermano no HLAid (1 dif Ag)	2 (3.28%)
- DNE HLAid	13 (21.31%)
- DNE no HLAid (1 dif Ag)	4 (6.56%)
- Haploidéntico	8 (13.11%)
<b>Acondicionamiento</b>	
- Secuencial	11 (18.03%)
- Mieloablatoivo	27 (44.26%)
- Intensidad reducida	23 (37.70%)
<b>Fuente de PH:</b>	
- SP	58 (95.08%)
- MD	3 (4.92%)

**Conclusiones:** Los datos analizados en nuestra serie son similares a los publicados en la literatura y sugieren que la presencia de EMR pretrasplante medida por CMF es un factor pronóstico en pacientes con LMA sometidos a TPH, aunque necesitaríamos un mayor número de pacientes y seguimiento para confirmarlos.

**PC-289**

**TRASPLANTE AUTÓLOGO EN MIELOMA MÚLTIPLE: EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA CON LARGO SEGUIMIENTO**

García Boyero R., Serrano Picazo L., Fernández-Delgado Momparler M., Gascón Buj A., Linares Latorre M.D., Carrascosa Mastell P., Clavel Pia J.M., Cañigral Ortíz C., Lancharro Amchel A., Mas Esteve M., García Navarro I.M., Cañigral Ferrando G.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Castellón

**Introducción:** El mieloma múltiple (MM) es una indicación frecuente de trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (TAPH). Pretende-

mos efectuar un análisis de supervivencia aprovechando un largo período de seguimiento en un mismo centro, así como identificar pacientes largos respondedores.

**Métodos:** Durante los últimos 20 años, desde mayo de 1998, en nuestro centro se han llevado a cabo 220 TAPH, todos de sangre periférica. De ellos, 92 en 86 pacientes fueron MM. La edad media fue 61 años (39-71), con 53 (58%) varones. No hubo casos trasplantados en progresión, 51% en RP. Se utilizó Melfalán 200 en todos menos en 5 (2 casos con Bu-Mel y 3 pacientes con Melfalan 140 por Cr>2 mg/dL). Se recogieron datos demográficos, clínico-analíticos y de respuesta y se hicieron estudios de supervivencia (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y comparación de variables por método de Kaplan Meier. Se analizaron aquellos pacientes con SLP más prolongada para caracterizar el perfil de dichos enfermos. Se estudió la influencia de la época del trasplante. Para todo ello se utilizó el paquete estadístico SPSS v.20.

**Resultados:** Hubo una muerte relacionada con el procedimiento por síndrome de obstrucción sinusoidal en el enfermo acondicionado con Bu-Mel (1,1%). Seis casos repitieron trasplante (2 en tándem, 4 en recaída) y 2 se alotrasplantaron con donante familiar tras recaída. En la actualidad hay 56 enfermos vivos. La mediana de SG fue 84,1 meses, con SLP de 53 meses. Se proyecta un 63% de pacientes vivos a los 5 años y 38% a los diez años del trasplante; con un 45,5% de pacientes que no habrán progresado a los 5 años y un 33% a los 8 años. El único factor que influye en el riesgo de recaída/progresión es el sexo varón. Las variables asociadas a una mejor SG son: no progresar tras trasplante, Hb>11 g/dL y Beta2<2mg/L. No influyó la edad, la época del trasplante ni el tipo de respuesta pre TAPH. Al analizar los distintos períodos de estudio no se aprecian diferencias significativas ni en SG ni en SLP. Del análisis de los 11 pacientes registrados en la serie que no han recaído o progresado a los 8 años del trasplante se desprende que: tienen cerca de 60 años, estadio II (DS) al diagnóstico (82%); Hb>11 g/dL (91%), aclaramiento >60 ml (91%) y Beta 2 <2,4 (100%) pre-trasplante y alcanzan RC tras trasplante (100%). De ellos 5 pacientes se mantienen sin progresar y solo 3 han fallecido (2 por segundas neoplasias).

**Conclusiones:** en nuestra serie de larga evolución se confirma la existencia de un porcentaje notable de largos supervivientes. 2. Los factores que más influyen en la supervivencia en el momento del trasplante son la anemia (Hb<11 g/dL) y el aumento de beta2 (>2 mg/dL). Además el sexo masculino influye en la progresión. 3. No hemos encontrado diferencias en cuanto al período de trasplante. 4. El perfil de paciente largo respondedor en nuestra serie es de un enfermo de unos 60 años, que se diagnostica con estadio II (DS), con Hb >11 g/dL y Beta 2 baja pretrasplante y que alcanza RC tras el mismo.

**PC-290**

**EASIX ("ENDOTHELIAL ACTIVATION AND STRESS INDEX") EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA Y MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA POST ALO-TPH**

Villalba Montaner M., Salvador Rúperez E., Parra Salinas I., Aules Leonardo A., Pinzón Mariño S., García Ortego A., Hernández Mata C., Martín-Consuegra A., Gómez Martínez A., Ferrer Garrido G., Delgado Beltrán P.

Hospital Miguel Servet, Zaragoza

**Introducción:** En la actualidad no existen herramientas predictivas de mortalidad asociada a la enfermedad injerto contra huésped aguda (EICH) en el periodo previo al trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (alo-TPH). El índice EASIX podría convertirse en una herramienta útil para predecir el riesgo de muerte en pacientes (ptes) con EICH aguda tras alo-TPH de intensidad reducida y el riesgo de presentar microangiopatía trombótica (MAT).

**Métodos:** Estudio descriptivo y prospectivo de 44 ptes tratados con alo-TPH en el Hospital Miguel Servet. Periodo de estudio: Enero 2013-Junio 2017. Variables analizadas: demográficas, clínicas y analíticas (pre alo-TPH). El EASIX se calculó según la fórmula<sup>1</sup>: [(creatinina (mg/dL) x LDH (U/L) / plaquetas (10<sup>9</sup>/L)] en los ptes que desarrollaron EICH aguda y MAT para establecer si existe correlación positiva entre el resultado y su incidencia, así como aumento de la mortalidad.

**Resultados:** 15 mujeres y 29 hombres. Mediana de edad 49 (18-69). Diagnósticos: 18 LAM (40,9%), 9 LAL (20,5%), 6 SMD (13,6%), 3 LNH (6,8%), 3 LH (6,8%), AM 1 (2,3%), MM 2 (2,5%), MF 2 (2,5%). 29 ptes (65,9%) recibieron acondicionamiento mieloablatoivo (alo-MAC) y 15

ptes (34,1%) con intensidad reducida (alo-RIC). 23 ptes (52,3%) presentaron EICH agudo y 22 (50%) EICH crónico. Mediana de plaquetas pre-TPH en alo-RIC: 168.10<sup>9</sup>/L (14.10<sup>9</sup>/L-1171.10<sup>9</sup>/L) y en alo-MAC: 118.10<sup>9</sup>/L (11.10<sup>9</sup>/L-668.10<sup>9</sup>/L). La mediana del EASIX fue 1,18 (rango 0,25-26,88). Desarrollaron MAT 5 ptes (3 secundaria a inhibidor de calcineurina y 2 con el trasplante), mediana de edad 32 (18-54) vs 52 (21-69) en el resto de la serie. Predominan las leucemias agudas (60% LAL y 40% LAM) y los TPH mieloablativos (100%), siendo más frecuente en hombres (80%). De éstos, 3 ptes desarrollaron EICH aguda (60%). La mediana del EASIX en ptes que desarrollaron MAT fue 0,88 (0,63-21.40) vs 1,23 (0,23-26,88) en resto de la serie. La mortalidad fue 80% (1 pte por recaída y 4 ptes por causa infecciosa). El EICH agudo se desarrolló en el día +60 (22-243). La principal causa de muerte en este grupo fue la infección (63,6%). La mediana del EASIX fue 1,23 (0,25-26,88): grupo alo-MAC 1,33 (0,25-5,18) y alo-RIC 1,18 (0,25-26,88). Supervivencia global: alo-MAC 60% y alo-RIC 2,85%.

**Conclusiones:** El EASIX podría ser una herramienta útil para el desarrollo de estrategias preventivas de EICH agudo adaptadas al riesgo. Los parámetros incluidos en EASIX no son específicos debido a factores de confusión (transfusiones, infecciones, terapias citotóxicas...); pero en nuestra serie, el EASIX es superior en los ptes con alo-MAC que desarrollaron EICH agudo frente a alo-TIR con EICH agudo, probablemente debido a una menor cifra de plaquetas en los primeros. La MAT fue más frecuente en ptes jóvenes con diagnóstico de LA que habían recibido alo-MAC, aunque ningún valor del índice EASIX se asoció a una mayor tasa de aparición. Nuestros hallazgos a pesar de corresponder a una serie pequeña, se asemejan a la bibliografía publicada en una serie mayor<sup>1</sup>, por lo que estos datos deberán confirmarse en series de mayor casuística.

**Referencia**

- 1 Thomas Luft, Axel Benner, Sonata Jodele, Christopher E Dandoy, Rainer Storb, Ted Gooley, Brenda M Sandmaier, Natalia Becker, Aleksandar Radujkovic, Peter Dreger, Olaf Penack. EASIX in patients with acute graft-versus-host disease: a retrospective cohort analysis. Lancet Haematol 2017.

**PC-291**

**TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS TRASPLANTE ALOGÉNICO EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS, ANÁLISIS DE NUESTROS RESULTADOS**

Salamanca Cuenca A., Saldaña Moreno R., Madrigal Toscano M.D., Ordoñez Vahi S., Rubio Sanchez V., Garzon Lopez S.

Hospital Universitario Jerez de la Frontera

**Introducción:** El trasplante alogénico (aloTPH) de progenitores hematopoyéticos es una terapia cada vez más extendida como parte del tratamiento de hemopatías en pacientes de edad avanzada desde que existen regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR). Esta estrategia permite que pacientes con comorbilidades o mayor edad puedan beneficiarse del efecto inmune injerto-contra-tumor del aloTPH pero con menor mortalidad relacionada con el procedimiento comparativamente al trasplante mieloablativo. Hoy en día no se establece un claro límite de edad para considerar a un paciente candidato o no a aloTPH, sino que se procura una valoración más individualizada en base a comorbilidades del paciente y características de la enfermedad de base. Aunque esta estrategia supone la mejor opción curativa, la toxicidad relacionada con el procedimiento todavía puede llegar a ser desalentadora.

**Objetivos:** Analizar las características clínicas y los resultados en los pacientes sometidos a aloTPH con edad ≥60 años.

**Métodos:** Estudio analítico, observacional y retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes con ≥ 60 años sometidos a aloTPH entre los años 2013 y 2017 en un nuestro centro. Analizamos sus características epidemiológicas (edad, sexo, enfermedad de base), características clínicas (terapia previa al trasplante, índice de comorbilidad HCT-CI y EBMTscore), características de los donantes (edad, sexo, discrepancia serología de CMV respecto al receptor, incompatibilidad ABO respecto al receptor) y resultados del trasplante en cuanto a supervivencia y causa de mortalidad.

**Resultados:** En los últimos 5 años fueron sometidos a aloTPH 30 pacientes con edad ≥60 años. La mediana de edad en el momento del TPH fue 65.15 años (60-69.39), siendo 10 mujeres y 20 hombres. La enfermedad de base fue en su mayoría leucemia mieloide aguda (50%). El 73.33% habían recibido previamente quimioterapia intensiva para el control de su enfermedad y un 76.67% habían recibido previamente un trasplante autólogo. El donante fue familiar HLA idéntico en el 63.33%.

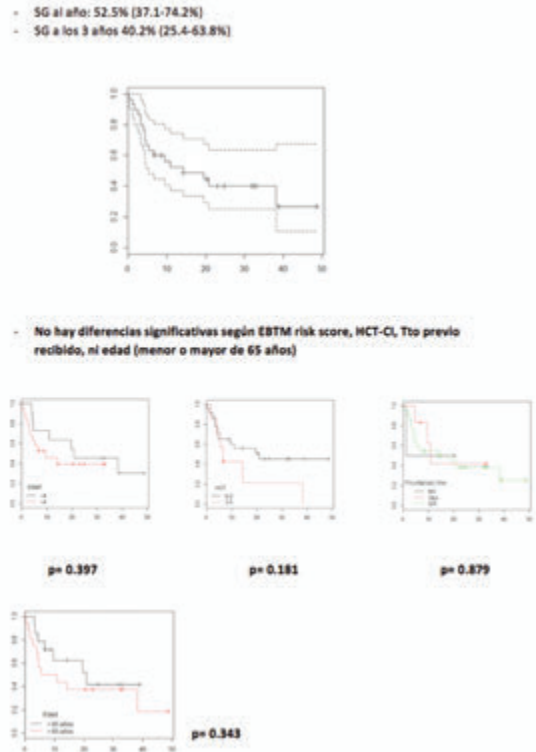


Figura 1.

Tabla 1

	N= 30
<b>Sexo</b>	
- Mujer	10 (33.33%)
- Hombre	20 (66.66%)
<b>Mediana de edad</b>	65.15 años (60.15-69.39)
<b>Tipo de TPH</b>	
- Hermano HLAid	19 (63.33%)
- Hermano no HLAid (1 dif Ag)	1 (3.33%)
- DNE HLAid	3 (10%)
- Haplodérmico	7(23.33%)
<b>Acondicionamiento</b>	
- Intensidad reducida	30 (100%)
<b>DONANTE</b>	
▪ Edad del donante	56 años (22-74)
▪ Mujer/Hombre	12 (40%)/18 (60%)
<b>Auto previo</b>	
▪ Si	23 (76.67%)
▪ No	7 (23.33%)
<b>Tratamiento previo</b>	
▪ QT intensiva	22 (73.33%)
▪ Otros (HI, hipometilantes, IS...)	6 (20%)
▪ Sin tratamiento previo	2 (6.67%)
<b>CMV Donante/Receptor</b>	
▪ Pos/Pos	20 (66.67%)
▪ Neg/Pos	9 (30%)
▪ Neg/Neg	1 (3.33%)
<b>Incompatibilidad ABO Donante/Receptor</b>	
▪ ABO compatibles	17 (56.67%)
▪ I. menor	8 (26.67%)
▪ I. mayor	4 (13.33%)
▪ I mayor y menor	1 (3.33%)
<b>EBMT risk score</b>	
▪ ≤ 4	11 (36.67%)
▪ > 4	19 (63.33%)
<b>Diagnóstico</b>	
▪ LMA	15 (50%)
▪ LNH	5 (16.6%)
▪ MFP	4 (13.3%)
▪ LMMc	2 (6.67%)
▪ SMD	2 (6.67%)
▪ LMca	1 (3.33%)
▪ LLA	1 (3.33%)
<b>HCT-CI</b>	
▪ 0-2	23 (76.67%)
▪ 3-5	7 (23.33%)

La edad media de los donantes fue 56 años (22-74), 12 mujeres y 18 hombres, la relación donante mujer-receptor hombre ocurrió en 9 trasplantes. Existió discrepancia serológica en el estado de CMV en el 30% de los casos y el 56.67% no presentaban ninguna incompatibilidad ABO (desglose de características en Tabla1). En cuanto al análisis de comorbilidades el 76.67% tenían un HCT-CI de 0-2 puntos y el 33.33% tenían



3-5 puntos. En EBMT risk score fue >4 puntos en el 63.33% de los pacientes. Con una mediana de seguimiento de 10.21 meses (0.2-48.6), la supervivencia global (SG) al año fue del 52.5% y 40.2% a los 3 años, sin diferencias significativas en cuanto a SG al comparar los grupos según edad (mayor o menor de 65 años), EBMT score, HCT-CI (si bien este parámetro tiende a mayor mortalidad en pacientes con  $\geq 3$  puntos, pero no significativo) ni terapia previa (Tabla2). Las causas de mortalidad fueron recaída o progresión en el 27.78% de los pacientes y toxicidad relacionada con el procedimiento en el 72.22%, fundamentalmente por procesos infecciosos. En el momento del estudio 12 pacientes continúan vivos. Aunque no era objetivo inicial en este estudio, la incidencia de EICR fue superior al 60%.

**Conclusiones:** En nuestra serie, los resultados de supervivencia son similares a lo descrito en la literatura. La edad no ha supuesto, como en otros estudios, un factor limitante, mientras que existe cierta tendencia a mayor toxicidad y mortalidad en pacientes con HCT-CI  $\geq 3$  puntos.

**PC-292**

**TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EL VALOR DE CREATININA EN EL PERIODO PRE TRASPLANTE Y LA EDAD AL MOMENTO DEL TRASPLANTE PODRÍAN SER FACTORES PREDICTIVOS DE UNA MAYOR TASA DE INFECCIONES POST-TRASPLANTE**

Salvador Rupérez E., Villalba Montaner M., Pinzón Mariño S., García Ortego A., Gómez Martínez A., Hernández Mata C., Martín-Consuegra Ramos S., Ferrer Garrido G., Aulés Leonardo A., Parra Salinas I., Delgado Beltrán P.

Hospital Universitario Miguel Servet

**Introducción:** El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es una terapia ampliamente utilizada en el tratamiento de muchas hemopatías. A pesar de que en los últimos años las complicaciones y mortalidad asociadas con este procedimiento han descendido, las infecciones y la enfermedad injerto contra huésped (EICH) siguen siendo las principales causas de morbilidad en estos pacientes. La tasa de infección postrasplante está en relación con el tipo de trasplante, la fuente de progenitores, el régimen de acondicionamiento y el grado de histocompatibilidad, entre otras.

**Pacientes y Métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo en el que se ha analizado la asociación entre la tasa de infección postrasplante y las características clínicas y datos de laboratorio (previos al TPH) de los pacientes receptores de TPH alogénico de donante emparentado HLA idéntico en el Hospital Miguel Servet, entre los años 2013 y 2017.

**Resultados:** 44 pacientes. 29 hombres y 15 mujeres. 30 pacientes niveles bajos de inmunoglobulinas (Ig) preTPH. 5 IgG (4 (80%) desarrollaron infección, 18 IgA (14(77,8%) presentaron infección), 7 IgM (5 (71,4%) presentaron infección). La tasa de infecciones no se relacionó estadísticamente con ningún valor específico de inmunoglobulinas, LDH o plaquetas pero sí con valores más altos de creatinina previa al TPH ( $p=0,043$ , mediana de creatinina en pacientes con infecciones [0,74 (0,48-1,46)] y mediana de creatinina en pacientes sin infecciones [0,61 (0,39-0,92)]). La infección fue la causa de muerte en 13 (29,6%) pacientes. 36 (81,8%) pacientes presentaron algún tipo de infección postTPH. De estos, 23 pacientes presentaban niveles bajos de Ig frente a 13 con niveles normales. 25 (69,4%) fueron hombres y 11 (30,6%) mujeres. 28 (77,8%) con Leucemia aguda (LAM) o síndrome Mielodisplásico (SMD) como patología de base. La mediana de edad en los pacientes con infección fue de 52,5 años frente a 39,5 en los que no desarrollaron infección. Los pacientes de mayor edad mostraron una mayor tendencia estadística ( $p=0,061$ ) a desarrollar más infecciones (la edad de los que tuvieron infecciones fue 52,5 (18-69) años, frente a 39,50 (22,57) en los que No desarrollaron infecciones.

**Conclusiones:** En nuestra serie, a pesar de que la tasa de infecciones fue más alta en hombres, Alo-MAT, leucemias agudas, SMD y en los pacientes que desarrollaron EICH crónico, no hubo ninguna asociación estadística con estas variables. En cambio, fueron factores predictivos de infección postrasplante los niveles bajos de inmunoglobulinas, niveles elevados de creatinina preTPH y una mayor edad en el momento del TPH.

**PC-293**

**IMPACTO DE LA DOSIS DE CÉLULAS NUCLEADAS EN LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA AUTOGÉNICO Y ALOGÉNICO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Peña Domingo M.<sup>1</sup>, Alonso Nogués E.<sup>2</sup>, Morgades De la Fe M.<sup>1</sup>,

Sitges Arriaga M.<sup>1</sup>, Sarrate García E.<sup>1</sup>, Triguero Moreno A.<sup>1</sup>, Gener Ricós G.<sup>1</sup>, Franch Sarto M.<sup>1</sup>, Santos Gómez M.<sup>1</sup>, Cañamero Giró E.<sup>1</sup>, Comes Escoda M.<sup>1</sup>, Espasa Pérez A.<sup>1</sup>, Jiménez Lorenzo M.J.<sup>1</sup>, Abril Sabater L.<sup>1</sup>, Ferrà Coll C.<sup>1</sup>, Vives Polo S.<sup>1</sup>, Moreno Velazquez M.<sup>1</sup>, Batlle Massana M.<sup>1</sup>, Xicoy Cirici B.<sup>1</sup>, Torrent Catarineu A.<sup>1</sup>, Sancho Cia J.M.<sup>1</sup>, Ribera Santasusana J.M.<sup>1</sup>, Grifols Ronda J.R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras. Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona, <sup>2</sup>Banc de Sang i Teixits, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

**Introducción:** El número de células CD34+ es el predictor de recuperación hematopoyética más utilizado en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). El efecto de las células nucleadas (CN) sobre el injerto y los resultados del TPH es controvertido. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de las CN sobre el injerto y los resultados del TPH autogénico (autoTPH) y alogénico (aloTPH).

**Tabla 1. Correlación entre la dosis de CN y el tiempo de recuperación hemoperiférica.**

	N	Coefficiente de correlación Rho de Spearman (ρ)	P valor
<b>Auto-TPH</b>			
Días hasta alcanzar recuento plaquetar >20 x10 <sup>9</sup> /L	91	-0,017	0,876
Días hasta alcanzar recuento de neutrófilos >0,5 x10 <sup>9</sup> /L	95	-0,270	0,008
Días hasta alcanzar recuento de neutrófilos >1 x10 <sup>9</sup> /L	95	-0,297	0,003
<b>Alo-TPH</b>			
Días hasta alcanzar recuento plaquetar >20 x10 <sup>9</sup> /L	54	-0,302	0,026*
Días hasta alcanzar recuento de neutrófilos >0,5 x10 <sup>9</sup> /L	63	0,180	0,157
Días hasta alcanzar recuento de neutrófilos >1 x10 <sup>9</sup> /L	31	0,145	0,266

\*Cuando se realiza el análisis separando el grupo de AloTPH que recibieron acondicionamiento MA y NMA, la correlación significativa para los días hasta alcanzar recuento plaquetar >20x10<sup>9</sup>/L, sólo se observa en el grupo de AloTPH que recibió acondicionamiento NMA (p =0,492, p=0,009)

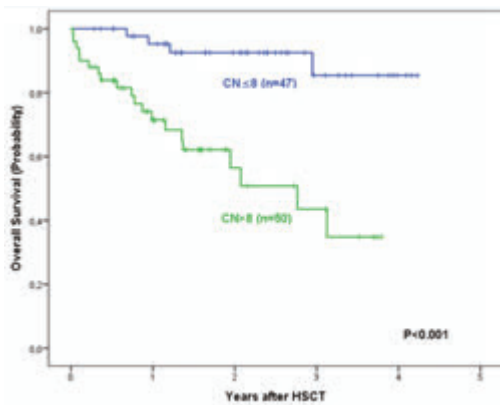
**Tabla 2. Probabilidad de supervivencia, incidencia de recaída y EICR para nuestra serie, en función de la dosis de CN y CD34.**

	Auto-TPH			Alo-TPH		
	CN ≤8x10 <sup>9</sup> /kg	CN >8x10 <sup>9</sup> /kg	P	CN ≤8x10 <sup>9</sup> /kg	CN >8x10 <sup>9</sup> /kg	P
Probabilidad SG (IC95%), 3a.	85% (70 ; 100)	64% (23 ; 65)	<0,001	35% (18 ; 52)	52% (31 ; 73)	0,372
IR (IC95%), 3a.	19% (7 ; 36)	56% (30 ; 76)	<0,001	22% (10 ; 37)	35% (15 ; 57)	0,344
Incidencia de MNR (IC95%), 3a.	7% (0 ; 29)	12% (5 ; 23)	0,049	47% (30 ; 63)	27% (11 ; 44)	0,212
Incidencia EICRa (IC95%), 3m.	-	-	-	32% (18 ; 47)	41% (22 ; 59)	0,756
Incidencia EICRz (IC95%), 3a.	-	-	-	51% (31 ; 66)	62% (34 ; 81)	0,541
	CD34 ≤4x10 <sup>9</sup> /kg	CD34 >4x10 <sup>9</sup> /kg	P	CD34 ≤4x10 <sup>9</sup> /kg	CD34 >4x10 <sup>9</sup> /kg	P
Probabilidad SG (IC95%), 3a.	67% (52 ; 82)	61% (32 ; 90)	0,561	41% (20 ; 62)	41% (24 ; 58)	0,603
IR (IC95%), 3a.	31% (18 ; 45)	45% (17 ; 70)	0,339	19% (6 ; 38)	32% (17 ; 48)	0,391
Incidencia de MNR (IC95%), 3a.	11% (3 ; 24)	7% (1 ; 20)	0,904	47% (24 ; 67)	35% (20 ; 51)	0,432
Incidencia EICRa (IC95%), 3m.	-	-	-	36% (17 ; 56)	35% (21 ; 49)	0,495
Incidencia EICRz (IC95%), 3a.	-	-	-	56% (26 ; 77)	55% (35 ; 71)	0,875

**Métodos:** Se analizaron 162 TPH de sangre periférica realizados entre enero de 2014 y diciembre de 2017 en un centro (96 autoTPH y 65 aloTPH). Se excluyeron los segundos TPH, TPH haploidénticos y de san-

gre de cordón umbilical. Las indicaciones principales de TPH fueron leucemia aguda en aloTPH (n=49) y mieloma múltiple en autoTPH (n=59). En aloTPH, el régimen de acondicionamiento fue mieloablato (MA) en 30 pacientes (46%) y no mieloablato (NMA) en 35 (54%).

**Resultados:** La media (DE) de CN y CD34+ infundidas fue 8,87x10<sup>6</sup>/Kg (5,15) y 3,94x10<sup>6</sup>/Kg (1,46), respectivamente. No se observó correlación entre la dosis de CN y la de CD34+ infundidas. En autoTPH, se observó que dosis mayores de CN se correlacionaron con un menor tiempo de injerto de neutrófilos. En aloTPH con acondicionamiento NMA, dosis mayores de CN se correlacionaron con un menor tiempo de injerto plaquetar, sin observar correlación en el grupo que recibió acondicionamiento MA. Dosis mayores de CD34+ no fueron predictoras de un menor tiempo de injerto en ningún grupo (Tabla 1). Según la mediana de CN infundidas, en los autoTPH los pacientes que recibieron >8.87x10<sup>6</sup>/Kg CN presentaron una menor supervivencia (Figura 1). También se observó en dicho grupo mayor incidencia de recaída y mayor mortalidad no relacionada con la recaída, considerando ambos eventos como competitivos. Dicho efecto no se observó para el grupo de aloTPH. No se observaron diferencias en términos de supervivencia o recaída en ningún grupo en relación con al número de CD34+ infundidas (Tabla 2). No se observó asociación entre la dosis de CN y CD34+ con la aparición de EICR, tanto crónica como aguda.



**Figura 1.** Supervivencia para el grupo de autoTPH en función de las CNx108/kg.

**Conclusiones:** En nuestra serie, la dosis de CN parece ser un factor pronóstico más relevante que la dosis de CD34+ en el autoTPH. En aloTPH NMA, la dosis de CN tiene impacto en el tiempo de injerto plaquetar sin influir en los resultados del TPH.

**Financiación:** Financiado en parte con la beca PI10/01417 del Fondo de Investigaciones Sanitarias, RD12/0036/0029 de RTICC, Instituto Carlos III, SGR288 (GRC), Generalitat de Catalunya, y una ayuda de la Fundación "La Caixa".

**PC-294**

**REDUCCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE DMSO DEL 10 AL 5% EN LA CRIOPRESERVACIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. INFLUENCIA EN LA CINÉTICA DEL INJERTO Y TOLERANCIA**

López Pereira P., Aguado Bueno B., Sola Aparicio E., Cámara Montijano C., Vicuña Andrés I., Alegre Amor A.

Hospital de la Princesa

**Introducción:** El dimetilsulfóxido (DMSO) es el crioprotector más utilizado en la criopreservación de progenitores hematopoyéticos. Se asocia a numerosos efectos adversos durante la infusión del producto, siendo su toxicidad proporcional al volumen del mismo infundido. La concentración más empleada para ello ha sido del 10%, aunque recientes publicaciones reportan que reducirla al 5% conlleva una menor tasa de efectos secundarios sin repercutir en el producto ni en el injerto.

**Material y Métodos:** Se analizan retrospectivamente 167 pacientes receptores de Autotrasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, en nuestro hospital desde 2010 hasta 2017. Se dividen en dos grupos según la concentración de DMSO utilizada en la congelación (10% hasta Septiembre de 2014 ó 5% desde Octubre 2014), teniendo en cuenta las variables: sexo, edad, enfermedad de base, acondicionamiento,

volumen infundido, número de CD34+, tiempo de injerto leucocitario y plaquetar (Neutrófilos>1000/mm<sup>3</sup> y Plaquetas>25.000/mm<sup>3</sup>), requerimientos transfusionales y reacciones adversas durante la infusión. El recuento de CD34 se realiza por citometría de flujo. Todas las congelaciones se realizaron con congelador biológico para criopreservación programada y se almacenaron en ultracongeladores a -80°C.

**Resultados:** Las poblaciones analizadas en cada grupo resultan homogéneas, como se especifica en la tabla 1. Las características del producto y las necesidades transfusionales constan en las tablas 2 y 3 respectivamente. Respecto a la tolerancia, en el período analizado no se objetivó ninguna reacción adversa severa. Se ha constatado una disminución en las reacciones adversas en el grupo de DMSO 5%, con menor necesidad de administración de medicación adicional que en el otro grupo. Prácticamente la totalidad son náuseas leves y sensación de calor en el de DMSO 5%.

**Tabla 1.**

Características de los pacientes	DMSO 10%	DMSO 5%
N	90	77
Sexo	57% varón/43% mujer	48% varón/52% mujer
Edad	57 (21-70)	58 (23-70)
Enfermedad de base (n%):		
- LNH	34/38%	13/17%
- MM	45/50%	49/64%
- LH	4/4%	8/10%
- Otros	7/8%	7/9%
Acondicionamientos (n%):		
- BEAM	36/40%	20/26%
- Melf 140	9/10%	18/23%
- Melf 200	35/39%	30/39%
- Otros	10/11%	9/12%

**Tabla 2.**

Características del producto	DMSO 10%	DMSO 5%
Volumen infundido (ml)	497 (70-2880)	440 (110-2240)
CD34+ x 10 <sup>6</sup> / kg	3,2 (2-15,6)	2,8 (2-10)
Injerto leucocitario (día post-TPH)	15 (10-67)	18 (11-42)
Injerto plaquetar (día post-TPH)	13 (8-62)	14 (7-42)

**Tabla 3.**

Necesidades transfusionales	DMSO 10%	DMSO 5%
Concentrados de hematies	3,5 (0-36)	4 (0-14)
Pooles de plaquetas	3 (0-77)	3 (0-28)

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, la reducción en la concentración de DMSO del 10 al 5% conlleva una menor tasa de efectos adversos durante la infusión en el autotrasplante, sin empeorar las características del producto ni objetivarse impacto significativo en los tiempos de injerto.

**Bibliografía**

Mitrus I, et al. Bone Marrow Transplant. 2018 Mar; 53(3):274-280.

**PC-295**

**VALORACIÓN PRONÓSTICA DE PACIENTES QUE RECIBIERON ALO-TPH Y PRECISARON SOPORTE EN UCI APLICANDO LA ESCALA PRONÓSTICA PICAT EN UN ÚNICO CENTRO**

Domínguez Acosta L., Ruíz Pérez M., Verdugo Cabeza de Vaca M.V., Salamanca Cuenca A., Estella García Á., Gil Cano A., Rubio Sánchez V.

Hospital de Jerez

**Introducción:** El ALO-TPH permanece asociado a una mortalidad significativa y a un importante número de pacientes que precisan soporte de UCI debido a complicaciones que amenazan la vida. Seleccionar adecuadamente a los pacientes que precisen cuidados críticos podría reducir la tasa de morbi-mortalidad así como los costes para el paciente, familiares y para el sistema sanitario. El ingreso precoz en UCI y la aplicación de escalas predictivas de la mortalidad se han promulgado como medidas de mejora en el paciente hematológico. Se ha desarrollado una escala pronóstica, denominada PICAT (*Prognostic Index for Intensive Care after Allogeneic Transplantation*) que valora el estado del paciente previo a su ingreso en UCI, demostrando ser más completa que otras escalas y un

buen predictor de supervivencia global y mortalidad según el rango del score: 0-2 (34% mortalidad), 2-4 (69%) y  $\geq 4$  (91%).

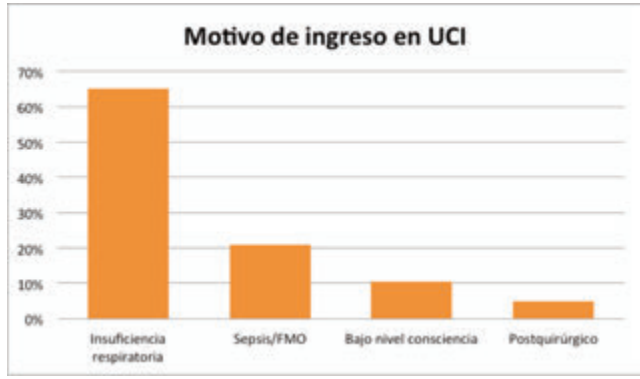


Figura 1. Distribución según el motivo de ingreso en UCI.

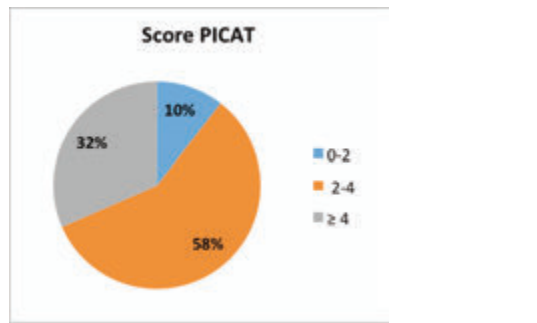


Figura 2. Distribución según el score PICAT previo al ingreso.

**Métodos:** Se detalla el perfil clínico de los pacientes sometidos a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (AloTPH) ingresados en UCI y se evalúa la correlación entre la aplicación del PICAT y su pronóstico. Se ha desarrollado un estudio descriptivo retrospectivo unicéntrico seleccionando a aquellos pacientes mayores de 14 años que hubieran recibido un ALOTPH, por indicación de cualquier tipo de hemopatía, entre Enero de 2013 y Diciembre de 2017. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, diagnóstico, valoración escala PICAT (tiempo desde ingreso hasta UCI, LDH  $\geq 2 \times$ LSN, Bilirrubina  $\geq 2$ mg/dl, Albúmina  $< 3$ g/dL, insuficiencia respiratoria como motivo de ingreso, INR  $\geq 2$ , acondicionamiento mieloablativo,  $> 60$  años, HTC-CI  $\geq 2$ ), días de hospitalización y mortalidad.

Tabla 1. Distribución de los datos.

		Valores (%)
Mediana de edad al ingreso en UCI (rango)		50 (15-69)
Género	Hombre	10 (52,65)
	Mujer	9 (47,36)
Diagnóstico	LMA	5 (26,3)
	L.A.	4 (21,05)
	SMD	3 (15,78)
	LNH	3 (15,78)
	MM	1 (5)
	LH	1 (5)
	MF	1 (5)
Tipo de TPH	APLASIA	1 (5)
	Donante No Emparentado	8 (42,1)
	Donante Emparentado	6 (31,57)
	Haploidéptico	5 (26,31)
Mediana días postrasplante al ingreso en UCI		+33 (+2 - +515)
Período del trasplante al ingreso en UCI	Previo al preñdimiento	7 (36,8)
	Posterior al preñdimiento	8 (42,1)
Motivo de ingreso en UCI	Después de día =100	4 (21)
	Insuficiencia respiratoria	12 (63,15)
	Sepsis/Fallo orgánico	4 (21)
	Bajo nivel consciencia	2 (10,52)
	Postquirúrgico	1 (5)
Tratamiento en UCI	Ventilación Mecánica	17 (89,47)
	Vasoactivos	11 (57,9)
	Hemofiltración	10 (52,6)
		7 (1-24)
Mediana de estancia en UCI (días)		
Score PICAT	0-2	2 (10,52)
	2-4	11 (57,9)
	$\geq 4$	6 (31,57)
Fallecimiento en UCI	SI	15 (78,9)
	NO	4 (21)
Mortalidad según Score PICAT	0-2	2 (100)
	2-4	8 (72,7)
	$\geq 4$	5 (83)

**Resultados:** Del total de pacientes trasplantados en ese período (119), 19 de ellos (15,9%) precisaron soporte y manejo en UCI, 10 hombres y 9 mujeres. La edad media fue de 46,3 años. El diagnóstico más frecuente fue leucemia mieloide aguda (26,3%), seguido de leucemia linfóide aguda (21,05%), síndrome mielodisplásico (15,78%), linfoma No Hodgkin (15,78%) y Linfoma Hodgkin, aplasia medular, mielofibrosis primaria, y mieloma múltiple (5% respectivamente). En un 42,1% el AloTPH se realizó de donante no emparentado. La mediana de días postrasplante al ingreso en UCI fue de 33, y 7 pacientes (36,8%) ingresaron previamente al preñdimiento del injerto. La causa principal de ingreso en UCI fue la insuficiencia respiratoria (63,15%), seguido de sepsis y fracaso de al menos un órgano (21%), alteración del nivel de consciencia (10,5%) y manejo postquirúrgico (5%). El 89,4% de los pacientes recibieron tratamiento con ventilación mecánica, un 57,9% precisaron vasoactivos y un 52,6% hemofiltración. La mediana de tiempo de estancia en UCI fue de 7 días. La mortalidad en UCI fue del 78,9%; 4 pacientes fueron dados de alta por mejoría de su patología, de los cuales 3 de ellos fallecieron posteriormente. La distribución de los pacientes según el score PICAT previo al ingreso en UCI fue el siguiente: 2 pacientes con score 0-2 (10,5%), 11 con score 2-4 (57,9%) y 6 con score  $\geq 4$  (31,57%).

**Conclusiones:** El número de pacientes con Alo-TPH que precisaron ingreso y soporte en UCI coincide con lo descrito en la literatura. La insuficiencia respiratoria continúa siendo la principal causa de ingreso en UCI en pacientes sometidos a AloTPH. La mortalidad asociada al score PICAT no se correlacionó con lo descrito en trabajos previos ya que fue el 100% en el rango 0-2, del 72,7% entre 2-4 puntos y del 83% con PICAT  $\geq 4$ .

**PC-296**

**COMPARACIÓN DE SLE, MRT Y SG EN TRASPLANTE ALOGÉNICO CON ACONDICIONAMIENTO MIELOABLATIVO VERSUS ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA Y SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS CON EDADES COMPRENDIDAS ENTRE 44-55 AÑOS EN LA PROVINCIA DE GRANADA DURANTE LOS AÑOS 2005 A 2017**

Núñez García A.<sup>1</sup>, López Fernández E.<sup>1</sup>, Rivas Luque M.<sup>1</sup>, Álvarez Lecuona I.B.<sup>2</sup>, Moratalla López L.<sup>1</sup>, Morente Constantín E.<sup>1</sup>, González Sierra P.<sup>1</sup>, Rivera Ginés A.B.<sup>1</sup>, Romero A.<sup>1</sup>, Hernández Mohedo F.<sup>1</sup>, Jurado Chacón M.

<sup>1</sup>Hospital Virgen De Las Nieves Granada, <sup>2</sup>Universidad De Granada

**Introducción:** Comparación de los trasplantes alogénicos mieloablativos (TPH-MA) y trasplante alogénico de intensidad reducida (TPH-AIR) realizados desde 2005 hasta 2017 en Granada en pacientes diagnosticados de leucemia aguda mieloide (LAM) y síndrome mielodisplásico (SMD) con edades comprendidas entre 44-55 años. Debido al envejecimiento de la población aumentan los diagnósticos de LAM y SMD, siendo el trasplante su opción curativa en numerosas ocasiones, algunos pacientes no toleran el TMA por diversas causas y en ellos se realiza un AIR, por su menor toxicidad y mejor tolerabilidad.

**Métodos:** Estudio longitudinal-retrospectivo (2005-2017) sobre subgrupo de pacientes con diagnóstico de SMD (n=7) y LAM (n=25) recogidos del registro de trasplante del Hospital Virgen de las Nieves de Granada trasplantados entre el año 2005 y 2017 y sometidos TPH-MA (n=25) y a TPH-AIR (n=14) en los que comparamos supervivencia libre de enfermedad (SLE), supervivencia global (SG) y mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) a los 100 y 365 días. Ambos subgrupos de pacientes presentan un promedio de 1.3 líneas previas al trasplante y edades comprendidas entre 45 y 55 años. Se han analizado los datos mediante comparaciones no paramétricas Kruskal-Wallis

**Resultados:** TRM a los 100 días: en el TPH-AIR es de un 25% y en el mieloablativo es un 4% ( $\chi^2(1)=3.61, p=0.057$ ). TRM al año: en el TPH-AIR es de un 41.6% y en el mieloablativo es un 36% ( $\chi^2(1)=0.000425, p=0.98$ ). SLE en meses: en el TPH-AIR es de M=34.83 (SD=48.38) meses y en el mieloablativo es de M=19.64 (SD=30.21). ( $\chi^2(1)=0.7416, p=0.39$ ). OS a los 5 años: en el TPH-AIR es de un 25% y en el mieloablativo es un 4% ( $\chi^2(1)=3.61, p=0.057$ ).

**Conclusiones:** La TRM a los 100 días es mayor en el TPH-AIR con un 25%, siendo en el caso del TPH-MA de un 4%, habría que analizar la muestra y ver si los pacientes sometidos a TPH-AIR presentan mayor número de líneas previas y mayores comorbilidades. La TRM al año es igual en ambos subgrupos de pacientes presentando ambos subgrupos una mortalidad en torno al 40%. La SLE no presenta diferencias significativas. La supervivencia a los 5 años es de un 25% en caso de TPH-AIR

y de un 4% en caso de TMA, por lo que este dato iría a favor de realizar trasplantes de menor toxicidad en pacientes seleccionados (edad avanzada...). Pacientes con acondicionamiento de menor toxicidad (AIR) y edad más avanzada obtienen mejores resultados en términos de supervivencia a los 5 años que los sometidos a mieloablato. Se precisará un estudio con mayor n para concluir que pacientes de mayor edad van a tolerar mejor TPH-AIR, sin presentar mayor progresión de enfermedad que en el caso de trasplantes mieloablativos.

**PC-297**

**FACTORES PRONOSTICOS RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD A LOS 100 DIAS Y AL AÑO POST TRASPLANTE ALOGENICO DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS**

Montes Gallego A.<sup>1</sup>, Martínez Señaris D.<sup>2</sup>, Martínez Gómez C.M.<sup>2</sup>, Lorenzo Pérez M.<sup>2</sup>, Noriega Concepción V.<sup>2</sup>, Torres Carrete J.P.<sup>2</sup>, Debén Ariznavarreta G.<sup>2</sup>, Andón Saavedra C.<sup>2</sup>, Galego García A.<sup>2</sup>, López Fernández M.F.<sup>2</sup>, Varela Gómez M.R.<sup>2</sup>

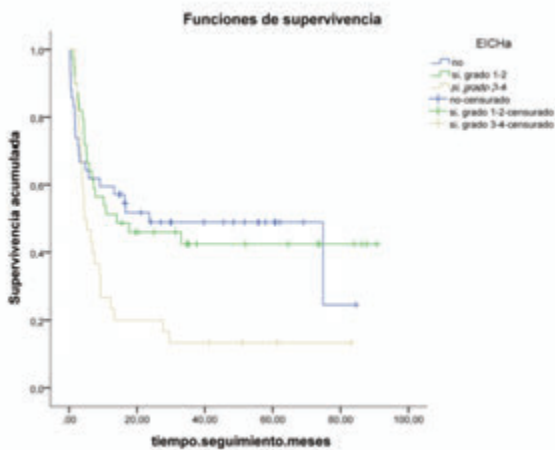
<sup>1</sup>Estudiante 6º Grado Medicina USC, <sup>2</sup>Hospital Universitario de A Coruña

**Objetivos:** El propósito de este estudio es identificar aquellos factores pronósticos en relación con la mortalidad a los 100 días y al año en los pacientes que reciben un TPH Alogénico.

**Tabla 1. Modelo de regresión de Cox para estimar la probabilidad de supervivencia global.**

	Sig.	HR	95,0% CI para HR	
			Inferior	Superior
Edad	,875	1,005	,939	1,076
Sexo	,821	1,151	,342	3,869
No EICHa	,087			
EICHa grado I-II	,113	4,351	,708	26,752
EICHa grado III-IV	,028	7,913	1,258	49,797
HCT-CI (escala)	,852	,942	,500	1,772
Pto. PAN	,130	,097	,005	1,989
Pto. Plaquetas	,506	,453	,044	4,671
CMV reactivación	,345	,500	,119	2,109
Ingreso en UCI	,010	8,216	1,658	40,721
Toxicidad (escala)	,038	2,335	1,049	5,197

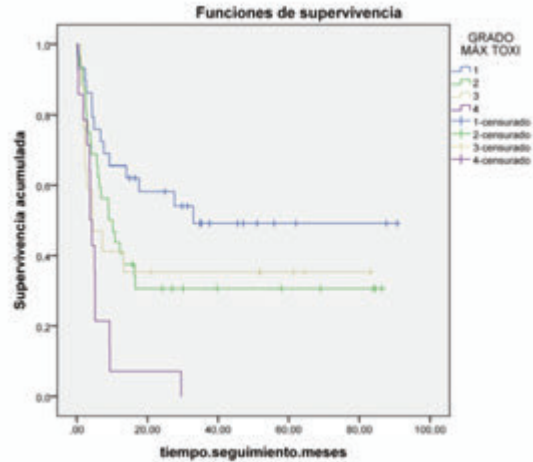
**Pacientes y Métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo en el que se analizan los distintos factores relacionados con el paciente, así como con el trasplante y sus posteriores complicaciones que intervienen en la mortalidad de los 114 pacientes que se sometieron a Alo-TPH en el Hospital Universitario de A Coruña entre 2010 y 2016.



**Figura 1. Función de supervivencia en pacientes con EICH aguda.**

**Resultados:** De los 114 pacientes estudiados, la supervivencia a los 100 días fue del 71,2% (82 pacientes) y 48,2% al año (55 pacientes). La mor-

talidad global al año fue del 51,8%, siendo el 25,6% en relación con la recaída y el 74,4% con complicaciones debidas al trasplante. Analizando las variables, se objetiva que aquellas con un efecto independiente para predecir la probabilidad de supervivencia son: EICH aguda grado III-IV, ingreso en UCI y toxicidad relacionada con el trasplante. Los pacientes con EICH aguda grado III-IV tienen 7,9 veces más riesgo de muerte que los pacientes sin EICH (HR=7,9; IC 95% (1,3-49,8)). Los pacientes que ingresaron en UCI tuvieron 8 veces más riesgo de éxitus con respecto a los que no precisan de ingreso y, finalmente, a medida que aumenta el grado de toxicidad, se incrementa por 2,3 el riesgo de muerte. Por otro lado, el prendimiento del injerto actuó como factor protector, el de neutrófilos (HR=0,11; IC 95%(0,06-0,23)), así como el plaquetar (HR=0,22; IC 95% (0,12-0,41)).



**Figura 2. Función de supervivencia en pacientes con toxicidad relacionada con el trasplante**

**Conclusiones:** Con estos resultados se identifican a aquellos pacientes que tuvieron EICH aguda grado III-IV y toxicidad orgánica, como aquellos con mayor riesgo de mortalidad.

**PC-298**

**FOTOFÉRESIS OFF Y ON-LINE EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR: ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE EFICACIA Y SEGURIDAD**

Martínez-Geijo Román C., Marquet Palomanes J., Velázquez-Kennedy K., Sanz Ruperez A., Tenorio Núñez M., Jiménez Martín A., Moreno Jiménez G., López-Jiménez FJ.

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

**Introducción:** La fotoféresis extracorpórea (FEC) ha mostrado ser un tratamiento efectivo en segunda línea para pacientes con enfermedad injerto contra receptor (EICR) tanto crónica como aguda. Mientras que en algunos países solo se utiliza el sistema cerrado (método "on-line" en un único paso), en otros, como el nuestro, cada vez se está implantando más el sistema abierto (método "off-line" en dos pasos). El objetivo del presente trabajo es comparar la operatividad, eficacia y seguridad del método "off-line" versus el clásico "on-line" en nuestro centro.

**Material y Métodos:** Durante el período diciembre de 2015 a diciembre de 2016 los pacientes fueron tratados con el método "on-line" con equipo Therakos CellEx, consistiendo cada tratamiento en la realización de dos procedimientos en días consecutivos, la estrategia terapéutica consistía en la realización de un tratamiento quincenal salvo durante la inducción de EICR aguda en el que la frecuencia inicial era semanal. En el período de diciembre 2016 a diciembre 2017 los pacientes fueron tratados con el método "off-line", en este caso para cada tratamiento se llevaba a cabo un único procedimiento de recolección de células mononucleares en dispositivo Spectra-Optia® (procesamiento de una volemia) y posterior inactivación con UVA-PIT (Med Tech Solutions). Se realizaba un tratamiento quincenal, salvo en el primer mes que era semanal; en caso de EICR aguda en las dos primeras semanas, se intensificaba con dos tratamientos cada semana. Se comparó: 1) el tiempo necesario para completar el procedimiento con cada uno de los sistemas; 2) la tasa de incidencias técnicas observadas; 3) los efectos adversos notificados con ambos métodos.

**Resultados:** 17 pacientes (Tabla 1.) se sometieron a tratamiento con FEC, analizándose un total de 252 procedimientos: 99 (39.28%) con el sistema “off-line” y 153 (60.71%) con el “on-line”. 8 pacientes fueron tratados exclusivamente con el sistema “off-line” realizándose 84 procedimientos y 5 únicamente con el “on-line”, 81 procedimientos. Los 4 pacientes tratados con ambas técnicas fueron excluidos del análisis. La tasa de respuestas, aún con un número pequeño de pacientes, fue similar. No hubo diferencias en la media de tiempo necesario para completar el procedimiento: 117 minutos en el “on-line” y 108 minutos en el “off-line”. Las incidencias técnicas durante la realización del procedimiento fueron más frecuentes con el sistema “on-line” (22; 14,4%) que con el “off-line”(4; 4%) (p=0,008). Los pacientes sufrieron efectos adversos leves-moderados en el 9,8% de procedimientos realizados con el sistema “on-line”, y 3% en el “off-line”(p=0,041) y consistieron fundamentalmente en náuseas e hipotensión en el primero, y parestesias en el segundo (Tabla 2).

**Tabla 1. Características de los pacientes.**

Características	N (%)
<b>Pacientes</b>	<b>17 (100)</b>
<b>Sexo</b>	
- Varón	11 (64,70)
- Mujer	6 (35,30)
<b>Edad media (rango)</b>	<b>49 (23-67)</b>
<b>Diagnóstico</b>	
- LMA	6 (35,30)
- SMD	2 (11,76)
- MM	3 (17,64)
- LNH	4 (23,52)
- EH	2 (11,76)
<b>TPH</b>	
- DNE	6 (35,30)
- DE	9 (52,94)
- Haplo	2 (11,76)
<b>Acondicionamiento</b>	
- MA	4 (23,52)
- RIC	13 (76,47)
<b>Profilaxis EICH</b>	
- ICN + MTX	8 (47,05)
- ICN + MMF	6 (35,30)
- ICN + MMF+ CFM	2 (11,76)
- ICN + inh. mTOR	1 (5,88)
<b>Indicación</b>	
- EICR aguda	9 (52,94)
- EICR crónica	8(47,06)
<b>Tipo de técnica</b>	
- On-line	5 (29,41)
- Off-line	8 (47,05)
- On y Off-line	4 (23,52)
<b>Respuesta del EICR</b>	
- On-line	3 (60)
- Off-line	5 (62,5)

**Tabla 2. Efectos adversos e incidencias técnicas.**

	Off-line	On-line	Significación (p)
<b>Efectos adversos durante el procedimiento</b>	<b>3 (3%)</b>	<b>15 (9,8%)</b>	<b>p=0,041</b>
• Náuseas	0	6	
• Parestesias	3	0	
• Hipotensión	0	9	
<b>Incidencias técnicas</b>	<b>4 (4%)</b>	<b>22(14,4%)</b>	<b>p=0,008</b>
• Alarmas de malfuncionamiento	0	17	
• Problemas en la vía	2	4	
• Problemas de flujo	2	1	
<b>Procedimientos totales</b>	<b>99 (39,3%)</b>	<b>153 (61,7%)</b>	

**Conclusiones:** A pesar de llevarse a cabo en dos pasos, el sistema “off-line” se realiza en un tiempo similar al “on-line” y se asocia con una menor tasa de incidencias técnicas y de efectos adversos durante el procedimiento. Además, permite reducir el número de procedimientos, lo que puede tener un impacto en la logística, comodidad del paciente y optimización de los recursos. Aunque no es el objetivo de este trabajo, los resultados clínicos muestran similares resultados en la tasa de respuestas con ambas técnicas.

## Trastornos Hematológicos de Origen Inmune

### PC-299

#### ANÁLISIS RETROSPECTIVO EN UN ÚNICO CENTRO DE MIELOFIBROSIS AUTOINMUNE

García-Recio M., Lo Riso L., Quintero A., Formica-Tranchida A., Jimenez Sara A., Ortuño A., López B., Ramos R., Ginés J., Sampol A., Durán M.A.

#### HUSE

**Introducción:** La mielofibrosis autoinmune (MFAI) es una causa poco frecuente de fibrosis medular. Ha sido descrita en asociación con alteraciones autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico entre otros (Vergara-Lluri *et al.* 2014). Presentamos 3 casos de MFAI, dos asociados a inmunodeficiencia variable común (IDVC) y una a esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR). La autoinmunidad en el contexto de IDVC ocurre en un 20-30% de pacientes siendo las citopenias la condición autoinmune más común (Xiao *et al.* 2014).

**Tabla 1. Características de los pacientes, hallazgos anatomo-patológicos y evolución.**

	Caso A	Caso B	Caso C
<b>Características de los pacientes</b>			
Edad al diagnóstico	25	43	38
Sexo	Mujer	Mujer	Varón
Condiciones asociadas	Inmunodeficiencia variable común	Inmunodeficiencia variable común	Esclerosis múltiple remitente recurrente.
Tests de autoinmunidad	Negativos <sup>1</sup> . Coombs directo: +++	Anticuerpos anti-célula parietal (1/160).	ANCA positive.
<b>Frotis de sangre periférica</b>			
Serie blanca	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Serie roja	Aislados dacriocitos	Aislados dacriocitos	Aislados dacriocitos
Plaquetas	Disminuidas Formas gigantes	Disminuidas Formas gigantes	Disminuidas Normales
<b>Biopsia de médula ósea</b>			
Cellularidad	Aumentada	Aumentada	Aumentada
Megacariocitos	Aumentados	Aumentados	Ligeramente aumentados
Morfología de megacariocitos	Normal, no en clusters.	Normal, no en clusters.	Normal, no en clusters.
Precusores mieloides	Aumentados	Aumentados	Aumentados
Precusores entroides	Aumentados	Ligeramente aumentados	Disminuidos
Agregados linfoides	Intersticial aislado, predominio de linfocitos T.	Paratrabecular intratrabecular, predominio de Linfocitos T.	Nodular Intersticial, predominio de Linfocitos T.
Células plasmáticas	Aisladas	Ligeramente aumentadas	Aumentadas
Displasia	Ausente	Ausente	Leve
Hematopoyesis intrasinusoidal	Presente	Presente	Ausente
Fibrosis reticulínica	Grado 1-2	Grado 2	Grado 1 - 2
<b>Tratamiento y seguimiento</b>			
Primera línea	Cortides e inmunoglobulinas.	Cortides e inmunoglobulinas.	Cortides e inmunoglobulinas.
Respuesta a primera línea	Leucocitos: Normal. Plaquetas: Sin respuesta.	Leucocitos: >600 Plaquetas: >40.000	Sin respuesta.
Segunda línea	Eltrombopag	Intensificación de inmunoglobulinas y micofenolato con descenso progresivo de corticoides.	Recambios plasmáticos.
Respuesta a segunda línea	Plaquetas > 50.000 durante 6 años.	Leucocitos: normal Plaquetas: >40.000.	Normalización del hemograma.
Tercera línea	Romiplostim	No requerida.	No requerida.
Response to treatment	Pendiente de respuesta.	-	-

<sup>1</sup> Resultados negativos para anticuerpos anti-nucleares, factor reumatoide, anticuerpos anti-mitochondriales y anti-músculo liso.

**Objetivos y Métodos:** Objetivo: analizar retrospectivamente las MFAI detectadas en nuestro centro desde el 2000. Criterios de inclusión: Adultos con diagnóstico de MFAI (fibrosis reticulínica medular e infiltración linfocítica en el contexto de una condición autoinmune). Los datos fueron recogidos de las historias clínicas. Criterios de exclusión: displasia significativa, basofilia, esplenomegalia no explicada o neoplasias asociadas con mielofibrosis (MF).

**Resultados:** Entre 2000 y 2018, 34 pacientes se diagnosticaron de MF en nuestro centro, 3 de ellos (8.8%) fueron AIMF: 2 mujeres (66%) con IDVC y 1 varón (33%) con EMRR. La edad media al diagnóstico fue de 38 años. Un paciente (33%) falleció por sepsis. A continuación se describen los casos (Tabla 1). Caso A: Mujer de 25 años diagnosticada de IDVC en 2010 en contexto de bicitopenia severa y leves/moderadas infecciones. Los estudios de autoinmunidad fueron negativos salvo el coombs directo. La biopsia de médula ósea (BMO) mostró fibrosis reticulínica grado 1-2. Con inmunoglobulinas (Ig) 0,5g/Kg/21 días y corticoides en altas dosis se consiguió la normalización del hemograma a nivel de leucocitos pero no de plaquetas. En abril/2011 se inició Eltrombopag con buenos resultados (>50.000 plaquetas/uL). Seis años después, el recuento plaquetar volvió a descender por lo que se cambió a Romiplostim quedando a la espera de respuesta. Caso B: Mujer de 43 años diagnosticada en 2003 de IDVC en tratamiento con Ig 0,5/Kg/21 días y corticoides que fue derivada en 2010 por neutropenia grado IV y trombocitopenia grado III con severas infecciones recurrentes. Los anticuerpos anti-célula parietal fueron positivos (1/160) y vitamina B12 normal. BMO con fibrosis reticulínica grado 2. En agosto/2017 por empeoramiento de la bicitopenia se aumentó Ig a cada 14 días y se asoció micofenolato con descenso lento de corticoides. Actualmente con buena respuesta. Caso C: Varón de 38 años diagnosticado de EMRR en 2008 siendo el último tratamiento recibido alemtuzumab (Junio/2016), fue derivado por trombocitopenia grado IV en Mayo/2017. Tras breve respuesta a corticoides, presentó pancitopenia severa con ANCA positivos y fibrosis reticulínica grado 1-2 en BMO. No hubo respuesta a dos dosis de rituximab ni a Ig 1g/Kg durante 2 días. En septiembre/2017 se inició eritropoyetina y recambios plasmáticos con normalización del hemograma. Sin embargo, en febrero/2018 falleció como consecuencia de una sepsis.

**Conclusiones:** \*La MFAI es una enfermedad poco frecuente con buen pronóstico aunque con potenciales complicaciones fatales. \*Los agonistas de la trombopoietina y su asociación con inmunosupresores pueden ser considerados como una opción terapéutica para estos pacientes.

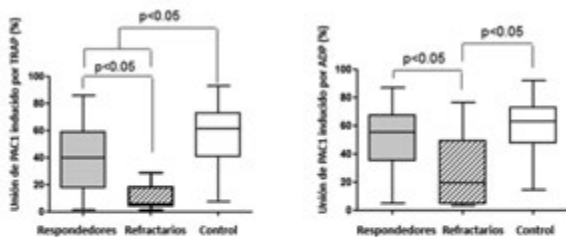
**PC-300**

**CARACTERÍSTICAS DE LAS PLAQUETAS DE LOS PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE REFRACTARIA A LOS TRATAMIENTOS TERAPÉUTICOS**

Justo Sanz R.<sup>1</sup>, Monzón Manzano E.<sup>1</sup>, Fernández Bello I.<sup>1</sup>, Martín Salces M.<sup>1</sup>, Rivas Pollmar I.<sup>1</sup>, García Barcenilla S.<sup>1</sup>, Acuña Butta P.<sup>1</sup>, Cebanu T.<sup>1</sup>, Acedo Domínguez N.<sup>2</sup>, Carreño Gómez G.<sup>3</sup>, Jiménez Yuste V.<sup>1</sup>, Álvarez Román M<sup>a</sup>T.<sup>1</sup>, Butta Coll N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de coagulopatías y alteraciones de la hemostasia. Unidad de Hematología. Hospital Universitario La Paz-Idiapaz, <sup>2</sup>Unidad de Hematología. Hospital la Princesa, <sup>3</sup>Unidad de Hematología. Hospital 12 de Octubre.

**Introducción:** Los pacientes con trombocitopenia inmune (PTI) presentan variaciones en el fenotipo hemorrágico y en su número de plaquetas. Los tratamientos de la PTI pretenden aumentar el recuento plaquetario, pero algunos pacientes no responden. El objetivo de este trabajo fue identificar las características de las plaquetas de los pacientes de PTI refractarios.



	Respondedores	Refractarios
Número de plaquetas (10 <sup>9</sup> /l)	128.6 ± 100.8	45 ± 54*
CD41/aIIb (%)	90.27 ± 9.07	58.48 ± 37.78*
CD61/β3 (%)	88.87 ± 12.71	58.81 ± 39.48*
CD42a (%)	89 ± 11.02	60.09 ± 41.03*
CD42b (%)	84.70 ± 15.06	56.06 ± 39.23*

Los resultados se expresan como Media ± SD. \* p < 0.05 (test de Mann-Whitney).

Figura 1.

**Métodos:** Se incluyeron 71 pacientes con PTI respondedores y 10 pacientes refractarios a los tratamientos. Por citometría de flujo (CMF) se analizaron: Los receptores adhesión de la superficie de las plaquetas usando los anticuerpos monoclonales específicos contra el receptor de fibrinógeno y las subunidades CD42a y CD42b del receptor para el factor de Von Willebrand. La activación de plaquetas a través de la unión de PAC1-FITC tras estimular con TRAP 100 μM y con ADP 10 μM. La apoptosis plaquetaria midiendo la unión de anexina V-FITC a la fosfatidilserina (PS) expuesta en su superficie y determinando la actividad de las caspasas -3/7, -8 y -9. La exposición de lectinas a la superficie de las plaquetas utilizando 1 μg/ml de aglutinina de germen de trigo (WGA) y 1 μg/ml de Erythrina cristagalli (ECL). La WGA se une al ácido siálico y a residuos de N-acetilglucosamina y la ECL es específica para la β-galactosa. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS.22.

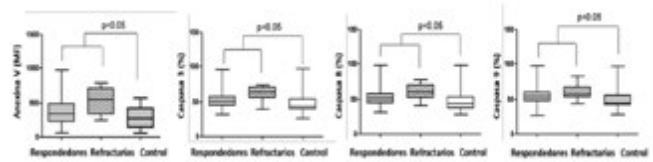


Figura 2.

**Resultados:** Las plaquetas de pacientes con PTI refractaria mostraron una menor capacidad de activación que las de los pacientes respondedores a los tratamientos. Esto podría deberse a que la expresión del receptor de fibrinógeno en estos pacientes fue menor (Figura 1). Las plaquetas de los pacientes con PTI refractaria expusieron más PS y presentaron mayor la actividad de las caspasas -3/7, -8 y -9 que las de los pacientes respondedores (Figura 2). No hubo diferencias entre los grupos para la unión de ECL, pero la unión de WGA fue mayor en los pacientes refractarios (Figura 3).

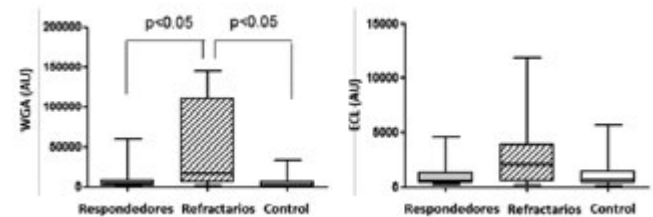


Figura 3.

**Conclusiones:** Las plaquetas de los pacientes con PTI refractaria mostraron una menor en la expresión de los receptores para los ligandos de adhesión y en su capacidad de activación. También se observó una apoptosis potenciada respecto a las plaquetas de los pacientes respondedores. El patrón de glicosilación de las proteínas de la superficie de las plaquetas de los pacientes de PTI refractaria difirió del de los pacientes respondedores. Esta observación plantea la necesidad de estudiar la implicación de los procesos de glicosilación de las proteínas de las plaquetas en la función plaquetaria.

**Financiación:** Financiado por FIS-FONDOS FEDER (PI15/01457 y CP14/00024,NB).

**PC-301**

**DIFERENCIAS EN LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS PLAQUETAS Y LA DISTRIBUCIÓN DE LINFOCITOS EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE RESPONDEDORES A AGONISTAS DEL RECEPTOR DE TROMBOPOYETINA**

Monzón Manzano E.<sup>1</sup>, Fernández Bello I.<sup>1</sup>, Justo Sanz R.<sup>1</sup>, Álvarez Román M.T.<sup>1</sup>, Martín Salces M.<sup>1</sup>, Rivas Pollmar I.<sup>1</sup>, Hernández D.<sup>2</sup>, Valor L.<sup>2</sup>, Jiménez Yuste V.<sup>1</sup>, Butta Coll N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Coagulopatías y Alteraciones de la Hemostasia. Unidad de Hematología. Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ, <sup>2</sup>Unidad de Reumatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón

**Introducción:** La fisiopatología heterogénea de la trombocitopenia inmune (PTI) explicaría las manifestaciones de la enfermedad, el curso clí-

nico y la respuesta a los tratamientos. Los agonistas del receptor de trombo-poyetina (AR-TPO) son un agente de segunda línea empleados en pacientes con PTI que no responden a otros tratamientos. Las plaquetas y células blancas de estos pacientes podrían presentar características diferentes de aquellos que no necesitan tratamiento o que responden a tratamientos de primera línea. Evaluamos la función plaquetaria y la distribución de los subtipos de linfocitos en pacientes con PTI: 1) no tratados (NT), tratados con 2) AR-TPO o 3) corticoides.

**Métodos:** Se reclutaron 33 pacientes con PTI NT (30% hombres), 35 tratados con AR-TPO (45% hombres), 15 con corticoides (25% hombres) y 96 controles (42% hombres). La activación plaquetaria, la liberación del contenido de los gránulos, la exposición de fosfatidilserina y la actividad de las caspasas -3/7,-8 y -9, así como la de los linfocitos T (CD3<sup>+</sup>,CD4<sup>+</sup>,CD8<sup>+</sup>) y B(CD19<sup>+</sup>), las natural killer (NK) CD56<sup>bright</sup> y CD56<sup>dim</sup> y los T reguladores (Treg) [CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>] se evaluó mediante citometría de flujo. Los datos experimentales se analizaron con el software SPSS 9.9.

Tabla 1.

	CONTROL	PTI NT	PTI con AR-TPO	PTI tratado con CORTICOIDES
Contaje plaquetario (pts/ml)	264±54	124±25*	106±84*	139±53*
PAC1 estimulado con TRAP(%)	62.6 (41.2-72.6)	40.2 (14.4-60.0)*	28.2 (8.9-44.2)*	39.2 (16.4-60.5)*
PAC1 estimulado con ADP(%)	63.0 (47.2-72.0)	45.0 (20.0-69.1)*	48.2 (18.1-63.0)*	65.2 (51.3-70.0)
P-selectina estimulado con TRAP (%)	79.3 (73.2-85.2)	69.8 (56.2-81)*	76.9 (66.7-90.9)*	68.5 (57.8-82.6)
CD63 estimulado con TRAP(%)	56.4±9.0	46.0±8.6*	45±11*	53.9±9.7
Fosfatidilserina (%)	68.5 (60.2-76.6)	67.7 (73.1-81.0)	76.7 (65.7-85.3)*	65.3 (54.6-79.7)
Caspasa-3, 7 (%)	42.9 (38.9-53.1)	49.2 (43.2-54.2)	59.3 (51.2-66.1)*	55.7 (48.3-61.0)
Caspasa-8 (%)	43.1 (37.7-53.8)	53.6 (46.8-62.9)	56.3 (52.5-71.6)*	54.7 (48.1-65.2)
Caspasa-9 (%)	41.8 (40.5-55.9)	56.4 (49.5-66.0)	59.5 (53.9-67.4)*	56.2 (51.1-61.4)

Datos expresados como la Mediana (percentiles 25%-75%) y analizados con ANOVA o el estadístico Kruskal Wallis con test post-hoc Dunn dependiendo de la distribución de los datos. \*p<0,05

**Resultados:** El conteo plaquetario fue similar en todos los grupos de PTI pero menor que los controles (p<0.001). La activación plaquetaria, evaluada por la unión de PAC1 activado con TRAP, estaba reducida en PTI. Se observó una disminución en la exposición de P-selectina y de CD63 en los grupos de PTI NT y tratados con AR-TPO tras la estimulación con TRAP (tabla 1). No hubo diferencias en la expresión de CD41, CD61, CD42a y CD42b entre pacientes y controles. La evaluación de la apoptosis mostró que los pacientes tienen una actividad de las caspasas -3/7,-8 y -9 aumentada, pero solo fue significativa en el grupo de pacientes tratados con AR-TPO (Tabla 1). Respecto a los linfocitos, no existieron diferencias entre los grupos. Solo los monocitos intermedios (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>) estaban aumentados en pacientes NT y tratados con AR-TPO. Los NK CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup> y NK CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>+</sup> estaban aumentados en los pacientes tratados con AR-TPO, quienes tuvieron una disminución de los LB memoria. El conteo de Treg era menor en los pacientes NT y tratados con corticoides, sin embargo sus valores alcanzaron la normalidad en el grupo tratado con AR-TPO (Tabla 2).

Tabla 2.

	CONTROL	PTI NT	PTI con AR-TPO	PTI tratado con CORTICOIDES
MONOCITOS INTERMEDIOS (x10 <sup>9</sup> /L)	10±5	22±10*	20.5±11.0*	7.6±6.0
NK CD56 <sup>bright</sup> CD16 <sup>-</sup> (x10 <sup>9</sup> /L)	40 (2-91)	40 (1-76)	63(6-221)*	12(1-54)
NK CD56 <sup>bright</sup> CD16 <sup>+</sup> (x10 <sup>9</sup> /L)	4 (1-7)	2 (1-5)	15(7-22)*	2 (1-6)
NK CD56 <sup>dim</sup> CD16 <sup>+</sup> (x10 <sup>9</sup> /L)	37(15-53)	31(21-60)	36(24-50)	15 (8-56)
LB MEMORIA (x10 <sup>9</sup> /L)	52(36-62)	53(29-76)	39 (17-51)*	32 (21-87)
L Treg(x10 <sup>9</sup> /L)	28±10	20±7*	29±15	13±7*

Datos expresados como la Mediana (percentiles 25%-75%) y analizados con ANOVA o el estadístico Kruskal Wallis con test post-hoc Dunn dependiendo de la distribución de los datos. \*p<0,05

**Conclusiones:** Todos los grupos de pacientes recuperaron el número de plaquetas pero no su función. Los respondedores a AR-TPO tienen mayor apoptosis en comparación con los otros grupos de pacientes. Los AR-TPO parecen tener un efecto regulador beneficioso sobre el sistema inmune.

**PC-302**

**RESOLUCIÓN ESPONTÁNEA TARDÍA TRAS ACTITUD CONSERVADORA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TROMBOPENIA INMUNE PRIMARIA CRÓNICA**

Bilbao Salcines N.<sup>1</sup>, De Pedro Olabari J.M.<sup>1</sup>, Adán Pedroso R.M.<sup>1</sup>,

García Ariza M.<sup>1</sup>, Echebarría Barona A.<sup>1</sup>, López Almaráz R.<sup>1</sup>, Astigarraga Aguirre I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hematología y Oncología Pediátricas. H. Universitario Cruces. Grupo de Oncología Pediátrica.IIS Biocruces. Barakaldo (Bizkaia)., <sup>2</sup>Unidad de Hematología y Oncología Pediátricas. H. Universitario Cruces. Grupo de Oncología Pediátrica.IIS Biocruces. Barakaldo (Bizkaia). Departamento de Pediatría UPV/EHU

**Introducción:** El manejo de los pacientes pediátricos con trombocitopenia inmune primaria (PTI) crónica continúa siendo controvertido. En pacientes asintomáticos y sin factores de riesgo asociado se puede aconsejar un manejo conservador. Esta actitud expectante debe ser consensuada e individualizada con la familia y valorar la calidad de vida.

**Objetivos:** Conocer la evolución de la PTI crónica, analizar su manejo y revisar la incidencia de resoluciones espontáneas en pacientes con actitud conservadora.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de la evolución de los 21 pacientes pediátricos con PTI crónica (plaquetas <100.000/mm3 de >12 meses de duración) diagnosticados entre 1995- 2016. Se analizaron las pautas de manejo conservador y tratamientos administrados: corticoides, inmunoglobulinas-Igs, rituximab, inmunosupresores, esplenectomía y su evolución en el tiempo. Se revisan las características de los casos con resolución espontánea.

**Resultados:** De los 21 pacientes con PTI crónica, 5 fueron excluidos por diagnóstico posterior de patología hematológica (2, Anemia Fanconi, Anemia aplásica), curso recidivante (2) o pérdida de seguimiento. Los tratamientos crónicos utilizados en 5 pacientes fueron 4-esplenectomía (última en 2004, a los 3 años del debut), 4-rituximab (última en 2012, a los 12 meses del debut), 2-azatioprina, 1-micofenolato,. Un paciente de 18 años mantiene PTI crónica durante >15 años con cifras <30.000, pero rechaza terapias propuestas como esplenectomía y agonistas de trombo-poyetina. En 11 pacientes se decidió actitud expectante en la fase crónica. Diez se encuentran en remisión, habiendo alcanzado plaquetas >50.000 a una media de 26 meses desde el debut (1,5-7 años) y >100.000 a los 3,7 años (1,5-10 años). De acuerdo con la familia, una niña de 6,5 años (4 años desde el debut) mantiene plaquetas <10.000 sin ningún sangrado y buena calidad de vida. La media de seguimiento fue de 5,2 años y ninguno de los pacientes presentó complicaciones hemorrágicas.

**Conclusiones:** Las recomendaciones de tratamiento de la PTI crónica son controvertidas y hay gran variabilidad entre centros y profesionales. La tendencia en la serie revisada es la disminución en la utilización de terapias prolongadas (esteroides, Igs, rituximab, inmunosupresores) y casi desaparición de esplenectomías en pacientes pediátricos. El manejo conservador y actitud expectante, con un adecuado seguimiento y educación familiar, no se ha asociado a complicaciones hemorrágicas y ha permitido comprobar resoluciones completas tardías en 10 casos. Aunque la muestra es pequeña y no podemos establecer pautas de manejo generalizadas, consideramos que se debe informar sobre la posibilidad de curaciones tardías espontáneas y ofrecer la opción de una actitud conservadora a pacientes y familiares con PTI crónica sin sangrado.

**PC-303**

**ESTUDIO PROSPECTIVO, DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1 QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON CERDELGA®. PROYECTO TRAZELGA**

Andrade Campos M.<sup>1</sup>, Cebolla J.J.<sup>2</sup>, Lopez de Frutos L.<sup>2</sup>, Irun Irun M.P.<sup>2</sup>, Noya M.S.<sup>3</sup>, Nieto S.<sup>4</sup>, Villalon L.<sup>5</sup>, Arribas A.I.<sup>6</sup>, Barez A.<sup>7</sup>, García Frade L.J.<sup>8</sup>, Hermosin N.<sup>9</sup>, Hernández-Rivas J.M.<sup>10</sup>, Lozano-Almela M.L.<sup>11</sup>, Molero M.T.<sup>12</sup>, Morado M.<sup>13</sup>, Pérez-Sáenz M.A.<sup>14</sup>, Villarrubia J.<sup>15</sup>, Giraldo P. en nombre del GEEDL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación Traslaciona - IISA. FEETEG, Zaragoza. GEEDL., <sup>2</sup>Unidad de Investigación Traslacional - IIS Aragon. Zaragoza. FEETEG., <sup>3</sup>CHU A Coruña. GEEDL., <sup>4</sup>H. H Vega Lorenzo Guirao de Cieza, Murcia. GEEDL., <sup>5</sup>HUFA. Madrid. GEEDL., <sup>6</sup>H. La Axarquía Malaga. GEEDL., <sup>7</sup>Complejo Asistencial de Ávila. GEEDL., <sup>8</sup>HU. Rio Hortega Valladolid. GEEDL., <sup>9</sup>HU. Jerez. Cadiz. GEEDL., <sup>10</sup>HCU Salamanca. GEEDL., <sup>11</sup>HU Morales Meseguer Murcia. GEEDL., <sup>12</sup>HU Dr Negrín Las Palmas. GEEDL., <sup>13</sup>HU La Paz Madrid. GEEDL., <sup>14</sup>HU Fund. Jimenez Diaz Madrid. GEEDL., <sup>15</sup>HU Ramon y Cajal Madrid. GEEDL.

**Introducción:** La enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1), secundaria al déficit en la enzima glucocerebrosidasa lisosomal, provoca el acúmulo de glucocerebrósido principalmente en macrófagos, causando deterioro de

los órganos en los que se deposita. El nuevo inhibidor de sustrato Eliglustat (ELG), aprobado por la EMEA en 2015 y disponible desde enero 2017, inhibe de forma selectiva y potente la enzima glucosilceramida sintasa, disminuyendo el acúmulo de sustrato, está indicado en EG1 metabolizadores rápidos, intermedios o lentos para el citocromo CYP2D6. Los ensayos clínicos de fase 2 y 3 demostraron mejora y estabilización de los parámetros tanto en los pacientes naïve, como en los de tratamiento enzimático sustitutivo. En este trabajo se expone el estudio de trazabilidad del tratamiento con eliglustat en pacientes con GD1 en España (TRAZELGA).

**Material y Métodos:** El estudio nacional, multicéntrico TRAZELGA, ha sido diseñado como herramienta para evaluar de forma uniforme la respuesta al tratamiento durante un año, analizando los cambios en parámetros clínicos y biomarcadores habituales, registro de medicamentos concomitantes y efectos adversos a ELG, estudio de calidad de vida e incorporando un estudio exploratorio de marcadores de activación del sistema inmune (perfil de citoquinas, ferritina, lipocalina, gammaglobulinas, marcadores de estrés oxidativo), así como cambios en la infiltración medular cuantificados por RM y DEXA. Previo al inicio de ELG se realizó una evaluación de función cardíaca, hepática y renal.

**Resultados:** 35 pacientes han iniciado tratamiento oral con Eliglustat. En esta presentación aportamos resultados preliminares de 21 pacientes (mediana de edad: 43,8 años(23-75), 47% varones), genotipo de EG N370S/N370S: (29,4%), N370S/L444P (41,2%), otros dobles heterocigotos con N370S (29,4%), metabolismo del CYP2D6 (12% metabolizadores lentos, 64,5% intermedios y 33,5% rápidos, ningún paciente recibió el tratamiento en primera línea y sus características basales (tabla1), son de pacientes estabilizados con TES (15 casos) o miglustat (6). Un paciente esplenectomizado. 3 pacientes esplenomegalia palpable al momento de inclusión. 6 pacientes con multimorbilidades y polimedicaciones y 5 pacientes aquejaban astenia como síntoma principal antes de su inclusión en este estudio. El seguimiento medio actual es de 6 meses.

**Tabla 1. Características generales al inicio de tratamiento con Eliglustat.**

	Hb g/dL	Hto %	Leucos x10 <sup>9</sup> /L	Plaqs x10 <sup>9</sup> /L	Ferritina ng/dL	QT mmol/mi/h	CC18/PAAC ng/ml	Liso G12 ng/ml	S-MRI	T-score
Media	13,5	41,8	6,7	179	401,7	294,1	158,7	15,6	6,4	-1,09
Extremos	7,9-16,5	30-49	2,9-9,8	10-310	25-1013	47-2512	35-439	<0,88-97,8	2-21	-3,7-1,0

**Conclusiones:** Se espera incluir un total de 30 pacientes en el estudio y analizar la influencia de Eliglustat sobre los biomarcadores, marcadores de inflamación, densidad mineral ósea. Tener información sobre adherencia, efectos adversos en práctica clínica habitual y grado de satisfacción. Aunque escasos, hasta ahora no hay publicada información de la respuesta al tratamiento en pacientes provenientes de tratamiento con miglustat. En caso de aceptación se presentará un análisis exhaustivo, invitando a todos los interesados a unirse al proyecto.

**PC-304**

**“INMUNOGLOBULINA INESPECÍFICA ASOCIADA A ANÁLOGOS DE LA TROMBOPOYETINA EN TROMBOCITOPENIA INMUNE REFRACTARIA”**

Jiménez Bárcenas R., Núñez Vázquez Ramiro J., Rodríguez Martorell Fco. J., Pérez de Soto C., Pérez Simón J.A. HU Virgen del Rocío

**Introducción:** Actualmente se está extendiendo en la práctica clínica en los pacientes con trombocitopenia inmune primaria (PTI) refractaria la combinación de fármacos con el objetivo de atacar varios frentes desde el punto de vista fisiopatológico. Una de las combinaciones más utilizadas son los análogos de la trombopoyetina (TPOa) junto con corticosteroides u otros inmunosupresores, como la azatioprina. Existen pacientes, sin embargo, que no responden a corticoides o presentan gran toxicidad con los mismos.

**Objetivos:** Describir la experiencia de nuestro centro en pacientes con PTI refractaria a TPOa, que han respondido combinando este tratamiento con bolos de inmunoglobulina inespecífica.

**Casos Clínicos:** Caso 1. Mujer. 54 años. AP: fibromialgia. PTI crónica multirrefractaria diagnosticada en junio de 2013. Esplenectomía en abril de 2015. Corticodependiente. Otros tratamientos recibidos: eltrombopag, romiplostin, rituximab, azatioprina, todos ellos sin respuesta. Se inicia eltrombopag 50 mg/día junto con inmunoglobulina inespecífica

en bolos en abril de 2017, en un primer momento recibe los ciclos cada 15 días y actualmente cada 2 meses. Se encuentra en respuesta parcial (RP) y sin clínica hemorrágica desde el inicio de este tratamiento. Se ha podido discontinuar la corticoterapia tras varios años de tratamiento ininterrumpido. Caso 2. Varón. 63 años. AP: HTA. Síndrome de Evans (anemia, neutropenia y trombopenia graves) en septiembre de 2016. Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) 14 meses después de debutar con las citopenias. Tratamientos recibidos: prednisona, dexametasona, rituximab, eltrombopag. Únicamente realiza respuesta parcial (RP) a la combinación de prednisona, eltrombopag y G-CSF. En octubre de 2017 inicia tratamiento con eltrombopag 75 mg/día y 3 bolos de inmunoglobulina cada 4 semanas. Respuesta completa, pudiendo suspender corticoides (lo que permite realizar el diagnóstico de LES) y G-CSF. Tres meses después, comienza micofenolato de mofetilo como tratamiento de base de LES. Actualmente persiste en RC con eltrombopag 25 mg/día. Caso 3. Mujer. 62 años. Sin AP de interés. PTI crónica (diagnóstico en agosto de 2016). Tratamientos recibidos: prednisona, dexametasona, rituximab, eltrombopag, romiplostin, romiplostin y azatioprina, todos sin respuesta. Respuesta completa (RC) a inmunoglobulina de corta duración. Rechaza la esplenectomía. Se inicia inmunoglobulina en bolos (recibe dos ciclos, separados por 8 semanas) junto con romiplostin 5 mcg/kg/semana y azatioprina 200 mg/día en octubre de 2017 (ambos fármacos los recibe antes y precisa aumento de dosis). Desde entonces en RC y se han podido ir descendiendo las dosis (actualmente con romiplostin a 3 mcg/kg/semana y azatioprina 100 mg/día).

**Conclusiones:** En nuestra serie, la combinación de inmunoglobulina inespecífica en bolos junto con un análogo de la trombopoyetina ha permitido conseguir respuesta en pacientes con trombopenia inmune refractaria a múltiples tratamientos e incluso a combinaciones de fármacos.

**PC-305**

**ESTUDIO RETROSPECTIVO EN UN CENTRO: EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA AUTOINMUNE (ITP) CON VINCISTINA**

Sola Fernandez M., Cervera Calvo M., Escoda Teigell L., Aguinaco Culebras R., Vicent Castelló A., Giménez Perez T., Araguás Arasanz C., Do Nascimento J., Vallansot R., Talam Forcadell C., Martínez Roca A., Sarrà Escarré J.

Hospital Universitario Joan XXIII-Ico Tarragona

**Introducción:** La Trombopenia inmune (ITP) es una enfermedad autoinmune que debuta con plaquetas menores de 100.000. Aproximadamente, un 20% de pacientes con diagnóstico de ITP primaria no logran mantener un recuento hemostático de plaquetas después de haber recibido varias líneas de tratamiento, y el 10-20% de los pacientes que inicialmente han respondido van a recaer. Aunque la Vincristina (VCR) está a veces indicada en la ITP de reciente diagnóstico, su eficacia ha sido demostrada en casos refractarios. Este estudio retrospectivo pretende describir nuestra experiencia con el uso de VCR desde 2009.

**Tabla 1.**

PACIENTE	EDAD	SEXO	TIEMPO EVOLUCIÓN (meses)	NÚMERO TERAPIAS ANTERIORES	PLAQUETAS PREVIAS TPO	Nº INFUSIONES VCR	PLAQUETAS A LOS 2 meses del Bo	EFFECTO ADVERSO
1	80	M	1	2	4.000	1	9.000	EXITUS
2	90	M	4	2	10.000	4	130.000	NO
3	74	M	2	4	32.000	3	130.000	NO
4	30	M	1	2	4.500	2	638.000	NO
5	43	F	274	7	4.000	2	2.000	NO
6	42	M	38	3	48.000	2	20.000	NO

**Métodos:** Se han incluido 6 pacientes adultos entre 2009 y 2018. Criterios de inclusión: diagnóstico de PTI de acuerdo a los criterios de la Sociedad Americana de Hematología; tratamiento fallido anterior; y infusión de al menos una dosis de VCR. Criterios de exclusión: < 0,5 meses de seguimiento, PTI relacionadas con Sd, Linfoproliferativos, e infección viral activa. VCR fue administrada a dosis desde 1 a 1,5 mg, con un máximo de 4 infusiones.

**Resultados:** Se evaluaron 6 pacientes, 1 mujer y 5 hombres, con una mediana de edad de 74 años (30-90). La mediana de tiempo de evolución de la enfermedad hasta el inicio de tratamiento con VCR fue de 4 meses



(1-274). De los pacientes tratados, el 50% de ellos eran ITP de nuevo diagnóstico (ND), 16,7% PTI persistente (P) y 33,3% PTI crónica (C). Todos habían recibido alguna línea de tratamiento previo, con una mediana de 3 terapias. La mediana del recuento de plaquetas antes de iniciar VCR fue de 10.000. La mediana de infusiones recibidas en total fue de 2. Durante el primer mes de tratamiento, 1 de los pacientes fue éxitus por causas desconocidas. Ninguno de los pacientes desarrolló ningún efecto adverso. La mediana de la cifra de plaquetas al finalizar el tratamiento fue 130.000. De los 5 pacientes vivos, 3 presentaron una respuesta completa (60%).

**Conclusiones:** 1- La eficacia del tratamiento con VCR ha sido confirmada. 2- No hemos observado ningún efecto secundario relacionado con el tratamiento. 3- En la era actual de nuevos agentes terapéuticos, VCR merece permanecer en la lista de tratamientos debido a su eficacia inicial, seguridad y bajo coste.

## Linfomas

### PC-306

#### TOXICIDAD RELACIONADA CON IBRUTINIB Y SUSPENSIÓN DE TRATAMIENTO

Reinoso M.<sup>1</sup>, García Canale S.<sup>1</sup>, De la Cruz F.<sup>1</sup>, Carrillo E., Ruiz Mercado M., Morales R.<sup>1</sup>, Vargas M.T., Prats C., Pérez O., Espigado Tocino I.<sup>2</sup>, Pérez-Simón J.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>HUV del Rocío. Sevilla., <sup>2</sup>HUV del Rocío. Sevilla. Instituto de Investigación Biomédica (IBIS). Universidad de Sevilla., <sup>3</sup>HUV del Rocío. Sevilla. Instituto de Investigación Biomédica (IBIS). Universidad de Sevilla.

**Introducción:** Ibrutinib es un fármaco inhibidor de la Tirocina Kinasa de Bruton aprobado en los últimos años como terapia antineoplásica para Linfoma del Manto (LM), Leucemia Linfática Crónica (LLC), y Macroglobulinemia de Waldstrom (MW). En los distintos estudios de seguridad y eficacia ha demostrado una alta tasa de respuesta global, superior al 50%, en pacientes refractarios o en recaída tras tratamientos previos o con alteraciones citogenéticas de alto riesgo. En general es un fármaco bien tolerado, pero no exento de efectos adversos. El objetivo del estudio fue analizar el desarrollo de efectos adversos secundarios a Ibrutinib en pacientes tratados en un hospital de tercer nivel, y determinar en qué ocasiones ha sido necesaria la suspensión del tratamiento por toxicidad.

**Métodos:** Se revisó de manera retrospectiva los pacientes tratados con Ibrutinib en un único centro hasta la actualidad. Se analizaron características clínicas basales, aparición de toxicidades durante el tratamiento y la necesidad o no de suspenderlo en este contexto. Los efectos adversos fueron clasificados según la escala CTCAE v5.0.

**Tabla 1. Efectos Adversos Durante Tratamiento Con Ibrutinib.**

EFFECTO ADVERSO	Grado 1-2	Grado 3-5
<b>Infección</b>	1 (2.3%)	8 (18.6%)
<b>Artralgias</b>	8 (18.6%)	
<b>Sangrado/hemorragia</b>		3 (7.0%)
<b>Gastrointestinal</b>	2 (4.7%)	
<b>Cardiaco</b>		1 (2.3%)
<b>Neurológico</b>		1 (2.3%)
<b>Hematológico</b>	1 (2.3%)	
<b>Cutáneo</b>	1 (2.3%)	

\*Porcentaje realizado sobre el total de pacientes recopilados (n=43).

\*Porcentaje realizado sobre el total de pacientes recopilados (n=43).

**Resultados:** 44 pacientes recibieron Ibrutinib, aunque de un caso no fue posible recopilar información. De los 43 restantes, un 26% eran de sexo masculino. El diagnóstico más frecuente fue LLC (81%), seguido de LM (11.9%) y MW (7.1%). La alteración por FISH más frecuente en pacientes con LLC fue Del17p13 (41.17%), seguida de Del13q14 (35.3%), estando las dos presentes en un 20.6%; además se constató mutación positiva de p53 en un 35.3% en este subgrupo. Todos los pacientes sin alteración citogenética/molecular de mal pronóstico se encontraban en recaída/progresión tras tratamiento previo, siendo el esquema más frecuente fludarabina-ciclofosfamida-rituximab, salvo un paciente con infiltración de SNC que lo recibió como primera línea. La mediana de edad al inicio de tratamiento fue de 65 años (50-90), siendo el estadio más frecuente BII para LLC y IVA para linfomas. Un 60.5% de los pacientes desarrollaron algún efecto adverso durante el tratamiento. Los efectos adversos se resumen en la tabla 1. Hubo un éxitus por hemorragia alveolar en paciente anticoagulado. El tratamiento se suspendió en 22 casos, siendo la toxicidad el motivo principal en 12 (27.2% del total). En este último subgrupo, pudo reiniciarse el tratamiento en 5 pacientes tras resolución de episodio agudo de toxicidad.

**Conclusiones:** En nuestro estudio la aparición de efectos adversos asociados con Ibrutinib resultó frecuente. No obstante, la mayoría fueron de carácter leve. La suspensión definitiva de la terapia debido a toxicidad ocurrió en un porcentaje pequeño de pacientes, lo que permite tratamiento a largo plazo incluso en pacientes de edad avanzada.

**PC-307**

**SEGUIMIENTO TOMOGRÁFICO EN EL LINFOMA FOLICULAR: ¿APORTA ALGÚN BENEFICIO AL PACIENTE?**

Domingo González A., Bastos Oreiro M., Pradillo Fernández V., Menárguez Palanca F.J., Díez-Martín J.L.

Hospital Gregorio Marañón

**Introducción:** El Linfoma Folicular (LF) es el linfoma indolente más frecuente. Se caracteriza por presentar un patrón de remisiones y recaídas continuas. Actualmente no hay suficiente evidencia científica para estimar la necesidad de realizar o no pruebas de imagen radiológicas durante el seguimiento. Además, el seguimiento por tomografía axial computarizada (TAC) supone una sobrecarga asistencial y económica, junto con una mayor exposición radiológica al paciente y una mayor dependencia de éste al centro hospitalario. El objetivo de nuestro estudio es valorar la utilidad del TAC en el seguimiento de estos pacientes.

**Material y Métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo unicéntrico. Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes con diagnóstico de LF de bajo grado con estadios avanzados o masa bulky al diagnóstico que recibieron tratamiento con R-quimioterapia entre 2003 y 2016. Se recogieron un total de 84 pacientes. Registramos los datos de examen físico, analíticos y de imagen desde el final del mantenimiento o desde el final de la inducción si este no se realizó, hasta el final del seguimiento o recaída.

**Tabla 1. Características de los pacientes.**

84 (100%)		84 (100%)	
Hombre /Mujer	38/46 (45/55)	TAC/PET-TAC al diagnóstico	66/18 (79/21)
Edad (media, rango)	58 (29-85)	Clinica al diagnóstico	
Histología		Síntomas	44 (68%)
Grado 1	20 (24)	Exploración física patológica	40 (69%)
Grado 2	51 (61)		
Grado 3a	13 (15)	Valores de laboratorio al diagnóstico	
Estadio Ann Arbor		Citopenia/s	15 (26%)
I-II	7 (8)	LDH elevada	20 (30%)
III-IV	77 (92)	Beta2microglobulina elevada	17 (31%)
Riesgo		Quimioterapia	
Bajo	13 (20)	R-CHOP	61 (73)
Intermedio	24 (38)	Rbenda	9 (11)
Alto	26 (42)	CVP	14 (16)
Infiltración MO	34 (44)	QT/RT-QT	70/14 (83/17)

**Tabla 2. Radiación y coste generado por el seguimiento con TAC.**

Número de TAC realizados (mediana, p25-p75)	11 (5-12)
Radiación administrada por paciente (mediana, p25-p75)	
Dosis de radiación efectiva aproximada	110mSv (50-120)
Comparable con la radiación natural de fondo para	37 años (17-40)
Coste estimado del seguimiento por paciente (media, rango)	1.877€ (950-2.280)

\* Solo se incluyen pacientes con 5 años de seguimiento o más.

**Resultados:** Las características de los pacientes incluidos se reflejan en la Tabla 1. La supervivencia libre de progresión de la serie a 5 años fue del 80,2%. La supervivencia global fue del 92,1%. La mediana de seguimiento fue de 5 años (r: 1,5-7,5). La tasa de respuestas completas al final de la inducción fue del 75,0% y fue evaluada por PET-TAC en un 38,5% de los casos. La del final del mantenimiento fue de 68,9% y fue valorada por PET-TAC en 12,0% de los pacientes. El 3,1% del total de nuestra serie tuvo seguimiento exclusivamente clínico-analítico. Los primeros 2 años de seguimiento se realizó seguimiento por TAC cada 4-6 meses al 69,2% del total de pacientes y cada 12 meses al 27,7%. Entre los primeros 2-5 años de seguimiento a un 37,5% se le hizo TAC cada 6 meses, a un 52,1% cada 12 meses, y en un 10,4% de los pacientes no se hizo seguimiento por TAC. A partir de los 5 años 7,8% se hizo TAC cada 6 meses, 52,6% cada 12 meses y 39,5% no se siguió por TAC. La exposición a radiación y el coste generado por los TACs realizados en los pacientes con seguimiento por TAC se exponen en la Tabla 2. Se identificaron 19 recaídas. En 6 ocasiones ésta se identificó por TAC de seguimiento, en 2 por TAC de final de mantenimiento y en 11 por datos clínicos; bien por examen físico (2 pacientes), por datos analíticos (2 pacientes) o por combinación de ambos (7 pacientes). De las 6 recaídas identificadas por TAC de seguimiento 2 no han recibido tratamiento y 3 lo hicieron pasados 6 meses desde el TAC. El caso restante recibió tra-

tamiento al mes del TAC a causa de la localización de la lesión. De los pacientes en seguimiento por TAC evaluables (44), hubo 17 casos de sospecha de recaída no confirmada, de las cuales 4 fueron sospechas radiológicas. De éstas, 2 requirieron pruebas adicionales para descartar la recaída. Siete pacientes tuvieron más de 1 recaída, iniciando tratamiento por motivos clínicos. En el 98,4% de los pacientes en seguimiento por imagen, la realización del TAC reglado no supuso un cambio en la actitud terapéutica.

**Conclusiones:** La realización de TAC en el seguimiento del linfoma folicular incrementa notablemente la exposición a radiación y el gasto sanitario, sin haber demostrado beneficio terapéutico.

**PC-308**

**ANÁLISIS RETROSPECTIVO DEL MANEJO DE LOS LINFOMAS T CUTÁNEOS CD30 POSITIVOS EN ESTADIOS AVANZADOS - ESTUDIO DEL GRUPO ESPAÑOL GELTAMO**

Novelli S.<sup>1</sup>, Alejandro M.<sup>2</sup>, Sánchez J.J.<sup>3</sup>, Briones J.<sup>1</sup>, Mozos A.<sup>1</sup>, López A.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Salamanca / IBSAL, <sup>3</sup>Hospital General Universitario Morales Meseguer, <sup>4</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron

**Introducción:** Los linfomas T cutáneos (LTC) son un grupo de linfomas no Hodgkin extranodales confinados a la piel que siguen habitualmente un curso clínico indolente. Dentro de los LTC CD30 positivos tenemos la micosis fungoides/síndrome de Sézary (MF/SS) y el linfoma anaplásico de célula grande (LACGpc), que en sus estadios avanzados tienen un pronóstico adverso. Si bien existen nuevas terapias dirigidas, la mayoría de tratamientos ofrecen remisiones cortas. En situaciones de fracaso a las primeras líneas de tratamiento la única opción que ofrece la posible curación es el trasplante alogénico (aloTPH).

**Objetivos:** Recoger las características clínicas en los pacientes adultos (>18 años) con linfoma cutáneo CD30+ en estadio avanzado. Evaluar en el subgrupo de pacientes que recibieron aloTPH los factores que pueden tener impacto en el pronóstico (número de líneas previas de tratamiento, respuesta pre aloTPH, indicación del aloTPH).

**Material y Métodos:** Es un estudio retrospectivo en el que se incluyeron pacientes adultos (≥18 años) con MF/SS en estadio avanzado (≥IIb) según la ISCL/EORTC y con LACGpc estadio avanzado (N>0 o M>0 o B>0) según TNM.

**Resultados:** Se incluyeron 30 pacientes de 3 centros Españoles. Las características de los pacientes se resumen en la tabla 1.

**Tabla 1. Características LTC CD30+ avanzados.**

	Frecuencia (n=30)	Porcentaje (%)
Edad (años)	58 (mediana)	(36-84)
≤70 años	21	70%
>70 años	9	30%
Sexo		
Hombres	19	63%
Mujeres	11	37%
Diagnóstico		
Micosis fungoides	17	57%
Sézary	12	40%
Linfoma Anaplásico pc	1	3%
Estadio		
Ib	15	50%
IIa	2	7%
IIb	3	10%
IVa1	7	23%
IVb	3	10%
LDH (U/L)	267 (mediana)	(158-630)
b-2-microglobulina	2.2 (mediana)	(1.34-7.35)
Hemoglobina (g/L)	Hb>100 g/L=23 (77%)	132 (98-165)
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	Plaquetas>100x10 <sup>9</sup> /L = 24(80%)	242 (157-454)
Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L)		7.2 (mediana)
Células de Sézary	13	48%
(n=27)		
Ausentes	14	52%
Perdidos	3	
Recuentos Sézary (x10 <sup>9</sup> /L)	1.2 (mediana)	(0.1-11.3)

La mediana de seguimiento fue de 62 meses (7-147 meses). El número de líneas de tratamiento fue de 3 (1-9 líneas). Cinco pacientes (17%) no

recibieron ningún tratamiento sistémico y fueron tratados con exéresis tumoral, radioterapia y por irradiación corporal con terapia de electrones (ICTE). Los tratamientos administrados, su duración y su eficacia están resumidos en la tabla 2.

**Tabla 2. Tratamientos administrados, duración y eficacia.**

Tratamiento	Mediana	Intervalo	RC	PR	Progresión	TOTAL
Acitretina	7,5	(6-9)	0	1	1	2
Bendamustina	3,5	(3-4)	1	0	1	2
Bexaroteno	11	(1-55)	1	5	12	18
Brentuximab	3	(2-5)	0	3	0	3
Campath	2,5	(1-7)	3	1	2	6
CHOP	2,5	(1-7)	1	3	5	9
Clorambucilo	5,5	(1-51)	1	0	6	7
Doxorrubicina liposomal	4,5	(1-7)	0	0	4	4
ESHAP	3		0	1	1	2
Fotoaféresis MPO	4		0	0	1	1
Gemcitabina	1	(1-4)	0	3	6	9
IFN $\gamma$	2	(1-22)	0	2	1	3
Metotrexate	3	(1-11)	0	1	7	8
Mogamulizumab	6	(3-8)	0	1	2	3
Romidepsina	2		0	0	1	1
Vorinostat	4		0	0	1	1
ICTE	n/a		3	2	2	7
Radioterapia	n/a		3	2	0	5

Acrónimos: IFN=interferon  $\gamma$ , ICTE= irradiación corporal con terapia de electrones, MPO=metoxiporsaleno, RC=remisión completa, RP= remisión parcial.

La supervivencia global (SG) fue del 57.2% (95%IC, 37 - 73) en la mediana de seguimiento. Se detectaron diferencias (p=0.04) en la SG según el estadiaje. Se observó una ventaja en la supervivencia en los pacientes con afectación tumoral única SG 78% (95% IC, 37-94) frente al resto de pacientes SG 48% (95% IC, 24-68) (p=0.03) y también diferencias (p=0.001) en la SG en función del subtipo histológico (se excluye LACGpc). Los pacientes MF tuvieron una SG de 74% (95%IC 45-89) y los del SS del 40% (95%IC, 14-66). Hay 21 casos con edad inferior a 70 años y potencialmente candidatos a un aloTPH; 9 casos (43%) recibieron un aloTPH, el resto (n=12) no procedieron por comorbilidades relevantes (n=3), control con 1era línea de terapia (n=4), enfermedad refractaria (n=2), otra neoplasia (n=2), pérdida de seguimiento (n=1). De los 9 paciente que recibieron un aloTPH. Seis fueron hombres (67%). La mediana de edad fue 51 años (36-63). Siete (78%) fueron MF y 2 SS (22%). En estadio IIb 4 casos(44%); IIIa 2 (22%); IIIb 1 (11%); IVa1. 1 (11%); IVb 1 (11%). La mediana de tratamientos previos fue 2 (intervalo 2-9). La respuesta pre aloTPH fue RC 2 (22%), RP 5 (56%) y Progresión 2 (22%). Todos recibieron un aloTPH de intensidad reducida de sangre periférica. El 67% fueron de donante no relacionado y el 33% de donante familiar HLA idéntico. La mediana de seguimiento fue de 28 meses (8-65 meses). De los 9 casos, 5 recayeron (56%). Como terapia de rescate se utilizó la retirada de la inmunosupresión siendo efectiva en 3 (60%); otro paciente fue rescatado con ICTE con éxito y uno falleció por progresión. Se produjeron 2 muertes adicionales, 1 a consecuencia de enfermedad del injerto contra huésped refractaria y otra muerte súbita.

**Conclusiones:** El manejo del paciente con LTC CD30+ en estadios avanzados es muy individualizado en la serie estudiada. Existen diferencias en la SG a los 5 años en función del estadiaje en los estadios avanzados. Los estadios tumorales con lesiones únicas tienen mejor SG a los 5 años frente al resto de grupos. La MF tiene una mejor SG a los 5 años que el SS. El aloTPH ofrece tiempos de remisión prolongados “libres de tratamiento” incluso en pacientes refractarios. La mayoría de pacientes que recaen post aloTPH pueden ser rescatados tras la retirada de la inmunosupresión. En la serie estudiada el aloTPH estuvo bien indicado.

**PC-309**

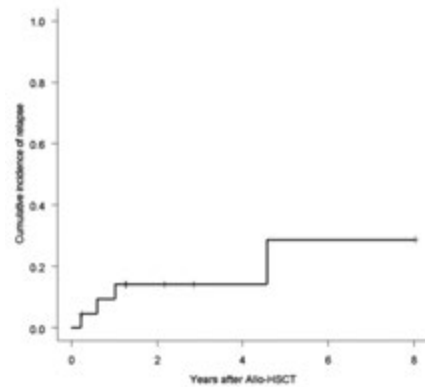
**TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (ALO-TPH) EN EL LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO (LCM): EXPERIENCIA EN TRES CENTROS**

Gener Ricós G.<sup>1</sup>, Marín Niebla A.<sup>2</sup>, González-Barca E.<sup>3</sup>,

Morgades de la Fe M.<sup>1</sup>, Orti Pascual G.<sup>2</sup>, Parody Porras R.<sup>3</sup>, Ferrà Coll C.<sup>1</sup>, Abrisqueta Costa P.<sup>2</sup>, Andrade Campos M.<sup>3</sup>, Batlle Massana M.<sup>1</sup>, Valcárcel Ferreiras D.<sup>2</sup>, Sánchez-Ortega I.<sup>3</sup>, Bobillo Varela S.<sup>2</sup>, Mercadal Vilchez S.<sup>3</sup>, Barba Suñol P.<sup>2</sup>, Domingo Domènech E.<sup>3</sup>, García Cerecedo T.<sup>4</sup>, Roncero Vidal J.M.<sup>5</sup>, Franch Sarto M.<sup>1</sup>, Santos Gómez M.<sup>1</sup>, Bosch Albareda F.<sup>2</sup>, Sureda Balari A.<sup>3</sup>, Ribera Santasusana J.M.<sup>1</sup>, Sancho Cía J.M.<sup>1</sup>

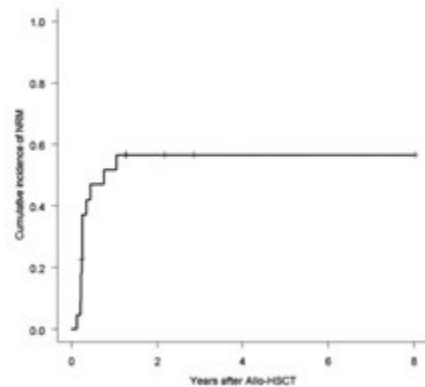
<sup>1</sup>Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Badalona, <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, <sup>3</sup>Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia Hospital. Hospital Duran i Reynals, Barcelona, <sup>4</sup>Servicio de Hematología. Hospital de Lleida, Lleida, <sup>5</sup>Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia Girona-Hospital Universitari Josep Trueta de Girona, Girona

**Introducción:** El alo-TPH constituye un tratamiento de rescate para el LCM, especialmente tras la recaída post-TPH autólogo, aunque comporta elevada morbimortalidad. El objetivo de este estudio fue evaluar los resultados del alo-TPH en tres centros.



**Figura 1.**

**Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con LCM que recibieron un alo-TPH. Se recogieron datos del LCM al diagnóstico y previos al TPH, así como las características del alo-TPH. Se analizaron la supervivencia global (SG), y las incidencias acumuladas de recaída (RI), mortalidad no debida a recaída (NRM) y enfermedad injerto contra receptor (EICR).



**Figura 2.**

**Resultados.** Se incluyeron 23 pacientes entre 2001-2018. Al diagnóstico, 20 (87%) eran varones, con edad mediana de 53 años (extremos 29-63), mediana de LDH 373 U/L (170-2179) y leucocitos de 7,4x10<sup>9</sup>/L (2,9-43); el 91% tenían estadio avanzado. El MIPi simplificado (disponible en 15 casos) fue riesgo bajo 13%, intermedio 54% y alto 33%. La mediana de líneas previas al alo-TPH fue de 2 (1-6) y el 73% (16/22) habían recibido un TPH autólogo. El último tratamiento antes del alo-TPH fue inmunosupresión (n=19 [86%]), 11/19 con pautas basadas en platino e ibrutinib (n=3 [14%]). Un 91% estaban en respuesta en el momento del alo-TPH (59% RC, 32% RP). El acondicionamiento fue de intensidad reducida en 20 pacientes (87%), (fludarabina-melfalán [10], fludarabina-busulfán [8] y otros [2]). Doce eran no emparentados y 11 emparentados

(2 haploidénticos); en 21 casos la fuente de progenitores fue sangre periférica. Con una mediana de seguimiento de los pacientes vivos de 1,73 años (0,24-8,02), 13 pacientes presentaron EICR aguda, 10 de grado II-IV (76%), y 8 EICR crónica (leve 44,5%, moderada 33,5%). La RI al año y 5 años fue del 9% (IC95% 2-27%) y 29% (IC95% 3-33%) (Figura 1), la NRM del 52% (IC95% 28-71%) y 57% (IC95% 32-75%) (Figura 2), y la SG del 41% (IC95% 20-62%) y 31% (IC95% 11-51%), respectivamente (Figura 3), sin diferencias en pacientes con  $\leq 2$  líneas previas al TPH respecto de los que recibieron  $>2$ . En el momento del análisis 17 pacientes habían fallecido: infección (n=9), progresión/recaída (n=4), EICR (n=2) y otras causas (n=2).

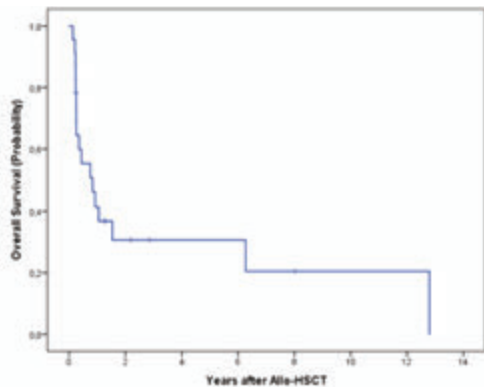


Figura 3.

**Conclusiones.** En esta serie, el alo-TPH se ha realizado en pacientes con LCM mayoritariamente en situación de recaída tras trasplante autólogo y con acondicionamiento de intensidad reducida. La SG fue mala, debido a una elevada NRM, principalmente por infecciones. La pauta de rescate más frecuente previa al alo-TPH fue la inmunoterapia. La incorporación de las nuevas terapias dirigidas contra dianas terapéuticas como tratamiento de rescate podría mejorar los resultados del alo-TPH.

**PC-310**

**ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y TOLERABILIDAD DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LINFOMA DE HODKIN REFRACTARIO/EN RECAÍDA EN UN ÁREA DE SALUD METROPOLITANA**

Campano García A.<sup>1</sup>, Bonis Izquierdo E.<sup>1</sup>, Reyes Rodriguez V.<sup>1</sup>, Andrés Hernández N.<sup>1</sup>, Cantalapiedra Diez A.<sup>1</sup>, Cidoncha Morcillo B.<sup>1</sup>, De la Fuente Graciani I.<sup>2</sup>, Fernández Fernández E.<sup>1</sup>, Fernández Fontecha E.<sup>1</sup>, Angomás Jiménez E.<sup>1</sup>, Gutierrez Pérez O.<sup>1</sup>, Fernández-Correo Diez F.<sup>1</sup>, Pozas Mañas M.Á.<sup>1</sup>, Peñarrubia Ponce M.J.<sup>2</sup>, García-Frade Uría L.J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H.U. Río Hortega, <sup>2</sup>H.C.U. Valladolid

**Introducción:** En el linfoma de Hodgkin (LH) el uso del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) se acomete en situaciones de recaída o refractariedad (R/R) que demuestran quimiosensibilidad al tratamiento de rescate empleado. Nos planteamos valorar la eficacia de dicha estrategia en nuestro área hospitalaria.

**Material y Métodos:** Se seleccionaron todos los pacientes con diagnóstico de LH en situación de R/R de nuestro área metropolitana en un periodo de tiempo comprendido entre 1997 y 2017. Analizamos datos demográficos, del diagnóstico del LH, refractariedad y/o recaída del proceso, respuesta a rescate y posterior supervivencia así como toxicidad asociada al procedimiento. Para el análisis de datos se utilizó el programa IBM-SPSS.

**Resultados:** 29 pacientes en situación de R/R de LH fueron sometidos a TAPH tras rescate previo. La media de edad al diagnóstico fue de 32 años (11-60). 16 (55,2%) eran varones y 13 (44,8%) mujeres. En estadios avanzados ( $>II$ ) se diagnosticaron un 34,4%. El 79,3% de los enfermos recayeron tras lograr Respuesta completa de la enfermedad, el resto fueron refractarios a la primera línea de quimioterapia (100% ABVD). La quimioterapia de rescate previa al TAPH más utilizada fue ESHAP. En todos los casos el acondicionamiento recibido fue BEAM, siendo las toxicidades más habituales fiebre (92,9%) y mucositis (77,78%). La mediana de tiempo hasta el injerto leucocitario y plaquetar fue de 11 y 13

días. No hubo mortalidad asociada al procedimiento. No se objetivó toxicidad relevante en el seguimiento a largo plazo. De los 29 pacientes recayeron 8 (27,6%) tras el TAPH. Actualmente, 21 siguen vivos (72,4%) y 8 (27,6%) fallecieron. De los 8, 3 (10,34%) murieron en relación con la recaída. El resto falleció en circunstancias no relacionadas con la enfermedad. Con una mediana de seguimiento de 123 meses, la supervivencia global (SG) a 5 y 10 años fue del 84% y del 72% y la supervivencia libre de progresión (SLP) a 5 y 10 años, del 82% y 64%. En nuestra serie se objetivaron diferencias significativas en SG/SLP en caso de recaída precoz o refractariedad primaria (menos de 6 meses) frente a tardía (más de 6 meses). También hubo diferencias significativas en caso de obtener con la terapia de rescate una segunda respuesta completa frente a la obtención de respuesta parcial.

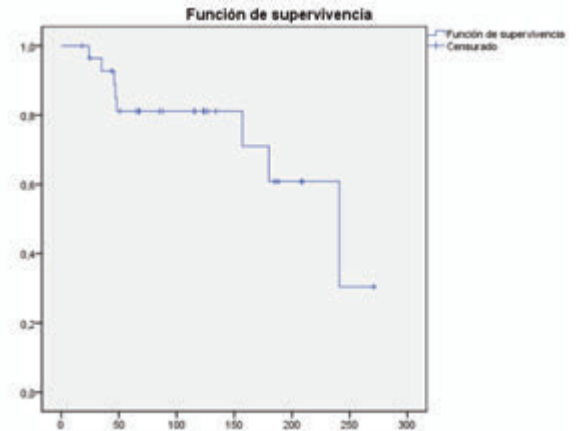


Figura 1.

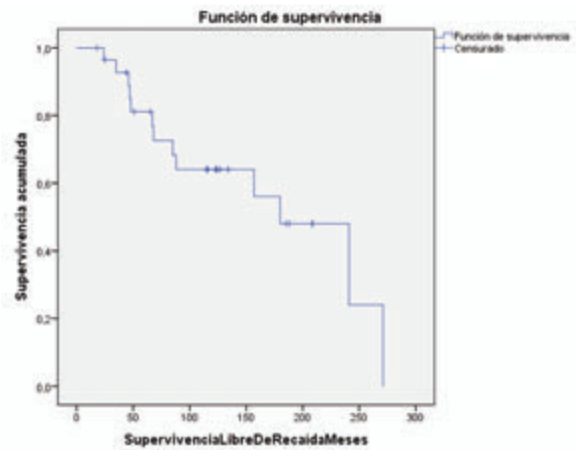


Figura 2.

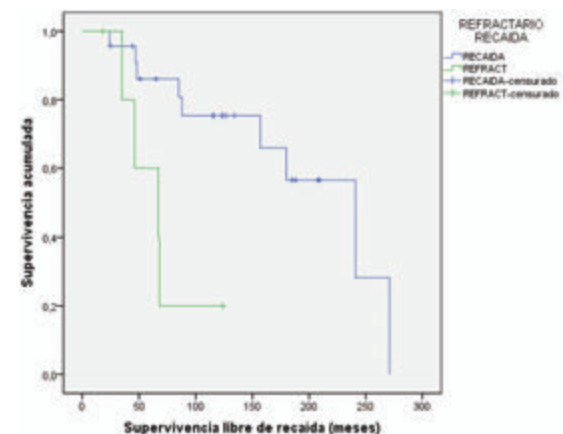


Figura 3.

**Conclusiones:** El TAPH como terapia de intensificación es un procedimiento seguro y con **Resultados:** favorables en los pacientes con LH R/R que responden a una segunda línea de quimioterapia, sobre todo en aquellos con recaídas más tardías y que obtienen una segunda respuesta completa al tratamiento de segunda línea.

**PC-311**

**RESULTADOS DE LA POBLACIÓN ESPAÑOLA DEL ESTUDIO FASE IIIB MABEASE: EFICACIA, SEGURIDAD, EFICIENCIA EN EL HOSPITAL DE DÍA Y PREFERENCIA DE PACIENTES**

Rueda Domínguez A.<sup>1</sup>, González García E.<sup>2</sup>, Aguiar Bujanda D.<sup>3</sup>, Fernández Zarzoso M.<sup>4</sup>, Roncero Vidal J.M.<sup>5</sup>, Sgarlata C.L.<sup>6</sup>, Salvador Osuna C.<sup>7</sup>, Soler Campos J.A.<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Hospital Costa del Sol, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Cabueñes, <sup>3</sup>Hospital Universitario Dr. Negrín, <sup>4</sup>Hospital Dr. Peset, <sup>5</sup>Instituto Catalán De Oncología Josep Trueta, <sup>6</sup>Roche Farma, <sup>7</sup>Hospital Miguel Servet, <sup>8</sup>Hospital Parc Taulí

**Introducción:** Rituximab intravenoso (IV) en combinación con quimioterapia (CHOP) es el tratamiento estándar para el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG). MabEase<sup>1</sup> (NCT01649856) es un estudio internacional aleatorizado en pacientes con LDCBG previamente no tratados, que demostró que no había diferencia en eficacia y seguridad de rituximab en régimen subcutáneo (SC) vs IV y que la satisfacción del paciente era mayor con rituximab SC. Presentamos los resultados de la cohorte española del estudio MabEase.

**Métodos:** MabEase es un estudio fase IIIB, internacional, abierto, aleatorizado (2:1) y multicéntrico. Se incluyeron pacientes adultos con LDCBG CD20+ sin tratamiento previo que iban a recibir 8 ciclos de rituximab + 6-8 ciclos de quimioterapia (CHOP-14 o CHOP-21). El objetivo primario del estudio fue la tasa de remisiones completas (RC/RCu) evaluadas por investigador de acuerdo a los criterios Cheson 1999. De forma secundaria, seguridad, satisfacción con el tratamiento evaluada mediante el cuestionario de satisfacción con la administración de rituximab (RASQ), ahorro de tiempo y **Objetivos:** de eficacia a largo plazo.

**Tabla 1. Resultados de la población ITT-RASQ correspondientes al cuestionario de satisfacción con la administración de rituximab (RASQ) en los ciclos 3 y 7 (N=20 SC vs N=9 IV).**

	Impacto físico					
	Ciclo 3			Ciclo 7		
	Media (DE)	N	p-valor	Media (DE)	N	p-valor
Rituximab SC	86,3 (13,0)	20	0,917	86,8 (10,6)	20	0,028
Rituximab IV	86,5 (11,7)	8		77,1 (13,2)	8	
	Impacto psicológico					
	Ciclo 3			Ciclo 7		
	Media (DE)	N	p-valor	Media (DE)	N	p-valor
Rituximab SC	86,3 (17,9)	19	0,064	86,1 (15,6)	19	0,149
Rituximab IV	70,0 (20,7)	8		76,1 (17,5)	9	
	Impacto en las actividades diarias					
	Ciclo 3			Ciclo 7		
	Media (DE)	N	p-valor	Media (DE)	N	p-valor
Rituximab SC	74,1 (21,6)	18	0,048	75,5 (18,0)	18	0,083
Rituximab IV	58,3 (18,8)	8		60,2 (25,6)	9	
	Conveniencia					
	Ciclo 3			Ciclo 7		
	Media (DE)	N	p-valor	Media (DE)	N	p-valor
Rituximab SC	76,3 (15,3)	19	0,034	76,2 (9,1)	20	<0,001
Rituximab IV	50,0 (25,5)	7		54,6 (11,9)	9	
	Satisfacción					
	Ciclo 3			Ciclo 7		
	Media (DE)	N	p-valor	Media (DE)	N	p-valor
Rituximab SC	86,9 (11,8)	20	0,016	83,1 (11,7)	20	0,120
Rituximab IV	70,8 (16,5)	9		73,6 (18,2)	9	

Escala: 0-100

**Resultados:** 47 pacientes fueron reclutados en España, y 40 fueron finalmente randomizados (62,5% SC vs 37,5% IV). La media de edad fue superior en el brazo SC (64,8 vs 53,8 años, p= 0,005), sin observarse diferencias para el resto de características demográficas basales y características de la enfermedad. En total, el 92,5% de los pacientes recibió CHOP-21 (96%SC vs 86,7 IV). La mediana de exposición a rituximab fue 4,9 meses (5,1 SC vs 4,9 IV); 96,0% vs 80,0% completaron los 8 ciclos de tratamiento. La tasa de RC/RCu con rituximab SC vs IV fue 91,3% (95%CI 70,5-98,5) vs 61.5% (95%CI 32,3-84,9), con un p-valor no significativo (p=0,073). Con una mediana de seguimiento de 39 meses, no hubo diferencias en supervivencia libre de progresión (87% vs 92%, p=0,927) o global (91% vs 100%, p=0,545) a 2 años. No observamos diferencias significativas en toxicidad entre los dos brazos de tratamiento. El tiempo medio (DE) de administración entre los ciclos 2-8 fue de 0,2 (0,2) horas en el brazo de SC y de 3,5 (1,7) en el IV (p<0,001). El número de ciclos administrados entre los ciclos 2-8 que duraron menos de 4 horas fue superior en el brazo de SC (153 ciclos de 167; 92%) vs IV (57 ciclos de 88; 65%) (p<0,001). La satisfacción de los pacientes de este subgrupo se resume en la tabla 1: rituximab SC fue preferido en impacto físico en el ciclo 7 (p=0,028), impacto sobre las actividades diarias en el ciclo 3 (p=0,048), conveniencia en los ciclos 3 y 7 (p=0,034 y p<0,001) y satisfacción en el ciclo 3 (p=0,016). El 90% de los pacientes del brazo SC mostraron preferencia por rituximab SC, mientras que sólo el 22% de los pacientes del brazo IV mostraron preferencia por rituximab IV (p<0,001). Todos estos análisis no fueron ajustados por multiplicidad.

**Conclusiones:** Los resultados en la población española confirman los resultados obtenidos para la población internacional y respaldan el uso de rituximab SC en pacientes con LDCBG.

*Este estudio ha sido patrocinado por Roche Farma.*

**Referencias**

1. Lugtenburg P, et al. Efficacy and safety of subcutaneous and intravenous rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in first-line diffuse large B-cell lymphoma: the randomized MabEase study. *Haematologica* 2017Nov; 102 (11): 1913-1922.

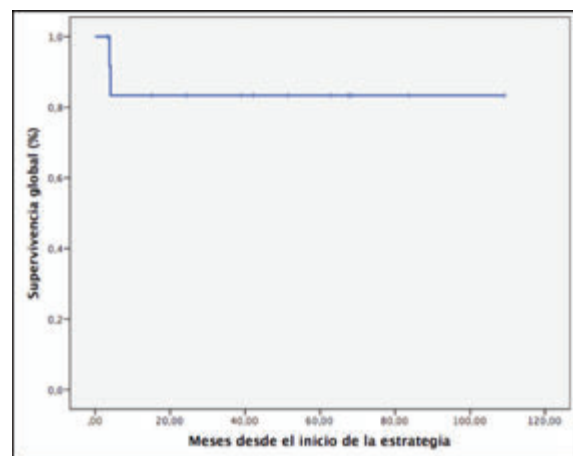
**PC-312**

**SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE UNA ESTRATEGIA GLOBAL CON R-GEMOX SEGUIDO DE CONSOLIDACIÓN Y MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB EN LINFOMA DEL MANTO**

García-Recio M., Ginés J., Bento L., Sampol A., Gutierrez A.

HUSE

**Introducción:** El linfoma del manto (LM) representa el 6% de los linfomas no Hodgkin. Es considerado incurable y de mal pronóstico. Los esquemas intensivos pueden ofrecer mejores resultados, pero no son aplicables a la mayoría de estos pacientes (mediana de edad al diagnóstico: 60-70 años). Teniendo en cuenta los eventos moleculares que llevan al LM a comportarse como agresivo e indolente (disfunción del ciclo celular, de la respuesta al daño celular y de la apoptosis) proponemos una estrategia global de tratamiento que incluye inducción eficaz y poco tóxica, una consolidación y un mantenimiento, que profundice y mantenga la respuesta alcanzada.



**Figura 1. Curva de supervivencia.**

**Métodos:** Se incluyeron todos los pacientes de nuestro centro con diagnóstico de LM desde diciembre-08 hasta enero-18 en primera línea. El esquema de tratamiento se basó en inducción con R-GemOx, consolidación con TASPE o zevalín y mantenimiento con rituximab (cada 2 meses durante 2-3 años). Desde 2016 se añadió ibrutinib al mantenimiento si menos de respuesta completa a la inducción/consolidación. Se valoraron las variables pronósticas estándar al diagnóstico en LM incluyendo el MIPI; la valoración de respuesta se realizó usando los criterios Cheson y de toxicidad según escalas de la OMS. La SG y libre de progresión (SLP) se midieron a partir del inicio del esquema y fueron estimadas con el método de Kaplan-Meier.

**Resultados:** Entre diciembre-2008 y enero-2018 se han incluido 13 en primera línea. Las características de la serie se muestran en la Tabla 1. Es una población de edad avanzada (mediana de edad de 71 años) y mal pronóstico (31% y 69% de casos con riesgo intermedio y alto del MIPI). La tasa de respuestas globales (TRG) tras inducción fue del 83% (67% de RC). Se registraron 2 casos refractarios (un LM blástico y otro caso con un MIPI alto (7.7)) y 4 casos recayeron entre 30-66 meses tras inicio del tratamiento. Todos los casos que obtuvieron RC o RP tras inducción (n=10) finalizaron mantenimiento en RC, además de uno de los casos refractarios tras una segunda línea seguida de mantenimiento con rituximab e ibrutinib (total=11). Sólo hubo 2 muertes (una de ellas, el manto blástico, por refractariedad y otra no relacionada (TEP)). Con una mediana de seguimiento de 51 meses, la SG a 4 años es del 83% con una mediana de SLP de 58 meses (Figura 1). La toxicidad del esquema R-GemOx fue muy manejable, la mayoría fue grado 1-2 (neutropenia 43%, emesis 100%, diarrea 30% y anemia 30%). La toxicidad grado 3-4 fue escasa y manejable (neutropenia 14% y trombocitopenia 36%).

**Tabla 1. Características de los pacientes.**

Características	
Edad media (rank)	71 (49-78)
Sexo (varón/mujer) (%)	10 (77%) / 3 (23%)
ECOG PS > 1	1 (8%)
Estadio Ann Arbor III-IV	13 (100%)
Síntomas B	2 (15%)
> 1 afectación extranodal	10 (77%)
Enfermedad Bulky	1 (8%)
MIPI:	
- Bajo	0 (0%)
- Intermedio	4 (31%)
- Alto	9 (69%)
Mediana de líneas previas	---
> 1 líneas previas	---
Respuestas	
ORR	10 (83%)
CR	8 (67%)
PR	2 (17%)
Refractariedad	2 (17%)
Supervivencia	
Mediana PFS (meses)	58 (33-82)
Mediana OS (meses)	NR
	4y-PFS 83%

**Conclusiones:** A pesar de que el bajo tamaño muestral hace que estos resultados sólo puedan ser considerados como preliminares, el largo seguimiento y la alta tasa de respuestas y SG, teniendo en cuenta la edad y el riesgo de la serie, hacen que esta estrategia pueda ser considerada como muy prometedora y base para la realización de un ensayo clínico prospectivo multicéntrico.

**PC-313**

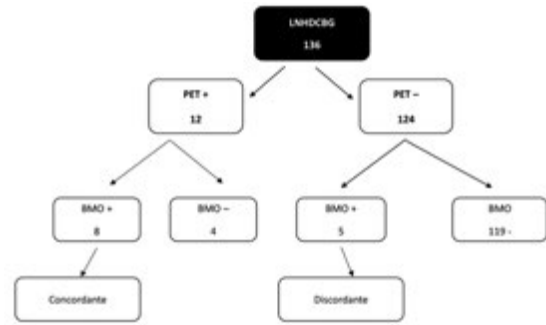
**PAPEL DE LA BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA EN EL ESTADIAJE DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B EN LA ERA DE PET/TAC**

Aranbarri Larrañaga A.<sup>1</sup>, Lizartza A.<sup>1</sup>, Millan C.<sup>1</sup>, Otero Longo I.<sup>1</sup>, Sirvent M.<sup>1</sup>, Hernández T.<sup>1</sup>, Romero P.<sup>1</sup>, Robado N.<sup>1</sup>, Rios Altolaquirre G.<sup>2</sup>, Urreta Barallobbe I.<sup>1</sup>, Segues N.<sup>1</sup>, Lobo Moran C.<sup>1</sup>, Araiz Ramirez M.<sup>1</sup>, Ceberio Echechipia I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>HUD, <sup>2</sup>H. Onkologikoa

**Introducción:** El estadiaje del linfoma no Hodgkin Difuso de célula B grande (LNHDCBG) según las guías internacionales se basa en la biopsia de médula ósea (BMO) unilateral y en el PET/TAC. La BMO se considera discordante cuando detecta infiltración de MO por linfoma de bajo

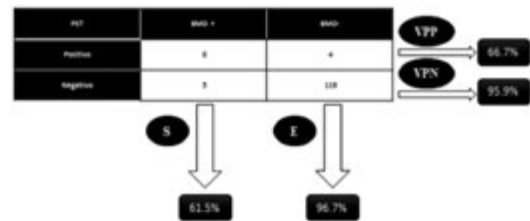
grado. La BMO es una maniobra agresiva no exenta de riesgos para los pacientes. Algunos estudios muestran una mayor sensibilidad del PET/TAC respecto a la BMO para detectar infiltración focal de MO.



**Figura 1.**

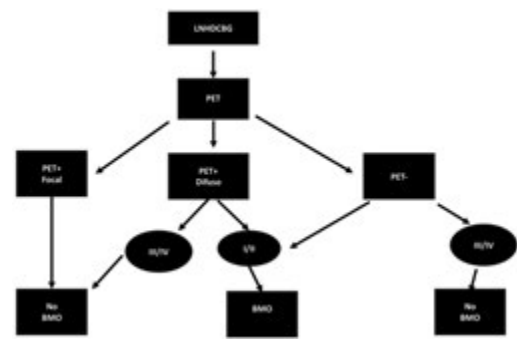
**Objetivos:** Evaluar el papel de la biopsia MO en la época actual en la cual todos los pacientes se estadian con PET/TAC.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes >18 años de edad diagnosticados de LNHDG en nuestro centro entre Enero 2007 y Diciembre 2017 cuyo estadiaje se basó en BMO y PET/TAC. La captación ósea de FDG se clasificó en: negativa (negativa y reactiva [captación difusa simétrica]) y positiva (focal).



**Figura 2.**

**Resultados:** Se identificaron 136 pacientes con una mediana de edad de 62 años, rango (18-85). 72 pacientes (52.9%) presentaban estadio I-II y 64 pacientes (47.1%) estadio III-IV. Doce pacientes (8.8%) presentaron afectación MO por PET/TAC y 5 (3.7%) mediante BMO (Figura 1). La BMO infraestimó 8 pacientes (5.9%) con afectación focal por PET/TAC. 5 pacientes (3.7%) con PET/TAC negativo mostraron infiltración en la BMO (todos ellos discordante). Ningún paciente con BMO positiva fue asignado a estadio I/II por PET/TAC y por tanto la positividad de la BMO no conllevó un cambio en la actitud terapéutica. El PET/TAC identificó pacientes con BMO positiva y negativa con una sensibilidad del 61.5% y especificidad del 96.7%. El valor predictivo positivo y negativo del PET/TAC para detectar infiltración de MO fue del 66.7% y 95.9%, respectivamente (Figura 2).



**Figura 3.**

**Conclusiones:** En este estudio retrospectivo de pacientes con LNHDG cuyo estadiaje se basó en PET/TAC y BMO, la omisión de la BMO no hubiera cambiado la estrategia terapéutica. Nuestros resultados sugieren que el PET/TAC es un método adecuado para estadiar a

los pacientes con LNHDCBG y por tanto la BMO se debería considerar una prueba agresiva que aporta poco en el estadiaje de nuestros pacientes con LNHDCBG. En la Figura 3 se muestra una propuesta de estadiaje para LNHDCBG.

**PC-314**

**ESTUDIO DE 14 CASOS DE SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO ASOCIADO A LINFOMA**

Rojas Martínez J.A.<sup>1</sup>, Prats Martín C.<sup>2</sup>, Morales Camacho R.M.<sup>1</sup>, Knight Asorey T.<sup>1</sup>, Pérez López O.<sup>1</sup>, Caballero Velázquez T.<sup>1</sup>, De la Cruz Vicente F.<sup>1</sup>, Jiménez Jambrina M.<sup>1</sup>, Vargas M.T.<sup>1</sup>, Bernal Ruiz R.<sup>1</sup>, Pérez-Simón J.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UGC Hematología y Hemoterapia, <sup>2</sup>Hospital Ciudad de Coria

**Introducción:** Hasta un 1% de los pacientes con hemopatías malignas pueden desarrollar un Síndrome Hemofagocítico (SHF), llegando al 20% en ciertos tipos de linfomas. Las series publicadas de pacientes con síndrome hemofagocítico asociado a linfoma (SHAL) son escasas. El objetivo de la comunicación es describir las características clínicas, epidemiológicas y supervivencia de los pacientes con SHAL en un único centro.

**Pacientes y Métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes diagnosticados de SHAL entre 2008 y 2018. Se recogieron las características epidemiológicas y clínicas. Se utilizaron los criterios de la Internacional Histocyte Society (IHS-2004) para el diagnóstico, valorando la hemofagocitosis en el aspirado y biopsia de médula ósea (MO). Para el análisis estadístico se utilizó SPSS v17.

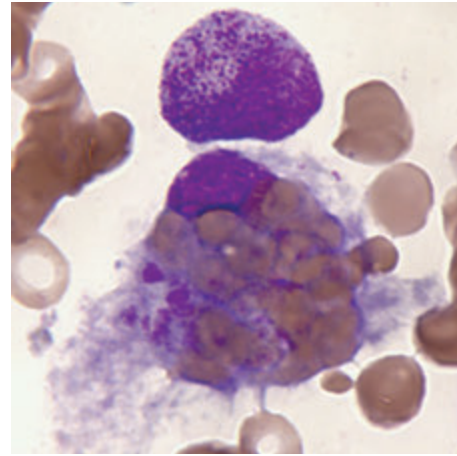
**Tabla 1. Manifestaciones clínicas y analíticas**

Característica	n	%	Mediana	Rango
<b>Manifestaciones clínicas</b>				
Esplenomegalia	13	93%	-	-
Fiebre	12	86%	-	-
<b>Datos analíticos</b>				
Una citopenia	1	7%	-	-
Bicitopenia	8	57%	-	-
Pancitopenia	5	36%	-	-
Hiperferritinemia	12	86%	2453 mg/L	362-40000
Hipertrigliceridemia	10	71%	271 mg/L	90-791
Elevación de LDH	10	71%	402,5 U/L	148-1726
Elevación de CD25 soluble	3/3*	100%	31,54 ng/ml	20,70 - 39
Hipofibrinogenemia	6	43%	2,8 mg/dl	0,73- 8,30
<b>Aspirado de MO</b>				
Macrófagos (% sobre el total celular)			1%	0,5-90%
Hemofagocitosis (% sobre macrófagos)			26%	0,5-76%

\* Se realizó la determinación a 3 de los 14 pacientes.

**Resultados:** Se diagnosticaron 38 pacientes de SHF entre 2008 y 2018. 14 casos (37%) fueron asociados a linfoma. La mediana de edad de los SHAL fue 63 años (rango 13-80), siendo 9 hombres y 5 mujeres. El tipo de linfoma asociado fue: 6 linfomas difusos de células grandes B (LDCGB), 3 linfomas T periféricos, 3 linfomas de Hodgkin, 1 linfoma NK extranodal tipo nasal y 1 linfoma intravascular. Todos los pacientes se encontraban en estadios avanzados. En 10 casos el diagnóstico de SHF fue simultáneo al de linfoma, 3 coincidiendo con recaída y uno en remisión. En 4 pacientes coexistió etiología infecciosa (3 VEB y 1 VIH), 3 pacientes tenían una enfermedad autoinmune y uno era trasplantado renal. En 2 pacientes coincidieron 3 factores predisponentes. Las características clínicas y analíticas se describen en la tabla 1. En 5/14 casos se realizó biopsia de MO simultánea al aspirado sin evidencia de hemofagocitosis histológica. 5 (35%) presentaban infiltración de la MO por linfoma. 7 pacientes se trataron con quimioterapia dirigida al linfoma, 1 con protocolo HLH más quimioterapia, 3 con protocolo HLH y 3 fallecieron antes del inicio de tratamiento. 12 pacientes fallecieron con mediana de supervivencia de 26 días (rango: 1 día-71 meses). La mortalidad a los 3 meses fue del 60%. Los 2 pacientes que permanecen vivos se mantienen

en remisión completa del linfoma con seguimiento de 7 y 44 meses. En la Fig. 1 se representa el análisis de supervivencia.



**Figura 1. Análisis de Supervivencia.**

**Conclusiones:** La variedad de linfoma más frecuentemente asociado a SHF es el LDCGB. En un 42% existen factores predisponentes adicionales al linfoma: infección vírica, enfermedad autoinmune e inmunosupresión. La observación de hemofagocitosis en el aspirado es superior a la encontrada en la biopsia de MO. Se observa una elevada mortalidad del SHAL. Se requieren series más amplias para un mejor conocimiento de esta entidad infrecuente.

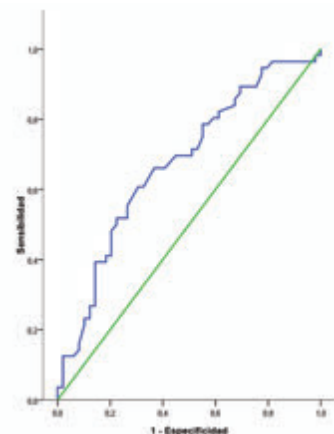
**PC-315**

**RATIO DE LINFOCITOS/MONOCITOS ABSOLUTOS CIRCULANTES COMO FACTOR PRONÓSTICO EN EL LDCG-B AL DIAGNÓSTICO**

Moya Arnao M., García Ramirez de Arellano I., García Ramirez P., De la Cruz Vicente F., Carrillo Cruz E., Gallo Clavero D., Ruiz Mercado M., Solé Rodríguez M., Rodríguez N., Perez López O., Marquez Malaver F., Espigado Tocino I., Perez-Simón J.A., Rodríguez García G.

Hospital Universitario Virgen del Rocío

**Introducción:** El International Prognostic Index (IPI), es el índice pronóstico más utilizado en los pacientes diagnosticados de Linfoma B Difuso de Célula Grande (LDCG-B) discriminando según características del paciente y de la enfermedad diferentes subgrupos de riesgo, con un rango de supervivencia global a los 5 años del 26% al 70%. Con la intención de caracterizar mejor aquellos pacientes con peor pronóstico se han estudiado diferentes biomarcadores. Entre ellos, parámetros de respuesta inmune del organismo como el valor absoluto de linfocitos (VAL), el valor absoluto de monocitos (VAM) y la ratio de linfocitos/monocitos (RLM), descritos como factores pronóstico al diagnóstico del LDCG-B en diferentes series. Por ello, el objetivo es validar dichos biomarcadores como factores pronósticos en nuestra cohorte de pacientes.



**Figura 1. Curva COR validación la RLM.**

**Métodos:** Se analizaron retrospectivamente 111 pacientes diagnosticados de LDCG-B, tratados de forma consecutiva entre el 2012 y el 2016. Para el análisis de curvas ROC se emplea el estándar de pronóstico actual, el IPI (buen pronóstico IPI 1-2 y mal pronóstico IPI 3-5) estableciendo el punto de corte adecuado del VAL, VAM y RLM. Se analizó la SG en los diferentes grupos mediante curvas de supervivencia Kaplan-Meier. Se recogen los datos demográficos de la cohorte. Programa estadístico empleado SPSS 22.0.

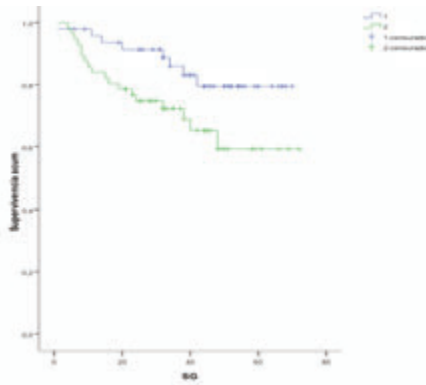


Figura 2. Supervivencia Global según subgrupo IPI.

**Resultados:** Las características basales de los pacientes, su enfermedad al diagnóstico, las tasas de recaída y el tipo de tratamiento, así como de los biomarcadores en estudio al diagnóstico. Reflejados en la tabla 1. El 56% presentan un IPI alto o intermedio-alto (IPI 3,4 ó 5), mientras el 49% presentan un IPI bajo o intermedio-bajo (IPI 1 ó 2). El valor de corte de la RLM en nuestra cohorte es de 2.1, sensibilidad (S) del 60% y especificidad (E) del 68%,  $P=0.002$ . El 45% de los pacientes presentan una RLM al diagnóstico  $\leq 2,1$ , identificados como de mal pronóstico (Ver Figura 1). El valor de corte de la VAL en nuestra cohorte es de  $1350 \text{ mm}^3$ , S de 60% y E de 60%. El 52% de los pacientes presentan una RLM al diagnóstico  $\geq 1350$ , identificados como de mal pronóstico. El valor de corte de la VAM en nuestra cohorte es de  $650 \text{ mm}^3$ , S de 46% y E de 62%,  $P=0.5$ . El 43% de los pacientes presentan una RLM al diagnóstico  $\leq 650 \text{ mm}^3$ , identificados como de mal pronóstico. La mediana de seguimiento es de 35 meses. Al valorar la SG por subgrupos observamos que la SG del grupo de IPI 1-2 es de 61% frente al 52% del grupo de IPI 3-5,  $p=0.004$  (Ver Figura 2). La SG en el grupo de RLM  $\leq 2.1$  es del 50% mientras que en el grupo RLM  $>2.1$  es de 59%,  $p=0.3$ .

Tabla 1. Demográfico de la cohorte.

N=111	N(%)
Edad (mediana, rango)	59 (22-86)
Sexo	
Varón	61(54.9)
Mujer	50(45.1)
IPI	
Bajo + Intermedio-Bajo	21 (49)
Intermedio-Alto + Alto	56 (51)
LDH elevada	62 (55.4)
Estadio	
Localizado	27(24.1)
Avanzado	85(75.9)
Síntomas B	63(56.3)
Tratamiento 1ª línea	
R-CHOP	85 (75.9)
R-miniCHOP	5(4.5)
R-MEGACHOP	6(5.4)
R-CVP	5(4.5)
BR-CAP	5(4.5)
R-CHOP +/- Lenalidomida	1(0.9)
R-CHOP +/- Ibrutinib	2(1.8)
CF/PRED +/- Rituximab	3(2.7)
Respuesta final	
RC	93(83)
RP	12(10.7)
EP	7(6.3)
Recaída/Progresión	33(29.5)
Exitos	29(25.9)

**Conclusiones:** La obtención del VAL y VAM al diagnóstico del LDCG-B conlleva un bajo coste y no requiere de técnicas complejas, pudiéndose emplear fácilmente en la práctica clínica habitual. En nuestra cohorte se valida el empleo de la RLM  $\leq 2.1$  como factor predictor de mal pronós-

tico, sin encontrar impacto en la SG, probablemente por requerir de aumento del tamaño muestral, el tiempo de seguimiento y la homogeneidad de la muestra. El IPI en nuestra serie presenta impacto en la SG como está descrito en la literatura.

**PC-316**

**ENFERMEDAD DE ROSAI-DORFMAN: REVISIÓN CASUÍSTICA, BÚSQUEDA DE ALTERACIONES MOLECULARES Y POSIBLES DIANAS TERAPÉUTICAS**

Sotillo L.<sup>1</sup>, Rey R.<sup>1</sup>, González J.<sup>1</sup>, Bárcena C.<sup>1</sup>, Rapado I.<sup>1</sup>, Juárez A.<sup>1</sup>, Solano E.<sup>2</sup>, Martínez M.Á.<sup>1</sup>, Martínez J.<sup>1</sup>, Grande C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital 12 de Octubre, <sup>2</sup>Hospital Nuestra Señora del Prado

**Introducción:** La enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD) es una histiocitosis infrecuente, de origen desconocido y carácter generalmente auto-limitado, que se presenta con grandes linfadenopatías con o sin afectación extraganglionar. Histológicamente, presenta abundantes histiocitos con emperipolesis positivos para S100 y CD68 y negativos para CD1a. El objetivo es revisar la casuística de un hospital terciario de referencia nacional y describir las características clínicas, histopatológicas y moleculares.

Tabla 1.

Caso	Edad / Sexo	Localización	Antecedentes	Tratamiento	Microscopio óptico	Microscopio electrónico	Immunofluorescencia	Tratamiento	Respuesta
1	37 / M	Testículo izquierdo	Neoplasia testicular de células germinales	No	Testículo	Fibras eosinófilas	CD68 (+), S100 (+), CD1a (-)	Quimioterapia	Parcial
2	60 / M	En adenopatías de axilas	No	Control	No	No	CD68 (+), S100 (+), CD1a (-)	Observación + corticoides	Completa
3	60 / M	En ganglio linfático cervical	No	No	Parotida	Fibras eosinófilas	CD68 (+), S100 (+), CD1a (-)	Quimioterapia	Completa
4	60 / M	En ganglio linfático cervical	No	Control	No	No	CD68 (+), S100 (+), CD1a (-)	Observación	Completa
5	60 / M	En ganglio linfático cervical	No	No	Parotida	Fibras eosinófilas	CD68 (+), S100 (+), CD1a (-)	No respuesta específica	
6	60 / M	En ganglio linfático cervical	No	Control	En axila	Fibras eosinófilas	CD68 (+), S100 (+), CD1a (-)	Quimioterapia	Parcial
7	60 / M	En ganglio linfático cervical	No	Control	No	No	CD68 (+), S100 (+), CD1a (-)	Quimioterapia	Completa

Tabla 2.

Caso	Localización	Hallazgos histopatológicos	CD68	S100	CD1a	PD-L1*	ALK-1	BRAF	EBER
1	Fosa nasal	Característicos de ERD	+	+	-	1+ (<5%)	-	-	-
2	Ganglio linfático cervical	Característicos de ERD	+	+	-	1+	-	-	-
3	Parí	Característicos de ERD	+	+	-	1+ difuso	-	-	-
4	Ganglio linfático cervical	Característicos de ERD	+	+	-	1+ (<5%)	-	-	-
5	Fosa nasal	Fibras de lámina propia con menor porcentaje de histiocitos y emperipolesis	+	+	-	1+ difuso	-	-	-
6	Parí	Característicos de ERD	+	+	-	1+ difuso	-	-	-
7	Ganglio linfático inguinal	Característicos de ERD	+	+	-	1+ difuso	-	-	+

Tabla 3.

Caso	Tipo mutación	Cobertura variante	Gen	Variante proteina	Variante mRNA	Transcrito	Frecuencia alélica variante (AF, %)
1	No detectadas						
2	Sustitución	1913	MAP2K1	p.Thr296 (T296)	c.83C>T	NM_002755.3	6
	Sustitución	1320	BRAF	p.Gly518Arg (G518R)	c.2272G>A	NM_004333.4	5
	Sustitución	465	BRAF	p.Met588Leu (M588L)	c.2004G>A	NM_004333.4	16
	Sustitución	428	BRAF	p.Gly154Arg (G154R)	c.310G>A	NM_004333.4	7
3	No detectadas						
4	No detectadas						
5	No evaluable						
6	Sustitución	203	NRAS	p.Asp178Asn (D178A)	c.527A>C	NM_002524.4	6
7	No detectadas						

**Material y Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de los casos de ERD registrados en el Servicio de Anatomía Patológica. Se realizó una exhaustiva descripción clínica, un análisis histológico e inmunohistoquímico, y un estudio molecular por secuenciación masiva (Ion Reporter 5.2).



**Resultados:** 4/7 pacientes presentaron afectación puramente nodal, 2/7 afectación nodal y extranodal y 2/7 afectación exclusivamente extranodal. Los órganos extraganglionares afectados fueron la cavidad nasal y senos paranasales, piel, órbita y hueso. Los corticosteroides fueron la terapia más empleada y con mayor tasa de éxito. En todos los pacientes, el examen histológico e inmunohistoquímico concuerda con lo descrito en estudios previos. La secuenciación masiva demostró mutaciones en 2 de los 6 casos evaluables en BRAF, MAP2K1 y NRAS, con variantes no descritas previamente.

**Conclusiones:** La presentación clínica, histológica e inmunohistoquímica en nuestros casos es similar a la descrita en otras series. El hallazgo de nuevas mutaciones en BRAF, MAP2K1 y NRAS confirma la implicación patogénica de esta vía y abre la puerta a nuevas dianas terapéuticas.

### PC-317

#### TRATAMIENTO CON FINES CURATIVOS DEL LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO

Cabero Martínez A., González de Villambrosia Pellón S., Fernández Martínez C., Bermúdez Rodríguez M.A., Insunza Gaminde A., García Ávila S., Fernández L.S., Núñez Céspedes J., Batlle López A., Colorado Araujo M., López Duarte M., Yáñez San Segundo L., Mora Barrios J.M., González Romero Y., Gómez Lamas D., Montes Moreno S., Richard Espiga C.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

**Introducción:** El mejor tratamiento para el linfoma cerebral (LCP) primario está aún por definir. Se utilizan esquemas de quimioterapia a altas dosis para obtener la remisión, asociados frecuentemente con gran toxicidad y el papel de la consolidación con trasplante autólogo (TASPE) o radioterapia (RT) es controvertido. En los últimos años se ha introducido la inmuoquimioterapia, pero se requieren más estudios para confirmar sus resultados a largo plazo.

**Objetivos:** Evaluar en pacientes con LCP la eficacia y toxicidad de tres esquemas de quimioterapia, seguidos o no de consolidación con trasplante autólogo o RT. Como objetivo secundario, se analiza la supervivencia global (SG).

**Pacientes y Métodos:** Estudio retrospectivo de 20 pacientes adultos (11 varones, 9 mujeres) con LCP tratados en nuestro centro entre los años 2001 y 2017. La mediana de edad fue de 61 años (extremos 37-76). Dos pacientes eran inmunodeprimidos (1 VIH, 1 trasplante hepático). Desde 2001 hasta la actualidad, de manera consecutiva, se emplearon estos esquemas de tratamiento: grupo A (2001-6, 6 pacientes) con metotrexato (MTX) 3,5 g/m<sup>2</sup> x 5 + vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> x 5 + procarbina 100 mg/m<sup>2</sup>/día x 3 (De Angelis); grupo B (2007-12, 5 pacientes) con MTX 2 g/m<sup>2</sup> + ara-c 3 g/m<sup>2</sup> + BCNU 400 mg/m<sup>2</sup> x 2 (GELTAMO) o ara-c 3 g/m<sup>2</sup> + etopósido 200 mg/día x 3 (CYVE); y grupo C (2013-17, 9 pacientes) con MTX 8 g/m<sup>2</sup> x 3 + ara-c 3 g/m<sup>2</sup> x 2 + tiotepa 40 mg/m<sup>2</sup>. Se contempló la consolidación con RT en el grupo A y TASPE en los grupos B y C.

**Resultados:** Eficacia y toxicidad De 17 pacientes evaluables, la tasa de respuesta global (RC o RP) fue 100%, 20% y 87,5% en los grupos A, B y C. Desarrollaron toxicidad grave (grados 3-4) 3 pacientes (50%) del grupo A (2 infecciosa, 1 renal), 3 pacientes (60%) del grupo B (infecciosa) y 4 pacientes (44,4%) del C (2 infecciosa, 2 hematológica, 1 hepática). La mortalidad tóxica fue del 33,3%, 20% y 11,9% en los grupos A, B y C, respectivamente. Ocho pacientes respondedores (47%) recibieron tratamiento de consolidación: seis del grupo C (66,7%) con trasplante autólogo acondicionado con BCNU 400 mg/m<sup>2</sup> y tiotepa 5 mg/kg x 2 y dos del grupo A (33,4%) con radioterapia holocraneal. Los dos pacientes consolidados con RT presentaron toxicidad neurológica grave en relación con la misma. Ningún paciente falleció en relación con el trasplante. Supervivencia Global Con una mediana de seguimiento de 33,16 y 25 meses en los grupos A, B y C, la SG a 2 años fue del 66,7%, 20% y 88,9%, respectivamente. Los mejores resultados del grupo C se observaron en los 6 pacientes consolidados con trasplante autólogo (SG 80% a 2 años). Cuatro de los pacientes trasplantados y los dos pacientes que recibieron radioterapia como consolidación continúan vivos en el momento actual, con una mediana de seguimiento de 26 y 94 meses, respectivamente.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, aunque con escaso número de pacientes, el esquema secuencial de tratamiento con Metotrexato 8 g/m<sup>2</sup>, Citarabina y Tiotepa, sin inmunoterapia, seguido de consolidación con trasplante autólogo, es el que resulta más eficaz con menor toxicidad. Los esquemas que no incluyen MTX o lo hacen a dosis ≤ 3 g/m<sup>2</sup> ofrecen resultados subóptimos.

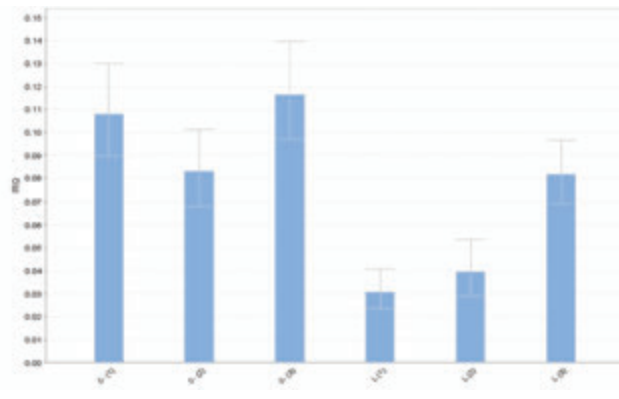
### PC-318

#### IDENTIFICACIÓN DE RNA NO CODIFICANTES LARGOS (LNCRNAs) RELEVANTES EN MACRÓFAGOS M2-TAM DE LINFOMA FOLICULAR

Roisman A.<sup>1</sup>, Martín C., Verdú M., Castellano G.<sup>2</sup>, Pérez-Galan P., Orellana R.<sup>3</sup>, Magnano L.<sup>2</sup>, Slavutsky I., López-Guillermo A.<sup>2</sup>, Campo E.<sup>4</sup>, Hernández L.

<sup>1</sup>IDIBAPS/CONICET, <sup>2</sup>Hospital Clínic de Barcelona, <sup>3</sup>Corporació Sanitària Parc Taulí, <sup>4</sup>IDIBAPS/Hospital Clínic de Barcelona

**Introducción:** Los pacientes de linfoma folicular (LF) tienen cursos clínicos heterogéneos determinados tanto por alteraciones moleculares linfocitos B transformados como del microambiente normal. En este último caso se han descrito macrófagos diferenciados por citocinas secretadas por las células tumorales hacia un fenotipo (TAM) promotor de la supervivencia y crecimiento tumoral. El fenotipo TAM es semejante al M2 obtenido *in vitro* en diversos modelos (M-CSF en monocitos de donantes sanos, o con IL-4/IL-13 en la línea celular THP-1). Se ha descrito un incremento de M2-TAMs en relación a un incremento de angiogénesis local y agresividad en LF. La expresión por IHQ de CD163 se ha utilizado como marcador de estos TAM aunque las dificultades de estandarización limitan su uso en la práctica clínica. Por tanto resulta de interés el encuentro de nuevos marcadores relacionados con este fenotipo. También es de interés clínico la identificación de elementos reguladores del fenotipo TAM que puedan ser usados como dianas en terapias de re-diferenciación hacia otros fenotipos de macrófagos sin propiedades pro-tumorogénicas. Un campo prometedor para exploración de nuevos biomarcadores es el de RNAs no codificantes regulatorios, ya que hay evidencias que relacionan su expresión alterada con varias patologías, incluyendo neoplasias linfoides.



**Figura 1.** qRT-PCR de la expresión del lncRNA RP11-326C3.12 en tres replicados independientes de su silenciamiento mediante nucleofección de Gampers específicos en la línea monocítica THP-1 (L) versus controles con nucleofección de Gampers inespecíficos (C). Los RNAs extraídos permitirán estudiar el impacto transcripcional de su silenciamiento en el modelo de THP-1 diferenciada con IL-4/IL-13 (M2-TAM).

En concreto los lncRNAs se han visto involucrados en la desregulación de varios procesos alterados en cáncer y algunos incluso muestran valor pronóstico. Datos generados previamente por el grupo apuntan a la existencia de lncRNAs relacionados con M2-TAM en LF con potencial interés clínico en estos linfomas. Por ello, en el presente estudio, hemos realizado una selección de los lncRNA candidatos a estudiar en el modelo de diferenciación *in vitro* a M2-TAM con la línea monocítica THP-1. A continuación estudiamos el impacto fenotípico y transcripcional de la disminución de la expresión de los lncRNAs candidatos de mayor solidez dentro del contexto de esta diferenciación en el modelo de THP-1 para demostrar su relación funcional con el fenotipo M2-TAM (Figura 1). La selección de los lncRNA candidatos con mayor potencial funcional permitirá también evaluar su potencial de biomarcador con valor clínico midiendo las posibles diferencias significativas de expresión en casos seleccionados de LF con comportamientos clínicos marcadamente distintos. Los resultados obtenidos hasta el momento apuntan a dos lncRNA candidatos con expresión asociada a M2-TAM tanto en muestras de LF como en el modelo de THP-1, donde también presentamos las evidencias encontradas *in vitro* de su potencial papel funcional en este fenotipo de macrófagos. Este trabajo se ha realizado en el Centro Esther Koplo-

witz, Barcelona. Ha sido cofinanciado, por el Fondo de Investigaciones Sanitarias-Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y fondos FEDER, Unión Europea: "Una manera de hacer Europa" (PI15/0051; L. Hernández). E. Campo es un Investigador Academia de la "Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats" (ICREA) de la Generalitat de Catalunya. Suport Grups de Recerca AGAUR 2014-SGR-795, Generalitat de Catalunya.

**PC-319**

**LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES EN PACIENTES MAYORES DE 70 AÑOS NECESIDAD DE INTEGRACIÓN DE ESCALAS DE VALORACIÓN GERIÁTRICA**

Casado Alba M., Aroca C., Pajares I., Bravo C., Chen T., Amigo M.L., Sánchez-Blanco J.J., Vicente V., Pérez-Ceballos E.

Morales Meseguer

**Introducción:** El 40% de los diagnósticos de Linfoma B Difuso de Células Grandes (LBDCG) afecta a pacientes mayores de 70 años. Aunque el esquema R-CHOP es el estándar de tratamiento en primera línea, el manejo de estos pacientes está fuertemente influenciado por sus comorbilidades y una variedad de síndromes geriátricos que dificultan tomar una decisión terapéutica que puede ser potencialmente curativa.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en 46 pacientes consecutivos con diagnóstico histológico de LBDCG y una edad superior a 70 años al diagnóstico en nuestro centro entre los años 2013 y 2017. Se recogieron variables relacionadas con el paciente, con la enfermedad, con el tratamiento recibido, con la respuesta al mismo y el score IPI. Se analizó la tasa de respuesta y supervivencia en función del tratamiento recibido, que fue elegido a criterio del médico responsable basándose en sus comorbilidades y ECOG.

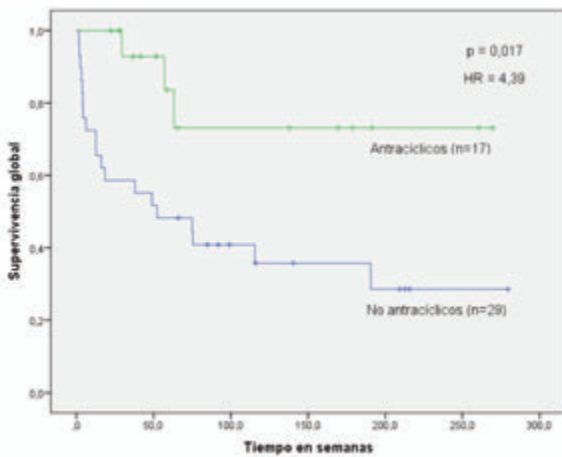


Figura 1.

**Resultados:** Se incluyó a 46 pacientes, con una mediana de 81,5 años al diagnóstico (71-96). El 56,5% presentaba un ECOG entre 2 y 4. El 61% se diagnosticó en estadio avanzado (III-IV), el 33% en estadio localizado (I-II) y en el 6% no pudo completarse el estadiaje. El 70% de los casos presentaban un IPI alto (3-5). En cuanto al tratamiento de primera línea, el 34,8% de los pacientes recibió tratamiento con antracíclicos (26,1% R-CHOP; 8,7% R-CHOP reducido); el resto recibió R-CVP (32,6%), ciclofosfamida +/- esteroides (15,2%), cirugía o radioterapia (10,9%), otros (6,5%). La tasa global de respuestas en el grupo de antracíclicos fue del 94% (completas 82%, parciales 12%) y en el grupo sin antracíclicos del 55% (completas 41%, parciales 14%). La mediana de supervivencia global en nuestra serie (SG) fue de 115,57 semanas y la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 54 semanas. El tratamiento con antracíclicos se relacionó con una mejor SG (HR=4,39; p=0,017) y SLP (HR=4,13; p=0,023) en la serie global. Los pacientes que recibieron R-CHOP y R-CHOP con reducción de dosis de antracíclicos presentaron una SG (HR=4,59; p=0,016) y SLP (HR=4,08; p=0,027) significativamente superior a la de los pacientes tratados con otro tipo de quimioterapia. Seis pacientes con estadio avanzado se encuentran en remisión completa tras una única línea con R-CVP, con SLP comprendidas entre 44 y 258 semanas. De los 22 pacientes fallecidos (47,8%), solo 2 muertes se atribuyeron a toxicidad, ambas durante tratamiento con R-CVP.

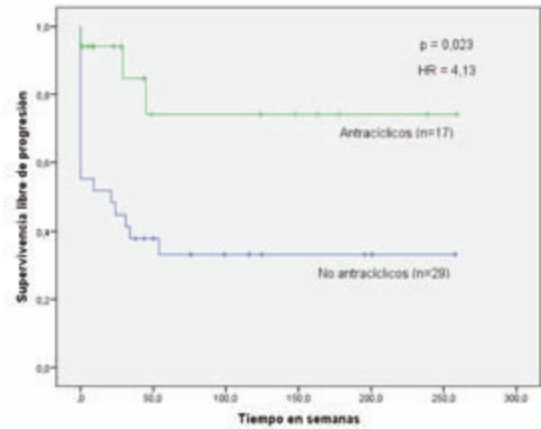


Figura 2.

Tabla 1.

CARACTERÍSTICAS DE LA SERIE ESTUDIADA			
VARIABLE	TODOS LOS PACIENTES N=46 (100%)	ANTRACÍCLICOS n=17 (37%)	NO ANTRACÍCLICOS n=29 (63%)
Edad en años	81,5 (71-96)	74 (71-85)	84 (72-96)
Sexo masculino	21 (45,7%)	9 (52,9%)	12 (41,4%)
ECOG			
0-1	20 (43,5%)	11 (64,7%)	9 (31,0%)
2-4	26 (56,5%)	6 (35,3%)	20 (69,0%)
Estadio al diagnóstico			
I-II	15 (32,6%)	5 (29,4%)	10 (34,5%)
III-IV	28 (60,9%)	12 (70,6%)	16 (55,2%)
No valorable	3 (6,5%)	0 (0,0%)	3 (10,3%)
IPI al diagnóstico			
1-2	13 (28,3%)	4 (23,5%)	9 (31,0%)
3-5	31 (67,0%)	13 (76,5%)	18 (62,1%)
No valorable	2 (4,3%)	0 (0,0%)	2 (6,9%)
Tratamiento de primera línea			
R-CHOP	12 (26,1%)	12 (70,6%)	0 (0,0%)
R-CHOP reducido	4 (8,7%)	4 (23,5%)	0 (0,0%)
R-CVP	15 (32,6%)	0 (0,0%)	15 (51,7%)
Ciclofosfamida +/- esteroides	7 (15,2%)	0 (0,0%)	7 (24,1%)
Cirugía/radioterapia	5 (10,9%)	0 (0,0%)	5 (17,2%)
Otras	3 (6,5%)	1 (5,9%)	2 (6,9%)
Síntomas			
Sí	34 (73,9%)	17 (100%)	17 (58,6%)
No	12 (26,1%)	0 (0,0%)	12 (41,4%)
Respuesta a primera línea			
Remisión completa	26 (56,5%)	14 (82,4%)	12 (41,4%)
Respuesta parcial	6 (13,0%)	2 (11,8%)	4 (13,8%)
No respuesta	10 (21,7%)	1 (5,9%)	9 (30,9%)
No valorable	4 (8,7%)	0 (0,0%)	4 (13,8%)
Número de líneas			
1	17 (36,9%)	15 (88,2%)	22 (75,9%)
2	5 (10,9%)	1 (5,9%)	4 (13,8%)
3	1 (2,2%)	0 (0,0%)	1 (3,4%)
4	3 (6,5%)	1 (5,9%)	2 (6,9%)
Éxito			
Sí	22 (47,8%)	3 (17,6%)	19 (65,5%)
No	24 (52,2%)	14 (82,4%)	10 (34,5%)
Causa de éxito			
Linfoma y causas relacionadas	20 (90,9% para n=22)	3 (100% para n=3)	17 (59,3% para n=29)
Toxicidad del tratamiento	2 (9,1% para n=22)	0 (0,0% para n=3)	2 (7,0% para n=29)
Situación actual			
Remisión completa	22 (47,8%)	13 (76,5%)	9 (31,0%)
Respuesta parcial	2 (4,3%)	1 (5,9%)	1 (3,4%)
Fallecido	22 (47,8%)	3 (17,6%)	19 (65,5%)
Seguimiento en semanas	57,9 (1,7-279,6)	58,7 (22,4-269,6)	52,3 (1,7-279,6)

**Conclusiones:** El papel de los antracíclicos es clave para el tratamiento del LBDCG. En los pacientes ancianos la dosis puede ajustarse en función de su fragilidad, manteniendo un grado de eficacia. Aunque en nuestro centro no se han empleado escalas de valoración geriátrica, su uso podría ser útil para orientar la toma de decisiones terapéuticas y mejorar tanto la supervivencia como la mortalidad relacionada con el tratamiento.

**PC-320**

**FACTORES PRONÓSTICOS Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA B GRANDE. EXPERIENCIA HOSPITAL DONOSTIA**

Robado Juez N., Millan C., Lizartza A., Aranbarri A., Otero I., Sirvent M., Romero P., Hernandez T., Alkorta A., Caminos N., Artola M.T., Urreta I., Segues N., Lobo M.C., Araiz M., Ceberio I.

H.U Donostia

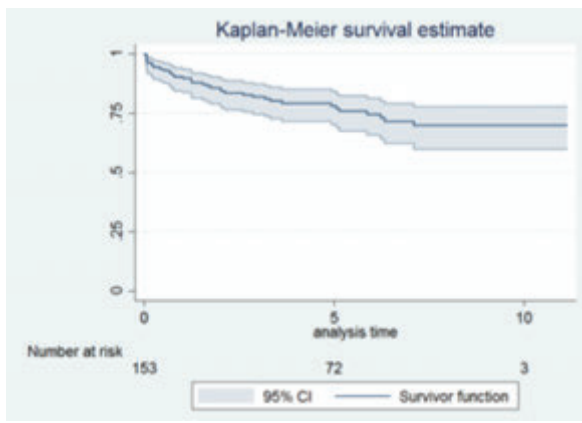
**Introducción:** El linfoma no Hodgkin Difuso de célula B grande (LNHDG) es el linfoma agresivo más frecuente. La supervivencia glo-

bal (SG) varía en función del riesgo definido por el Índice pronóstico Internacional (IPI), con una SG del 75% en pacientes bajo-riesgo y del 25% en los casos de alto riesgo. La SG disminuye significativamente en pacientes refractarios o en aquellos que progresan tras la primera línea de tratamiento.

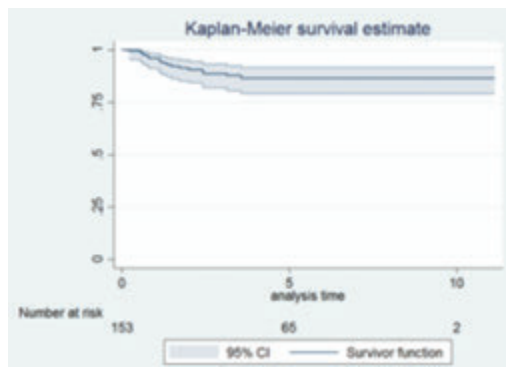
**Tabla 1. Características de los pacientes**

Edad mediana (R)	n=153
Sexo	57 (37%)
Mujer n (%)	88 (57.5%)
Varios n (%)	85 (55.5%)
Estadio	
I	30 (19.6%)
II	41 (26.8%)
III	29 (18.9%)
IV	53 (34.7%)
Síndromes B	
Bulky	34 (22.2%)
SP	
1 = bajo riesgo	83 (54.2%)
2 = riesgo intermedio-bajo	38 (24.8%)
3 = riesgo intermedio-alto	28 (18.3%)
4 = riesgo alto	24 (15.7%)
LDH alta	73 (47.7%)
ECOG 2-4 puntos	19 (12.4%)
Fenotipo	
CGB	85 (55.5%)
No-CGB	43 (28.1%)
Indefinibles	45 (29.4%)

RI: rango intercuartil. CGB: centro-germinal B.  
Rl: rango intercuartil. CGB: centro-germinal B.



**Figura 1. Supervivencia libre de progresión (años).**



**Figura 2. Supervivencia global (años).**

**Objetivos:** El objetivo principal es evaluar la supervivencia de los pacientes afectos de LNHDCBG en nuestro centro. Los **Objetivos:** secundarios son: evaluar los factores pronósticos, las causas de mortalidad y la supervivencia en pacientes refractarios a rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina (R-CHOP).

**Métodos:** Estudio retrospectivo de 153 pacientes entre 18 y 70 años de edad diagnosticados de LNHDCBG en nuestro centro entre Enero 2007 y Diciembre 2016. Los pacientes con LNHDCBG primario de testículo, de sistema nervioso central y de piel fueron excluidos. La estadística analítica se realizó empleando programa STATA v15.

**Resultados:** Las características de los pacientes se presentan a la Tabla I. Con una mediana de seguimiento de 4.7 años (rango 2-12), la supervivencia libre de progresión a los 3 años fue del 76% IC (0.68-0.82; desviación estándar[DE] 0.04) (Figura 1) y la SG a 5 años del 78% IC (0.7-0.84; DE 0.04) (Figura 2). 11% de los pacientes (17/153) recayeron

tras obtener la primera RC y de ellos 11 fallecieron a pesar de recibir tratamiento de rescate. El 14.4% (22/153) fueron primariamente refractarios (40.9% con fenotipo no-centro germinal [CGB], 27.3% CGB y 28.6% inclasificables por inmunohistoquímica) de los cuales el 90% fallecieron. La causa de mortalidad ha sido la progresión de la enfermedad en el 83.8% de los pacientes. El escaso tamaño muestral y falta de datos no ha permitido realizar el análisis de los factores de riesgo.

**Conclusiones:** A pesar de que el LNHDCBG se considera un linfoma agresivo, la tasa de SG en nuestra cohorte es del 75.8% a 10 años. Los pacientes primariamente refractarios o que recaen tras R-CHOP presentan muy mal pronóstico con una mortalidad del 79.5%. Es importante realizar proyectos de investigación dirigidos a conocer mejor la biología de estos linfomas y de esta manera detectar biomarcadores predictivos de respuesta

**PC-321**

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA INCIDENCIA DE NEOPLASIAS TRAS TRATAMIENTO CON BENDAMUSTINA EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN**

Gómez Toboso D., Valero M., Martí de Talavera J., Tejada C., Lopez A., Lorente P., Panero M., Benet C., Herrera E., Mas C., Carrera M<sup>A</sup>D., Sancho-Tello R., Lopez Chuliá F.

Hospital Arnau Vilanova

**Introducción:** La bendamustina, usada en combinación con Rituximab u Obinutuzumab, es uno de los agentes de quimioterapia más utilizado para el tratamiento de pacientes con Leucemia linfática crónica (LLC) y el linfoma no Hodgkin de células B (LNH-B), tanto en primera línea de tratamiento como en recaídas. Este fármaco ha demostrado su efectividad y seguridad con un perfil de toxicidad a corto plazo aceptable. Sin embargo, las toxicidades a largo plazo están menos establecidas. Este estudio describe la incidencia de neoplasias secundarias observadas en pacientes tras el tratamiento con bendamustina.

**Métodos:** Realizamos un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de todos los pacientes que han recibido tratamiento con bendamustina con diagnóstico de LLC o LNH-B en nuestro centro hospitalario. Analizamos el número de tratamientos previos, el número de tratamientos totales y la incidencia de neoplasias (histología y localización) tras administración de bendamustina.

**Resultados:** Se han analizado un total de 54 pacientes (40% hombres y 60% mujeres) que han recibido tratamiento con bendamustina desde el año 2006. En nuestra serie el 57,4% de pacientes recibían la bendamustina como tratamiento de 2º línea (11,1% en 1º línea, 7,4% en 3º línea, 16,7% en 4º línea y el 7,4% en líneas posteriores), siendo 2 líneas de tratamiento (31,5% de pacientes) el número de líneas totales más frecuentes que han recibido (una única línea el 13% y el resto 55,5% ≥ 3 líneas de tratamiento). En esta serie se observa que el 16,7% de pacientes que han recibido tratamiento con bendamustina han presentado las siguientes neoplasias sólidas: 1 paciente con adenocarcinoma de colon, 1 paciente con carcinoma *in situ* de células escamosas cutáneo y posterior carcinoma epidermoide de pulmón, 4 con carcinomas basocelulares, 2 con carcinomas epidermoides cutáneos y 1 Sd. Richter (linfoma T periférico). Además dos de estos pacientes (uno con carcinoma epidermoide y otro con basocelular) han llegado a presentar hasta 4 recidivas cutáneas. No se han detectado casos de síndrome mielodisplásico relacionado con la terapia ni de leucemia aguda. La media de los meses de inicio de bendamustina hasta la aparición de la primera neoplasia sólida fue de 15,4 meses con una desviación típica de 8,3 meses.

**Conclusiones:** En nuestra serie se observa un 16,7% de neoplasias tras administración de bendamustina. No podemos atribuir esta incidencia a la administración de bendamustina ya que la mayoría de los pacientes han recibidos otros tratamientos quimioterápicos (tanto previamente como posteriormente) predisponentes a neoplasias sólidas. Se necesitan más estudios para conocer la toxicidad a largo plazo de la bendamustina, y en especial, conocer la incidencia real de las posibles neoplasias secundarias que podrían estar relacionadas con este tratamiento.

**PC-322**

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE 65 PACIENTES ANCIANOS CON LINFOMA DIFUSO DE CELULAS GRANDES B DIAGNOSTICADOS EN UN UNICO CENTRO**

Donato Martín E.M<sup>a</sup>, Rubio López-García L., Fernández Zarzoso M., Jiménez Castillo M., Legarda Campo M.A., Juan Marco M<sup>a</sup>L.,

Hueso García J.A., Tolosa Muñoz A., Marriaga Ospino L., Panero Ruiz M., Sayas Lloris M<sup>ª</sup>., Ribas García P., Marco Buades J., Fernández Llavador M<sup>ª</sup>., Cejalvo Andújar M<sup>ª</sup>., Gómez Beltrán E., Ivars Santacreu D., Barreiro González M., Moret Peiró G., De la Rubia Comos J.

Hospital Universitario Doctor Peset

**Objetivos:** Describir y analizar de forma retrospectiva una serie de pacientes mayores (edad > 70 años) diagnosticados de forma consecutiva de linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) en un único centro.

**Pacientes y Métodos:** Se analizaron un total de 65 pacientes diagnosticados de LDCGB en nuestro centro entre enero 2005-febrero 2018. Los pacientes fueron tratados de manera uniforme, teniendo en cuenta edad, ECOG y comorbilidades. La edad mediana fue de 78 años (71-92) con un 33,8% >80 años. El 31,3% presentaba un ECOG ≥2 con un 59,7% de Estadios III-IV. La cardiopatía era el antecedente médico más frecuente (18,5%), tan sólo el 21,5% de los pacientes no presentaban comorbilidades. El 24,6 presentó Hb <10g/dL, el 53,2% LDH ≥243UI/l (20% ratio LDH >3) y el 67,3% β<sub>2</sub>microglobulina ≥3,4mg/dL. El 53,3% presentaba un IPI de riesgo Intermedio-alto o alto y un R-IPI de alto riesgo, el 55,8% un GELTAMO-IPI Intermedio-alto o alto y un 81% un NCCN-IPI Intermedio-alto o alto. El 83,1% de los pacientes fueron candidatas a quimioterapia asociada a rituximab (QT-R) y el 73,8% recibieron antraciclinas (CHOP, mini-CHOP, COMP o mini-COMP). Se ha realizado un análisis descriptivo de la serie completando el análisis con un estudio de supervivencia global (SG) y de supervivencia libre de evento (SLE) utilizándose el Test de log Rank y el Test de regresión de Cox. Se ha utilizado el paquete estadístico SPSS (v15.0).

**Resultados:** Con el tratamiento de primera línea se consiguió un 41,5% de Remisiones completas (RC), un 10,8% de Remisiones parciales (RP) y un 26,2% de éxitos. En la actualidad el 29,2% de los pacientes de nuestra serie siguen en RC y un 63,1% ha fallecido (12,2% por causas no relacionadas). El 33,7% de los pacientes están vivos a los 5 años. La media de SG fue de 44 meses. Un 12,3% de la serie presentó al menos una recaída. Las variables que en el análisis univariante influyeron negativamente en la SG fueron; Hb <10g/dL (p=0,022), presencia infiltración de médula ósea (p=0,026), no recibir QT-R (p=0,012), no recibir antraciclinas (p=0,021) y no alcanzar RC (p=0,0001). La media de SLE fue de 37 meses. Las variables que en el estudio univariante influyeron negativamente en la SLE fueron; no recibir QT-R (p=0,045), no recibir antraciclinas (p=0,044) y no alcanzar RC (p=0,0001). En el análisis multivariante sólo permaneció con influencia negativa, tanto para la SG y SLE, no alcanzar RC (p=0,0001).

**Conclusiones:** Al igual que en los paciente jóvenes, la obtención de la RC es clave en la SG y SLE. Por ello es crucial poder identificar qué pacientes ancianos, en especial entre los 70-80 años, pueden ser candidatas a una QT-R reglada que obtiene unos resultados equiparables a los pacientes más jóvenes.

**PC-323**

**R-CHOP CON O SIN LENALIDOMIDA /BORTEZOMIB EN PRIMERA LÍNEA EN LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B SUBTIPO NO CENTROGERMINAL. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES**

Jiménez-Julà S.A.<sup>1</sup>, Bento L.<sup>2</sup>, Quintero A.<sup>3</sup>, García-Recio M.<sup>2</sup>, Martínez-Serra J.<sup>2</sup>, Mestre F.<sup>4</sup>, García L.<sup>2</sup>, Pérez S.<sup>2</sup>, Aspas G.<sup>2</sup>, López Perezagua P.<sup>5</sup>, Daumal J.<sup>6</sup>, Ramos R.<sup>3</sup>, Sampol A.<sup>2</sup>, Gutiérrez A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hematología Hospital Universitari Son Espases, <sup>2</sup>Hematología, Hospital Universitari Son Espases, <sup>3</sup>Anatomía Patológica, Hospital Universitari Son Espases, <sup>4</sup>Radioterapia, Hospital Universitari Son Espases, <sup>5</sup>Radiología, Hospital Universitari Son Espases, <sup>6</sup>Medicina Nuclear, Hospital Universitari Son Espases

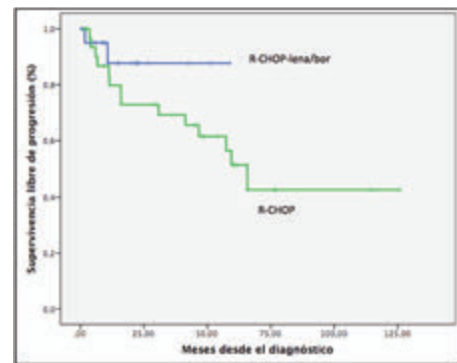
**Introducción:** El tratamiento estándar en primera línea para pacientes con Linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) es rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) independientemente del subtipo de célula de origen. Estudios retrospectivos han demostrado que el subtipo no centrogerminal (NCG) se asocia a una inferior supervivencia libre de progresión (SLP) y global (SG), respecto al subtipo centrogerminal. En estudios fase II, las combinaciones de lenalidomida o bortezumib con R-CHOP han demostrado mejores resultados en comparación con R-CHOP en este subtipo de linfomas. El objetivo de nuestro estudio es evaluar en nuestra serie de casos, la eficacia y toxicidad de R-CHOP-lenalidomida/bortezumib (lena/bor) en comparación con R-CHOP en pacientes con LDCGB NCG.

**Métodos:** Para evitar sesgos de selección, de forma retrospectiva hemos seleccionado a partir de los registros de farmacia todos los pacientes con LDCGB NCG (identificados con algoritmo de Hans) tratados con R-CHOP o R-CHOP-lena/bor (con 25mg de lenalidomida día 1 a 10 / bortezumib 1.3mg/m<sup>2</sup> días 1 y 4). Para valoración de respuesta se usaron los criterios Cheson o de Lugano. Para la evaluación de la toxicidad se utilizaron los criterios CTCAE v4-5.

**Tabla 1.**

	R-CHOP (N=33)	R-CHOP-lena/bor (N=22)	P
Neutropenia	68%	95%	0.04
Neutropenia G3/4	37%	81%	0.006
Anemia	56%	90%	0.025
Trombopenia	19%	43%	0.17
Trobopenia G3/4	6%	9%	1
Hepatotoxicidad	0%	14%	0.24
Nefrotoxicidad	6%	0%	0.43
Trombosis	0%	9%	0.51
Neurotoxicidad	8%	19%	0.63

**Resultados:** Desde 2002 a 2018 se identificaron un total de 55 LDCGB NCG, 18 tratados con R-CHOP-lena, 4 R-CHOP-bor y 33 con R-CHOP. Las características basales se especifican en la Tabla 1. La tasa de respuestas globales fue similar en ambos regímenes (94% vs 87%, respectivamente). Pero en el grupo de R-CHOP se objetivaron más del doble (12.5% vs 5.3%) de enfermedad estable /progresión de enfermedad. Con una mediana de seguimiento de la serie de 45 meses (3-126) y de 20 meses (3-59) para el grupo de R-CHOP-lena/bor, la mediana de SLP fue de 65 meses para el grupo de R-CHOP vs no alcanzada en el grupo R-CHOP-lena/bor (Figura 1) y se observaron casi 5 veces más progresiones en el grupo R-CHOP (43.8% vs 9.1%)(p=0.007). Con respecto a SG, en el grupo R-CHOP-lena/bor se objetivó menos de la mitad de éxitos (22.7%) en comparación con R-CHOP (45.5%)(p=0.15). El análisis de toxicidad mostró mayor toxicidad hematológica en el grupo de R-CHOP-lena/bor: neutropenia (95% vs 68%), neutropenia grado 3-4 (81% vs 37%) y anemia (81% vs 56%) (p<0.05) aunque en todos los casos fue manejable.



**Figura 1.**

**Conclusiones:** Aunque la muestra es pequeña y el seguimiento aun es corto, la adición de Lenalidomida (o Bortezumib) a R-CHOP parece una opción eficaz en LDCGB subtipo NCG, con una menor tasa de progresiones y menos de la mitad de muertes o refractariedad con respecto al grupo comparador. R-CHOP-lena/bor se asoció a una mayor toxicidad hematológica pero manejable.

**PC-324**

**PAUTA DE DESENSIBILIZACIÓN LENTA AL BRENTUXIMAB VEDOTINA: 3 CASOS LLEVADOS A CABO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA VASCA**

Otero Longo I.<sup>1</sup>, Aranbarri Larrañaga A.<sup>1</sup>, Caminos Altuna N.<sup>1</sup>, Martínez Molina S.<sup>1</sup>, Joral Badas A.<sup>1</sup>, Ondarra Seguro L.<sup>1</sup>, Lombardi Iglesias C.<sup>1</sup>, Díez Angulo R.A.<sup>2</sup>, Olabarria Santurtun I.<sup>3</sup>, Araiz Ramirez M.<sup>1</sup>, Ceberio Echechija I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Donostia, <sup>2</sup>Hospital Universitario Araba, <sup>3</sup>Hospital Universitario Basurto

**Introducción:** El Brentuximab vedotina (BV) es un anticuerpo conjugado compuesto por un anticuerpo monoclonal anti CD30 (cAC10) unido a un agente con actividad antitubulina (monometilaurastatina E). Tanto el Linfoma de Hodgkin (LH) como el Linfoma Anaplásico de Células Grandes (LACG) expresan CD30 en la superficie celular, convirtiendo dicho antígeno en una diana terapéutica. Actualmente el BV está aprobado en: LH refractario/recaída tras trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o tras al menos 2 líneas de quimioterapia previa y en el LACG sistémico refractario/recaída. Desde su aprobación por la FDA en 2011 se han reportado tan solo 5 casos de pacientes a los que se les ha aplicado un protocolo de desensibilización (PD) tras haber tenido una reacción anafiláctica (RA) al fármaco.

**Material y Métodos:** En este trabajo reportamos 3 casos de pacientes de la Comunidad Autónoma Vasca que presentaron una RA al BV:

Tabla 1.

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3
Edad (años), sexo	24/♀	77/♀	55/♀
Linfoma	LH II-A	LACG ALK-	LH III-A
Terapias previas al BV	Primaria refractaria	4	2
Grado de respuesta al BV	Remisión parcial	Remisión completa	Remisión parcial
RA durante el ciclo	2	2	2
Nº de ciclos de BV con PD	9	13	7
Terapias posteriores	Consolidación con TAPH+8ciclos BV	No	Consolidación con TAPH
Estado actual	En RC a los 10 meses del TAPH	En recaída y retratamiento con BV	Muerte en relación a sepsis durante el TAPH

Tras consultar con el servicio de Alergología se propone un PD basado en el Protocolo Castells et al, administrándose el BV en pauta lenta de desensibilización a partir de 3 soluciones de 250cc de suero glucosado infundidas en 12 pasos. Ejemplo sobre una dosis teórica de 73mg:

Tabla 2.

Paso	Solución	Ritmo (ml/h)	Tiempo (min)	Volumen por paso (ml)	Dosis administrada (mg)	Dosis acumulada (mg)
1	1	2	15	0.5	0.0014	0.0014
2	1	5	15	1.25	0.0035	0.0049
3	1	10	15	2.5	0.007	0.0119
4	1	20	15	5	0.014	0.0259
5	2	5	15	1.25	0.035	0.0609
6	2	10	15	2.5	0.07	0.1309
7	2	20	15	5	0.14	0.2709
8	2	40	15	10	0.28	0.5509
9	3	10	15	2.5	0.7	1.2509
10	3	20	15	5	1.4	2.6509
11	3	40	15	10	2.8	5.4509
12	3	75	185	241	67.5491	73

Como premedicación: 5 mg i.v de Dexclorfeniramina, 50mg i.v de Ranitidina y 40mg i.v de Metilprednisolona 20 minutos antes. En domicilio como profilaxis 2 días antes del tratamiento: 300mg/día de Ácido acetil salicílico y 10mg/día de Montelukast v.o.

**Resultados:** Los pacientes tras la PD recibieron los posteriores ciclos de BV sin presentar ningún tipo de reacción infusional ni de otro tipo.

**Conclusiones:** Es importante disponer de protocolos de desensibilización a fármacos como el BV, ya que estos protocolos permiten la continuación del tratamiento en pacientes que ya han recibido otras líneas de tratamiento fallidas y cuyas opciones terapéuticas son limitadas.

**PC-325**

**ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTIVOS DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA AGRESIVO B**

Gámez Jiménez E.M., Delgado García A., González Sierra Pedro A., García Martín P., Puerta Puerta J.M., Clavero Sánchez E., García Cabrera I., Jurado Chacón M.

Hospital Universitario Virgen De Las Nieves De Granada

**Introducción:** Existen múltiples índices pronósticos (IPI, R-IPI, NCCN-IPI) de supervivencia en pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin (LNH) agresivo B, reportados en la literatura y validados en series extensas. Recientemente, se han incorporado variables dependientes del paciente o de las características biológicas de la enfermedad (GELTAMO-IPI p.ej.), incluyendo items como escalas de comorbilidad, beta-2-microglobulina, albúmina, edad superior a 80 años, entre otros. El objetivo principal es identificar variables con impacto en la supervivencia en pacientes con LNH de alto grado (LBDCG y Linfoma del Manto) en el área provincial sanitaria de Granada.

Tabla 1. Características muestra (n=107).

Edad (media)	59.82 años (17-91)
Sexo (mujer)	52.3%
CIRS (mediana)	6 (2-24)
ECOG	
• 0-1	79 (74.6%)
• Mayor o igual 2	27 (25.4%)
Diagnóstico	
• LNHBDCG	9 (8.4%)
• Linfoma Manto	98 (91.6%)
Fenotipo	
• Centro germinal (CG)	40 (49.4%)
• Célula B activada (ABC)	41 (50.6%)
Ki-67 (mediana)	70% (5-100)
Estadio	
• Localizado (I-II)	31 (25.2%)
• Avanzado (III-IV)	76 (74.8%)
Síntomas B al diagnóstico	52 (48.5%)
Masa Bulky al diagnóstico	9 (8.41%)
Afectación esplénica al diagnóstico	24 (23.0%)
IPI	
• Bajo	20 (18.7%)
• Intermedio-Bajo	31 (29%)
• Intermedio-Alto	29 (58.6%)
• Alto	22 (20.6%)
R-IPI	
• Muy Bueno	5 (5.7%)
• Bueno	44 (41.1%)
• Malo	53 (49.5%)
NCCN-IPI	
• Bajo	13 (12.1%)
• Intermedio-Bajo	37 (34.6%)
• Intermedio-Alto	35 (32.7%)
• Alto	14 (15.9%)
Tratamiento	
• CHOP estándar	65 (61.3%)
• EPOCH	7 (8.5%)
• CHOP atenuado	13 (12.3%)
• Palliativo	12 (11.3%)
• Otros*	7 (6.60%)
Rituximab	85 (79.4%)
Trasplante Hematopoyético	8 (7.47%)

Tabla 2.

VARIABLE	Tabla 2. Efecto de las variables analizadas en la SE					
	n (%)	Mediana supervivencia	P	HR	IC 95%	P
EDAD						
<60	35 (31.4%)	42.9				
≥60	52 (48.6%)	27.8	<0.000			
ECOG						
0-1	79 (74.4%)	45.1				
≥2	27 (25.4%)	15.66	<0.000	0.716	1.38-10.80	0.009
CD20						
≥7	40 (37.9%)	36.8				
<7	46 (42.7%)	31.4	0.04			
Ki-67						
<70%	29 (31.9%)	45.2				
≥70%	62 (58.1%)	31.4	0.001	0.610	1.13-25.2	0.005
IPI						
Bajo/Inter-Bajo	51 (29%)	44.4				
Inter-Bajo/Alto	51 (29%)	36.9	<0.000	0.751	0.76-41.91	0.009
R-IPI						
Muy B./Bueno	49 (46%)	42.2				
Malos	52 (50%)	38.1	0.002	28.423	1.93-215.8	0.012
NCCN-IPI						
Bajo/Inter-Bajo	50 (49%)	45.29				
Inter-Bajo/Alto	52 (51%)	27.86	<0.000			

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo, en el que se han incluido pacientes con diagnóstico de LNHBDCG y LM, desde Enero del 2014 hasta Diciembre de 2017, en nuestro área asistencial, a partir de su historia clínica electrónica. Las variables recogidas se describen en la TABLA 1. Se ha usado el programa SPSS (versión 15). Se ha efectuado análisis de supervivencia con curvas Kaplan Meyer, mediante el test de Log-Rank y análisis multivariante aplicando el test regresión multivariante de Cox.

**Resultados:** Se han incluido 107 pacientes en el período de reclutamiento. Las características de la muestra están recogidas en la TABLA 1. La mediana de seguimiento es de 14 meses (0-50). En el análisis bivariable, se reporta peor supervivencia (p<0.05) en pacientes con edad ≥60 años, el ECOG ≥2, CIRS ≥7, Ki-67 ≥70%, IPI (Intermedio-alto + alto riesgo), R-IPI (pronóstico pobre), NCCN-IPI (Intermedio-alto + alto

riesgo). En el test multivariante, se reporta peor supervivencia ( $p < 0.05$ ) en pacientes con ECOG  $\geq 2$ , Ki-67  $\geq 70\%$ , IPI (Intermedio-alto + alto riesgo) y R-IPI (pronóstico pobre). En ambos análisis, recibir tratamiento según esquema CHOP-like, presenta un impacto en la supervivencia estadísticamente significativo con un HR de 5.6 (IC 95% 2.23-14.3). Estos datos se recogen en la TABLA 2.

**Conclusiones:** A pesar de no alcanzar la significación estadística en el análisis multivariante (tendencia), el empleo de escalas de comorbilidad, como la escala CIRS, podrían incorporarse a los índices pronósticos, puesto que pueden constituir un impacto en la supervivencia considerable. Las características biológicas de la enfermedad constituyen un factor pronóstico comprobado. En nuestro caso, un Ki-67 superior a 70% al diagnóstico supone 5.11 veces mayor riesgo de éxitus. El análisis del impacto pronóstico del tratamiento (empleo de CHOP-like y Rituximab) es patente en nuestra experiencia. Si bien, dado que se trata de una muestra heterogénea, parece obvio que el empleo de quimioterapia estándar siempre será superior a un abordaje paliativo (comparador). Según nuestros resultados, los índices pronósticos convencionales, IPI y R-IPI, permiten identificar pacientes con una peor supervivencia, HR 6.75 (0.7-61.9) y 20.4 (1.9-215.7), respectivamente. Si bien existen otras variables del paciente y la enfermedad (ECOG, CIRS, Ki-67) que deben ser incorporadas a dichas índices para una mejor estratificación pronóstica del paciente. Tras los resultados obtenidos, se pretende diseñar un score pronóstico que incorpore estas variables, validándolo internamente, y posteriormente en una serie más extensa con otros centros.

**PC-326**

**CUANDO EL HEMATÓLOGO SE CONVIERTE EN NEURÓLOGO, ¿PUEDE AYUDAR EL DEXTROMETORFANO?**

Torres Ribas L., Vázquez Fernández I., Villaverde Barón S., Balanzat Muñoz J., Vercher Agustí FJ.

Hospital Ca'n Misses, Ibiza

**Introducción:** Los pacientes con Linfoma Difuso de Célula Grande (LBDCG) tienen un riesgo de alrededor de un 5% de sufrir un evento (recaída o progresión) a nivel del sistema nervioso central (SNC), lo que conlleva una supervivencia global inferior a los 6 meses. En España, la "triple intratecal" (TIT) (Metotrexate (MTX), citarabina e hidrocortisona) es el esquema de profilaxis del SNC más utilizado en neoplasias hematológicas. La neurotoxicidad inducida por metotrexate es una complicación frecuente. Los síntomas van desde alteraciones afectivas, dolor de cabeza, déficits neurológicos focales, hasta convulsiones.

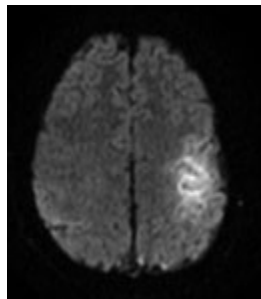


Figura 1.

**Métodos:** Varón de 32 años con diagnóstico de LDCGB, subtipo centro activado, estadio IA (región amigdalár). Recibe primer ciclo de esquema R-CHOP, asociándose profilaxis SNC con TIT. La citometría líquida cefalorraquídea (LCR) al diagnóstico resulta negativa. A los tres días acude a urgencias por cuadro de cefalea, vómitos y debilidad a nivel de miembro superior derecho (MSD) asociado a disestesias desde el tratamiento. En la exploración física destaca fuerza en MSD 3/5, signo de Brudzinski negativo, así como parámetros analíticos dentro de la normalidad. Se realiza tomografía computerizada de cráneo que se informa como normal. Pese al inicio de dexametasona endovenosa se constata empeoramiento del estado neurológico con presencia de disartría piramidal, paresia e hipostesia a nivel de MSDI y afectación de los pares craneales V, VII, IX, XI y XII. Se suma la aparición de crisis comiciales parciales con movimientos tónico-clónicos en MSD y cabeza. Se inicia tratamiento sintomático con diazepam y levetiracetam, y se realiza una nueva punción lumbar diagnóstica, obteniéndose: Bioquímica: 62 proteínas, 160 hematies, 10 células polimorfonucleares (PMN) y glucosa normal. Anatomía Patológica: presencia de PMN sin observar infiltración linfomatosa. Cultivo microbiológico negativo. PCR para virus linfotropos (Herpes simple tipo 1, Herpes simple tipo 2, Virus Varicela-Zóster, Enterovirus, ParaEchovirus y Virus de la Parotiditis). Citometría de flujo sin linfocitos patológicos. Se realiza una Resonancia Magnética Nuclear cerebral que informa de un área cortical hiperintensa a nivel fronto-parietal izquierdo, compatible con encefalitis. Se realiza cambio de anticomercial a Lacosamida sin mejoría clínica. Descartadas causas infecciosas e infiltración por linfoma, tras revisión de la literatura y con la alta sospecha de encefalitis por MTX, se pauta Dextrometorfano (Romilar®) a dosis de 15mg/8h.

**Resultados:** Con esta intervención se observó gran mejoría clínica, una remisión de las crisis convulsivas, además de una recuperación de la movilidad y fuerza a nivel de MSD y de los pares craneales.

**Conclusiones:** El dextrometorfano está descrito como tratamiento en casos de neurotoxicidad por MTX en varias series retrospectivas. La explicación de su efecto radica en que la homocisteína, elevada a causa del MTX en LCR, es un agonista excitador de los receptores N-metil-D-aspartato mientras que el dextrometorfano es un antagonista.

**Conclusiones:** El dextrometorfano está descrito como tratamiento en casos de neurotoxicidad por MTX en varias series retrospectivas. La explicación de su efecto radica en que la homocisteína, elevada a causa del MTX en LCR, es un agonista excitador de los receptores N-metil-D-aspartato mientras que el dextrometorfano es un antagonista.

**PC-327**

**LYNFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: EXPERIENCIA EN UN SOLO CENTRO CON EL PROTOCOLO GELTAMO 2015**

Cañigral Ortiz C., Lancharro Anchel A., Clavel Pià J., Gascón Buj A., Linares Latorre D., García Boyero R., Fernandez-Delgado Momparler M., Serrano Picazo L., Martínez Gaspar T., Carrascosa Mastell P., García Navarro I., Mas Esteve M., Cuadrado Orden I., Cañigral Ferrando G. Hospital General de Castellón

**Introducción:** El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es una variante poco común del linfoma no Hodgkin, siendo la inmunodeficiencia su principal factor predisponente. Si bien, en los últimos años, la incidencia de este linfoma en personas sin inmunodeficiencia ha aumentado. Sin tratamiento, su evolución es rápidamente fatal pero gracias a los tratamientos disponibles actualmente se considera una enfermedad potencialmente curable. Los datos publicados apoyan el uso de quimioterapia que penetre en SNC para evitar la toxicidad de la radioterapia. En este sentido, el grupo GELTAMO desarrolló en febrero de 2015 un protocolo con carmustina, rituximab, citarabina y dosis altas de metotrexato (BRAM) seguido de dosis altas quimioterapia con carmustina y tiotepa y autotrasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (ATSP).

Tabla 1.

Características demográficas (n=7)	
Sexo n° (%)	
- Mujer	2 (29)
- Hombre	5 (71)
Edad mediana años (rango)	66.5 (52-74)
Diagnóstico n° (%)	
- LDCGB	5 (71)
- LNO-B de alto grado, NOS	2 (29)
ECOG $\geq 2$ n° Mediana (rango)	1 (3-4)
Inmunodeficiencia n° (%)	0 (0)
Lesiones intratecales n° (%)	
- Única	4 (57)
- Múltiple	3 (43)
- Periventricular	3 (43)
- No periventricular	4 (57)
Síntomas n° (%)	
- Convulsiones	1 (14)
- Focalidad neurológica	3 (43)
- Síntomas severo-quirúrgicos	3 (43)
- Deterioro cognitivo	4 (57)
- HTC**	1 (14)
Inmunohistoquímica n°	
Bcl2, bcl2/MUM1, c-myc, ki-67 > 80%	7/7 (100/100)
Tratamiento n° (%)	
Paliativo	2 (29)
BRAMx2 ciclos	2 (29)
BRAMx2 ciclos + ATSP	3 (43)
Radioterapia previa ATSP	1 (14)

\*LDCGB: Linfoma difuso de célula grande B; \*\*HTC: hipertensión craneal

**Objetivos:** Analizar las características clínicas y los resultados de los pacientes diagnosticados de LPSNC en nuestra institución desde la implementación del protocolo GELTAMO 2015.



Figura 1.

**Métodos:** se identificaron todos los pacientes adultos (> 16 años) con PCNSL diagnosticados en nuestro centro entre febrero de 2015 y febrero de 2018. Se recopilaron datos clínicos, histopatológicos y citogenéticos al momento del diagnóstico, así como los resultados del tratamiento y sus toxicidades.



Figura 2.

**Resultados:** entre febrero de 2015 y febrero de 2018, se diagnosticaron un total de 7 pacientes de LPSNC. Sus características clínicas e histológicas se recogen en la tabla 1. Ningún paciente presentaba inmunodeficiencias de base. Dos pacientes fueron manejados con cuidados paliativos debido a su edad (más de 74 años) y su condición general (ECOG > 3), y murieron dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico. Los 5 pacientes restantes recibieron 2 ciclos de BRAM según el protocolo GELTAMO 2015. Tres pacientes (60%) recibieron dosis completas de BRAM y todos ellos alcanzaron remisión completa (RC). Dos pacientes (40%), precisaron reducción de dosis de metotrexato y citarabina; uno debido a toxicidades relacionadas con el tratamiento y otro por edad avanzada. De estos, uno alcanzó una enfermedad estable y requirió radioterapia antes del ATSP y uno alcanzó la RC, no recibió ATSP y recayó a los 4 meses de finalizar el tratamiento. Del total, 2 pacientes (40%) no se sometieron a ATSP debido a comorbilidades, encontrándose ahora uno en recaída y uno en RC. De los 3 pacientes que recibieron ATSP (60%), 2 lograron la RC y uno está actualmente en el procedimiento del trasplante. Las respuestas y toxicidades se muestran en las figuras 1 y 2 respectivamente. Las toxicidades fueron principalmente hematológicas, infecciosas y renales. Todas ellas fueron manejables, pero obligaron a reducir dosis en uno de los pacientes. Las supervivencias libres de progresión están en el rango de 9 a 20 meses.

**Conclusiones:** El LPSNC continúa siendo un desafío para los hematólogos. Nuestros resultados muestran que el protocolo GELTAMO 2015 es un esquema efectivo y bien tolerado. Las toxicidades son manejables, siendo la toxicidad hematológica grado 2-3 la complicación más frecuente. El impacto de ATSP en la duración de la remisión y la supervivencia global deberá evaluarse en muestras más amplias y con un seguimiento más prolongado.

**PC-328**

**RENDIMIENTO DEL ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA, CITOMETRÍA DE FLUJO, BIOPSIA ÓSEA Y PET-TC EN EL ESTUDIO DE EXTENSIÓN DEL LINFOMA NO HODGKIN. ANÁLISIS COMPARATIVO**

Ibarra Morales M.M., Taibo Martínez A., Pérez Lucero C., Benavente Cuesta C., Bolaños Calderón E., Medina Salazar S.F., González Salinas A.M., Trelles Martínez R., Moreno Paredes Nahir D., Daorta Melissa A., López García A., Cubillas García de la Torre D., Menéndez Cuevas M., Alfayate Lobo A., Rafael Benigno Martínez M. Hospital Clínico San Carlos

**Introducción:** La biopsia ósea (BO) es el procedimiento de elección para determinar la infiltración de la médula ósea en el diagnóstico de exten-

sión de los Linfomas no Hodgkin (LNH) en el momento actual. El objetivo de este estudio es comparar el rendimiento de la cito-morfología y de la citometría de flujo (CMF) del aspirado de médula ósea (AMO) y el PET-TC en comparación con el análisis histológico de la BO y valorar la posibilidad de que el análisis de estas técnicas pudiese sustituir al uso de la biopsia en la estadificación, al tratarse de una prueba dolorosa.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de 86 pacientes con el diagnóstico de Linfoma no Hodgkin cuyo diagnóstico de extensión se realizó entre enero de 2015 y enero de 2017.

**Resultados:** El grado de correlación encontrado entre los resultados obtenidos por BO y AMO fue del 85,8%, entre BO y CMF 73,5%, y entre BO y el PET-TC fue del 82,4%. Asimismo, se analizó la concordancia entre la biopsia y las demás pruebas que fue del 70,9%, siendo 24 de las 25 discordancias debidas a la positividad de alguna de las otras pruebas y la BO negativa.

**Conclusiones:** Mediante el estudio morfológico y CMF en AMO y el PET-TC, se identificó al 100% de los pacientes con infiltración de la MO con estadios III y IV, por lo que la realización de la BO está en discusión en este grupo de pacientes.

**PC-329**

**LINFOMA DE CÉLULAS B ALTO GRADO, CON REORDENAMIENTOS MYC Y BCL2 Y/O BCL6. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Lemes Quintana C., Morales Ruiz Y., Fernández Martín R., Guedes Mesa S., Caballero Gómez M., Abdelfatah Mohamed S., González San Miguel J.D., Negrín López M.

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil

**Introducción:** La clasificación de linfomas OMS 2016 ha introducido la categoría de Linfoma de células B alto grado (LB AG) con reordenamientos c-myc y bcl2 y/o bcl6 por FISH (doble/triple hit, DH/TH). Los casos intermedios entre DCGB y L. Burkitt pero con ausencia de reordenamientos de myc y bcl2 y/o bcl6 se han incluido en la categoría de LB AG, NOS. Estos tipos de linfomas (sobre todo los DH/TH) se han asociado a un curso agresivo, alta proliferación y a pobre respuesta no existiendo consenso en cómo deberían ser tratados. Varios estudios recomiendan esquemas más intensivos que el R-CHOP (como R-DAE-POCH, R-HyperCVAD, R-CODOXM/R-IVAC), profilaxis del SNC y consolidando la respuesta con trasplante autólogo (auto-TPH).

**Métodos:** Evaluamos a los pacientes diagnosticados de LB AG durante 2013-2017 (4 casos) en nuestro centro. Los esquemas de quimioterapia fueron seleccionados en función de edad y comorbilidades. El objetivo fue evaluar la eficacia de los regímenes de inmunoterapia en nuestra serie de pacientes, analizando la respuesta, supervivencia y mortalidad.

**Tabla 1. V: varón, M: mujer. RC: Respuesta Completa. RP: Respuesta parcial. MO: médula ósea. S: Esplenomegalia.**

Nº caso	Sexo	Edad	Tipo linfoma	Estadio	ECOG	Tipo Gt	Respuesta pre TPH	Auto TPH	Reevaluación tras TPH	Supervivencia a tras TPH
1	V	61	LB AG doble hit c-myc/bcl2	IV B (MO)	0	R-CODOX M/ R-IVAC + TIT	RC	SI	Remisión	5 años
2	V	36	LB AG doble hit c-myc/bcl6	IV B (páncreas, MO, duodeno)	2	R-HyperCVAD + TIT	RC	SI	Remisión	2 meses
3	V	59	LB AG doble hit c-myc/bcl2	IV B (MO, intestino, testículo)	2	R-HyperCVAD + TIT	RP	SI	Progresión	- (Éxito a los 3 meses)
4	M	60	LB AG doble hit c-myc/bcl2	III S-A	0	R-CODOX M/ R-IVAC + TIT	RC	SI	Remisión	4 años

**Resultados:** Diagnosticamos a 4 pacientes con LB AG, todos doble hit (3 reordenados c-myc/bcl2, 1 paciente c-myc/bcl6). El 100% presentaban al diagnóstico estadio avanzado con IPI elevado. Rango de edad 36-61 años. 2 de ellos tratados con esquema R-HyperCVAD y otros 2 con R-CODOXM/R-IVAC. Todos recibieron profilaxis con terapia triple intratecal, no estando afecto en ningún caso el SNC. Los 2 pacientes que recibieron R-CODOXM presentaron toxicidad hepática secundaria al metotrexato. 1 paciente que recibió R-HyperCVAD presentó tromboembolismo pulmonar y bacteriemia. 3 pacientes alcanzaron previamente al auto-TPH remisión completa (RC) por PET/TC y un paciente alcanzó respuesta parcial (RP). Todos consolidaron con un auto-TPH posterior con acondicionamiento BEAM. 3 pacientes continúan en remisión (tras 2 meses, 4 y 5 años del auto-TPH), y 1 paciente (que llegó al auto-TPH

en RP) progresó a los 2 meses del auto-TPH con masas mediastínicas y abdominales, falleciendo al mes siguiente.

**Conclusiones:** En nuestra serie de casos hemos observado que este tipo de linfomas a menudo presentan parámetros pronósticos adversos, como afectación extraganglionar e IPI alto. Con esquemas de quimioterapia intensiva y profilaxis del SNC se pueden lograr respuestas completas, siendo de muy mal pronóstico no alcanzar RC tras quimioterapia. El tratamiento supone un gran desafío, pues la mayoría de pacientes son de edades avanzadas o frágiles. Actualmente están en desarrollo nuevas moléculas como inhibidores de bcl2 y c-myc, que asociados a esquemas de inmunquimioterapia presentan gran potencial atractivo.

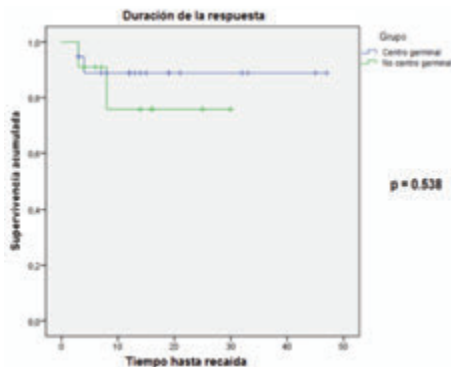
**PC-330**

**EL ORIGEN CELULAR Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONDICIONAN LOS RESULTADOS EN LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES: UN ANÁLISIS RETROSPECTIVO EN UNA POBLACIÓN DE PACIENTES TRATADA DE FORMA HOMOGÉNEA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

Dos Santos Ortas A.<sup>1</sup>, Rodríguez Quirós A.<sup>2</sup>, García Pérez E.<sup>1</sup>, Panizo Echaurren I.<sup>1</sup>, López Riñón M.M.<sup>1</sup>, Fabra Urdiola M.<sup>1</sup>, Gómez Prieto P.<sup>1</sup>, Gasior Kabat M.<sup>1</sup>, Jiménez Yuste V.<sup>1</sup>, Canales Albendea M.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Paz, <sup>2</sup>Servicio de Medicina Preventiva y Gestión de Calidad, Hospital General Universitario Gregorio Marañón

**Introducción:** El origen celular ha sido reconocido como uno de los principales factores pronóstico en el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG). Su aplicabilidad en la práctica clínica mediante inmunohistoquímica es discutido y existen discrepancias en su significado pronóstico entre estudios prospectivos y retrospectivos. El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar la influencia de la célula de origen, determinada mediante inmunohistoquímica, en la duración de respuesta en pacientes con LBDCG que alcanzan respuesta completa con R-CHOP.



**Figura 1.** Curva de supervivencia Kaplan-Meier para duración de la respuesta entre ambos grupos de LBDCG.

**Métodos:** Se han incluido en el estudio 40 pacientes diagnosticados de LBDCG entre los años 2014-2018 en el Hospital Universitario La Paz, diferenciados por su origen celular de acuerdo al algoritmo de Hans en tipo centro germinal, CG (n=26) y no centro germinal, NCG (n=14), tratados de forma uniforme con R-CHOP (6 ciclos) y en los que disponíamos de PET-TC al diagnóstico y al final del tratamiento. Se analizó la proporción de respuestas en función de la escala de 5 puntos de Deauville, y la diferencia entre los grupos de acuerdo a la célula de origen y la duración de la respuesta y supervivencia global en aquellos que alcanzaron RC (n=30).

**Resultados:** Se incluyeron un total de 40 pacientes con mediana de edad de 66 años (intervalo de edad comprendida entre los 20 y los 78 años), 19 de las cuales eran mujeres y 21 hombres. Al diagnóstico, 20 de ellos se encontraban en estadio inicial (I-II) y 20 en estadio avanzado (III-IV), 25 presentaban un Índice Pronóstico Internacional (IPI) bajo o intermedio bajo (0-2) y 15 presentaban un IPI alto o intermedio alto (3-5). Se alcanzó RC en el 73.1% (n=19) de pacientes con LBDCG-CG y en el 78.6% (n=11) de LBDCG-NCG. Con una mediana de seguimiento de 13 meses de aquellos que alcanzaron RC, el 88% de los pacientes con LBDCG-CG permanece en remisión a los 12 meses frente al 75% en pacientes

con LBDCG-NCG. El seguimiento es corto para demostrar diferencias en supervivencia global.

**Conclusiones:** A pesar de la ausencia de diferencias en la proporción de respuestas completas, la duración de la misma parece estar condicionada por el origen celular determinado por inmunohistoquímica. Aun teniendo en cuenta las limitaciones de nuestro estudio, el origen celular y la duración de la respuesta mantiene su impacto pronóstico en pacientes con LBDCG tratados con R-CHOP.

**PC-331**

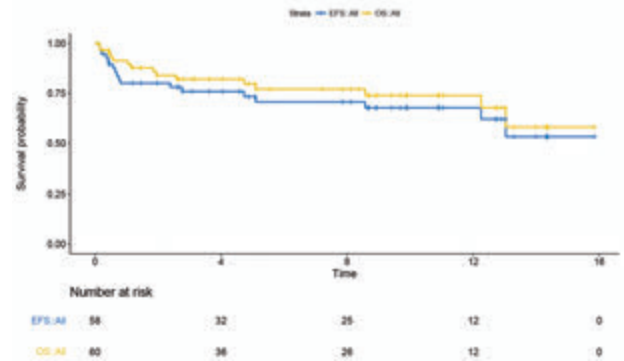
**RESCATE CON TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN EN RECAÍDA/REFRACTARIO. VALORACIÓN DE IEV COMO RÉGIMEN DE PREVIO A TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA**

Rodríguez A.<sup>1</sup>, Cardesa R.<sup>1</sup>, Bañas Llanos H.<sup>1</sup>, Ibañez E.<sup>1</sup>, Prieto Fernandez J.<sup>2</sup>, Suarez-Varela S.<sup>1</sup>, Camicero F.<sup>1</sup>, Martin-Mateos M.L.<sup>1</sup>, Arcos Camona M.J.<sup>1</sup>, Caceres S.<sup>1</sup>, Moriano B.<sup>1</sup>, Cabrera C.<sup>1</sup>, Perez Leal F.<sup>1</sup>, Sanchez J.<sup>3</sup>, Quintana-Paris L.<sup>3</sup>, Serrano J.<sup>3</sup>, Cerezo E.<sup>4</sup>, Groiss Boiza J.<sup>5</sup>, Ramos R.<sup>5</sup>, Hernandez M.C.<sup>2</sup>, Duvos E.<sup>6</sup>, Barrios M.<sup>7</sup>, Casas I.<sup>2</sup>, Casado M.S.<sup>5</sup>, Bergua Burgues J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital San Pedro De Dalcantara. Caceres, <sup>2</sup>Hospital De Don Benito. Badajoz, <sup>3</sup>Hospital Reina Sofia Cordoba, <sup>4</sup>Hospital De Merida, <sup>5</sup>Hospital Infanta Cristina. Badajoz, <sup>6</sup>Hospital De Coria. Caceres, <sup>7</sup>Hospital De Llerena. Badajoz

**Introducción:** El tratamiento del Linfoma de Hodgkin en recaída o refractario consiste en la realización de trasplante autólogo. No existe un régimen de rescate anterior al acondicionamiento que se haya demostrado superior.

**Pacientes:** Presentamos una serie de 61 pacientes afectos de Linfoma de Hodgkin en recaída/refractarios trasplantados en el Hospital San Pedro de Alcántara desde el año 2000. La edad media de los pacientes es de 30 años (15-60 años). Como tratamiento inicial 53 pacientes habían recibido ABVD y 8 BEACOPP escalado. Los pacientes recibieron como tratamiento de rescate IEV (ifosfamida, epirrubicina y Etopósido) en 40 pacientes y DHAP en 21.



**Figura 1.**

**Resultados:** La mediana de tiempo a recaída es de 4 meses desde el final del tratamiento (0,17 a 255 meses). La mediana de CD34 obtenidos por la quimioterapia+ G-CSF fue de 5.6 x10<sup>6</sup>células/kg de peos. El número de células CD34 obtenidas por IEV es mayor que con DHAP (mediana 7,35; IC(2-39.6); mediana 3.4;IC(2-20), p=0.05). El número de aféresis para conseguir el número de células era significativamente menor con IEV (1.65 vs 2.19, test de Fisher=0.03). No había diferencias significativas en el número de respuestas completas o parciales entre los dos tratamientos (80% vs 90%, p=0.33). La supervivencia global de la cohorte es de 77% a los 5 años (67% -0.9). No se alcanza la mediana de supervivencia. No existe diferencias significativas entre los pacientes tratados con IEV u otro régimen en cuanto a OS (median survival no alcanzada frente a 13 años, p=0.3) o supervivencia libre de progresión (mediana no alcanzada vs 13 años, p=0.1).

**Conclusiones:** A pesar del escaso número de pacientes y de no ser significativo, pensamos que los excelentes resultados obtenidos en pacientes con linfoma de Hodgkin pueden deberse al régimen de rescate/movilización. El número de pacientes puede limitar la significación del estudio.



**PC-332**

**TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN (LH) EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS: RESULTADOS EN 4 CENTROS**

Moreno Velazquez M.<sup>1</sup>, Morgades De La Fe M.<sup>1</sup>, Domingo Domenech E.<sup>2</sup>, Buch Villa J.<sup>3</sup>, Vallansot R.<sup>4</sup>, Gonzalez Barca E.<sup>2</sup>, Vilardell Gil M.L.<sup>5</sup>, Vives Polo S.<sup>1</sup>, Mercadal Vilchez S.<sup>2</sup>, Sancho Cia J.M.<sup>1</sup>, Peña Domingo M.<sup>1</sup>, Sitges Arriaga M.<sup>1</sup>, Gener Ricos G.<sup>1</sup>, Franch Sarto M.<sup>1</sup>, Santos Gómez M.<sup>1</sup>, Escoda Teigell M.L.<sup>4</sup>, Gallardo Giralto D.<sup>3</sup>, Sureda Balari A.M.<sup>2</sup>, Ribera Santasusana J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ICO-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, <sup>2</sup>ICO-Hospital Duran y Reynals, Hospitalet de Llobregat, <sup>3</sup>ICO-Hospital Josep Trueta, Girona, <sup>4</sup>ICO-Hospital Joan XXIII, Tarragona, <sup>5</sup>ICO-Unitat d'Epidemiologia i registre del càncer, Girona

**Introducción:** Los pacientes de edad avanzada con LH no tienen tratamiento estándar y tienen mayor riesgo de toxicidad y peor respuesta.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de las características demográficas, clínicas y biológicas, la respuesta al tratamiento y la toxicidad en pacientes ≥60 años diagnosticados de LH tratados en 4 centros.

**Tabla 1.**

Edad	Mediana [extremos], años	70 [60-85]
Sexo	Varián	32 (65%)
	Mujer	17 (35%)
Comorbilidades	Sin comorbilidades	5 (10%)
	<2 comorbilidades	8 (16%)
	2 o más comorbilidades	25 (51%)
	Presencia comorbilidades y antecedentes de neoplasia	11 (23%)
Tipo LH	Clásico	45 (92%)
	Predominio linfocítico nodular	4 (8%)
Signos B	No	27 (55%)
	Sí	22 (45%)
Estadio	I-II	20 (41%)
	III-IV	29 (59%)
Afectación extraganglionar	No	34 (69%)
	Sí	15 (31%)
Nº afectaciones extraganglionares	1	12/15 (80%)
	>1	3/15 (20%)
ECOG	0-1	31/48 (65%)
	≥2	17/48 (35%)
Hemoglobina	Mediana [extremos], g/L	118 [74-165]
	Mediana [extremos], x10e <sup>9</sup> /L	6,90 [0,90-12,90]
Linfocitos	Mediana [extremos], x10e <sup>9</sup> /L	1,60 [0,20-3,40]
	Mediana [extremos], x10e <sup>9</sup> /L	222 [4-495]
PCR	Normal	7/28 (25%)
	Elevada	21/28 (75%)
VSG	Normal	8/27 (30%)
	Elevada	19/27 (70%)
LDH	Normal	27/41 (66%)
	Elevada	14/41 (34%)
β <sub>2</sub> -microglobulina	Normal	8/35 (23%)
	Elevada	27/35 (77%)
Índice Hasenclever	≤4	30/36 (83%)
	>4	6/36 (17%)

**Resultados:** Se recogieron 49 pacientes entre 2007 y 2017. Las características clínico-biológicas se resumen en la Tabla 1. No hubo diferencias significativas entre la presencia de comorbilidades y el tratamiento de primera línea. En 43 pacientes (88%) el tratamiento tuvo intención curativa, 30 con QT (28 con ABVD), 1 radioterapia (RT) y 12 QT y RT. Dos (4%) recibieron tratamiento paliativo y dos (4%) no recibieron tratamiento. En 15/41 pacientes evaluables (37%) se realizaron modificaciones del tratamiento. Doce (32%) presentaron neutropenia febril, 9 (22%) toxicidad pulmonar y 12 (33%) otras toxicidades grado III-IV. De los pacientes tratados con intención radical, 32 (74%) alcanzaron RC, 2 (5%) RP, 1 (2%) EE, 3 (7%) progresión y 5 pacientes no se reevaluaron. No hubo diferencias significativas en la respuesta entre el grupo con modificación de tratamiento y el grupo sin modificación. Se objetivaron 4 recaídas, 2 pacientes recibieron trasplante autogénico, uno como segunda línea y otro como tercera línea. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 7,6 años (5,36-9,84) con una mediana de seguimiento de 4,12 años (0,45-10,4). Los pacientes en estadio avanzado presentaron una probabilidad de SG a los 4 años del 52% frente al 94% en estadio localizado (p=0,007). No se objetivaron diferencias en cuanto a edad (≤70 vs >70 años) ni presencia de comorbilidades (<2 vs ≥2). La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 5,78 años (3,01-8,56), con peor probabilidad de SLP a los 4 años en el grupo de estadio avanzado (45% vs 87% en estadio localizado). La probabilidad de supervivencia libre en enfermedad (SLE) a los 8 años fue del 73% (51%-95%), sin diferencias significativas entre grupos de edad, comorbilidades ni estadio. Se realizó un subanálisis de los pacientes tratados con intención curativa

con probabilidad de SG a los 4 años del 71% (57%-85%). Los pacientes con estadio avanzado presentaron peor probabilidad de SG a los 4 años (58% frente al 93% en estadio localizado, p=0,028).

**Conclusiones:** En esta serie, los pacientes de edad avanzada con LH presentaron una buena respuesta al tratamiento con grado de toxicidad aceptable. No hubo diferencias en la respuesta cuando se precisó modificación del tratamiento. Los pacientes en estadio avanzado tuvieron peor SG y SLP.

**PC-333**

**ESTUDIO MULTICÉNTRICO RETROSPECTIVO EN LINFOMA FOLICULAR EN PRIMERA LÍNEA TRAS TRATAMIENTO CON INMUNOQUIMIOTERAPIA Y MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB. IDENTIFICACIÓN DE SUBPOBLACIONES DE ALTO RIESGO**

Pérez León S.<sup>1</sup>, García Recio M.<sup>1</sup>, Bento de Miguel L.<sup>1</sup>, Jimenez Julia S.A.<sup>1</sup>, Sanchez B.<sup>2</sup>, Sampol A.<sup>1</sup>, Salar A.<sup>2</sup>, Gutierrez A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Son Espases, <sup>2</sup>Hospital del Mar

**Introducción:** El linfoma folicular (LF) es un linfoma no hodgkin indolente que representa el 15-30% de los linfomas de nuevo diagnóstico. Se caracteriza por una alta tasa de respuesta inicial seguido de recaídas continuas y por tanto es considerado incurable con los tratamientos estándar (Ardeshna *et al.* Lancet. 2003). La combinación de inmunoterapia y mantenimiento con rituximab (mR) ha demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión (SLP) en un 51% a 10 años (vs 35% sin mR) (Salles G. *et al.* ASH, 2017). Diferentes grupos han buscado sin éxito marcadores pronósticos para la identificación precoz de subpoblaciones de alto riesgo (Flowers *et al.* ASH 2016). El objetivo de nuestro trabajo es identificar marcadores clínico-analíticos que pudieran permitir la identificación precoz de pacientes de mal pronóstico candidatos a ser tratados con monoclonales anti-CD20 más eficaces como el obinutuzumab.

**Tabla 1.**

Características	N (%)
Mediana edad (rango)	61 (23-89)
Sexo (V/M)	46 (48%) / 50 (52%)
Estadio:	
- I-II	11 (12%)
- III-IV	82 (88%)
Síntomas B	23 (30%)
LDH elevada	13 (14%)
B2M elevada	50 (59%)
Hb <12	17 (18%)
Bulky 10 cm	5 (6%)
Bulky 6 cm	11 (12%)
MO afecta	48 (53%)
FLIPI2:	
- 0-2	55 (62%)
- 3-5	34 (38%)

**Tabla 2.**

Edad:	SLP a 5 años	P	SG a 5 años	P
- 0-60 años	88%	0,26	96%	0,34
- >60 años	69%		93%	
Sexo (V/M)	76% / 79%	0,28	96% / 75%	0,35
Estadio:		0,44		0,012
- I-II	81%		82%	
- III-IV	79%		97%	
ECOG:		0,039		0,35
- 0-1	81%		96%	
- ≥1	53%		75%	
Síntomas B:		0,23		0,8
- Sí	73%		96%	
- No	80%		93%	
NTE:		0,42		0,23
- 0-1	79%		94%	
- ≥1	76%		100%	
LDH:		0,57		0,36
- Normal	81%		97%	
- Elevada	74%		82%	
B2M:		0,37		0,12
- Normal	81%		100%	
- Elevada	79%		91%	
Hb:		0,4		0,39
- Normal	83%		95%	
- <12 g/dL	68%		94%	
MO:		0,65		0,075
- Normal	81%		93%	
- Infiltrada	81%		97%	
FLIPI2:		0,92		0,74
- 0-2	83%		94%	
- 3-5	78%		96%	
RPI:		0,29		0,2
- 0	100%		83%	
- 1-2	80%		96%	
- 3-5	73%		95%	
Respuesta inducción:		<0,001		<0,001
- RC	79%		98%	
- RP	91%		91%	
- EE/PE	0%		0%	

**Métodos:** Entre febrero-2002 y octubre-2016 se recogieron todos los pacientes con nuevo diagnóstico de LF y con intención de tratamiento que incluía inmunoterapia y mR en dos centros nacionales (XXXXXX). Los datos clínicos fueron recogidos retrospectivamente a partir de historias clínicas. Se valoraron las variables pronósticas estándar al diagnóstico en LF incluyendo FLIPI y se definieron como índices pronósticos el POD12 (progresión a 12 meses), POD24 (progresión a 24 meses), POD30 (progresión a 30 meses) y POD (progresión a 68 meses). La valoración de respuesta se realizó en base a los resultados de TC o PET/TC. La SG y SLP se midieron a partir del inicio del esquema y fueron estimadas con el método de Kaplan-Meier.

**Resultados:** Se incluyeron 96 pacientes en el estudio con una mediana de seguimiento de 68 meses. La población incluida (Tabla 1) es de edad avanzada (mediana edad de 61 años), 88% con estadio III-IV y un 38% con FLIPI2 de alto riesgo. La SG y SLP a 5 años fue de 94% y 78% respectivamente. El análisis univariante de supervivencia mostró que el ECOG y la respuesta influyeron en la SLP y el estadio la respuesta en la SG. No se observó relación significativa entre ninguna de las variables estudiadas y la progresión a 12, 24 o 30 meses, con excepción de la B2M para la progresión a 30 meses.

**Conclusiones:** El mantenimiento con rituximab mejora de forma muy importante los resultados en linfoma folicular en primera línea. No es posible predecir de manera fiable únicamente con variables clínicas cuáles son los pacientes con alto riesgo de progresión que pudieran ser candidatas a recibir un tratamiento diferencial. Consideramos necesaria la valoración de variables biológicas para poder identificar al subgrupo de LF de alto riesgo de recaída.

**PC-334**

**LINFOMA PLASMABLÁSTICO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS EN EL ÁREA DE GESTIÓN SANITARIA NORTE DE CÁDIZ**

Raposo Puglia J.Á., Ordóñez Vahi S., Verdugo Cabeza de Vaca M.V., Ramírez Sánchez M.J., Salamanca Cuenca A., Madrigal Toscano M.D.

Hospital Universitario Jerez de la Frontera

**Introducción:** El Linfoma Plasmablástico (PBL) es un subtipo infrecuente y agresivo de linfoma no Hodgkin (LNH) CD20 negativo y positivo para marcadores de células plasmáticas. Afecta fundamentalmente a pacientes infectados por VIH y en localización oral (Delecluse, 1997). También se describe en pacientes VIH negativos en otras localizaciones. Se asocia a la presencia del Virus de Epstein Barr (VEB) y sobreexpresión de MYC. La mediana de supervivencia oscila de 5 a 15 meses. Son factores pronósticos adversos: negatividad VIH y VEB, edad avanzada, reordenamiento del gen MYC, Índice Pronóstico Internacional (IPI) de alto riesgo, Ann Arbor avanzado, afectación nodal y localización distinta a la oral.

**Tabla 1. Características clínico – histológicas.**

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5	CASO 6
SEXO	Varián	Varián	Varián	Varián	Varián	Varián
EDAD	42	38	56	55	43	48
FECHA	Febrero 2014	Abril 2014	Septiembre 2014	Enero 2016	Julio 2016	Abril 2016
ANN ARBOR	I-B	IV-E	IV-B	IV-E	IV-B	IV-A
IPI	Bajo	Intermedio/ Bajo	Intermedio/ Alto	Alto	Alto	Intermedio/ Alto
IFM EN PETITAC	No	Si	Si	Si	No	Si
IFM EN FANOMIOPBSIA	No	No	No	Si	No	No
NODAL	Si	Si	Si	Si	Si	Si
EXTRANODAL	No	Si	Si	Si	Si	Si
PRESENTACIÓN	Adenopatías retrocervicales "causales"	Masa anal sangrante	Masa retrocervical	Síntomas B y CIEA hepáticas, reñes y esplénicas	Síntomas B y CIEA hepáticas, reñes y esplénicas	Masa anal sangrante
INMUNIDAD	VIH	VIH	ANA + SRA (+) (RUC)	VIH	VIH	-
EBER	+	-	-	ND	+	ND
LDH	Elevada	Baja	Elevada	Elevada	Normal	Elevada
C-MYC	ND	> 80%	20%	+	+	ND
KE67	70%	< 90%	> 90%	ND	80%	80%
ΔVVD7	Si	No	No	No	Si	No

EBER: Inmunohistoquímica para el VEB. LDH: Lactato deshidrogenasa  
ND: No definido. IFM: infiltración médula ósea

**Métodos:** Estudio descriptivo en el que se evalúan los 6 casos de PBL diagnosticados en el Hospital de Jerez. Las características clínicas se adjuntan en la Tabla 1.

**Resultados:** Los PBL ha representado el 3.48% de todos los LNH diagnosticados en nuestro centro en el periodo comprendido entre 2014 y 2016. La muestra queda constituida por 6 varones con una mediana de edad de 45.5 (38-65) años. El 66.6 % presentaban infección VIH (casos 1 y 2 concomitantes al diagnóstico, el cuarto, categoría C3 hacía 15 años). De los dos pacientes restantes, uno sin inmunodeficiencia conocida y el otro con un perfil de autoinmunidad compatible con Síndrome de Sjögren, el cual se asocia con el desarrollo de linfomas. En ningún caso hubo afectación oral, y sólo uno, con IPI bajo, carecía de localización extranodal, siendo el de mayor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG). En 4 de los 6 pacientes encontramos discrepancias en cuanto a la infiltración medular medida por PET/TAC frente al aspirado/biopsia medular. Los casos 2 y 6 fallecieron por recaída/refractoriedad. El 3, en situación de respuesta parcial tras 4 ciclos, y recibiendo un total de 7, en la valoración pre-trasplante, es diagnosticado de neoplasia ureteral y fallece. El paciente 4, con importante deterioro clínico al diagnóstico y procesos infecciosos activos sólo llega a recibir una prefase de esteroides falleciendo en días. El paciente 1 se mantiene en respuesta completa tras una línea de quimioterapia y rechazar la consolidación con autotrasplante. Finalmente, el quinto paciente se somete a trasplante allogenico en situación de muy buena respuesta parcial en mayo de 2018 tras terapia que incluye Bortezomib<sup>1</sup>. Los esquemas de tratamiento y SG se recogen en la tabla 2.

**Tabla 2. Esquemas de tratamiento y supervivencia**

CICLOS DE QT	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5	CASO 6
EPOCH-21	1				6	
MTX INTRATECAL	8	2	7			
TIT		4			8	
CHOP-21	7	6	7			1
ESHAP (2ª LÍNEA)		2				
TPH AUTÓLOGO	NO	SI	NO	NO	SI	NO
B-ICE (2ª LÍNEA)					4	
TPH ALGÉNICO					SI	
SUPERVIVENCIA (MESES)	VIVO	18	12	<1	VIVO	1

QT: quimioterapia  
TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos  
EPOCH: etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina.  
MTX: metrotexato  
TIT: triple terapia intratecal (metrotexato, citarabina, hidrocloruro de tiotiazina).  
CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona.  
ESHAP: prednisona, etopósido, cisplatino, citarabina.  
B-ICE: bortezomib, ifosfamida, carboplatino, etopósido.

**Conclusiones:** Las características epidemiológicas de nuestros pacientes se correlacionan con lo descrito en la literatura<sup>2</sup>. Nuestra serie presenta una tasa de infiltración medular superior al 18% de la bibliografía<sup>3</sup>. La infección por el VEB y el estadio tienen implicación pronóstica importante. Son necesarios estudios que avalen nuevas drogas para mejorar el mal pronóstico actual.

**Referencias**

- Castillo et al, British Journal of Haematology 2018
- Fernández-Álvarez R, et al. Med Clin (Barc). 2016
- Loghavi et al. Journal of Hematology & Oncology 2015

**PC-335**

**LINFOMA DE CÉLULA B DE ALTO GRADO CON REORDENAMIENTO DE MYC, BCL2 Y/ O BCL6: EXPERIENCIA EN HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD DE TOLEDO**

Parrilla Navamuel L., Moreno Ramirez S., Albiño Salazar K.G., Daza Pozo S., Román Barbero A., Algara Plana P., Mollejo Villanueva M., Gómez Roncero M.I., Cuesta Tovar J.

Hospital Virgen De La Salud De Toledo

**Introducción:** Los linfomas doble hit son aquellos con reordenamiento del gen MYC (detectable por hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH)) y otra alteración molecular (reordenamiento del BCL2, BCL6, o ambos como en los linfomas triple hit). Se caracterizan por presentarse en gru-

pos etarios mayores (60 años), varones (74%), estadios avanzados (81%), cifras elevadas de LDH, compromiso extranodal y afectación del sistema nervioso central. Histológicamente, la mayoría corresponden a linfomas de características intermedias entre Burkitt y linfoma B difuso de célula grande (LDCGB) (32-78%). Presentan alta fracción de crecimiento medida por Ki 67. Se trata de una temática de gran interés pues la supervivencia media es de meses, de 3 a 5 años menor que lo esperado en LDCGB.

**Métodos:** Se han analizado todos los casos de doble y triple hit que se han diagnosticado en el Hospital Virgen de la Salud de Toledo desde 2007 a 2017. Se ha empleado el estudio de citogenética molecular mediante FISH sobre núcleos interfásicos, con las sondas LSI Dual color, Break Apart, que detectan reordenamiento de 8q24, gen CMYC; reordenamiento de 18q21, gen BCL2; y, reordenamiento 3q27, gen BCL6. El estudio citológico los divide en linfoma B de alto grado, linfoma B inclasificable, LDCGB. El pronóstico lo calculamos mediante la clasificación R-IPI (el estadio se realiza mediante la clasificación Ann Arbor).

**Resultados:** Se analizan 7 casos de linfoma de célula B de alto grado doble o triple hit. Antecedentes personales: 4 varones y 3 mujeres. La media de edad es de 63 años. 2 de los casos presentan diagnóstico de linfoma folicular previo. Como índice pronóstico, empleamos el R-IPI: 1 riesgo bajo, 1 intermedio/bajo, 1 intermedio/alto, 4 alto. En cuanto al diagnóstico mediante inmunohistoquímica: 4 triple expresores, 3 doble expresores. En 6 casos, el índice proliferativo (Ki67) es mayor de 50% y, en 1 caso, es de 30%. En cuanto a citogenética: 2 triple hit, 5 doble hit. Todos los pacientes fueron tratados con quimioterapia de primera línea (tabla1)

**Tabla 1. Esquema de quimioterapia empleados en los pacientes de nuestra serie.**

TRATAMIENTO 1ª LINEA	2ª LINEA	3ª LINEA	4ª LINEA
1 RCHOP + 1R-rituximab			
1 RCHOP + 1 R-rituximab + 1R-rituximab + 1R-rituximab			
2A RCHOP + 2A-rituximab + 1R-rituximab			
1 RCHOP	2 R-rituximab		
1R-rituximab + 1R-rituximab + 1R-rituximab + 1R-rituximab	2A R-rituximab	2A R-rituximab	1 R-rituximab

**Tabla 2.**

RESOLUCIÓN COMPLETA	FECHA RECADAJA	TRATAMIENTO RECADAJA
13 meses	May-08	CHOP + rituximab (segundo 3 años)
NO	NO	NO
NO	NO	NO
NO	NO	NO
NO	NO	NO
NO	NO	NO
Remisión completa	NO	NO

En 5 pacientes se empleó metotrexate (mtx) profiláctico. 1 paciente rechazó la profilaxis de sistema nervioso central. En cuanto a la evolución: 5 pacientes nunca llegaron a entrar en remisión completa (RC), 1 mantiene RC, 1 presentó RC pero recayó a los 13 meses y fue tratado con 6 ciclos de CHOP y Adriamicina liposomal sin lograr la RC. Supervivencia: 5 éxitos (71.4%). De los pacientes que han fallecido, la supervivencia global media es de 9.2 meses. 2 vivos.

**Conclusiones:** Los linfomas doble y triple hit se caracterizan por presentar una evolución desfavorable con características propias en el diagnóstico y tratamiento. En nuestra serie, al igual que en la bibliografía, se ha objetivado un comportamiento muy agresivo, con una supervivencia global baja.

Al debut, ya suelen presentar estadios avanzados; se recomienda tratamiento con quimioterapia agresiva, pero muchos pacientes presentan comorbilidades que dificultan su tolerancia.

**PC-336**

**MONONEURITIS MULTIPLE COMO SÍNDROME PARANEOPLÁSICO. UN CASO DE DE LINFOMA T ANGIOINMUNOBLÁSTICO**

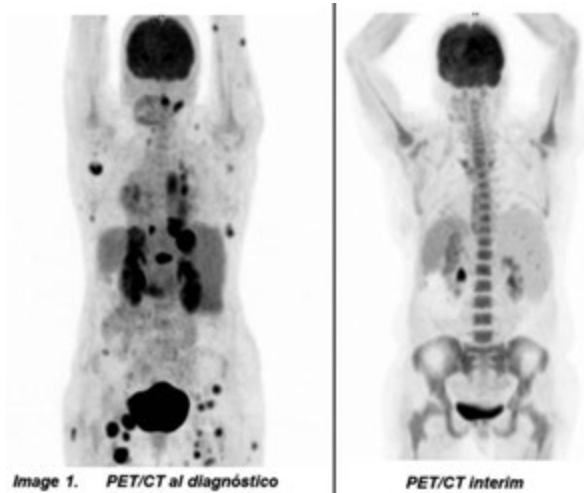
Naya D., Navarro B., Alarcón A., DelaIglesia A., Salas C., Forés R., Álamo J.R., Lerma A., Pérez de Camino B., Romera I., Alonso R., González C., De Miguel C., María E.M., Fernández-Maqueda C.T., García-Marco J.A., Bautista G., Jose L.B., Duarte R., Cabrera J.R.

Hospital Universitario Puerta de Hierro

**Introducción:** El linfoma T angioinmunoblástico (LTAI) es uno de los linfomas T periféricos más frecuentes (entorno al 3% de todos los linfomas no Hodgkin). Afecta a pacientes en la séptima década de vida, con ligera predominancia en varones. El cuadro clínico suele estar representado principalmente por linfoadenopatía generalizada junto con hepatoesplenomegalia y sintomatología B. Fenómenos como anemia hemolítica, vasculitis o poliartritis son relativamente frecuentes, sin embargo tras una realización bibliográfica extensa, no hemos hallado casos con afectación de sistema nervioso central como síndrome paraneoplásico.

**Material y Métodos:** Presentamos un caso de LTAI diagnosticado a raíz de un cuadro de mononeuritis múltiple como síndrome paraneoplásico.

**Resultados:** Mujer de 45 años con antecedentes de dermatitis liquenoide tratada con corticoides durante dos meses, ingresa en el servicio de neurología por cuadro clínico compatible con mononeuritis múltiple con afectación de pares craneales. En el estudio de resonancia magnética no se observa afectación de sistema nervioso central ni realce meníngeo. Se realiza tomografía computerizada de cuerpo entero con afectación adenopática compatible con síndrome linfoproliferativo. La paciente es dada de alta y se programa biopsia inguinal para estudio ambulatorio. La paciente ingresa de nuevo por aumento de la neuropatía con pérdida de fuerza que imposibilita la deambulacion y alteraciones sensitivas parcheadas, así como importante dolor neuropático. En la biopsia adenopática se confirma el diagnóstico de Linfoma T angioinmunoblástico CD 30+. Se realizan PET/TC y biopsia de médula ósea que muestran afectación supra e infrafragmática, hepática y subcutánea sin infiltración de médula ósea. Se revisan las biopsias de piel que dieron el diagnóstico de dermatitis liquenoide, que confirma infiltración por LTAI. Previo al tratamiento, se realiza punción lumbar y se extrae muestra para citología y citometría de flujo, siendo ambas negativas. Se inicia tratamiento según esquema CHOEP al que se añade, pese a la ausencia de confirmación de infiltración de SNC, tratamiento triple intratecal (metrotrexate, citarabina y dexametasona) por sintomatología neurológica. Tras el tratamiento presenta una mejoría progresiva del estado general y neurológico, así como de las lesiones cutáneas. Antes de administrar el segundo ciclo de tratamiento, la paciente presenta nuevo empeoramiento neurológico, por lo que se realiza nueva punción lumbar. El estudio de citología y citometría no muestran cambios, y se descarta clonalidad en el estudio de TCR. Tras la administración de seis ciclos de quimioterapia, se objetiva respuesta completa por PET/TC, con desaparición completa de la paresia y de la sintomatología de pares craneales, todo ello sin recibir tratamiento estrictamente dirigido a sistema nervioso central. La intención con esta paciente es consolidar la respuesta con un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.



**Figura 1.**

**Conclusiones:** Presentamos un caso de diagnóstico de Linfoma T Angioinmunoblástico a raíz de mononeuritis múltiple. En el estudio de sistema nervioso central no se observan datos de clonalidad ni lesiones por imagen sugestivas de linfoma. Sin embargo, la paciente ha presentado una resolución completa de la clínica neurológica, pese a no haber recibido tratamiento dirigido contra sistema nervioso central. Todo ello sugiere que la clínica neurológica tiene una base paraneoplásica, hallazgo no descrito en la literatura.

**PC-337**

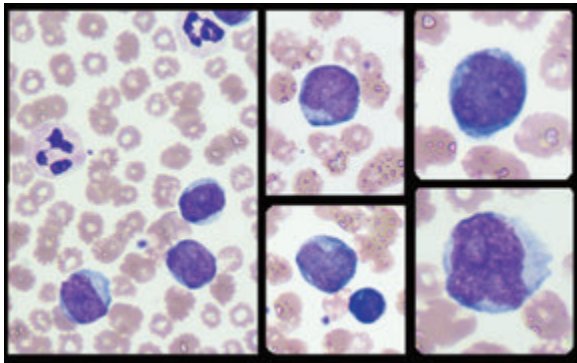
**LINFOMA MARGINAL NODAL DE TIPO ESPLÉNICO: A PROPÓSITO DE UN CASO**

Domínguez Acosta L., Verdugo Cabeza de Vaca M.V., Ordóñez Vahí S., Berrueto Salazar M.J., Rodríguez Gutiérrez J.F.

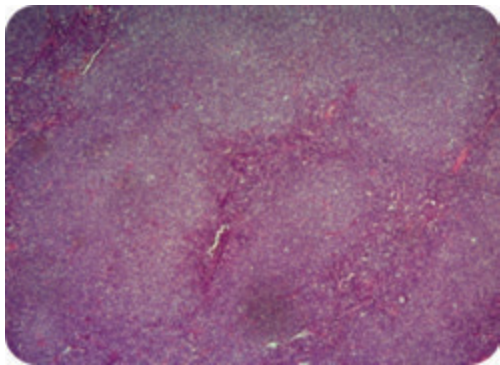
Hospital de Jerez

**Introducción:** El Linfoma nodal de la zona marginal (LNZM) es una neoplasia primaria de células B nodal cuya morfología recuerda a los nódulos linfoides afectados por LZM extranodal o tipo esplénico, sin evidencia de enfermedad en dichas localizaciones. Supone el 1.5-1.8% de las neoplasias linfoides. Afectando tanto a adultos como a paciente pediátrico, sin diferencias por sexos. El diagnóstico se establece en ocasiones por exclusión. A nivel morfológico se observa arquitectura tipo esplénica en tejido nodal con células tumorales de aspecto centrocítico, monocitoides con o sin prolongaciones citoplasmáticas. A nivel de citometría de flujo expresa marcadores pan-B con coexpresión de CD43 en el 50% de los casos. CD5, CD23, CD10, bcl-6 y Ciclina D1 son típicamente negativos. Describimos el caso de un paciente diagnosticado de LZM nodal tipo esplénico sin afectación esplénica.

**Caso clínico:** Varón, 44 años, cuadro poliadenopático a nivel cervical con leucocitosis (L: 30.66/uL, NT: 4.48/uL Li: 17.23/uL, M: 8.71/uL) y LDH elevada (592U/L). En extensión de sangre periférica: 79 % células mononucleadas de hábito linfoide, de mediana-gran talla (10-14µ), alta relación núcleo/citoplasma, cromatina poco densa/parcialmente laxa, nucléolo prominente central o lateralizado en el 50%, el 25% de morfología monocitoide. Contorno nuclear regular. Citoplasma con reborde basófilo muy intenso.



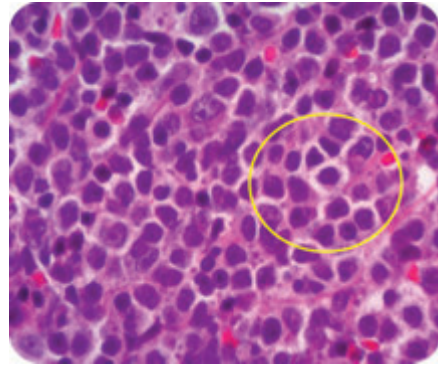
**Figura 1.** Extensión de sangre periférica. Célula de LZM, con cromatina laxa, nucléolo prominente, citoplasma con reborde basófilo.



**Figura 2.** Estructura ganglionar (Hematoxilina-Eosina). Se observa patrón de zonas claras y oscuras similares a la estructura esplénica, con la zona marginal ensanchada correspondiente a proceso linfoproliferativo.

Sin granulación, ni bastones (imag.1). Se realiza IF compatible con SLPC : CD20+, CD5+, CD10-, CD23-, CD25+, CD103-, CD11c-, CD24+, CD43+, Fmc7+, CD34- y CD45+ sin clasificar (no compatible con LLC-B, LF o tricoleucemia). Se realiza estudio de extensión: BODY-TAC que describe adenopatías en región cervical, axilar e inguinal; PAMO/BO con los mismos hallazgos que en sangre periférica con el siguiente estudio citogenético: cariotipo complejo hiperdiploide: 48-49, XY, der(3)t(¿;3)(¿;p14), +7, +del(11)(q11q24), add(14q32); FISH: 44% cé-

lulas con la amplificación del reordenamiento del gen IGH (tres copias), no traslocación. Presencia de 95% de células con trisomía 7 y amplificación de BCL6. Dado los hallazgos se decidió realizar biopsia de adenopatía occipital: la mayor parte de su arquitectura era reemplazada por la proliferación de nódulos compuestos por células de pequeño/mediano tamaño de aspecto de linfocitos activados o centrocitoides. En algunas zonas del ganglio persisten folículos con centros germinales rodeados por una zona marginal muy gruesa compuesta por elementos similares a los citados anteriormente (imag.2-3), IHO: CD20+, CD79a+, PAX5+, CD5+, CD3-, BCL6-, CD34-, CD10, CD23-, CLCLINAD1-, SOX11- y MUM1+, concluyéndose como LINFOMA B DE LA ZONA MARGINAL NODAL (TIPO ESPLÉNICO). El paciente esta asintomático, sin criterios de tratamiento, optándose por "watch and wait" y seguimiento estrecho.



**Figura 3.** Estructura ganglionar (Hematoxilina-Eosina). Presencia Paraimunoblastos (cromatina laxa). Resto de células monocitoides con presencia de halo (prototipo de célula de LZM).

**Resultados:** El LZM nodal tipo esplénico presenta una baja incidencia dentro de los Linfomas B, de presentación variable. Para su diagnóstico es preciso realizar un estudio exhaustivo pues comparte características comunes con otros SLPC o LNH indolentes, como es nuestro caso. Se han descrito casos de cariotipos complejos en la literatura desconociéndose actualmente su repercusión clínica, aunque las alteraciones citogenética más características son Trisomía 3, 18, 7 y alteraciones en KMT2B (MLL2), PTPRD, NOTCH2, KLF2. El tratamiento se basa en "watch and wait": asintomáticos, Cirugía + RT: localizada y R-Bendamustina: Sistémica.

**Conclusiones:** El LZM nodal tipo esplénico es una entidad con baja incidencia dentro de los LNH indolentes que comparte características biológicas y clínicas similares a otras entidades, por lo que su diagnóstico es de exclusión basándose en la morfología celular de médula ósea y ganglionar, inmunofenotipo y citogenética, suponiendo un reto diagnóstico de abordaje multidisciplinar.

**PC-338**

**LINFOMA ASOCIADO A CASTLEMAN (EC): REVISIÓN DE LA LITERATURA Y DESCRIPCIÓN DE UN CASO CON EC Y LNH B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE INTRACARDIACO**

Rodríguez Núñez R.M., Nieto Vázquez A., Insua Vilas C., García Cereijo P.M., Suárez Ordóñez S., Albo López M.d.C.

Hospital Álvaro Cunqueiro

**Introducción:** La Enfermedad de Castleman (EC) constituye un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos de etiología desconocida, caracterizada por la presencia de linfadenopatías, fiebre, hepatoesplenomegalia, anemia e hipergammaglobulinemia. Existen dos formas de presentación clínica: unicéntrica y multicéntrica. Histológicamente se clasifica en las variantes hialino vascular, la plasmocelular y una forma mixta. Los pacientes con EC presentan con frecuencia anomalías inmunológicas y pueden desarrollar tumores secundarios, como linfomas.

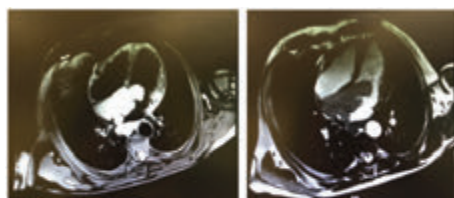
**Caso clínico:** Varón de 60 años con fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. A la exploración física presenta esplenomegalia y múltiples adenopatías. En biopsia ganglionar se diagnóstica de EC, evidenciando positividad para el herpesvirus humano 8 (VHH-8). Tras rehusar tratamiento, ingresa a los 3 años del diagnóstico por anemia (Hb <6 g/dl). Se realiza un TAC toraco-abdomino-pélvico objetivando una masa intracardiaca. Completa el estudio con un ecocardiograma y una RMN cardíaca, confirmando el compromiso hemodinámico y decidiendo in-

tervención quirúrgica. Anatomía patológica confirma el diagnóstico de Linfoma no Hodgkin (LNH) B difuso de célula grande. Como complicaciones postquirúrgicas presenta una Comunicación Interauricular, insuficiencia mitral y una Comunicación Interventricular, necesitando varias reintervenciones que demoran el inicio del tratamiento. Finalmente, el paciente fallece por sepsis.



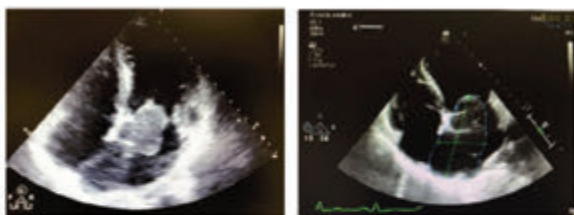
Figura 1.

**Material y Métodos:** Realizamos una revisión sistemática de la literatura desde 1979 hasta la actualidad, empleando la base de datos Pubmed/Medline y utilizando como palabras clave: “Castleman disease”, “cardiac lymphoma”, “Human herpesvirus 8”, “Hodgkin lymphoma” y “non Hodgkin Lymphoma”.



**RMN Cardíaca:** Gran tumoración en aurícula izquierda que alcanza el velo anterior mitral, con infiltración del sexto y de la pared posterior adyacente de la aurícula derecha proveyendo en su luz. Masa infiltrante en pared inferolateral basan del ventrículo izquierdo. Ventrículo izquierdo ligeramente dilatado con función asistólica conservada. Aurícula izquierda dilatada.

Figura 2.



**Escardiograma:** En el interior de la aurícula izquierda (AI) se visualiza una masa de densidad heterogénea (dimensión aproximada: 10x 5cm, área 37,8cm<sup>2</sup>), predominantemente hipoecóica, localizada a nivel de tabique interauricular extendiéndose hacia el velo anterior de la válvula mitral y hacia la vena pulmonar superior derecha. La masa genera obstrucción al flujo ventricular de grado moderado y no genera obstrucción en el drenaje de la vena pulmonar superior derecha hacia AI. A nivel intramurales se observa una masa de densidad bastante homocóica, predominantemente hipoecóica, localizada a nivel de segmento basal de cara inferolateral (dimensión aproximada: 3x2 cm, área 6cm<sup>2</sup>). La masa no es pedicelada y no genera interferencia en la adecuada contractilidad y función ventricular. Ventriculo izquierda (VI) de dimensiones, grosor y contractibilidad global y segmentarias conservadas. Ventrículo derecho (VD) normal en dimensión y función. Insuficiencia aórtica mínima conusar. Estenosis mitral no valvular por obstrucción al flujo ventricular por la masa. Insuficiencia tricúspida ligera. PAPs ligeramente elevada.

Figura 3.

**Resultados:** La asociación entre linfoma y EC es más frecuente en el sexo masculino (79%), con una mediana de edad de 57 años (rango, 5-87). La mayoría de los pacientes presentan síntomas B al diagnóstico. Son pocos los casos con determinación de VHH-8, siendo negativo en la mayoría. La mediana de intervalo de tiempo entre el diagnóstico de EC y la aparición del linfoma fue de 5 meses (rango, -217-276 meses). Según nuestra revisión la EC se asocia con mayor frecuencia (66%) con el LNHa, y dentro de estos con el subtipo difuso de célula grande (31%).

**Conclusiones:** La asociación entre EC y linfoma ha sido descrita previamente; aun así, es difícil establecer una prevalencia del número de pacientes que presentan esta asociación. Los enfermos con EC multicéntrica tienen una elevada tendencia a desarrollar linfomas, en especial LNHa. En la literatura se publica algún caso de EC con linfoma me-

diastínico, pero el nuestro constituye el primer caso publicado con linfoma intracardíaco.

**PC-339**

**LYNFOMA DE BURKITT EN ADULTOS: EXPERIENCIA CON EL PROTOCOLO BURKIMAB-13 EN UN ÚNICO CENTRO**

Fernandez-Delga M., Gascón A., Carrascosa P., Serrano L., Garcia-Boyer R., Linares M<sup>o</sup>D., Claver M<sup>o</sup>J., Lancharo A., Cañigral C., Mas M., Martínez T., García I., Cuadrado I., Trejos M., Cañigral G.

Hospital General Castellón

**Introducción:** El linfoma de Burkitt (LB) es un linfoma no Hodgkin altamente agresivo que se caracteriza por la translocación y desregulación del gen MYC en el cromosoma 8. La incidencia en Europa es de 2.2 casos por millón de personas por año. El tratamiento consiste en regímenes de quimioterapia intensivos y de corta duración, como el protocolo Burkimab-13.

**Objetivos:** Describir la incidencia y características del LB en pacientes en nuestra región y los resultados con el protocolo BURKIMAB-13 en nuestra institución.

**Métodos:** Estudio retrospectivo en pacientes adultos diagnosticados de LB durante 2017. Las técnicas utilizadas para el diagnóstico fueron inmunohistoquímica, citomorfología, citometría de flujo multiparamétrica (MPFC) y FISH para la detección de las translocaciones MYC, BCL2 y BCL6. La leucemia de Burkitt se definió como infiltración de la médula ósea ≥ 20%. Todos los pacientes fueron tratados con el protocolo BURKIMAB-13, el cual distingue dos brazos: pacientes ≥55 y <55 años.

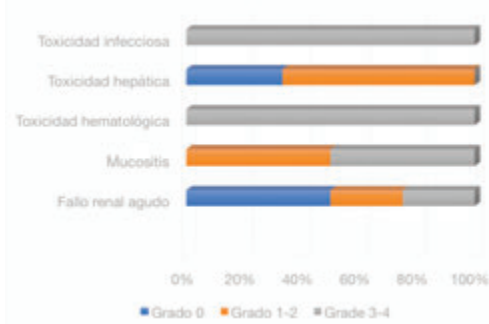


Figura 1.

Tabla 1.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	
Sexo – nº. Varón / Mujer	4 / 2
Mediana de edad – años. (intervalo)	54,5 (33-75)
Diagnóstico – nº. Linfoma de Burkitt/ Leucemia de Burkitt	2 / 4
ECOG ≥ 2 – no.	3
VH – nº.	2 (33,33)
LDH – mediana (intervalo)	4.084 UI/L (914-10.800)
Afectación del sistema nervioso central – nº.	4
Estadio Ann Arbor : IV nº.	6
Afectación médula ósea – nº.	5
Tratamiento – nº.	
PETHEMA protocolo Burkimab 2013 >55.	3
PETHEMA protocolo Burkimab 2013 <55.	3
Meses de seguimiento – nº. Mediana (intervalo)	7.5 (4-14)
Resultados – nº. Remisión completa / Progresión / Muerte en remisión / Muerte	4 / 2 / 2

**Resultados:** Durante 2017 se diagnosticaron en nuestro centro 6 casos de LB, lo que representa una incidencia en nuestra área de salud de 12.7

casos por millón de personas por año. En la tabla 1 se muestran las características de los pacientes. La edad mediana de diagnóstico fue de 54.5 años. Dos pacientes eran VIH positivos y 4 tenían afectación del sistema nervioso central (SNC) al diagnóstico. Todos los pacientes presentaron toxicidad hematológica grado 3-4, pero ningún paciente falleció por una complicación infecciosa (Figura 1). Con una mediana de seguimiento de 7 meses cuatro pacientes se encuentran vivos (14 meses, 8 meses, 7 meses y 4 meses), 4 en remisión completa. Los dos pacientes VIH positivos progresaron y murieron.

**Conclusiones:** El LB es una enfermedad rara y agresiva que precisa de un tratamiento urgente y efectivo. El incremento de la incidencia en nuestra región durante el último año debe alertarnos en esta patología.

**PC-340**

**LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO ANAPLÁSICO CD30+ (LCPA) : A PROPÓSITO DE UN CASO TRATADO CON BRENTUXIMAB VEDOTINA**

Castañón Fernandez C., Morais Bras L.R., Vivanco B., Zañabili Al-Sibai J., Arias Fernández T., Ramírez Payer Á.

Hospital Central de Asturias

**Introducción:** Los síndromes linfoproliferativos primarios cutáneos CD30+ son el 2º subtipo más común de linfoma cutáneo primario de células T. El subtipo LCPA CD30+ es de baja incidencia, pronóstico favorable y con evidencia científica limitada en cuanto a tratamiento. Varios estudios han presentado el Brentuximab vedotina (BV) como una alternativa terapéutica eficaz.



Figura 1.

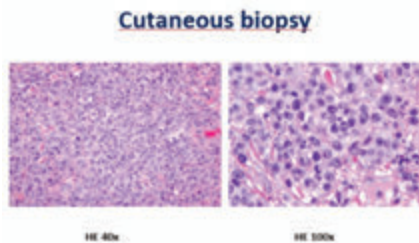


Figura 2.

**Caso clínico:** Varón de 41 años con aparición en 2012 de nódulo nasal ulcerado con biopsia excisional compatible con LCPA CD30+. Remitido a nuestro hospital en 11/2013 por otro nódulo en abdomen, con aparición posterior de lesión glútea derecha. Presentaba un ECOG 0 y prurito intenso; LDH, beta2-microglobulina y estudios de extensión normales; el estudio inmunohistoquímico mostró intensa positividad en los linfocitos de gran tamaño para CD30 (90%), con Ki67 del 80-90%. Se mantuvo actitud expectante. En 04/2014, aparición de 4 lesiones de hasta 2cm en distintas zonas del cuerpo, no contiguas, cuya biopsia excisional fue similar a previa. Ese mismo mes aparecieron 2 nuevas lesiones. Un año después acudió por lesiones en glúteo y región nucal. Recibió tratamiento con radioterapia localizada (22 sesiones en lesión glútea). En 03/2015, debido a la aparición de una nueva lesión en oreja, inició tratamiento con metotrexate (MTX) oral a dosis bajas, incrementándose dosis hasta 10 mg/día; sin embargo, presentó una evolución tórpida, con aparición recurrente de múltiples lesiones, con afectación de su calidad de

vida. Por todo ello, en 03/2017 se inició BV (1.8 mg/Kg/3 semanas, 16 dosis). Tras completar el tratamiento se mantiene en remisión completa (RC), sin recurrencia de la enfermedad. Como complicaciones presenta neuropatía periférica grado 2.

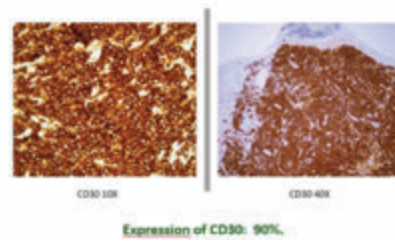


Figura 3.

**Resultados:** El LCPA CD30+ presenta una supervivencia (SPV) del 90% a 10 años. Es una enfermedad crónica, de curso indolente pero con recaídas frecuentes, afectando negativamente a la calidad de vida y, en etapas avanzadas, puede evolucionar a afectación visceral o ganglionar. El tratamiento de lesiones solitarias o agrupadas es la cirugía ó RT, con tasas de RC del 95% y recaídas del 40%. La terapia sistémica se reserva para enfermedad extendida, lesiones multifocales, recurrencias múltiples ó para quienes la extirpación repetida y/o radiación generan excesiva morbilidad. En cuanto al tratamiento se recomienda MTX. En casos sin respuesta o presenten contraindicación, se recomienda el uso de retinoides sistémicos. Estas terapias rara vez proporcionan respuestas fiables y duraderas. Esto condujo al estudio ALCANZA, ensayo aleatorizado, multicéntrico, fase 3, que evaluó la eficacia y seguridad de BV frente a MTX ó Bexaroteno en linfoma T cutáneo CD30+ previamente tratados. BV ha mostrado superioridad en respuestas globales, RC, supervivencia libre de progresión y en términos de calidad de vida como hemos constatado en nuestro paciente.

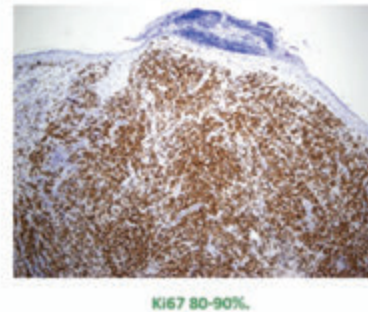


Figura 4.

**Conclusiones:** BV se posiciona como una alternativa terapéutica eficaz y bien tolerada, que aumenta la SPV y mejora calidad de vida en pacientes con LCPA CD30+ recurrentes.

**PC-341**

**DIAGNÓSTICO PRECOZ DE CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR ANTRACICLINAS EN PACIENTES CON LINFOMA: ECOCARDIOGRAFÍA Y BIOMARCADORES. RESULTADOS PRELIMINARES**

Gimeno E., Belarte L.C., Ferraro M.P., Ble M., Garcia-Pallarols F., Sanchez-Gonzalez B., Torres E., Martinez-Serra L., Abella E., Román D., Párraga I., Diez-Feijoo R., Besses C., Martí J., Farré N., Salar A.

Hospital del Mar

**Introducción:** La cardiotoxicidad es una de las complicaciones más importantes relacionada con el tratamiento con antraciclinas. Si se identifica y se trata de forma precoz puede llegar a ser reversible, por lo que la detección precoz de disfunción ventricular asintomática y la búsqueda de posibles biomarcadores es de gran importancia en estos pacientes. La práctica estándar recomienda estudio inicial y durante el seguimiento de los pacientes (pac) mediante ecocardiografía, sin embargo, el papel de tecnologías emergentes como la deformación miocárdica por ecocardiografía

grafía (SLG:Strain Longitudinal Global) y los biomarcadores (NT-proBNP y Troponina T ultrasensible [Tp-T US]) no está bien definido.

**Objetivos:** 1. Evaluar si el estudio de SLG por ecocardiografía y la determinación de niveles de NT-proBNP y Tp-T US previo al inicio y tras finalizar el tratamiento quimioterápico pueden predecir de forma precoz cardiotoxicidad inducida por antraciclina. 2. Analizar el impacto del tratamiento cardiológico precoz en la FEVI, SLG y biomarcadores en pac en tratamiento con antraciclina.

**Material y Métodos:** Se estudiaron 43 pac con linfoma que requerían tratamiento con antraciclina en primera línea y de los que se disponía de ecocardiografía y determinación de biomarcadores (NT-proBNP y Tp-T US) pre y post-tratamiento (enero 2016-enero 2018). Se disponía de determinación de SLG pre y final tratamiento en 32 (74%) pac. (5 pac presentaban mala ventana/dificultades técnicas). Tratamientos: 10 ABVD, 31 R-CHOP, 2 otros. Se diseñó un circuito de derivación a la Unidad de CardioHematología en caso de evento cardíaco: FEVI <53% al diagnóstico o disminución de >10% en el seguimiento, SLG <-17% al diagnóstico o reducción >15% respecto basal, NT-ProBNP >500 pg/ml, Tp-T US >14 ng/l y/o clínica de insuficiencia cardíaca.

**Resultados:** Mediana edad: 54 a (M17/H26). 24/43 (56%) pac presentaban factores riesgo cardiovascular, 4 mal controlados. Resultados ecocardiográficos y biomarcadores al diagnóstico y al final tratamiento en tabla 1. Se observó correlación entre los niveles elevados de Tp-T US y la alteración del SLG al final del tratamiento (OR= 1,10 p=0,016) (Figura 1). No se objetivó ninguna relación entre la FEVI, NT-proBNP inicial y final de tratamiento y el SLG. 14 pac (7 pre/7 post-tratamiento) fueron derivados a la Unidad de CardioHematología, 9/14 (64%) iniciaron tratamiento con beta-bloqueantes y/o IECAs como cardioprotección y en 2/14 se ajustó el tratamiento cardiológico previo. Ninguno de los pacientes con daño subclínico (elevación de Tp-T US o disminución de SGL) en los que se inició tratamiento cardioprotector presentó disminución significativa de FEVI ni insuficiencia cardíaca clínica durante el seguimiento. 8/11 pac (73%) mejoraron/normalizaron los valores de SLG, Tp-T US y/o Nt-proBNP, 2 pendiente revaloración, 1 no mejoró y se suspendió el último ciclo de quimioterapia.

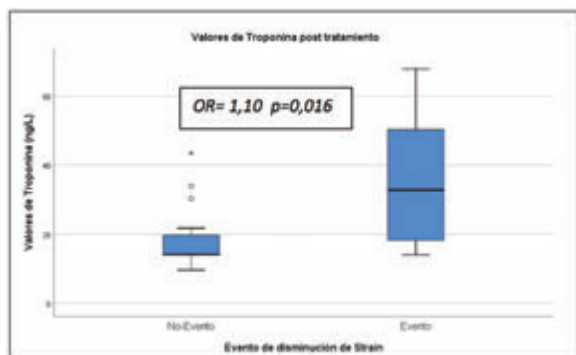


Figura 1. Correlación de niveles de Troponina T US y determinación de SGL al finalizar el tratamiento.

Tabla 1. Resultados ecocardiografía y determinación de biomarcadores pre y final tratamiento

	Pre-TTO	Post-TTO	p
FEVI (mediana)	63 (52-73)%	62 (54-70)%	NS
SLG (mediana)	-20 (-25;-12)%	-19 (-22;-12)%	0,01
NT-ProBNP (mediana)	90,3 (7,8-20601) pg/ml	78,5 (12,6-13800) pg/ml	NS
Troponina T US (mediana)	14 (14-136) ng/l	15,9 (10-68) ng/l	0,01

**Conclusiones:** La elevación de Tp-T US al finalizar la quimioterapia es indicador de disfunción ventricular subclínica, objetivada por la alteración del SGL incluso en paciente sin afectación de la FEVI.

El inicio precoz de tratamiento cardioprotector con IECAs y/o Beta-bloqueantes es capaz de normalizar o mejorar la determinación de SGL y Tp-T US en pacientes tratados con antraciclina.

## Miscelánea

### PC-342

#### IMPACTO SANITARIO DE LA DISCAPACIDAD Y VULNERABILIDAD SOCIAL EN PACIENTES INGRESADOS POR LINFOMA

Calama Ruiz-Mateos V.<sup>1</sup>, Domínguez Muñoz M.A.<sup>1</sup>, Molina Rodríguez M.E.<sup>1</sup>, López Méndez J.<sup>2</sup>, Ríos Herranz E.<sup>1</sup>, Gómez Rosa M.<sup>1</sup>, Vahí Sánchez de Medina M.<sup>1</sup>, López Martín J.C.<sup>1</sup>, Simón Pilo I.<sup>1</sup>, Ruiz Calderón A.<sup>1</sup>, Terry Ollero B.<sup>1</sup>, Ivet Arambula T.<sup>1</sup>, Couto Caro C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Univ. Nuestra Señora de Valme, <sup>2</sup>Hospital Univ. Virgen Macarena

**Introducción:** Las discapacidades en pacientes hematológicos tienen un importante impacto sanitario, social y económico. A pesar de la magnitud del problema tanto la conciencia como la información científica sobre este tipo de cuestiones son deficientes.

**Objetivos:** Medir el impacto sanitario en relación con el índice de discapacidad y la vulnerabilidad social analizando su repercusión en la duración de las estancias, el aumento de costes y mortalidad en los pacientes ingresados por linfoma.

**Material y Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en un hospital de nivel 2 durante un periodo de 13 años a partir de datos recogidos en el conjunto mínimo básico de datos (CMBD) de síndromes linfoproliferativos codificados según la CIE 9ª revisión en 2 subgrupos, uno para linfomas Hodgkin (LH) y otro para no Hodgkin (LNH). Se generó un indicador específico para cada una de las 5 categorías de discapacidad (física, sensorial, cognitiva, mental o adicción), otro para el índice de discapacidad simple según la presencia o no de alguna discapacidad y otro de vulnerabilidad social. A partir de la variable Grupo Relacionado con el Diagnóstico (GRD) se calcularon los costes de cada alta hospitalaria para un hospital del grupo 5. Se estudiaron determinados factores que pudieran relacionarse con la mortalidad intrahospitalaria mediante regresión logística y análisis multivariado de la covarianza.

**Resultados:** De los 3194 casos de linfoma 543 fueron LH y 2651 fueron LNH. En los pacientes ingresados se observó un aumento en la proporción de pacientes con discapacidad desde el inicio del estudio en Enero 2004 hasta Diciembre 2016 variando del 14.8% al 28.8%, de igual forma la vulnerabilidad social también presentó un aumento que varió del 2.2% hasta el 15%. En el análisis multivariante se observó que ajustando los riesgos, el presentar vulnerabilidad social suponía el doble de probabilidad de presentar el evento mortalidad frente a aquellos que no (RR: 2.2; IC 95%: 1.5 – 3.1). Se observó que los pacientes con linfoma y vulnerabilidad social presentaban casi el triple de riesgo de fallecer que los que no, RR 2.7 (IC 95%: 2.1 – 3.5), así mismo aquellos que presentaron ingresos de forma no programada antes de 30 días tenían un riesgo de mortalidad añadido, RR 2.2 (IC 95%: 1.7 – 2.9). Los pacientes con discapacidad presentaron un exceso de mortalidad (15,85 %; IC 95%: 4,36 – 24,70 %), mayor prolongación de estancias (1,7 días; IC 95%: 1,22 – 2,16 días) y sobrecostes (1.258,5 €; IC 95%: 868,6 – 1648,543 €). Los pacientes que presentaron vulnerabilidad social tenían importantes excesos de mortalidad (113.3 %; IC 95% 92.7 – 128.8 %), de prolongación de estancias (2.1 días; IC 95%: 0.9 - 3.2 días) y exceso de costes (1869.5 €; IC 95%: 902.4 – 2836.6 €).

**Conclusiones:** Los pacientes con linfoma presentan una elevada tasa de ingresos no programados antes de 30 días, y la mortalidad es muy superior en los que reingresan de forma urgente. El Índice de Discapacidad y la Vulnerabilidad Social se asocian a una mayor mortalidad intrahospitalaria, mayor duración de las estancias hospitalarias y un exceso de costes al alta. El uso de los indicadores de discapacidad y vulnerabilidad social en este hospital y en otros centros de cualquier nivel podría contribuir a la adopción de medidas preventivas en el ámbito de la asistencia socio-sanitaria (atención primaria, especializada...) que disminuyan el impacto en la salud de estos pacientes.

### PC-343

#### COMPLICACIONES DE LOS ACCESOS VENOSOS CENTRALES EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS BAJO QUIMIOTERAPIA INTENSIVA - RESULTADOS PRELIMINARES DE ESTUDIO "HEMACVC-1"

Arranz N., Novelli S., Camón A., Canaleta C., Cortés S., Portos J.M., Triquell M., Garcia-Cadenas I., Barata A., Salas K., Sierra J., González I.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**Introducción:** La administración de quimioterapia y el tratamiento de soporte son esenciales en el manejo del paciente onco-hematológico y conlleva en muchos casos la necesidad de un acceso venoso central (AVC) adecuado. En nuestro entorno, los AVCs más utilizados son la vía central, insertada directamente en vasos de mediano-gran calibre (catéter venoso central o CVC), y la vía central insertada de forma periférica (PICC). En ambos casos se han descrito complicaciones traumáticas, infecciosas, tromboticas y mecánicas.

**Objetivos:** Describir la frecuencia de complicaciones infecciosas, tromboticas, mecánicas y traumáticas asociadas a la colocación y manejo de AVC, desde su colocación para recibir quimioterapia intensiva hasta su retirada en un Servicio de Hematología de adultos.

**Material y Métodos:** Se trata de un estudio prospectivo, descriptivo y transversal en el que se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes adultos (>18 años) a quienes se les colocó un AVC (PICC o CVC) entre el 1/11/2017 y el 06/4/2018, para recibir quimioterapia intensiva. Se presentan los resultados de los primeros 35 casos. Los pacientes se incluyeron dentro de los 7 días siguientes a la colocación del AVC.

**Resultados:** Se propuso participar en el estudio a 35 pacientes: 3 lo rechazaron y hubo un fallo de reclutamiento, con lo que finalmente 31 casos fueron analizables. Las características de la población se resumen en la tabla 1. En la población de estudio se colocaron 24 CVC (77%) y 7 PICC (33%). La colocación del CVC fue en la vena subclavia derecha en 19 casos (79%) y en el resto (n=5) fue: 3 en subclavia izquierda, 1 yugular derecho y 1 yugular izquierdo. La mediana de la duración del AVC (MDA) desde su colocación hasta su retirada/último control fue de 33 días (extremos 15 – 158 días). La MDA para la PICC fue de 39 (22-158) días y para el CVC de 28 (15-119) días. El análisis de U de Mann-Whitney no demostró diferencias significativas en la MDA según el tipo de acceso. Catorce AVC (45%) se colocaron de forma ambulatoria y 17 (55%) durante el ingreso. Sólo 5 AVC seguían colocados en el momento del análisis; los 26 restantes (84%) se retiraron por: infecciones (11), problemas mecánicos (2), criterio médico (13). Solo se detectaron problemas mecánicos en 2 CVC; no se produjo ninguna trombosis asociada al AVC ni problemas traumáticos. Se detectaron 13 procesos infecciosos (42%) en los 31 AVC: 5 colonizaciones (38%), 6 bacteriemias asociadas al AVC (46%), 1 (8%) infección de punto de inserción colonización e infección 1 (8%). Se aislaron cocos gram (+) en 11 casos (85%) y bacilos (-) negativos en 2 (15%). No se detectaron diferencias en la prevalencia de procesos infecciosos entre el CVC y PICC con el test de chi-cuadrado. Se detecta una prevalencia de 42% de procesos infecciosos asociados al AVC o 2,6 infecciones x 1000 catéter-día. La incidencia acumulada de complicaciones infecciosas fue 38% (95%IC 17% -54%).

Tabla 1. Características de la población.

Variable		Frecuencia	Porcentaje (%)
Género	Hombre	18	58
	Mujer	13	42
Edad de Enfermedad base	Mediana: 55 años	extremos (19-70)	
	Leucemia Aguda	16	52
Tipo de quimioterapia	Síndrome Mielodisplásico	1	3
	Linfoma	8	26
	Mieloma Múltiple	5	16
	Otras	1	3
	Inducción/Consolidación Leucemia Aguda	18	58
Tipo de quimioterapia	Trasplante autólogo	11	35
	Rescate de Linfoma/Mieloma	2	7
NF de AVC previo	1 AVC previo	9	29
	2 AVC previos	4	13
	3 AVC previos	1	3
	No AVC previo	17	55
Complicaciones previas (n=14)	Infecciosas	3	21
	Mecánicas	2	14
	Infecciones + problemas mecánicos	2	14
	Infecciones + problemas mecánicos + trombosis	1	8
	Ninguna	6	43

**Conclusiones:** En el estudio HEMACVC1 se detecta una prevalencia de 2,6 infecciones x 1000 catéter-día que parece una prevalencia inferior respecto a otros estudios si tomamos el tiempo en riesgo del AVC. Se produjo un 6% de complicaciones mecánicas y ninguna traumática o trombotica.

**PC-344**

**25 AÑOS DE CREACIÓN DEL REGISTRO ESPAÑOL DE ENFERMEDAD DE GAUCHER. DEFINIENDO EL PERFIL DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1 (EG1) EN EL SIGLO 21**

Andrade Campos M.<sup>1</sup>, Capablo J.L., Fraile J.J., Roca Espiau M.<sup>2</sup>, Irun Irun M.P., Cebolla J.J., Lopez de Frutos L., Aranaz I., Giraldo P.<sup>1</sup>, Colaboradores FEETEG Y miembros GEEDL<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación Traslacional - IIS Aragón, Zaragoza. FEETEG. GEEDL, <sup>2</sup>Unidad de Investigación Traslacional - IIS Aragón, Zaragoza. FEETEG. Centro de Diagnóstico por Imagen Dra. Roca, Zaragoza, <sup>3</sup>Fundación Española de Hematología y Hemoterapia

**Introducción:** La enfermedad de Gaucher(EG), la mas frecuente entre las de deposito lisosomal (EDL), tiene distribución panétnica y una incidencia en población no Judía Ashkenazi de 1/70-140 mil habitantes. La deficiencia de la enzima lisosomal beta-glucosidasa ácida secundaria a variantes en el gen GBA de herencia autosómica recesiva da lugar a un cuadro clínico variable. Aparece a cualquier edad con síntomas que incluyen anemia, trombocitopenia, dolores y lesiones vasculares óseas, esplenomegalia, retraso en el crecimiento y astenia persistente, con importantes comorbilidades. Fue la primera EDL en disponer de terapia enzimática sustitutiva y terapia de reducción de sustrato. En 1993 se crea el Registro Español de Enfermedad de Gaucher (REsEG), en el seno de la Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la EG (FEETEG), con el objetivo de brindar soporte a todos los implicados en el manejo de pacientes con EG y unificar experiencia a nivel nacional. Este trabajo presenta un resumen de las características al diagnóstico de los pacientes adultos con EG1 y las modificaciones producidas en las dos últimas décadas y los retos actuales.

**Material y Métodos:** Se analizaron los pacientes con EG1 incluidos en el REsEG ≥18 años edad al diagnóstico, se detallan los datos demográficos, genéticos, clínicos (hematológicos, viscerales, óseos, neurológicos), índices de gravedad, biomarcadores, distribuidos en 2 grupos: A. diagnóstico antes de 2005 y B pacientes diagnosticados con posterioridad.

**Resultados:** Hasta Marzo 2018, un total de 240 adultos con EG1 han sido incluidos en el REsEG. (A: 184, B: 56; Edad media al diagnóstico A: 39,5 (18-87); B: 40,1 (18-63) años, relación hombres/mujeres 50,4%/49,6%). Los síntomas que motivaron la consulta diagnóstica fueron: esplenomegalia 37,83%, Trombocitopenia 41,82%, hepatomegalia 8,72%, dolor óseo: 16,89%, fracturas patológica 3 casos, diátesis hemorrágica (equimosis, epistaxis): 12,16%, sangrado periparto: 3 casos, estudio familiar: 9,45%, estudio familiar por Parkinson precoz 3 casos, otros motivos de derivación fueron GMSI, hiperferritinemia. Genotipo: N370S/N370S: 17,1%, N370S/L444P: 30.3%, N370S/L444P+otra alteración: 1,3%, N370S/otras: 37,26%, otras variantes: 14,04%. Se realizó un análisis de los principales hallazgos al diagnóstico basándonos en si los pacientes se diagnosticaron antes o a partir del año 2005 evidenciando un perfil menos agresivo de los pacientes con menor incidencia de trombocitopenia severa, anemia, menor hepatomegalia y una clara reducción en la sintomatología ósea pasando de un 71% de incidencia de dolor óseo a solo un 51% (p=0,15), sin embargo la astenia, esplenomegalia y la trombocitopenia (plaquetas <140.000/mL) siguen siendo los síntomas más presentes (p=0,452). Durante este tiempo se han registrado 7 casos de E Parkinson, 2 pacientes con mutaciones de novo, 21 neoplasias y otros hallazgos interesantes que se expondrán en caso de aceptación.

**Conclusiones:** El perfil de los EG1 ha cambiado y los hematólogos implicados en su diagnóstico de forma mayoritaria debemos estar preparados para ello; este trabajo busca una re-edición del perfil del paciente con EG1 en el siglo 21 basados en la experiencia acumulada de 25 años.

**PC-345**

**ESTUDIO POST-INTERVENCIÓN TRAS LA RETIRADA DE LA PROFILAXIS CON QUINOLONAS EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS CON NEUTROPENIA**

Bienert Garía Á., Maestro De la calle G., Lizasoain Hernández M., Martínez Sánchez M.d.P., Paciello Coronel M.L., Lorza Gil L., García Sánchez C., Buendía Ureña B., Gutiérrez López de Ocariz X., De Nicolas Sol R., Martínez López J.

Hospital 12 de octubre

**Introducción:** Varios trabajos han alertado sobre el incremento de infecciones o colonizaciones por bacterias resistentes relacionados con el uso



profiláctico de quinolonas en la neutropenia febril severa de alto riesgo. Esto ha motivado la retirada de este tipo de intervención en algunos centros, con una experiencia clínica derivada todavía limitada.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio post-intervención en el S. de Hematología de nuestro centro comparando el periodo de Abril a Junio 2015 (periodo pre-intervención) con Abril a Junio 2017 (periodo post-intervención). Se incluyeron todos los ingresos acontecidos durante dichos periodos. La intervención consistió en la retirada de la profilaxis con quinolonas del paciente neutropénico. No se produjeron otros cambios significativos entre periodos en cuanto a medidas preventivas ya establecidas sobre el control y prevención de infección. El objetivo primario del estudio fue la mortalidad global hospitalaria de los pacientes con neutropenia durante el ingreso. Los **Objetivos:** secundarios fueron la mortalidad global en neutropenia febril con infección bacteriana documentada, el número de episodios de neutropenia febril, el número de bacteriemias por bacilos gram negativos con betalactamasa de espectro extendido (BGN-BLEE) o portadores de carbapenemasa (BGN-CBP), y la estancia hospitalaria.

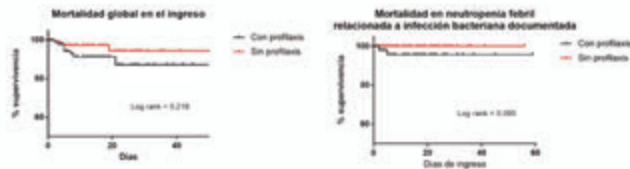


Figura 1.

Tabla 1. Características comparativas entre periodos analizados

	Total (N = 220)	Con profilaxis (Abr - Jun 2015; N = 99)	Sin profilaxis (Abr - Jun 2017; N = 121)	p
Edad	58,5	55 [45 - 67]	60 [47 - 72]	0,11
Enf. hematol.				
Leucemia	54 (24,5)	20 (20,2)	34 (28,1)	0,176
Linfomas*	98 (44,5)	53 (53,5)	45 (37,2)	0,015
M. múltiple	43 (19,5)	17 (17,2)	26 (21,5)	0,422
Situación enf.				
1ª línea QT	46 (20,9)	24 (24,2)	22 (18,2)	0,271
R. completa	59 (26,8)	25 (25,3)	34 (28,1)	0,635
Refractaria QT	19 (8,6)	10 (10,1)	9 (7,4)	0,484
TPH	55 (25)	27 (27,6)	28 (23,1)	0,454
Alo-TPH	8 (3,6)	5 (18,5)	3 (10,7)	0,412
Neutropenia	113 (51,4)	48 (48,5)	65 (53,7)	0,440
Días de neutropenia	9 [5 - 13]	9 [4 - 12]	8 [5 - 14]	0,866

Nota: variables cuantitativas expresadas en mediana [rango intercuartílico]; variables categóricas expresadas en número absoluto (porcentaje).

\* Excluidos linfomas T y NK.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 220 ingresos, de los cuales 113 (51,4%) experimentaron neutropenia y 88 (40%) neutropenia febril durante el ingreso. La mortalidad global hospitalaria de los pacientes con neutropenia durante el ingreso del periodo pre-intervención comparado con el post-intervención fue de 1,02 vs 0,41 por cada 100 pacientes y 100 días de ingreso (p=0,219), y de 0,511 vs 0,0 (0,095) en cuanto a la mortalidad global en neutropenia febril con infección bacteriana documentada (Figura 1). En el periodo pre-intervención comparado con el post-intervención la neutropenia febril fue menos frecuente (31 [64,6%] vs 57 [87,7%]; p=0,006), no hubo bacteriemias por BGN-BLEE y BGN-CBP en el periodo post-intervención (3 episodios vs ninguno; p=0,20), y la estancia hospitalaria fue similar (11 [RIC 5 a 19] vs 9 [RIC 6,5 a 19]; p=0,88). No se detectaron diferencias significativas en cuanto a las características clínicas de los pacientes ni de su enfermedad hematológica de base (Tabla 1).

**Conclusiones:** La retirada de la profilaxis con quinolonas en el paciente con enfermedad hematológica y neutropenia parece una intervención segura en términos de mortalidad y estancia hospitalaria, con una tendencia a la reducción de infecciones documentadas por bacterias resistentes. Son necesarios estudios más prolongados en el tiempo y con mayor número de pacientes que avalen la seguridad y eficacia de este tipo de intervenciones en el largo plazo.

PC-346

EVALUACION DE LOS CAMBIOS MUSCULO-ESQUELETICOS MEDIANTE STRAIN-ELASTOGRAFIA EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Roca-Espiau M.<sup>1</sup>, Andrade-Campos M.<sup>2</sup>, Medrano-Engay B.<sup>3</sup>, Lopez-Royo M<sup>a</sup>P.<sup>4</sup>, Giraldo P.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>FEETEG. Zaragoza, <sup>2</sup>Unidad Investigación Traslacional, <sup>3</sup>Instituto Investigación Sanitaria Aragón. (UUS Aragón), <sup>4</sup>Universidad San Jorge, <sup>5</sup>Instituto Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón)

**Introducción:** La astenia crónica es el síntoma clínico más prevalente en los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) (79%) y persiste a pesar del tratamiento prolongado y alcanzar una respuesta óptima. La información sobre la fisiopatología de esta manifestación es limitada y generalmente atribuida al hipermetabolismo o a la miopatía, sin embargo hay otros factores como el dolor, la depresión, la ansiedad, la alteración del sueño, el distrés emocional, el nivel de actividad, los efectos adversos del tratamiento, etc. Hay pocos estudios que evalúen este sintoma y la forma de cuantificarlo en pacientes con EG1. Para estudiar la estructura fibrilar del tejido músculo-tendinoso e identificar depósitos glucolípidicos, hemos aplicado una técnica no invasiva basada en Strain-Elastografía para evaluar las propiedades biomecánicas y estructurales de los tejidos midiendo su rigidez. Mas del 70% de los pacientes con EG1 presentan alteraciones óseas y la neuropatía periférica la padecen el 11% de los pacientes y contribuye a la incapacidad y la complicación debilitante de EG1; sin embargo, otros factores incluyen la debilidad músculo-tendinosa como factor influyente en el desarrollo de la astenia crónica.

**Objetivos:** Evaluar mediante Strain-Elastografía la elasticidad del tendón de Aquiles en pacientes con EG1 y su relación con el síndrome de astenia crónica.

**Pacientes y Métodos:** 15 pacientes adultos con EG1 (edad media 46,4 a, 18-65) en seguimiento tras tratamiento enzimático sustitutivo prolongado (TES)(media en años 12,8, 2-25), sin antecedentes de diabetes u otras enfermedades endocrinas o tratamientos concomitantes con esteroides han sido seleccionados para evaluar la elasticidad del tendón de Aquiles por Strain-Elastografía (Hitachi system EUB-8500, L54M transductor ,de frecuencia 6-13 MHz) junto con la evaluación de medula ósea por medio de RM y la densidad mineral ósea por medio de ultrasonidos. Los resultados del examen se han clasificado utilizando una escala semi-cuantitativa basada en colores que representa desde la mayor dureza del tejido (azul, Grado 1), dureza media (verde-amarillo, Grado 2) y la menor dureza(amarillo-rojo, Grado 3). Se ha establecido correlación entre biomarcadores, genotipo, enfermedades concomitantes y escala de calidad de vida SF36.

**Resultados:** V/M: 8/7. S-MRI (6,2, 0-15), T-score (media -0,53, -2,43-1,51), genotipo N370S/L444P(4), N370S/other (7), L444P/other (4). Hb: 13,3 g/dL (12,0-16,6), Ferritina: 420 ng/mL (110-550); Actividad quitotriosidasa (media 1,376 nmol/mL/h; 50-6,575). CCL18/PARC (media 201,3 ng/mL; 55-553), Lyso Gb1 (media 27,0 ng/mL; 0-131,2). Los tendones en sujetos sanos aparecen de color azul. Se han encontrado alteraciones en 8/15 pacientes (53,3%) en la elasticidad tendinosa: Grado 3 (9/30), Grado 2 (10/30), Grado 1 (11/30). Mediante US no se aprecian cambios en el patrón fibrillar; grosor o ecoestructura del tendón. Las escalas de calidad de vida muestran una baja puntuación en rol físico, dolor, rol emocional y salud general. Aparece una correlación significativa entre el grado de dureza tendinosa y la baja puntuación en la escala de calidad de vida.

**Conclusiones:** Strain-elastografía es un método sensible, no invasivo para detectar la disfunción músculo-tendinosa subclínica que puede contribuir al síndrome de astenia crónica en EG1 y llegar a ser un factor de riesgo para desarrollar complicaciones esqueléticas.

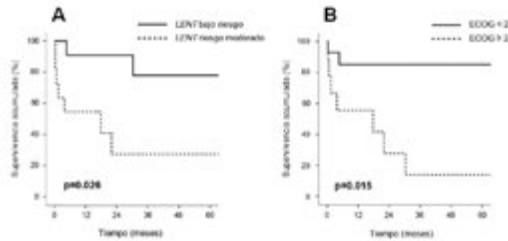
PC-347

ESTUDIO DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO (DPM) EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS Y UTILIDAD DE LA ESCALA PRONÓSTICA LENT

Martín Moro F, Marquet Palomanes J., Mercedes Noboa E., Lario Arribas A., China Rodríguez A., Michael Fernández B.M., García García I., Luna de Abia A., Núñez-Torrón Stock C., Sáez Marín A.J., Gómez García R.M., Moreno Jiménez G., López Jiménez F.J.

Hospital Universitario Ramón y Cajal

**Introducción:** Una de las causas de derrame pleural (DP) en el paciente con neoplasia hematológica es el DPM, si bien su significado pronóstico es incierto en muchos casos. La escala pronóstica *LENT* es un sistema validado por Clive AO *et al.* (*Thorax*. 2014) para predecir supervivencia en pacientes con enfermedades tumorales que desarrollan DPM, y se basa en la determinación de lactato deshidrogenasa (LDH) en el líquido pleural (LP), la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), la ratio neutrófilos/linfocitos en sangre y el tipo de tumor, otorgando en este último ítem la menor puntuación a las neoplasias hematológicas.



**Figura 1.** SG según la escala LENT (gráfica A) y según la escala ECOG (gráfica B).

**Métodos:** Se estudiaron de forma retrospectiva aquellos pacientes con neoplasia hematológica y DPM demostrado mediante citometría de flujo (CMF) y/o estudio citológico del LP durante un periodo de tres años (2015-2017). Los **Objetivos:** fueron: 1) describir la población de pacientes y el manejo terapéutico del DPM; 2) comprobar la utilidad de la escala pronóstica *LENT* en cuanto a la predicción de supervivencia global (SG) y compararla con la escala ECOG. El análisis de supervivencia se ha llevado a cabo mediante el programa informático *SPSS 22*, estimador *Kaplan-Meier*.

**Tabla 1.** Características clínicas al diagnóstico de DPM.

Características clínicas al diagnóstico de DPM (n=23)		
Variables	n (%)	
Sexo	Femenino	12 (52.2)
	Masculino	11 (47.8)
Enfermedad	LLC-B	2 (8.7)
	LH	4 (17.4)
	LNH bajo grado	4 (17.4)
	LNH alto grado	9 (39.1)
	Mieloma múltiple	4 (17.4)
Estado evolutivo	Diagnóstico	16 (69.6)
	Recaída/Progresión	7 (30.4)
Categoría LENT	Bajo riesgo	12 (52.2)
	Moderado riesgo	11 (47.8)
	Alto riesgo	0 (0)
ECOG	< 2	14 (60.9)
	≥ 2	9 (39.1)

**Resultados:** Se estudiaron 23 pacientes, con una mediana de edad de 69 años (42-90). Las características clínicas al diagnóstico del DPM se resumen en la Tabla 1. En 17 casos (73.9%) se llevó a cabo evacuación terapéutica del LP, en 8 de ellos (34.8% del total) con colocación de catéter de drenaje intrapleural. Un paciente requirió embolización linfática. Al diagnóstico del DPM todos los pacientes recibieron tratamiento quimioterápico para su neoplasia hematológica de base. Con una mediana de seguimiento de 18 meses, la SG de la serie a los 12 meses fue del 73%. La SG de los pacientes con *LENT* de bajo riesgo fue mayor respecto de aquellos con *LENT* de riesgo moderado (90% vs 53% respectivamente a los 12 meses de seguimiento), siendo dicha diferencia estadísticamente significativa (p=0.026). Asimismo, los pacientes con ECOG < 2 presentaron una SG mayor que aquellos con ECOG ≥ 2 (84% vs 56% respectivamente a los 12 meses), demostrándose diferencia estadística (p=0.015). Estos datos se representan gráficamente en la Figura 1.

**Conclusiones:** En nuestra serie, las neoplasias hematológicas que con más frecuencia provocaron DPM fueron los SLP. Ningún paciente fue estratificado como *LENT* de alto riesgo tras el análisis del LP. Se demostró que los pacientes con *LENT* de bajo riesgo presentaban una mayor supervivencia, al igual que aquellos con ECOG 0-1. Estos resultados apoyan la utilización de ambas escalas como predictoras de supervivencia global en neoplasias hematológicas con DPM asociado.

**Bibliografía**

Clive AO, Kahan BC, Hooper CE, et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. *Thorax*. 2014 Dec; 69:1098-104.

**PC-348**

**HISOPO RECTAL EN LA DETECCIÓN DE COLONIZACIÓN INTESTINAL POR ENTEROBACTERIAS MULTIRRESISTENTES EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS**

Paumard Rodríguez E., Vázquez Díaz M., Vico Herrera I., Tabares Carrasco S., Martín Calvo C., Rojas Contreras R., Serrano López J. *Hospital Universitario Reina Sofía*

**Introducción:** La colonización intestinal por Enterobacterias Multirresistentes (EBMR) puede incrementar la probabilidad de infección diseminada y mortalidad en pacientes con enfermedades hematológicas malignas. Los estudios realizados sugieren que existe una propagación espacial y temporal de estas bacterias entre pacientes, basándose en la coincidencia del período de hospitalización de los pacientes colonizados y/o infectados, por lo que se apuesta por unas medidas de higiene máximas.

**Objetivos:** Analizar los posibles factores de riesgo de colonización por EBMR y evaluar su impacto en términos de morbi-mortalidad.

**Tabla 1.**

VARIABLE	N=197	PORCENTAJE %
Sexo (V/M)	104/93	52,8/47,2
Mediana Edad diagnóstico (rango)	63 años (15-86)	
Mediana Edad al ingreso (rango)	64 (15-86)	
Edad > 60 años	69	35/65
<b>Enfermedad hematológica:</b>		
LAM	53	26,9
LAL	12	6,1
SLP	85	43,1
MM	47	23,9
<b>Fase enfermedad:</b>		
Precoz	88	44,7
Avanzada	109	55,3
Ingresos previos (no/si)	68/129	34,5/65,5
Mediana ingresos/paciente (rango)	3 (1-21)	
Mediana días hospitalización (rango)	15 (1-86)	

**Material y Métodos:** Estudiamos 197 pacientes adultos ingresados en Hematología desde Abril-2014 hasta Abril-2016 y que dispusieran de cultivo de hisopo rectal (HR) para detección EBMR. Se incluyeron pacientes con procesos oncohematológicos en tratamiento activo con quimioterapia y sin TPH. Ingreso en habitación doble y paso a régimen individual con medidas de aislamiento protector durante el periodo de neutropenia severa y/o aislamiento de contacto si detección de EBMR, según recomendaciones OMS. Los pacientes con Leucemia Aguda recibían concomitantemente profilaxis con triazoles y quinolonas. Mediana edad 64 años (rango: 15-86). 65,5% pacientes (n=129) había ingresado previamente, con mediana de 3 ingresos y 15 Días/ingreso en Hematología (rango 1-86). Las características clínicas de los pacientes se resumen en Tabla 1.

**Resultados:** La mediana de HR realizados/paciente fue 2, rango (1-21). En 89,7% de pacientes (n=177) nunca se detectó EBMR en HR. El 10,3% de pacientes (n=20) tuvo HR positivo (HR+). En el seguimiento posterior, se tomaron significativamente más muestras en el grupo de pacientes con HR+ que en el grupo HR- (media de 5,1 y 2,2, respectivamente; P<0,001). En 40% del grupo HR+ se detectó *Klebsiella pneumoniae* productora carbapenemasas (KpKPC) (n=8), 50% (n=10) *Escherichia coli* productora betalactamasas espectro extendido (E.coli BLEE), y 10% (n=2) otras EBMR (Enterobacter cloacae productora betalactamasas AmpC y *Proteus mirabilis* BLEE). En pacientes HR+/KpKPC se realizó decolonización con estreptomycin y/o neomicina vía oral, efectiva en 5 casos. 50% de pacientes HR+, negativizaron en siguientes determinaciones; no siendo significativa la asociación entre negativizar HR y tipo EBMR. 15% (n=3) mantuvo HR+ en sucesivas determinaciones. En 35% (n=7)

no se repitió HR (5 por éxitus en episodio de HR+ y 2 BLEE sin posteriores ingresos). 30% pacientes HR+, desarrollaron bacteriemia por EBMR (n=6), 2 KpKPC, 2 E.coli BLEE, un Proteus BLEE y Enterobacter. En otros 2 pacientes HR+ KpKPC, ésta creció en cultivo esputo. HR+/EBMR se asoció significativamente con diagnóstico de Leucemia Aguda, frente a otras neoplasias hematológicas (p<0.04). Así como, >número días ingreso (HR+ 26 días+/-19 vs HR- 18 días+/-14) y neutropenia severa, p<0.02 y p<0.03, respectivamente. Sin embargo, no se ha encontrado relación entre HR+/EBMR con edad, fase enfermedad ni ingresos previos. Tampoco se objetivó >mortalidad en pacientes HR+ conocido.

**Conclusiones:** La LAM, neutropenia severa y mayor número días hospitalización se muestran como factores de riesgo para colonización por EBMR. Sin embargo, la determinación de HR de vigilancia en pacientes oncohematológicos y las medidas derivadas, proporciona herramientas de gran utilidad para no incrementar la morbi-mortalidad en estos pacientes.

#### PC-349

##### PERCEPCIÓN DE LOS PACIENTES SOBRE LA INSERCIÓN DE ACCESOS VENOSOS CENTRALES: PREPARACIÓN, FUNCIONALIDAD E IMAGEN CORPORAL-RESULTADOS PRELIMINARES DEL ESTUDIO "HEMACVC-2"

Triquell Garrell M., Novelli S., Camón Yarto A., Canaleta Ros C., Cortés Barba S., Arranz Padilla N., Portos J.M., García Cadenas I., Barata A., Salas K., Sierra J., González Álvarez I.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**Introducción:** Los accesos venosos centrales (AVC) son necesarios en una gran parte de tratamientos onco-hematológicos. Su colocación no está exenta de riesgos y conlleva preocupación para los pacientes. Pocos estudios han evaluado la percepción que los pacientes tienen sobre este procedimiento. Por ello, el objetivo del estudio fué conocer cómo afrontan la inserción de un AVC y el impacto que supone en la funcionalidad e imagen corporal.

**Métodos:** Estudio descriptivo, longitudinal que incluyó consecutivamente a pacientes con una neoplasia hematológica que están a un máximo de 7 días de la inserción de un AVC para recibir quimioterapia intensiva. Ante la ausencia de herramientas específicas para el objetivo del estudio, se creó un cuestionario de 26 ítems agrupados en los siguientes constructos: 1) Inserción del AVC: evalúa información recibida, dolor, estado emocional, 2) Comodidad del AVC: examina la interferencia del AVC en actividades diarias, 3) Imagen Corporal y 4) Funcionalidad en domicilio. Cada ítem se responde en escala de 0 a 3 puntos. En la construcción del cuestionario se invitó a 10 pacientes para que completaran y/o rechazaran los ítems planteados y confirmaran la correcta comprensión de los mismos. Se obtuvieron variables clínicas de la historia médica. Se realizaron análisis descriptivos, el test T de Student y el estudio de correlaciones no paramétricas para determinar diferencias potenciales entre las variables de estudio en función del sexo y edad.

**Resultados:** Se incluyeron 32 pacientes, 18 (56.3%) hombres, edad mediana de 53 años (rango 17-70), 26 (81.3%) portadores de catéter venoso central y 6 (18.8%) de catéter venoso central de inserción periférica. Para un 83% de los pacientes (n=25) la información recibida sobre la inserción del AVC fue suficiente y satisfactoria. Un 29% (n=9) refirió dolor significativo asociado a la inserción. El tratamiento analgésico pautado fue efectivo en un 84% de los casos (n=26). El AVC interfirió significativamente en la higiene personal (n=30, 94%) y en el sueño (n=26, 81%). La visibilidad del AVC se evaluó de forma negativa en 16 pacientes (50%), y 14 (43.7%) manifestaron esconder el AVC al exterior. Un 16% (n=5) refirió arrepentirse de haberse colocado un AVC. Hombres y mujeres no difirieron en la vivencia de la inserción (p=0.216), comodidad (p=0.406) e impacto en la imagen corporal (p=0.799). Los pacientes de mayor edad describieron mejor vivencia de la inserción (r=0.337), obteniéndose una tendencia a la significación (p=0.059). Los pacientes más jóvenes manifestaron menor comodidad (r=-0.244, p=0.178) y mayor afectación de la imagen corporal (r=-0.306), tendiendo ésta última a una significación estadística (p=0.088).

**Conclusiones:** Los resultados preliminares apuntan que la inserción de un AVC conlleva molestias significativas, destacando la visibilidad y la interferencia en actividades diarias. El reclutamiento ampliado en curso y su futuro análisis permitirán conocer potenciales diferencias en la vivencia de la inserción, funcionalidad e imagen corporal y delimitar grupos en los que ajustar las intervenciones y optimizar la vivencia del AVC.

#### PC-350

##### ANÁLISIS DE UN NUEVO MODELO ASISTENCIAL INTEGRADO ENTRE HEMATOLOGÍA Y FARMACIA CENTRADO EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO

Alarcón-Payer C., Jiménez Morales A., Salazar Bravo M., Puerta Puerta J.M., López Fernández E., González Sierra P.A., Mesa Morales Z., Clavero Sánchez M.E., Entrena Ureña L., Badiola González J., Ríos Tamayo R., Hernández Mohedo F., Romero Aguilar A., Jurado Chacón M.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves

**Introducción:** Los medicamentos tienen un papel fundamental en la provisión de asistencia sanitaria de calidad. En la atención del paciente hematológico, la gestión farmacológica es relevante por el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas y fármacos que están logrando controlar y cronificar los procesos hematológicos. El manejo de un mayor número de pacientes con tratamientos complejos y fármacos, que requieren dosificaciones individualizadas, se ha traducido en un aumento de la complejidad del circuito de prescripción, preparación, dispensación y administración de los regímenes terapéuticos.

**Objetivos:** Analizar el impacto sanitario y la mejora en la atención al paciente hematológico que supone la integración de un farmacéutico de hospital en un servicio de Hematología.

**Métodos:** Estudio observacional prospectivo realizado durante un periodo de 4 años en el Servicio de Hematología de un hospital de tercer nivel. Las variables medidas fueron: administración intrahospitalaria de los tratamientos hematológicos, errores de medicación resueltos, número de reacciones adversas detectadas, chequeo electrónico de la administración de tratamientos por enfermería, número de protocolos de tratamiento realizados, uso racional del medicamento, proceso de selección de medicamentos, resultados en salud de nuevas terapias, ensayos clínicos, determinaciones farmacocinéticas, gestión de stock de medicamentos utilizados, dispensación ambulatoria y educación sanitaria al paciente hematológico, análisis de coste-efectividad. Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS versión 21 para Windows.

**Resultados:** La integración del farmacéutico de hospital en un servicio de hematología ha garantizado la seguridad en la administración de tratamientos hematológicos en 3250 pacientes, mediante la revisión de los tratamientos se ha reducido los errores de medicación en un 95%, ha detectado y notificado 45 reacciones adversas a medicamentos, ha garantizado que la administración del 97% de los tratamientos sean chequeados electrónicamente a través del programa corporativo ATHOS APD® Prisma por el personal de enfermería, ha realizado 15 protocolos de tratamiento, ha asegurado el uso racional del medicamento mediante su participación en las sesiones clínicas, ha coordinado la gestión de 8 usos compasivos, 50 medicamentos fuera de indicación, 20 solicitudes de medicamentos extranjeros y 20 solicitudes de medicamentos fuera de guía, ha revisado los resultados en salud de 35 tratamientos, ha realizado 8 análisis de coste-efectividad para solicitudes de fármacos para incluir en la guía farmacoterapéutica, ha optimizado la consecución de 15 ensayos clínicos, ha optimizado los controles farmacocinéticos de metotrexato de 50 pacientes, ha realizado una previsión de medicamentos adhoc a ciertos tipos de pacientes: 200 trasplantes de progenitores hematopoyéticos, 20 pacientes con hemofilia, 15 con leucemia linfática crónica, 7 con linfoma de Hodgkin, 40 con mieloma múltiple; y ha realizado la dispensación ambulatoria de medicamentos de uso hospitalario a una media de 25 pacientes diarios con la correspondiente atención farmacéutica.

**Conclusiones:** La adopción de un nuevo modelo asistencial integrado entre el Servicio de Hematología y el Servicio de Farmacia, donde el abordaje del paciente hematológico se realiza por parte de un equipo multidisciplinar, permite la optimización de la farmacoterapia, asegurar el uso racional del medicamento, disminución de reacciones adversas, interacciones y errores relacionados con los medicamentos y favorece la sostenibilidad.

#### PC-351

##### IMPLANTACIÓN Y RESULTADOS DE UN PROYECTO DE SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO EN PACIENTES RECEPTORES DE UN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN UN PROGRAMA DE TRASPLANTE CON ACREDITACIÓN JACIE (JOINT ACCREDITATION COMMITTEE ISCT-EBMT)

Torrent Catarineu A.<sup>1</sup>, Jimenez Lorenzo M.J.<sup>1</sup>, Ferrá Coll C.<sup>1</sup>, Hidalgo Fernández F.<sup>1</sup>, Batlle Massana M.<sup>1</sup>, Vives Polo S.<sup>1</sup>, Xicoy Cirici B.<sup>1</sup>, Moreno Velazquez M.<sup>1</sup>, Sancho Cia J.M.<sup>1</sup>, Abril Sabater L.<sup>1</sup>

Ibarra Fernandez G.<sup>1</sup>, Oriol Rocafiguera A.<sup>1</sup>, Peña Domingo M.<sup>1</sup>, Sitges Arriaga M.<sup>1</sup>, Gener Ricós G.<sup>1</sup>, Franch Sarto M.<sup>1</sup>, Santos Gomez M.<sup>1</sup>, Ribera Santasusana J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona

**Introducción:** Los avances en el procedimiento del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) han permitido aumentar el número de supervivientes. Estos pacientes presentan un mayor riesgo de complicaciones a largo plazo, que comportan morbimortalidad y requieren un seguimiento especializado. La 7ª edición de los estándares JACIE ha incluido la necesidad de disponer de infraestructuras y protocolos para el seguimiento de estos pacientes. El objetivo de esta comunicación fue describir la implementación y los resultados de un programa de seguimiento a largo plazo de los largos supervivientes de un aloTPH en un centro con acreditación JACIE.

**Material y Métodos:** En noviembre de 2016 se creó un equipo especializado en el control de largos supervivientes de un aloTPH, integrado por un hematólogo y una enfermera gestora de casos. Se definió como largo superviviente al paciente que vivía más de dos años tras un aloTPH. En un primer paso se revisó la base de datos de TPH para identificar los pacientes con seguimiento activo y posteriormente se realizaron reuniones con los pacientes y su facultativo responsable para revisar su documentación clínica y explicar el programa de seguimiento a largo plazo. Se revisaron y actualizaron los protocolos de seguimiento a largo plazo y se crearon acuerdos de colaboración con facultativos referentes de los servicios de ginecología, reumatología, dermatología y oftalmología. Se creó una unidad funcional de hematología formada por la enfermera y el hematólogo responsables, un dermatólogo y un médico rehabilitador, además de psico-oncólogos, trabajadores sociales y dietistas. Procedimientos realizados en la primera visita: anamnesis, exploración física, test de calidad de vida (EORTC-QLQ-C30), valoración de EICRc y valoración de la necesidad de pruebas diagnósticas para la detección precoz de complicaciones; además, se hizo hincapié en la evaluación y promoción del control de los factores de riesgo cardiovascular y de un estilo de vida saludable. La periodicidad de seguimiento se individualizó en cada paciente según las complicaciones detectadas.

**Tabla 1. Acciones realizadas en la primera visita de largos supervivientes.**

Pacientes y acciones efectuadas	N
Numero pacientes	77
Exploraciones efectuadas	
Test QLQ-C30 de calidad de vida	75
Evaluación estructurada de la EICH crónica	77
Análisis completo: hemograma, coagulación, pruebas de función hepática y renal, vitamina D, estudio de reconstitución inmune, dosificación de inmunoglobulinas, estudio de quimerismo, urianálisis, sangre oculta en heces, PSA.	77
Pruebas funcionales respiratorias	11
Mamografía	15
Densitometría ósea	32
Estudio del metabolismo glucosa y perfil lipídico	77
Estudio de función tiroidea	77
Estudio del metabolismo del Fe	77
Estudio de hormonas sexuales	2
Estudio de autoinmunidad	6
RMN lumbar	1
Radiografía de tórax	6
TC de tórax	1
Estudio endoscópico (fibrocolonoscopia, fibrogastroscopia)	4
Derivaciones a especialistas:	
Ginecología	13
Odontología	15
Oftalmología	8
Área básica de salud	16
Medicina preventiva – centro de vacunación del adulto	12
Dermatología	6
Medicina interna	1
Consejo genético	1
Reumatología	4
Oncología	1
Cardiología	2
Endocrinología	3
Psiquiatría	1
Urología	2
Medidas educativas y farmacológicas:	
Reeducación de factores de riesgo cardiovascular	45
Inicio de tratamiento con calcio/vitamina D	14
Inicio tratamiento con hierro	2
Tratamiento antihipertensivo	3
Tratamiento hipolipemiente	4

**Resultados:** Entre enero de 2001 y noviembre de 2016 se realizaron un total de 340 aloTPH, 77 de los cuales (22,6%) se incluyeron en el programa. En todos los pacientes se realizó alguna intervención diagnóstica y/o terapéutica (Tabla 1). Las áreas donde se requirió una mayor inter-

vención fueron ginecología, odontología y vacunación. La actividad educativa más frecuente fue la corrección de factores de riesgo cardiovascular, seguida de la prevención/tratamiento de la pérdida de masa ósea.

**Conclusiones:** La implantación del programa de seguimiento de largos supervivientes de aloTPH mediante una unidad funcional, ha permitido detectar necesidades no cubiertas de forma suficiente en las visitas habituales de seguimiento, así como efectuar una labor de educación y mejora de su estilo de vida.

**Financiación:** Financiado en parte por la fundación DKMS en su proyecto de ayuda a pacientes, la beca PI14/O1971 (Instituto Carlos III) y SGR288 (GRC), Generalitat de Catalunya.

**PC-352**

**EFFECTIVIDAD DEL TAMPONAMIENTO DEL ANESTÉSICO LOCAL EN LA REALIZACIÓN DEL ASPIRADO Y BIÓPSIA DE MÉDULA ÓSEA**

Moret Puig C.<sup>1</sup>, Cruz Garcia D.<sup>1</sup>, Osca Gelis G.<sup>2</sup>, Martínez E.<sup>3</sup>, Sagüés Serrano M.<sup>1</sup>, Lloveras Guelque N.<sup>1</sup>, Tuset Andujar E.<sup>1</sup>, Coll Jordà R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, ICO-Girona/Hospital Universitari de Girona Dr Josep Trueta, Girona, <sup>2</sup>DataManager de Hematología, Institut d'Investigació biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta/Universitat de Girona, Girona, <sup>3</sup>TCAI Hospital de Día, ICO-Girona/Hospital Universitari de Girona Dr Josep Trueta, Girona

**Introducción:** El aspirado (AMO) y biopsia de medula ósea (BMO) son pruebas invasivas dolorosas que idealmente se realizan bajo anestesia general. Al no disponer de ésta, como en nuestro centro, el dolor de la infiltración del anestésico local supone una de las principales molestias para los pacientes. Varios estudios demuestran que estos síntomas se deben al pH ácido del anestésico y que el tamponamiento de éste con bicarbonato mejora la sensación de dolor.

**Objetivos:** Observar si existen diferencias en la percepción del dolor entre los pacientes a los que se realizan estas pruebas con tamponamiento respecto a los que no con el fin de intentar estandarizar este proceso en nuestro centro.

**Métodos:** Se incluyeron en el estudio observacional todos los pacientes con AMO/BMO entre febrero y mayo de 2018, tanto en Hospital de Día como en la planta de hospitalización de Hematología del *Instituto Catalán de Oncología* de Girona. Se usó el mismo material de infiltración, anestésico local (10mL de Mepivacaína 1.5%), procedimiento de infiltración y se preguntó el EVAtest al finalizar la infiltración según práctica habitual. En los pacientes de Hospital de Día se mezcló el anestésico con 2mL de Bicarbonato 1/6 M (según descrito en la literatura) como ya se realizaba de manera habitual. La relación entre variables cualitativas se evaluó con test de Chi-cuadrado (cualitativa-cualitativa) y mediante análisis no paramétricos (cualitativa-cuantitativa). Se determinó una significancia estadística cuando p valor<0.05.

**Resultados:** Durante el período febrero-mayo de 2018 se realizaron 57 procedimientos invasivos de médula ósea, 43(75.4%) con tamponamiento y 14(24.6%) sin tamponamiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (tamponamiento no vs sí) respecto edad, sexo, sitio de punción, tipo de procedimiento (AMO/AMO+BMO), antecedentes de enfermedad psiquiátrica o diabetes mellitus (DM), relacionado con diferente percepción del dolor en la literatura. Se había administrado premedicación con Diazepam 10mg E.V. 15 minutos previa intervención en 10 pacientes (17.5%), 7 del grupo sin tamponamiento. En los pacientes en los que no se realizó tamponamiento con bicarbonato, la media de EVAtest (0-10) fue 4.8 (DE 2.0) vs 1.4 (DE 1.7) en los que se usó tamponamiento, (p<0.001). Se observaron diferencias de EVAtest respecto premedicación y uso de tamponamiento, siendo únicamente significativo en el análisis multivariante el tamponamiento con bicarbonato. Analizando por patologías (mieloide, linfoide y leucemias agudas), se mantuvieron las diferencias significativas entre el uso o no de tamponamiento excepto en leucemias agudas, con una media de EVAtest sin bicarbonato de 4.3 (DE 2.2) y con bicarbonato de 4 (DE 1.0).

**Conclusiones:** Según la experiencia en nuestro centro, el tamponamiento con bicarbonato disminuye significativamente la sensación de dolor en la infiltración de anestésico local excepto en leucemias agudas. Sería necesario realizar más estudios para comprobar estos resultados, ya que el tamponamiento de la anestesia local podría resultar útil en todos los hospitales que no disponen de anestesia general.

**PC-353**

**SIMBIÓTICO CONTENIENDO BACILLUS COAGULANS LMG-S-24828 Y PREBIÓTICOS EN LA REDUCCIÓN DE TRASTORNOS GASTROINTESTINALES SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS CRÓNICAS. ESTUDIO PILOTO**

Medrano-Engay B.<sup>1</sup>, Gómez-Notario C.J.<sup>2</sup>, Alcedo J.<sup>3</sup>, Giraldo P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, <sup>2</sup>Fundación para el Estudio de la Hematología y Hemoterapia en Aragón, <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet

**Introducción:** Algunos fármacos inhibidores de Tirosin-kinasa (ITK) utilizados en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, y Miglustat, un iminoazúcar empleado en enfermedades lisosomales, pueden producir trastornos gastrointestinales como diarrea, meteorismo y dolor abdominal. Estos efectos adversos disminuyen la calidad de vida relacionada con la salud y provocan abandonos del tratamiento. Algunos probióticos han demostrado mejoría de los síntomas mencionados en pacientes con trastornos funcionales digestivos. Hipótesis: El simbiótico conteniendo Bacillus coagulans LMG-S-24828 y prebióticos reduce los efectos adversos gastrointestinales asociados a la utilización de ITKs y Miglustat y mejora la adherencia al tratamiento.

**Objetivos:** Evaluar el efecto de la administración controlada de dicho simbiótico durante un mes, sobre la calidad de vida relacionada con la salud gastrointestinal en pacientes tratados con ITKs y miglustat. Secundariamente, establecer si el simbiótico aporta ventajas en la adherencia a los tratamientos citados.

**Métodos:** Ensayo clínico aleatorizado de diseño cruzado en el que a 9 pacientes en tratamiento con ITKs o Miglustat se les administró de forma ciega placebo o simbiótico en una dosis diaria, con una fase de "lavado" de dos meses entre la administración de cada uno. Se solicitó al paciente cumplimentar la versión validada en español del cuestionario de Calidad de Vida Gastrointestinal GIQLI (Gastrointestinal Quality of Life Index) antes de la primera dosis de cada producto y trascurrido un mes desde su inicio. Se evaluó la frecuencia de abandono del tratamiento en cada grupo. El análisis de los resultados se realizó por protocolo mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney, considerando significación estadística las diferencias con p valor<0,05. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética autonómico.

**Resultados:** Inicialmente se reclutaron 11 pacientes procedentes de un único centro, de los que 9 (5 H/ 4M), edad media: 49 (29-79) finalizaron el estudio. Tras un mes en tratamiento con simbiótico observamos una diferencia estadísticamente significativa (p=0,039) en la puntuación media del cuestionario GIQLI no alcanzada con placebo. Ningún paciente abandonó el tratamiento con ITKs/Miglustat, ni se observaron variaciones analíticas en los biomarcadores de la enfermedad.

**Conclusiones:** En pacientes bajo tratamiento con ITKs o Miglustat el simbiótico mejoró significativamente los síntomas adversos gastrointestinales. Este beneficio no fue observado con placebo y no se relacionó con el grado de adherencia terapéutica.

**PC-354**

**ESTUDIO DE COLONIZACIÓN Y BACTERIEMIAS POR BACTERIAS MULTIRRESISTENTES EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS DE ALTO RIESGO**

Benzaquén Vallejos A., Sánchez Salinas M.A., Calabuig Muñoz M., Colomina Rodríguez J., Pastor Galán I., Morello González D., Segado Torres A., Blanco Bandera S., Pérez Martínez A., Navarro Ortega D., Solano Vercet C., Tormo Díaz M.

Hospital Clínico Universitario de Valencia

**Introducción:** Las bacteriemiias continúan siendo la principal causa de mortalidad en pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia. El aumento mundial de bacterias multirresistentes (BMR) está agravando el problema debido al posible uso de un tratamiento antibiótico ineficaz.

**Material y Métodos:** Se han analizado los resultados de los estudios de colonización realizados entre enero 2016 y abril 2018 en pacientes ingresados en nuestro servicio con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda (LMA) que reciben quimioterapia de inducción o de consolidación, y pacientes sometidos a trasplante (TPH) autólogo de sangre periférica o alogénico durante la fase de trasplante o en los ingresos por complicaciones. Las muestras analizadas fueron exudados faríngeo, axilar, nasal y rectal realizados al ingreso y, semanalmente hasta el alta. Se consideraron pacientes colonizados por BMR aquellos en los que se aislaron: *Enterobacterias* productoras de β-lactamasas de espectro extendido

(BLEE), *Pseudomona* MR, *Stenotrophomonas* MR, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), *Enterococo* resistente a vancomicina y *Acinetobacter baumannii*. Para el análisis se recogieron variables como la edad, año del ingreso, factores de riesgo intrínseco, factores de riesgo extrínseco, tratamiento antibacteriano profiláctico, presencia de mucositis y la neutropenia <0.5x10<sup>9</sup>/L. Para el análisis se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS v19.

**Tabla 1. Bacterias MR en estudios de colonización.**

Bacterias MR (n= 98/202)	%	% (episodios)	
Cultivo positivo a bacteria MR	98	100%	48.5%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MR	41	41.8%	20.3%
SARM	29	29.6%	14.4%
<i>E. Coli</i> BLEE	29	29.6%	14.4%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE+	14	14.3%	6.9%
<i>Stenotrophomona maltophilia</i>	7	7.1%	3.5%
<i>Enterobacter</i> BLEE	7	7.1%	3.5%
Enterococo resistente a la vancomicina	4	4%	2%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	4%	2%

**Resultados:** Se han analizado 202 episodios de ingreso de 145 pacientes. La mediana de edad fue de 56 años [15-81] y hubieron 125 varones (61.9%). 128 episodios fueron de pacientes que habían recibido un TPH (63.4 %): TPH autólogo 61 (47.7%) y TPH alogénico 67 (52.3%). De los 2.447 estudios de colonización realizados, 244 presentaron al menos una BMR (10%). De los 202 ingresos, 98 (48.5%) presentaron alguna BMR. En la tabla 1 se muestran las BMR detectadas. Los pacientes que presentaron algún cultivo de colonización positivo fueron significativamente más mayores (p 0.005) y se observó una mayor incidencia en el periodo 2017/18 respecto a 2016 (55.3% vs 42.6%, p 0.09). Entre los factores de riesgo intrínseco, solo los pacientes con antecedente de EPOC y los que ingresaron con infección comunitaria mostraron un mayor riesgo de estar colonizados por una BMR. Ningún factor extrínseco analizado, ni la mucositis o la neutropenia se relacionaron con una mayor incidencia de colonización por BMR. Sí que se observó una mayor presencia de cultivos con BMR en los ingresos en los que se había utilizado profilaxis antibacteriana (55.7% vs 44.3%, p 0.015). Se diagnosticaron 76 episodios de bacteriemia (43,9%) siendo más frecuentes en los pacientes con algún estudio de colonización positivo a BMR, sin embargo no alcanzó significación estadística (44,7% vs 55.3% p 0.35).

**Conclusiones:** En nuestra serie un alto porcentaje de pacientes estuvieron colonizados por BMR, por lo que consideramos muy importante la realización de este tipo de estudios en los pacientes de alto riesgo para tomar medidas de prevención de propagación e instaurar un tratamiento dirigido en caso de bacteriemia por una BMR.

**PC-355**

**PERFIL DE PACIENTES HEMATOLÓGICOS ATENDIDOS EN UN SERVICIO DE URGENCIAS HOSPITALARIO**

Gómez Martínez A., Marrón Tundidor R., Villalba Montaner M., Salvador Rupérez E., García Ortego A.J., Pinzón Mariño S.F., Hernández Mata C.F., Martín-Consuegra Ramos S., Lozano Medina A., Bustamante Rodríguez E., Herrero Castejón A., Delgado Beltrán M.P., Povar M.J., Montañés Gracia M.Á., Recasens Flores V.

Hospital Universitario Miguel Servet

**Introducción:** Durante los últimos años existe un aumento progresivo en la demanda de asistencia en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH), tanto generales como pediátricos. Los pacientes hematológicos presentan numerosos episodios clínicos que precisan valoración clínica urgente y dada la facilidad de acceso a los SUH emplean este medio.

**Métodos:** Estudio descriptivo observacional de las urgencias en pacientes con patología hematológica atendidas en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (Hospital de tercer nivel). Periodo de estudio (Enero 2017-Diciembre 2017). Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico hematológico según la clasificación CIE-9 en el informe de alta de urgencias. Grupo de pacientes adultos (> 14 años): atendidos en el Hospital General, y grupo de pacientes pediátricos (< 14 años): atendidos en el Hospital Infantil. Variables analizadas: edad, sexo, grupo de patología y nivel de triaje. Datos recogidos a través del registro derivado de la Base de Datos generada por el aplicativo informático "Puesto Clínico Hospitalario de Urgencias", que da soporte a la actividad asistencial de los servicios de urgencias hospitalarios de Aragón. Se obtuvo autorización correspondiente del centro y del SUH para el acceso a los datos informáticos.

**Resultados:** Muestra total de 2193 pacientes: 1928 en el grupo de adultos y 265 en el grupo pediátrico. En el grupo de adultos la edad media de consulta en SUH fue de 71,4 años (DE: 18.10), siendo el subgrupo de 81-90 años el que más frecuentemente acude (31.74%). En la población infantil la edad media de consulta fue de 6,39 años (DE: 4.54), siendo entre los 0-2 años la edad que más frecuenta Urgencias (19.62%). Respecto a la distribución según sexo, el 55% de las consultas son realizadas por mujeres y el 45% por hombres. Sin embargo, en la población infantil el 52% de las consultas son realizadas por niños y el 48% por niñas. En el análisis según grupo de enfermedad: el grupo pediátrico consulta más frecuentemente por enfermedades de hemostasia (47.17%), mientras que los adultos consultan más por enfermedades de serie roja (61.28%). En ambos grupos, las consultas realizadas en Urgencias son de gran complejidad con una prioridad elevada de asistencia. El 93% de la patología en adultos y el 71% de la patología infantil hematológica es triada con niveles I-III de urgencia y tiempos asistenciales reducidos.

**Conclusiones:** El comportamiento de las enfermedades hematológicas varía en función de la edad, el sexo y el tipo de enfermedad. La patología hematológica tiene un gran impacto dentro de los servicios de urgencias hospitalarios, dado que estos pacientes presentan un perfil complejo que requerirá diagnóstico y tratamiento rápido por la gravedad del tipo de complicaciones que asocian. En consonancia con la población envejecida, los pacientes que más demandan la atención en Urgencias y de forma repetida, son adultos muy mayores (81-90 años) pudiéndose plantear circuitos de asistencia urgente diferentes para estos pacientes.

### PC-356

#### EXPERIENCIA DE USO DE ANTIMICROBIANOS EN UN SERVICIO DE HEMATOLOGÍA EN EL CONTEXTO DE UN PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS

Gamarra Calvo S., Martínez Fernández R., Sánchez Quiñones B., De Poo Rodríguez M.V., Auría Caballero C., Paño Pardo J.R., Olave Rubio M.T., Arenere Mendoza M.

HCU Lozano Blesa. Zaragoza

**Introducción:** Se implanta un Programa de Optimización de Antibióticos (PROA) en el Servicio de Hematología (SH) de un hospital de tercer nivel, compuesto por un equipo multidisciplinar (Hematología, Farmacia, Infectología). Para entender la situación inicial y detectar posibles acciones de mejora, se realizó un análisis del consumo de antimicrobianos (AM).

**Material y Métodos:** Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo de utilización de AM en el SH durante el período de 2014 a 2017. Variables recogidas: número de ingresos, número de estancias, dosis diaria definida (DDD)/100 estancias de antimicrobianos (antibióticos y antifúngicos) y DDD/100 estancias por grupo clínico (G1: antibióticos de espectro reducido, G2: empírico en infecciones comunitarias, G3: bacterias Gram (-) resistentes, G4: bacterias gram (+) resistentes, G5: antifúngicos de espectro reducido, G6: antifúngicos de amplio espectro, G7: otros). Fuente de datos: Programa de Gestión Económica.

**Resultados:** El número de ingresos en el SH en los años 2014, 2015, 2016 y 2017 fue de 765, 662, 756 y 572 respectivamente. Las estancias de 6839, 6280, 6547 y 5841, respectivamente. La evolución de las DDD/100 estancias de AM fue: 114.73, 100.91, 122.31, 133.04, de las DDD/100 estancias de antibióticos fue: 86.38, 75.04, 88.05, 89.01 y de las DDD/100 estancias de antifúngicos fue: 28.35, 25.87, 34.27 y 44.03. El G3 es el que más consumo presenta, el meropenem el principio activo más prescrito: 42.38, 33.02, 39.08 y 32.92 (DDD/100 estancias en los cuatro años del estudio). En el grupo G4 el uso de la vancomicina se ha incrementado (DDD/100 estancias 0.22, 0.04, 0.97 y 5.37) y el consumo de daptomicina

ha disminuido (DDD/100 estancias 6.95, 7.42, 12.96, 8.69). El G6 ha sido el que más incremento ha presentado en 2017, siendo posaconazol (DDD/100 estancias 6.14, 7.25, 5.33 y 12.49) y anfotericina B liposomal (DDD/100 estancias 3.35, 3.22, 12.82 y 12.49) los más prescritos. Cabe destacar en el Grupo G1 el incremento del uso de sulfametoxazol-trimetoprim con DDD/100 estancias de 1.51, 2.46, 4.33, 6.00.

**Conclusiones:** Se observa un incremento en DDD/100 estancias de los AM en el año 2017, sin embargo, los ingresos han disminuido. Puede ser que el paciente que ingresa sea más complejo. Meropenem es el principio activo más prescrito en el SH. La vancomicina ha incrementado su uso debido a la monitorización de niveles con recomendación posológica por parte del Servicio de Farmacia y como consecuencia, daptomicina ha disminuido. En los antifúngicos, aumenta el consumo de los de amplio espectro. Sulfametoxazol-trimetoprim ha aumentado su consumo como profilaxis en nuevos tratamientos. Se ha detectado variabilidad en sus dosis prescritas, por lo que se desarrollarán protocolos para su homogeneización.

### PC-357

#### EL PACIENTE HEMATOLÓGICO EN LAS CONSULTAS EXTERNAS DE CUIDADOS PALIATIVOS

García García B.<sup>1</sup>, Álvarez Juárez M.A.<sup>2</sup>, Boya Cristiá M.J.<sup>1</sup>, Somolinos Marcos N.<sup>2</sup>, Honrado López Y.<sup>1</sup>, Dominguez Cruz A.<sup>1</sup>, Carmona Zabala I.<sup>2</sup>, Oña Compán F.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Equipo Soporte Paliativo Hospitalario. Hospital Universitario Getafe, <sup>2</sup>Servicio Hematología. Hospital Universitario Getafe

**Introducción:** La atención conjunta del paciente hematológico por Hematología y Cuidados Paliativos (CP) es todavía escasa. Desde la Hematología, existe una fuerte asociación de la atención paliativa con la fase próxima al fallecimiento, y hay todavía poca experiencia en atención basada en necesidades y no en pronóstico. Desde los CP es fundamental dar una respuesta nueva y acorde a las necesidades de estos pacientes.

**Objetivos:** Describir las características de los pacientes con enfermedad hematológica atendidos en consultas externas de un Equipo de soporte paliativo hospitalario.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo, con las características de los pacientes atendidos por primera vez en las consultas externas de paliativos desde Enero de 2015 hasta Diciembre de 2017.

**Resultados:** De las 290 primeras consultas realizadas por el equipo de soporte, 32 (11%) han sido pacientes con enfermedad hematológica. Diagnósticos: Mieloma múltiple (MM) 70%, Leucemia aguda 22% y Síndromes linfoproliferativos 6%. Edad media de 70 años (56-85), 40% mujeres. Motivo de consulta: control de síntomas (90%); dolor en el 72% y astenia en el 12.5%. El 40% ya estaban con tratamiento opioide. Situación funcional: PPS 60 (media; rango 40-70). Sólo una paciente fue derivada al Equipo soporte domiciliario, el resto se planificaron para seguimiento en consultas. Nº consultas posteriores: 5.5 (mediana, rango 1-24). Situación de la enfermedad hematológica: 50% en progresión, el 28% con un diagnóstico inferior a 3 meses, 6% enfermedad estable y 6% en recaída post-trasplante. El 37% estaban recibiendo 1ª línea de quimioterapia. En 31.2%, tras buen control del dolor, son dados de alta de la consulta. Dos pacientes con MM seguidos en consulta, precisaron trasplante autólogo de células progenitoras, y durante ese ingreso mantuvimos el seguimiento para control de síntomas.

**Conclusiones:** El diagnóstico más frecuente de los pacientes derivados a consultas externas desde el Servicio de Hematología, es MM. Son pacientes con mal control del dolor y una situación funcional aceptable. Algunos son dados de alta por buen control del dolor en relación con tratamiento sintomático y hematoespecífico. Los equipos de Hematología y Paliativos de nuestro centro tienen una experiencia importante en la atención conjunta y precoz del enfermo hematológico ambulatorio con mal control de síntomas y que está recibiendo tratamiento hematológico específico, lo que permite una atención más integral del paciente y sus familias, una mejora en su calidad de vida y una toma de decisiones más consensuada y satisfactoria para los profesionales de ambos equipos.

### PC-358

#### CUIDADOS CRÍTICOS EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS: CASUÍSTICA DE TRES AÑOS

Hoyos Brea A.M., Sevillano Ruiz-Mateos C., Fernández Valle M.C., Capote Huelva F.J., Marchante Cepillo I., Sierra Camerino R.

H.U. Puerta del Mar

**Introducción:** Los pacientes con enfermedades hematológicas son potencialmente susceptibles de desarrollar complicaciones que precisen soporte vital avanzado y cuidados críticos, con un pronóstico generalmente pobre dada la naturaleza aguda de la enfermedad y los efectos asociados al tratamiento administrado. El shock séptico y el fracaso respiratorio son causas comunes de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). El pronóstico de estos pacientes va asociado a la coexistencia de múltiples factores, entre los que destacan la ventilación mecánica invasiva y el fracaso orgánico. Un abordaje temprano es determinante en el desenlace.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de los pacientes con enfermedades hematológicas que han requerido ingreso en la UCI en nuestro centro durante un periodo de 3 años (2015-2017). El objetivo principal ha sido evaluar la supervivencia, recogiendo otras variables como: sexo, edad, diagnóstico hematológico, causa de ingreso en UCI, gérmenes implicados, presencia de bacteriemia, citopenias, hemoterapia, necesidad de ventilación mecánica y duración de la estancia en la unidad.

**Resultados:** Fueron recogidos 33 casos, objetivándose un 45.45% de éxitos a corto plazo. La estancia media en la UCI fue de 9 días. El motivo de ingreso en el 87.9% de los episodios fue un proceso infeccioso, encontrándose como otras causas edema de pulmón, coma o fracaso hepático. Apache II >20 en el 69.7% de los casos. Se hallaron gérmenes en el 69.7% de los pacientes, siendo un 69.56% de estos gram negativo. La leucemia aguda supuso el 54.5% de los diagnósticos hematológicos. De las otras patologías, lo más frecuente fueron los linfomas no Hodgkin (18.18%), seguidos del mieloma (9.09%) y los síndromes linfoproliferativos crónicos (6.06%). A su llegada a la unidad, el 93.9% presentaron anemia, 87.87% trombopenia, 78.8% coagulopatía y 54.5% neutropenia. Un 84.8% precisaron hemoterapia. La ventilación mecánica (VM) fue requerida en el 66.6% de los pacientes (42.4% invasiva).

**Conclusiones:** El rango de mortalidad de los pacientes hematológicos en UCI es amplio y variable, situándose en nuestro estudio en torno al 50%, coincidiendo con la literatura existente. El shock séptico y el fracaso respiratorio son las principales causas de ingreso en la unidad de críticos, y la leucemia aguda la patología de base más frecuente. El 60% de los éxitos ocurrieron en las primeras 24 horas, reflejando la gravedad y el rápido deterioro de los pacientes con hemopatías. Los avances terapéuticos junto con la estrecha colaboración entre especialistas han contribuido en los últimos años a una reducción importante de la mortalidad de los enfermos hematológicos ingresados en UCI.

**PC-359**

**RECAMBIO PLASMÁTICO TERAPÉUTICO EN SÍNDROME DE DOLOR REGIONAL COMPLEJO: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA**

Sola Aparicio E., Aguado Bueno B., López Pereira P., Pérez C., Vicuña Andrés I., Alegre Amor A.

Hospital de la Princesa

**Introducción:** El síndrome de dolor complejo regional (SDRC) es una enfermedad crónica que en muchas ocasiones se desarrolla tras un traumatismo. La fisiopatología de las neuropatías crónicas dolorosas no se conoce del todo, pero se postula una respuesta desadaptativa al daño del sistema nervioso incluyendo vías inmune e inflamatoria. Debido a su base autoinmune, se ha incluido en las guías el recambio plasmático terapéutico (RPT) como opción de tratamiento.

**Material y Métodos:** Analizamos retrospectivamente 4 pacientes con SDRC tratados con RPT en nuestro hospital entre Agosto/2016 y Febrero/2018. Todos los pacientes cumplían criterios de Budapest para SDRC y firmaron consentimiento informado. Se canalizó en todos los casos vía central bilúmen. El procesador empleado fue Spectra Optia. De los 4 pacientes, 3 eran mujeres y 1 varón, todos caucásicos. La mediana de edad fue 41 años (25-51). Todos los pacientes recibían tratamiento según la escala analgésica de la OMS, con dependencia de analgésicos opioides. En 2 pacientes el motivo de indicación de RPT fue gastroparesia, sin desencadenante previo. En otra paciente fue dolor en hombro derecho tras luxación recidivante y en otra dolor en extremidad inferior izquierda tras TVP tras artroscopia. Las sesiones programadas fueron 3/semana el primer mes, 2/semana el segundo mes y 1/semana el tercer mes. La mediana de sesiones fue 22 (21-23). El fluido de reposición fue albúmina al 5%. Se procesó en todos los casos 1 volemia por sesión.

**Resultados:** Se objetivó una clara mejoría de síntomas en la paciente con omalgia severa, desapareciendo la febrícula y disminuyendo los

analgésicos. Tras suspender RPT, experimentó tras algunos meses nuevo empeoramiento, realizándose una 2ª tanda de RPT con misma pauta, observándose de nuevo respuesta. En la paciente con dolor en MII, la respuesta ha sido menor aunque con mejoría de cambios inflamatorios locales y edema tras 2 meses de tratamiento y disminución de analgesia. Por la lentitud de la respuesta se prolongó la pauta de recambios bisemanales 1 mes adicional. No se objetivaron cambios en la sintomatología en pacientes con gastroparesia. La tolerancia al procedimiento fue excelente. El evento adverso más frecuente fue hipocalcemia leve asintomática. Algún paciente refirió mareo leve al finalizar la sesión, que no requirió tratamiento en ningún caso.

**Conclusiones:** Aunque la experiencia es limitada, el RPT puede ser útil en algunos pacientes con SDRC severo multitratados. Sin embargo, se precisa mayor experiencia para confirmar estos resultados y establecer la pauta de RPT más adecuada. Como en otras patologías de base inmunológica, el RPT puede servir de terapia puente para mejoría sintomática y permitir ajuste o disminución de terapia farmacológica.

**Bibliografía**

Schwartz J et al. J Clin Apher 2016; 31:149-338.  
Aradillas E, et al. Pain Physician 2015; 18: 383-394.

**PC-360**

**CARBOXIPEPTIDASA COMO AGENTE DE RESCATE EN SITUACIONES GRAVES DE MAL ACLARAMIENTO DE METOTREXATO**

Cabrera Ruiz F.J.<sup>1</sup>, Díez Pastor J.<sup>2</sup>, Pascual Martínez A.I.<sup>2</sup>, Rodríguez Jiménez A.I.<sup>2</sup>, Palomo Bravo A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, <sup>2</sup>Hospital Materno-Infantil, Málaga

**Introducción:** La carboxipeptidasa (CPD) G2 o glucarpidasa es una enzima bacteriana recombinante que transforma el metotrexato (MTX) en su metabolito inactivo 2,4 diamino-N10-metipecteroico. Presenta una mayor afinidad que el folinato cálcico (FtCa) y reduce los niveles de MTX un 98% en 15 minutos, eliminándose del organismo en 8h. La determinación de niveles de MTX tras la administración de CPD debe realizarse por cromatografía, ya que por métodos inmunológicos puede dar unos niveles falsamente elevados de MTX, al no distinguir entre su metabolito y éste, siendo sólo fiables 48h tras la administración de CPD. Debe considerarse en casos sintomáticos con niveles plasmáticos muy elevados de MTX. Criterios que justifican su uso precoz: Concentración de MTX en plasma ≥10 micromol/l 48h tras la administración del MTX. Incremento de la creatinina (Cr) del 100% o más en las primeras 24h tras la administración de MTX.

Tabla 1.

H	24	36	42	47	96	108	132	156	180	204
MTX	104	13	50,1	29,7	4,9	2,9	1,44	1,75	1,04	0,24
Cr	0,86	1,13	1,29	1,22	0,9	0,87	0,61	0,38	0,3	0,2



**Objetivos:** Comentar la utilidad de un fármaco, poco conocido y apenas utilizado, en situaciones graves de mal aclaramiento de MTX a través de un caso clínico.

**Material y Métodos:** Niña de 3 años y 10 meses diagnosticada de leucemia aguda linfoblástica B de riesgo estándar con reordenamiento TEL-AML1 (t(12;21)), sin infiltración de SNC, decidiéndose inicio de tratamiento según Protocolo LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 Riesgo estándar. En el día +8, finalizando la prefase con prednisona, presenta tres episodios de parada cardiorrespiratoria debido a shock séptico por E. coli, ingresando en UCI con necesidad de drogas vasoactivas e intubación. Secundariamente sufre una encefalopatía hipóxico-isquémica severa con espasticidad y crisis disautonómicas necesitando abundantes psicofármacos (midazolam, lorazepan, clonidina, morfina, levomepro-

mazina, haloperidol...). Tras abordaje multidisciplinar con equipo de Neurología Pediátrica y Cuidados paliativos Pediátricos se decide continuar con protocolo programado con buena respuesta tras la inducción. Con el inicio del bloque de consolidación se reduce la dosis del primer MTX (de 5 a 3mg/m<sup>2</sup>) ante el probable mal aclaramiento del mismo, por las posibles interacciones farmacológicas con el resto de medicación ininterrumpible de la paciente. Además se programa iniciar antes los rescates con FtCa (a las 36h en lugar de a las 42h) y a mayor dosis (30mg en lugar de 15mg). Aún así la paciente presenta niveles muy elevados de MTX en las primeras determinaciones con importante alteración de la función renal (ver tabla adjunta), somnolencia y pupilas midriáticas arreactivas. Tras ver niveles de las 42h se solicita de forma urgente un vial de CPD al Hospital Virgen del Rocío (Sevilla) que se administra a las 47h, 2h después de la última administración de FtCa. La paciente experimenta una importante mejoría neurológica y renal y a las 96h de la administración del MTX (48h tras la administración de la CPD) se detecta un importante descenso en los niveles, por lo que se continúa con rescates de FtCa hasta la eliminación total del fármaco que tiene lugar a las 204h. En posteriores administraciones de MTX de la consolidación se ha utilizado a dosis de 0.5, 2 y 3 g/m<sup>2</sup> respectivamente solicitando niveles a las 12h de inicio de la infusión (con idea de suspender infusión por alto riesgo de toxicidad si niveles >100micromol/l o aumentar hiperhidratación a 4.5 l/m<sup>2</sup> si niveles >30micromol/l) y con inicio de los rescates a las 36h, sin nuevos problemas en el aclaramiento.

**Conclusiones:** La CPD puede ser un arma terapéutica a tener en cuenta ante casos graves de mal aclaramiento de MTX en los que no sea suficiente el uso de FtCa.

#### PC-361

#### ANEMIA HEMOLÍTICA ACANTOCÍTICA EN EL PACIENTE CIRRÓTICO COMO INDICADOR PARA EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Diez-Feijoo R., Jiménez Martínez C., Martínez-Serra L., Parraga I., Román D., Ferraro M.P., Montesdeoca S., Coll S., Gimeno E., Angona A., Abella E., Pedro C., Vilaplana C., Sánchez B., Salar A., Besses B.

*Hospital del Mar*

**Introducción:** La anemia hemolítica acantocítica (AHA) se produce por una alteración de la composición lipídica de la membrana eritrocitaria que conlleva un acortamiento de la vida del hematíe. La AHA se ha relacionado con los estadios más avanzados de la cirrosis hepática especialmente de etiología alcohólica. Recientes publicaciones\* han alertado sobre la necesidad de priorizar el trasplante hepático en estos pacientes dado el pronóstico infausto que confiere la AHA a la evolución de la enfermedad. Reportamos los 11 casos de cirrosis hepática que han evolucionado a AHA en nuestro centro en los últimos 22 años.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo. Para la selección de pacientes se han filtrado en el sistema informático de las altas hospitalarias desde 1996 hasta 2018 bajo el motor de búsqueda: "anemia hemolítica" y/o "acantocítica" y "cirrosis". De un total de 36 pacientes, se han podido seleccionar 11 con diagnóstico de AHA en contexto de cirrosis hepática tras la revisión de las historias clínicas. De dichos pacientes se han analizado a través del programa estadístico SPSS variables demográficas (edad, sexo), analíticas y de supervivencia desde el diagnóstico de AHA.

**Resultados:** Todos los pacientes de la serie son varones cirróticos con una mediana de edad de 49 años en el momento del diagnóstico de AHA. Todos ellos presentaban una cirrosis en estadio avanzado Child C, 55% de los cuales de etiología alcohólica, 45% por VHC. Se pudo realizar seguimiento en 9 de 11 pacientes constatándose 7 fallecimientos con una media de supervivencia de 5 meses desde el diagnóstico. De los 2 pacientes restantes seguidos 1 está libre de enfermedad tras ser sometido a trasplante hepático, el otro permanece vivo tras 7 meses desde el diagnóstico.

**Conclusiones:** La anemia hemolítica acantocítica es indicativa de un estadio avanzado de la cirrosis de cualquier etiología, sólo reversible tras el trasplante hepático. Sugerimos que su búsqueda se realice de manera estandarizada en el paciente cirrótico ya que su detección nos servirá para priorizar la indicación del trasplante hepático.

#### Referencia

\*Alexopoulou A, Vasilieva L, Kanellopoulou T, Pouriki S, Soultati A, Dourakis SP. Presence of spur cells as a highly predictive factor of mortality in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(4):830-4.



**Gammapatías Monoclonales**

**PB-001**

**ENCEFALITIS LÍMBICA PARANEoplÁSICA EN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE SIN RESPUESTA A TRATAMIENTO**

García Cañadas M.d.C.<sup>1</sup>, García Pérez M.J.<sup>1</sup>, Orozco Colón Rosa E.<sup>2</sup>, Gómez Núñez M.R.<sup>1</sup>, Rayo Bonor A.<sup>3</sup>, Jurado Herrera S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>C.H. Torrecárdenas, Almería, <sup>2</sup>Hospital de la Serranía de Ronda, <sup>3</sup>H.A. R.E. Guadix

**Introducción:** Varón de 51 años con antecedentes personales de trastorno bipolar es diagnosticado de mieloma múltiple no secretor estadio IIIb. Recibió tratamiento con 5 ciclos de VTD con remisión parcial. En espera de ser valorado para auto-TPH, presentó una recaída con 60% de células plasmáticas atípicas en aspirado medular y aparición de un plasmocitoma a nivel de D9 con paraparesia, cialgia e incontinencia urinaria. Recibió radioterapia local y se inició segunda línea con RD. Tras 3 ciclos de tratamiento, con buena tolerancia, consultó por cuadro confusional y síndrome extrapiramidal, imposible de controlar de forma ambulatoria, por lo que se decidió ingreso en Hematología.

**Métodos:** Se realizó aspirado de médula ósea que descartó progresión del mieloma múltiple (3% de células plasmáticas atípicas). Se realizó interconsulta a Psiquiatría que ajustó tratamiento sin mejoría clínica. Se realizó interconsulta a Neurología que planteó como diagnósticos diferenciales: encefalitis límbica paraneoplásica o extrapiramidalismo secundario a fármacos y/o componente psiquiátrico añadido. Solicitaron RMN craneal y Anticuerpos onconeuronales en analítica de sangre. Se realizó punción lumbar bajo sedación para análisis de LCR.

**Resultados:** En RMN, realizada con sedación por falta de colaboración del paciente, aparece infiltración tumoral en calota. El LCR fue acelular. Anticuerpos onconeuronales: Ac anti-Hu positivo, siendo el resto negativos, lo que nos confirmó la sospecha inicial de encefalitis límbica paraneoplásica. Recibió tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas sin respuesta. Finalmente se trasladó a Cuidados Paliativos donde falleció a los pocos días del traslado.

**Conclusiones:** Los síndromes neurológicos paraneoplásicos son un conjunto de manifestaciones muy poco frecuentes del sistema nervioso que son efecto indirecto de una neoplasia maligna en el que median mecanismos inmunológicos que permiten el diagnóstico mediante la detección de anticuerpos específicos, denominados anticuerpos onconeuronales. El Ac anti-Hu tiene su antígeno en el núcleo y citoplasma de todas las neuronas y se asocian a neuropatía sensitiva, encefalomiélitis y degeneración cerebelosa con disfunción autónoma y encefalitis límbica. Suele estar asociado con mayor frecuencia a pacientes con cáncer pulmonar microcítico y en algunos casos a linfoma de Hodgkin pero no se han encontrado registros de asociación de los Ac anti-Hu a mieloma múltiple y encefalitis límbica, de ahí la rareza del caso presentado.

**PB-002**

**TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON TALIDOMIDA TRAS UNA PRIMERA LINEA CON BORTEZOMIB EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MIELOMA MÚLTIPLE NO CANDIDATOS A TRASPLANTE. EXPERIENCIA DE UN SOLO CENTRO**

De Miguel Llorente D., Pérez Gil A., Golbano López N., Guillén García H., Vazquez Ramo A., Pérez Ortega A., Arbeteta Juanis J., Subirá Pérez D., Morales Sanz M.D., Juárez Salcedo L.M., Herrero Martín S.

H.U. Guadalajara

**Introducción:** el ensayo fase III UPFRONT fue diseñado para comparar tres esquemas terapéuticos con Bortezomib en primera línea en pacientes diagnosticados de mieloma múltiple (MM) no candidatos a trasplante (Niesvizky R, *et al.* JCO 2015;33:3921-3929. Arrojando supervivencias libres de progression (SLP, medianas) con Bortezomib-dexametasona (VD), bortezomib-talidomida-dexametasona (VTD) y bortezomib-melfalan-prednisona (VMP) de 14.7, 15.4 y 17.3 meses, respectivamente.; y supervivencias globales (SG, medianas) de 49.8, 51.5 y 53.1 meses. En la actualidad, el tratamiento de primera línea continuo con lenalidomide

en pacientes no candidatos a trasplante, ha mostrado mejores resultados en este grupo de pacientes, tanto en SLP como en SG.

**Objetivos:** el propósito de nuestro análisis fue revisar la eficacia y resultados clínicos (SLP y SG) de los pacientes no candidatos a trasplante tratados en primera línea con regímenes que contuvieran Bortezomib, y posteriormente siguieron mantenimiento con talidomida.

**Métodos:** Desde enero de 2008 a febrero de 2018, registramos a un total de 31 pacientes (mediana de edad de 80 años, rango 66-89 años; 20 mujeres). 18 pacientes recibieron de primera línea VD, 8 pacientes VMP y 5 pacientes VCD. Los pacientes recibieron una mediana de 7 ciclos (rango 3-14). Tras alcanzar la máxima respuesta o toxicidad tolerable, inician tratamiento de mantenimiento con talidomida vo a dosis de 50 mg/d, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad. Se evaluó, la tasa de respuestas globales, SLP y SG.

**Tabla 1.**

	FFS (meses, mediana)	OS (meses, mediana)
VMP	44.5	69.5
VD	25	35
VCD	31	31

**Resultados:** Hasta el momento del análisis, mayo de 2018, 6 pacientes están en tratamiento con talidomida. En 11 pacientes (35.5%), se ha parado el tratamiento por progresión de la enfermedad. En 2 pacientes (6.5%) se interrumpió el tratamiento, de manera temprana (2-4 meses del inicio) por mala tolerancia (neuropatía, edemas, flebitis). Se registraron 2 pacientes con FA de reciente comienzo, que obligó temporalmente a parar el tratamiento e iniciar anticoagulación, con posterior reintroducción de la talidomida. En la serie completa, registramos una mediana de SLP y SG de 33.5 y 35 meses, respectivamente. En la Tabla 1, se presentan los resultados de SLP y SG en los distintos subgrupos terapéuticos (VD, VMP y VCD).

**Conclusiones:** En nuestra serie de pacientes con MM no candidatos a trasplante tratados en primera línea con regímenes que incluyen Bortezomib, y seguidamente realizan mantenimiento con talidomida a dosis bajas, observamos una ventaja en SLP y SG, frente a no realizar mantenimiento. Dosis bajas de talidomida de mantenimiento, fueron bien toleradas, y permitieron retrasar el inicio de una segunda línea de tratamiento. El empleo de mantenimiento con talidomida, en este grupo de pacientes, es una medida coste-efectiva.

**PB-003**

**INCIDENCIA DE DAÑO RENAL EN PACIENTES CON GAMMAPATÍAS MONOCLONALES DE SIGNIFICADOS INCIERTO. IMPORTANCIA DE DESPISTAJE DE GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO RENAL (GMSR)**

Domínguez Acosta L., Erráez Guerrero S.D., Martín Chacón E., Ramos Díaz M., Garzón López S.

Hospital de Jerez

**Introducción:** En el año 2012 Leung *et al.* introdujeron el término GMSR para un grupo de situaciones patológicas renales *relacionadas* con la presencia de una proteína monoclonal sérica que no cumplía criterios de mieloma múltiple (MM) ni de gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). Se ha estimado una prevalencia del 0,32-0,53%, aunque es una entidad claramente infradiagnosticada. Su desconocimiento hace que habitualmente los pacientes sean seguidos de forma independiente por los servicios de hematología y nefrología, sin realizar un abordaje efectivo, finalizando muchos pacientes en programas de diálisis. La importancia del adecuado diagnóstico reside en la alta morbi-mortalidad asociada, la posibilidad de recurrencia tras el trasplante renal y la potencial mejoría con un tratamiento efectivo antilinfoproliferativo.

**Métodos:** Se busca examinar la incidencia de daño renal en pacientes diagnosticados de GMSI y analizar el diagnóstico realizado de la misma, por lo que se ha realizado un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de GMSI incluidos en el registro de gammapatía monoclonales de nuestro centro. Se recogieron los datos epidemiológicos, las características biológicas de la gammapatía, el máximo nivel de creatinina sérica alcanzado, la causa atribuida al daño renal y la evolución.

**Resultados:** Se evaluaron 552 pacientes con gammapatía monoclonal. Encontramos 209 GMSI (37,8%) (Figura 1), de las cuales el 35,4% (74) presentaron insuficiencia renal en algún momento (creatinina sérica > 1.5 mg/dl). Igualmente solo el 6% (5) presentaron proteinuria, en rango de microalbuminuria. La mediana de edad fue de 75 años, con igual distribución por sexos. De los pacientes con insuficiencia renal, el 64% fueron IgG, el 22,5% IgA, el 4% IgM y 3% biclonal (Gráfico 3), con un predominio de isotipos Kappa sobre Lambda (2,4/1). Según la relación temporal podemos establecer 3 subgrupos (Gráfico 4): A) IR previa al diagnóstico de GMSI (15 pacientes) atribuida a nefroangioesclerosis (5), nefropatía diabética (3), Sd. de Alport (1), poliquistosis renal (1), no filiada (4) y sólo 1 caso por posible relación entre ambos diagnósticos; B) IR posterior al diagnóstico de GMSI (16 pacientes), 12 por evolución a MM y 4 por posible GMSR; C) IR transitorias una vez diagnosticada la GMSI (14 pacientes) por fallo renal agudo (85,7%) o por relación con fallo multiorgánico perimortem (14,2%). Dos pacientes recibieron trasplante renal y 10 precisaron hemodiálisis (6 por patología nefrológica filiada, 2 por IR en el contexto de MM y 2 por IR no adecuadamente filiada). El 33,3% (15) de los pacientes han fallecido. En ningún caso se realizó biopsia renal. En todos los pacientes se realizó un seguimiento por parte de Hematología y de Nefrología de forma independiente.



**Figura 1.** Distribución de las discrasias plasmáticas.

**Conclusiones:** La presencia de deterioro de la función renal en pacientes diagnosticados de GMSI es un hecho frecuente, sin embargo, existe una muy baja sospecha sobre una relación causal entre ambas entidades. En nuestra serie no se realizó la biopsia renal preceptiva en ningún caso y por tanto no pudo alcanzarse ningún posible diagnóstico de GMSR ni instaurarse un tratamiento efectivo. La inclusión de pacientes con proteinuria presumiblemente incrementaría de forma significativa el número de pacientes objeto de estudio. Es necesario un abordaje multidisciplinar entre ambas especialidades.

**PB-004**

**PLASMOCITOMA PANCREÁTICO: UNA LOCALIZACIÓN INUSUAL**

Pinzón Mariño S., Sobrino Prados A., Bakali Badesa S., Garcia Ortego A., Villalba Montaner M., Salvador Ruperez E., Hernandez Mata C.F., Gomez Martinez A., Martin-Consuegra Ramos S., Moreno Carbonell M., Cibeira M., González Gomez E., Godoy Molias A.

Hospital Universitario Miguel Servet

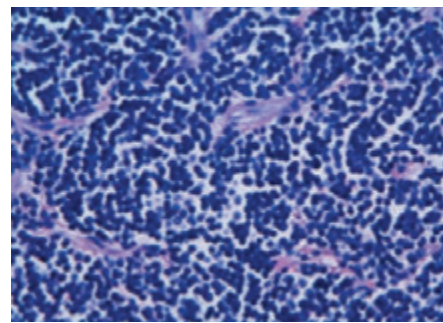
**Introducción:** El Mieloma Múltiple es el prototipo de gammapatía monoclonal maligna, caracterizada por la infiltración en medula ósea de células plasmáticas (>10%) que segregan un componente monoclonal en suero y orina, junto a citocinas que producen lesiones óseas. Los plasmocitomas representan menos del 5%, y pueden presentar localización ósea o extramedular (más frecuentemente en el tracto respiratorio).

**Caso clínico:** Varón de 64 años de edad con antecedentes de carcinoma laríngeo, EPOC, diabetes mellitus tipo 2 insulín-dependiente diagnosticado en 2016 de Mieloma Múltiple IgG kappa estadio III-A de Durie Salmon, ISS-1 sin citogenética adversa. Inicia tratamiento con radioterapia local a nivel de parrilla costal y cadera derecha, por presencia de plasmocitomas en estas dos localizaciones y posteriormente esquema Melfalan-Prednisona-Velcade (MPV) alcanzando respuesta parcial. En marzo de 2017 tras confirmarse recidiva, inicia una nueva línea de tratamiento con Lenalidomida-Dexametosa, siendo suspendida después del primer ciclo por probable toxicidad gastrointestinal atribuible a Lenalidomida.

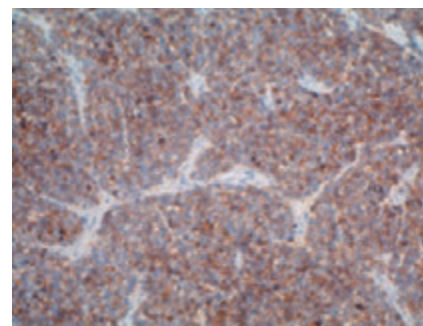
Durante los días posteriores a la suspensión del tratamiento, el paciente acude en varias ocasiones a Urgencias, ingresando finalmente por hematemesis, en el Servicio de Digestivo. Se realiza fibrogastroscoopia, observando erosión de segunda porción duodenal, y hemorragia yuxtapapilar, por lesión aparentemente dependiente de páncreas, que se biopsia, sin lograr una muestra adecuada para el diagnóstico. Posteriormente, se realiza TAC de abdomen observando una masa en cabeza de páncreas, considerando como primera posibilidad diagnóstica, neoplasia pancreática. El paciente presenta importante deterioro clínico en los días siguientes, falleciendo finalmente. De acuerdo con la familia, y ante la ausencia de diagnóstico, se decide realizar necropsia, permitiendo establecer el diagnóstico de certeza de su lesión pancreática como plasmocitoma pancreático.



**Figura 1.** Páncreas, mostrando a nivel de cabeza, tumoración bien delimitada, de aspecto sólido.



**Figura 2.** Proliferación de células plasmáticas de patrón difuso. (HE x 20).



**Figura 3.** Expresividad positiva del plasmocitoma frente a prueba de inmunohistoquímica CD38(x 10).

**Conclusiones:** Tras realizar una revisión sistemática, se han descrito 54 casos de plasmocitomas pancreáticos, la mayoría asociados a enfermedad mielomatosas con afectación ósea o extraósea. La localización en páncreas es una de las localizaciones más infrecuentes, correspondiendo a un 2.3% de los plasmocitomas extramedulares, siendo importante considerarlo como un diagnóstico diferencial en pacientes con lesiones pancreáticas y síndrome biliar obstructivo, en el contexto de mieloma múltiple.

**PB-005****EFICACIA DE POMALIDOMIDA EN MIELOMA MÚLTIPLE TRAS SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO CON LENALIDOMIDA. A PROPÓSITO DE UN CASO**

Seri Merino C., Jimenez Garofano C.

*Hospital Central de la Defensa Gomez Ulla*

La introducción de nuevos fármacos para el tratamiento de Mieloma Múltiple (MM) ha aumentado significativamente su supervivencia. Pomalidomida, la tercera generación de agentes inmunomoduladores (IMiDs), ha demostrado actividad con tasas de respuesta que oscilan entre un 39% y un 65% dependiendo de si se administra en combinación con dosis bajas de Dexametasona (Dex) o si se asocia con otros citostáticos como la Ciclofosfamida. Se presenta el caso clínico de una paciente de 71 años diagnosticada de Mieloma Múltiple IgG Lambda en Junio 2011, con proteína monoclonal en suero de 4,10g/dl y una excreción de cadena ligera en orina de 1084 mg en 24h. En médula ósea tenía 43% de células plasmáticas (CP). En el estudio citogenético presentaba 11% de células positivas para el reordenamiento 14q32, siendo negativa para del17p13. En la serie ósea no había lesiones líticas y se descartó amiloidosis por biopsia de mucosa rectal.



Figura 1.

En Julio 2011 inició tratamiento con VD (Bortezomid-Dex). Después de 8 ciclos alcanzó muy buena respuesta parcial (VGRP) y se planteó realizar un autotrasplante (auto-TPH). Sin embargo, presentó rápida progresión del componente monoclonal y en Febrero de 2012 inició tratamiento de segunda línea con LenDex (Lenalidomida-Dex). Tras 3 ciclos alcanzó remisión completa (RC) estricta. En Octubre de 2012 se realizó auto-TPH. En Diciembre de 2012 inició tratamiento de mantenimiento con Lenalidomida a dosis de 10mg/día (21 días/mes) y Dex 20mg semanales. Se mantuvo este tratamiento hasta Octubre de 2015, cuando presentó progresión de la enfermedad con proteína monoclonal en suero de 3,4g/dl, anemia e hipercalcemia. En médula ósea tenía 51% de CP sin anomalías citogenéticas por FISH. Se realizó PET/TAC que reveló fractura de 4º arco costal izquierdo y trombosis venosa de vena iliaca común. Se pautó tratamiento anticoagulante y, en Diciembre de 2015, inició tratamiento con Pomalidomida 4mg/día durante 21 días/mes y Dex 40mg semanales. A partir del tercer ciclo se asoció Ciclofosfamida 50mg/día durante 21 días/mes. Tras 12 ciclos del esquema POCYDEX (Pomalidomida-Dexametasona-Ciclofosfamida) alcanzó VGRP. En Mayo de 2018, había recibido 32 ciclos sin evidencia de progresión de enfermedad. La tolerabilidad al tratamiento con POCYDEX ha sido excelente, la paciente se ha mantenido ambulatoria y con buena calidad de vida. Como efectos secundarios únicamente presentó neutropenias leves y una elevación de la glutamato-piruvato transaminasa (GPT) tras el primer ciclo, que se resolvió espontáneamente sin precisar cambios en la medicación. Este caso ilustra que Pomalidomida es un tratamiento eficaz en MM en 3ª línea en pacientes que han sido buenos respondedores a Lenalidomida. Además, refleja que los IMiDs pueden administrarse en líneas de tratamiento sucesivas.

**PB-006****COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRATADOS CON LENALIDOMIDA. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE MANISES**

García A., Carretero V., Pacios A., Canovas V., Picon I.

*Hospital De Manises*

**Introducción:** Lenalidomida es un agente indicado en el tratamiento del mieloma múltiple (MM) con propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras. La incidencia de efectos adversos de la combinación de lenalidomida y dexametasona es elevada, siendo los más comunes la neutropenia, fatiga, astenia, estreñimiento, calambres musculares, trombocitopenia, anemia, diarrea y erupciones cutáneas, sin producir neuropatía periférica grave. De ellos, la neutropenia y la trombocitopenia son las principales causas de suspensión del tratamiento o de reducción de la dosis de lenalidomida.

**Material y Métodos:** 80 pacientes se diagnosticaron de MM en nuestro centro entre marzo 2009 y abril 2018, de los que 22 han sido tratados con lenalidomida como tratamiento de 2ª línea o posteriores. De estos últimos, 9 mujeres y 13 hombres, el 41% (N=9) tenían ≤ 65 años y recibieron autotrasplante como tratamiento de consolidación, y 59% eran mayores de 65. El 36% tenían citogenética de alto riesgo. 64% (N=14) de los pacientes recibieron lenalidomida como tratamiento de 2ª línea: 11 según esquema lenalidomida-dexametasona (Rd) y 3 con carfilzomib-lenalidomida-dexametasona (KRd). El 14% (N=3) pacientes lo recibieron como mantenimiento tras finalizar primera línea de tratamiento. El 9% (N=2) pacientes como 2ª línea de rescate previo autotrasplante con esquema KRd. El 9% (N=2) pacientes como 3ª línea y 4% (N=1) como 4ª línea.

**Resultados:** De los pacientes tratados con lenalidomida, la mediana de duración respuesta en pacientes autotrasplantados fue de 16 meses y de los no trasplantados de 18 meses y la mediana de tiempo de duración de tratamiento en aquellos que tuvieron progresión/recaída fue de 6 meses y de los que no recayeron de 11 meses. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 31 meses. El 64% (N=14) pacientes siguen vivos y como complicaciones durante el tratamiento: 3 pacientes ingresaron por neumonía, 1 por taquiarritmia y 1 por neutropenia febril. El 36% (N=8) fallecieron por diversos motivos: 4 por progresión de enfermedad, 1 por hematoma, 1 por shock séptico respiratorio y 2 por sepsis abdominal. De los que sufrieron complicaciones infecciosas, destaca procesos como neumonía por Gripe B+ Candida, por Neumococo, por Haemophilus influenzae, por Streptococo viridans y por Legionella, precisando todos ellos suspender el tratamiento temporalmente, además de precisar en 40% pacientes soporte con G-CSF, y en el 80% pacientes precisar transfusión de hematíes durante el ingreso. De los que fueron dados de alta y se reanudó el tratamiento, en todos ellos hubo que reducir dosis de lenalidomida por neutropenia y trombopenia moderada-grave.

**Conclusiones:** El resultado de nuestro análisis confirma que las principales complicaciones del tratamiento con lenalidomida son las infecciones (respiratorias y abdominales), con documentación microbiológica diversa, y que obligaron a suspender tratamiento temporalmente, además de la toxicidad hematológica que obligó a reducir dosis de lenalidomida y al uso de soporte transfusional y/o con G-CSF, tal y como se describe en la literatura.

**PB-007****TRATAMIENTO DE PACIENTES NO CANDIDATOS A TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA EN PRIMERA LÍNEA CON LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO**Gimenez Mesa E.<sup>1</sup>, García de Santiago B.<sup>2</sup>, Gómez Crespo M.J.<sup>3</sup>, Herráez García R.<sup>3</sup>, Penalva Moreno M.J.<sup>3</sup>, Roldán Pérez A.<sup>3</sup>, Vázquez Paganini J.<sup>4</sup>, Vilches Moreno A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología Hospital Universitario Infanta Sofía, <sup>2</sup>Servicio de Farmacia Hospital Universitario Infanta Sofía, <sup>3</sup>Servicio de Hematología Hospital Universitario Infanta Sofía, <sup>4</sup>Servicio de Hematología Hospital Universitario Infanta Sofía

**Introducción:** Las opciones de tratamiento en pacientes con Mieloma Múltiple no candidatos a Trasplante de Médula Ósea son limitadas y sus resultados son peores debido a la edad y estado funcional de los mismos. El tratamiento con Lenalidomida y dexametasona (Rd) continua hasta progresión es una opción aprobada recientemente en primera línea. El objetivo de este trabajo es analizar la evolución de los pacientes tratados en primera línea con Rd en nuestro centro.

**Métodos:** Describimos un análisis retrospectivo de 8 pacientes tratados con Rd en primera línea que reciben Lenalidomida ajustada a su función renal 21 días por ciclo de 28 días y dexametasona 20 mg 4 dosis por semana. Se analizan las características clínico-biológicas, resultados y toxicidades observadas durante el tratamiento.

**Resultados:** Los resultados de los 8 pacientes tratados con Rd en 1ª línea desde Septiembre de 2016 hasta Abril de 2018 son: Respuesta Parcial o

más en un 87% de los pacientes. De ellos todos siguen vivos y en respuesta mantenida hasta la fecha. Las características de los pacientes se describen en la tabla siguiente.

Tabla 1.

Pacientes	Características de la Enfermedad	Tratamiento	Seguimiento y evolución	Respuesta y estatus	Toxicidades
-Número: 8 ps. -Edad media: 76,4 a. -Rango edad: 72-86a. -Sexo HM: 44	-MM IgG: 4 ps. -M IgA: 3 ps. -MM Bence-Jones 1p. -pH 1: 1 p. II: 4 ps. III: 1 p. -R previa: 3 ps.	-IP ciclo: 80 -Rango: 3-32 -Ajuste de dosis: 4 ps. -Motivo: 9; 3 p. Mieloc: 1p. -Suspensión temporal: 3 ps. -Suspensión definitiva: 0	-Rango: 3-37 m. -Mediana seg: 9,1 -Visitas Hospitalarias: 1-45 files por ciclo -ingreso: 0	-IP o max: 7 ps. -EIV estable: 1 ps. -Progresión: 0 ps. -Status: -Vivos: 8 ps	-Mieloc: + 3: 2 ps. -Osteoporosis: 1 ps. -Toxicodermia: 1 p.

**Conclusiones:** Aproximadamente el 40% de los pacientes mayores no llegan a recibir una 2ª línea, por lo que es crucial lograr una primera remisión lo más prolongada posible. Lenalidomida y dexametasona en 1ª línea es un esquema terapéutico efectivo y bien tolerado en pacientes no candidatos a Trasplante de Medula. A pesar del escaso número de pacientes, nuestros resultados son similares a los publicados en la literatura.

**PB-008**

**MIELOMA MÚLTIPLE DE CITOGENÉTICA ADVERSA: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Diaz Aizpun C.L., Martin Tellez S., Benitez Hidalgo O., Alcalá Peña M.M., Contento Gonzalo A., Barrios García M., Lopez Jaime F.J., Muñoz Perez M.I.

Hospital Regional Universitario de Málaga

**Introducción:** Los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple presentan en el 30% de los casos alteraciones citogenéticas por cariotipo, que ascienden al 60% si realizamos análisis de hibridación fluorescente *in situ* (FISH). En los últimos años se han caracterizado diversas anomalías genéticas que se asocian a un curso clínico más agresivo y una mayor resistencia a los tratamientos. El objetivo de nuestro trabajo es describir las características clínicas y la respuesta al tratamiento en los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple con alteraciones citogenéticas o mutaciones por FISH en nuestro medio.

**Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico en el que se incluyen pacientes diagnosticados de mieloma múltiple entre 2011 y 2016 en los que en el análisis citogenético se halló cariotipo complejo o alteración mayor de cariotipo; y/o alteraciones en FISH, entre las que se incluyeron mutaciones del cromosoma 1, de IGH, p53, 13q14 y t(11;14).

**Resultados:** Describimos una serie de 18 pacientes (72% varones) con una media de edad al diagnóstico de 58 años (42-80) afectos de mieloma múltiple. Un 93% presentaba estadio IIIA o B. Tras el tratamiento de inducción, que en el 95% de los casos se realizó con Bortezomib-Dexametasona, de los 16 pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), 8 (47%) alcanzaron remisión completa (RC) o muy buena respuesta parcial (MBRP), 4 (27%) respuesta parcial (RP); y se mantuvo la enfermedad estable o progresó en 4 casos (26%). Los dos pacientes no candidatos a TPH recibieron esquema VISTA, falleciendo ambos de forma precoz por complicaciones infecciosas. En nuestra serie, los pacientes que alcanzaron MBRP y RC tras el tratamiento de inducción presentan una supervivencia mayor, aunque la diferencia respecto a los que no la obtienen no es estadísticamente significativa (p=0.134). En cuanto al papel del TPH, 10 de los pacientes candidatos recibieron TPH autólogo, cinco de los cuales llegaron en MBRP y 1 en RC. Dos pacientes recibieron segundo autoTPH y uno de ellos posteriormente alo-trasplante. El 55.6% de los pacientes trasplantados alcanzó RC, que mantuvieron durante una media de 26 meses (6-67). En los pacientes candidatos a autoTPH no se alcanza la mediana de supervivencia global (SG). De ellos, en los que se consiguió realizar autoTPH la media de SG fue de 78 meses (con mediana no alcanzada), frente a los pacientes candidatos en los que no se realizó autoTPH, cuya media de SG fue de 14 meses, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p<0.01). En el momento del análisis 8 pacientes (44 %) habían fallecido.

**Conclusiones:** En los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple con citogenética desfavorable alcanzar respuestas completas o muy buenas respuestas parciales en el tratamiento de inducción debe ser un objetivo prioritario. Además en nuestra serie la realización de autoTPH prolonga la supervivencia global de manera estadísticamente significativa. Será

necesario un mayor tiempo de seguimiento y número de pacientes para evaluar la respuesta a los esquemas de tratamiento actuales.

**PB-009**

**EXPERIENCIA DE UN CENTRO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE NO CANDIDATOS A TRASPLANTE EN 1ª LÍNEA. ¿ES NECESARIO INCORPORAR EL TRATAMIENTO CONTINUO?**

Suárez A.<sup>1</sup>, Luzardo H.<sup>1</sup>, Guerra L.<sup>1</sup>, Perera M.<sup>2</sup>, Torres M.<sup>1</sup>, Cruz N.<sup>1</sup>, González J.<sup>1</sup>, Pérez L.<sup>1</sup>, Gómez Casares M.T.<sup>1</sup>, Lemes A.<sup>1</sup>, González E.<sup>1</sup>, Sáez María N.<sup>1</sup>, Molero T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

**Introducción:** los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (MMND), no candidatos a trasplante, el estándar de tratamiento en 1ª Línea, está basada en tripletes que incluyan inhibidores de proteosomas (BTZ) o lenalidomida más bajas dosis de dexametasona.

**Objetivos:** El objetivo es analizar en nuestro centro: población vida real, respuesta y eficacia al tratamiento de 1ª línea en pacientes con MMND no candidatos a trasplante, con regímenes que incluyan BTZ y si los resultados se pueden comparar con lo publicado en otros estudios.

Tabla 1. Respuestas según esquema de tratamiento.

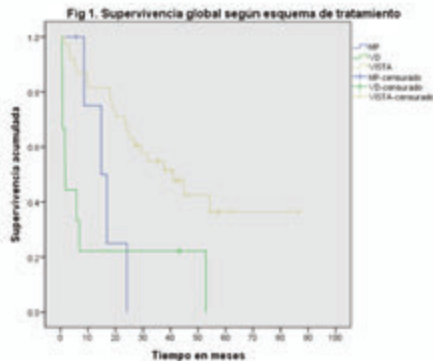
Respuestas	Tratamientos		
	MP (%)	VD (%)	VMP (%)
RC	0	1 (11,1)	7(18,4)
MBRP	1 (20)	0	8(21,8)
RP	0	0	11(28,9)
RM	0	1(11,1)	1(2,6)
EE	0	0	7(18,4)
PE	0	1(11,1)	1(2,6)
No evaluables	4 (80)	6(66,7)	3(7,9)
Total	5	9	38

Tabla 2. SLP y SG según respuesta, grupo pronóstico y esquema de tratamiento.

	N (%)	Mediana SLP (meses)	Mediana SG (meses)
<b>Respuesta</b>			
RC 8 (20,5)	25,4	No alcanzada (56,3% 48 meses)	
MBRP 9 (23,1)	18,4	44,87	
RP 11 (28,2)	19,2	31,7	
RM 2 (5,1)	5,87	5,87	
EE 7 (17,9)	18,7	23,5	
Progresión 2 (5,1)	0,93	9,9	
<b>Grupo pronóstico</b>			
R-ISS-I 0			
R-ISS-II 44 (86)	19,33	40,87	
R-ISS-III 6 (12)	5,87	5,87	
<b>Esquema de tratamiento</b>			
VD 25 (41)	1,83	1,77	
MP 24 (39,3)	14,83	14,83	
VMP 5 (8,2)	19,4	40,87	

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo observacional, en el que se incluyeron 61 pacientes diagnosticados de MM entre enero 2011 y diciembre 2016, 34 hombres y 27 mujeres, mediana de edad: 76,46 años (63-89). No reciben tratamiento 9 pacientes. Regímenes de tratamiento: MP: 5 (9,6%); VD: 9(17,3%); VISTA: 38(73,1%). Características: según serotipo: IgG: 37 (61,6%), IgA: 19 (31,7%); cadenas ligeras libres: 5(8,3%). Según índice pronóstico: ISS: I: 2 (3,3 %); II: 22 (36,1 %); III: 37 (60,7 %). R-ISS: no valorable en 3 pacientes. I: 0; II: 52 (85,2%); III: 6 (9,8%). Usamos el SPSS V23 para el análisis por KM de la supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP).

**Resultados:** Respuesta al tratamiento, no evaluable en 13 pacientes. RC: 8 (20,5%); MBRP: 9 (23,1%); RP: 11 (28,2%); RM:2 (5,1%); Progresión: 2 (5,1%); EE: 7(17,9%). Por tanto respuesta  $\geq$  RP: 71.8 %. En la tabla 1 se detallan las respuestas según tratamiento. La mediana de SLP global fue de 18.7 meses (IC 95%, 15,49- 21,91). Según esquema de tratamiento: SLP VMP: 19.4 m y MP: 14,8m y de VD: 1,63m. En cuanto a SG global, tenemos una mediana de 26,73 meses (IC 95%: 16,45-37,01) (Tabla 2). Si analizamos la SG según esquema de tratamiento vemos para los tratados con VMP fue de 40,9 m con MP: 14,8m y para VD: 1,8m. SG a los 3 años: 44,9%. En el grupo VMP: 54,85% (Figura. 1).



**Figura 1.**

**Conclusiones:** En nuestra población vida real la mejor respuesta se alcanza con VMP ( $\geq$ RP:69,1%), es equiparable a lo publicado. En cuanto SLP (19,4m) y SG (40,9m), en el grupo de VMP es también donde obtenemos los mejores resultados, pero inferiores a lo reportado en los ensayos clínicos, una de las razones podría ser el mayor porcentaje de pacientes con ISS III (57,9%). El grupo de pacientes que recibió VD fueron los que presentaron mayor carga tumoral (ISS III: 89%), y por tanto peor evolución. Revisando la literatura y teniendo en cuenta que los pacientes con MMND no candidatos a trasplante responden peor al tratamiento, confirmándolo en nuestra serie, tendríamos que considerar como opción de tratamiento: el tratamiento continuo con una toxicidad aceptable (VMP/Rd y/o Rd continuo).

**PB-010**

**CADENAS LIGERAS LIBRES EN LA MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA AMILOIDOSIS PRIMARIA**

García de Veas Silva J.L.<sup>1</sup>, López Vélez M.d.S.<sup>1</sup>, Espuch Oliver A.<sup>1</sup>, De Haro Romero M.T.<sup>1</sup>, Bermudo Guitarte C.A.<sup>2</sup>, Rios Tamayo R.<sup>3</sup>, García Lario J.V.<sup>1</sup>, De Haro Muñoz T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Campus de la Salud, <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves

**Introducción:** En los últimos años se ha demostrado que la cuantificación de las cadenas ligeras libres en suero (CLL) y, en particular, la diferencia entre la cadena involucrada y la no involucrada (dCLL) se han convertido en parámetros fundamentales en el diagnóstico y monitorización de pacientes con Amiloidosis Primaria (AL) tanto por la sensibilidad como el valor pronóstico que aportan. Exposición del caso: mujer de 46 años diagnosticada de AL con afectación renal y cardiaca con los siguientes hallazgos al diagnóstico: Creatinina: 5.9 mg/dL, Proteínas: 5.8 g/dL, Proteinograma (SPE) e inmunofijación (IFE) en suero: normales, Beta-2-microglobulina: 17.8 mg/L, Albúmina: 3.19 mg/dL, Pro-BNP: 6233 ng/L, CLL: kappa=94.8 mg/L, lambda=23.2 mg/L, ratio=4.08, dCLL=71.6 mg/L, Proteinuria Bence Jones (PBJ): 16.8 mg/dL de kappa libre, Células plasmáticas en medula ósea: 7%, Biopsia renal: positiva para la presencia de material amiloide kappa. El paciente empezó tratamiento con Melfalan/Prednisona (MP). Al diagnóstico (día 0) la paciente presentó una dCLL de 71.6 mg/L con una PBJ de 16.8 mg/dL. Tras dos ciclos de MP (día +61) la paciente alcanzó la Respuesta Parcial de la enfermedad con una dCLL de 25.9 mg/L y una reducción de la dCLL del 64%. La PBJ fue de 18 mg/dL. Tras los ciclos 4º, 5º y 6º de MP; el valor de la dCLL se fue incrementando con valores de 28.5 mg/L al día +120, de 39.6 mg/L al día +150 y de 43 mg/L al día +181. Los valores de PBJ

fueron de 10, 13.9 y 12.5 mg/dL, respectivamente. El incremento en la dCLL fue el único parámetro que nos mostró la existencia de progresión biológica de la enfermedad y de que el tratamiento no era efectivo. En base a los resultados de CLL, el hematólogo decidió cambiar el tratamiento a Bortezomib/Ciclofosfamida/Dexametasona (VCD). El paciente presentó una buena respuesta a este nuevo tratamiento con una dCLL de 18 mg/L al día +221 (tras primer ciclo de VCD) y de 8.32 mg/L al día +255 (tras segundo ciclo de VCD). La PBJ fue de 8.26 y 14.21 mg/dL, respectivamente. SPE e IFE fueron negativas durante todo el tratamiento del paciente.

**Tabla 1.**

	Día 0 Diagnóstico	Día+61 (2ºMP)	Día+120 (4ºMP)	Día+150 (5ºMP)	Día+181 (6ºMP)	Día+221 (1ºVCD)	Día+255 (2ºVCD)
Kappa (mg/L)	94.8	77.8	41.7	53.6	58	38.2	18.1
Lambda (mg/L)	23.2	25.9	13.5	14.2	15	10.3	9.78
Ratio	4.08	3.00	3.08	3.78	3.86	3.7	1.85
dCLL (mg/L)	71.6	51.9	28.5	39.6	43	28	8.32
PBJ (mg/dL)	16.8	18.0	10.0	13.9	12.5	8.26	14.21

**Conclusiones:** La cuantificación de las CLL fue el único ensayo que permitió monitorizar la respuesta del tratamiento. La dCLL fue una herramienta eficaz que ayudó al hematólogo para evaluar tanto la respuesta al tratamiento como la presencia de progresión biológica de la enfermedad. PBJ fue positiva y útil al diagnóstico pero ineficaz a la hora de evaluar la respuesta del tumor a los tratamientos. La monitorización periódica de dCLL nos permite concluir si el paciente responde correctamente a la quimioterapia o, por el contrario, presenta una recaída y hay que cambiar el tratamiento.

**PB-011**

**INMUNOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LA RECAIDA TRAS TRASPLANTE ALOGÉNICO EN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE DE ALTO RIESGO**

Cabrera Ruiz F.J., Moreno Carrasco G., Revelles Peñas M., Rodríguez González M., Ruiz Arredondo J.J., García Sánchez R.

Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga

**Introducción:** El autotrasplante de progenitores hematopoyéticos (autoTPH) con melfalán en el acondicionamiento es el estándar de tratamiento de primera línea en pacientes jóvenes con mieloma múltiple (MM), sin embargo en algunos casos considerados de alto riesgo el trasplante alogénico puede ser una opción terapéutica. Para intentar reducir la elevada mortalidad relacionada con el procedimiento y la alta tasa de recaídas postrasplante en los últimos años se emplean acondicionamientos de intensidad reducida y estrategias de terapia postrasplante, siendo la inmunoterapia una de las opciones con mejores resultados. A continuación presentamos el caso de un paciente joven con un MM de alto riesgo y recaída intratamiento en el que se realiza un autoTPH seguido de trasplante alogénico de su hermana empleándose la inmunoterapia postrasplante con infusiones de linfocitos del donante (ILD) y daratumumab ante la recaída de su enfermedad.

**Caso Clínico:** Paciente varón de 50 años sin antecedentes de interés, diagnosticado de MM IgA Kappa (ISS-III, ISS-R III con LDH elevada y cariotipo 46XY, ganancia 1q del 9% por FISH) a raíz de clínica de dolor lumbar irradiado a miembros inferiores, con fractura acunamiento de cuerpo vertebral D12-L1, lesiones líticas múltiples en mapa óseo e infiltración masiva de cuerpos vertebrales a todos los niveles en RNM a finales de Diciembre de 2014. El 26/01/15 inicia tratamiento según esquema VTD por 3 ciclos suspendiéndose debido a progresión de la enfermedad (aumento del componente monoclonal (CM) y aparición de plasmocitoma vertebral a nivel de T1-T2 con compresión medular). El 24/04/15 recibe dexametasona a altas dosis y 5 sesiones de radioterapia local y el 27/04/15 inicia esquema poliquimioterápico con VTD-PACE recibiendo 2 ciclos con muy buena respuesta parcial (VGPR). Se lleva a cabo movilización con ciclofosfamida y G-CSF el 03/07/15 teniendo lugar la recogida de PH el 13/07/15 siendo el estatus pretrasplante remisión completa no estricta (RCne) con enfermedad mínima residual (EMR) positiva. El autoTPH se realiza el 30/09/15 presentando en el día

+100 una RCne con EMR negativa y bandas oligoclonales. Se realiza alo-trasplante de hermana HLA idéntica con acondicionamiento con TBF que el 13/09/16 presentando RC en el día +90 pero con reaparición del CM (0.68g/dL) en el día +180 (14/03/18) produciéndose un cambio de isotipo a IgG Kappa. Además presenta una trombopenia secundaria a fallo de implante y una insuficiencia renal postrasplante. El 11/05/17 (día +240) comienza con ILD, recibiendo inicialmente 3 separadas un mes entre sí, suspendiéndose posteriormente de forma temporal por citopenias y datos analíticos de progresión. El 08/09/17 se inicia tratamiento con Daratumumab en monoterapia combinándose con una ILD del donante mensual a partir de diciembre de 2017, tras el 4º ciclo de Daratumumab. El paciente, por tanto, ha recibido hasta ahora un total de 9 ILD (3 antes de progresión y 6 durante el tratamiento con Daratumumab, siendo la última el 4/05/18) y 9 ciclos de Daratumumab, con VGPR tras el ciclo 8. En evaluación de mayo de 2018 el paciente permanece en quimera completa. Además desde el inicio del tratamiento con Daratumumab se ha producido una mejoría de la anemia del paciente y se ha resuelto la trombopenia postrasplante.

Tabla 1.

ILD	Fecha	Cantidad
1	11/05/17 (+240)	1 x 10e4/kg
2	01/06/17 (+261)	1 x 10e5/kg
3	29/06/17 (+288)	1 x 10e6/kg
4	13/12/17 (+455)	1 x 10e5/kg
5	12/01/18 (+485)	5 x 10e5/kg
6	09/02/18 (+502)	1 x 10e6/kg
7	09/03/18 (+530)	5 x 10e6/kg
8	06/04/18 (+570)	5 x 10e6/kg
9	04/05/18 (+598)	10 x 10e6/kg

**Conclusiones:** La terapia celular postrasplante con ILD se basa en el efecto antimieloma de los linfocitos del donante. Por otra parte, Daratumumab es un anti-CD38 que ha demostrado su eficacia tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes en pacientes con MM en recaída. Daratumumab presenta un mecanismo de acción dual con acción directa sobre la célula mielomatososa y activación del sistema inmune así como ejerciendo una inmunomodulación activa. La combinación de estas dos estrategias en nuestro paciente han demostrado ser eficaces en el control de la recaída y sintomatología clínica que presentaba previamente al inicio del tratamiento. En el futuro se debe explorar el papel de los anticuerpos monoclonales en la terapia postrasplante, no sólo en el tratamiento de la recaída sino además como inmunoterapia adoptiva postrasplante junto a otras estrategias como ILD para la prevención de la misma.

## PB-012

### LEISHMANIASIS VISCERAL COMO CAUSA DE GAMMAPATÍA MONOCLONAL

Domínguez Velasco N.<sup>1</sup>, Duro Millán R.<sup>1</sup>, Jiménez Moya M.<sup>1</sup>, Bermudo Guitarte C.<sup>2</sup>, Villar Rodríguez J.L.<sup>3</sup>, Rodríguez Fernández A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UGC de Hematología y Hemoterapia Hospital Universitario Virgen Macarena,

<sup>2</sup>UGC de Bioquímica Clínica de Hospital Universitario Virgen Macarena,

<sup>3</sup>UGC de Anatomía Patológica Hospital Universitario Virgen Macarena

**Introducción:** Las gammapatías monoclonales (GM) se caracterizan por la proliferación clonal de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal. Las GM se presentan, principalmente, en neoplasias hematológicas, pero también, en enfermedades reumatológicas, autoinmunes e infecciosas. En raras ocasiones se ha descrito la presencia de una GM asociada a leishmaniasis visceral (LV).

**Objetivos:** Exponer caso clínico de un paciente con GM y LV.

**Material y Métodos:** Varón de 61 años, en marzo de 2017, nos lo derivan a consultas externas (CCEE) de Hematología por febrícula de varias semanas junto con pautopenia con Hb 9,1 g/dl, VCM: 80,6. Leucocitos: 1,14 10<sup>9</sup>/µL, Neutrófilos: 0,64 10<sup>9</sup>/µL, plaquetas: 126 10<sup>9</sup>/µL. A la exploración presentaba esplenomegalia de un través. Se le realiza TAC body donde destaca esplenomegalia de 18 cm, y biopsia de médula ósea (MO); en el medulograma se observa MO normocelular, con hematopoyesis conservada y alteraciones madurativas en la serie granulocítica. Biopsia de médula ósea infiltrada por Leishmania. En mayo de 2017, se deriva a CCEE de Enfermedades Infecciosas iniciándose tratamiento con Anfotericina B liposomal a dosis de inmunocompetente, con recuperación de recuento hemoperiférico y reducción de la esplenomegalia hasta los 14 cm. En julio de 2017, reaparece la esplenomegalia y también, como nuevo hallazgo, hipergammaglobulinemia con un CM IgG kappa de 2,5 g/dl. Se repite aspirado de MO con presencia de 3,3% de células plasmáticas e infiltración por Leishmania, éstas presentaban fenotipo por citometría de flujo (CMF) normal. Se solicita PET-TAC, donde, además de la esplenomegalia, se observa afectación linfática supra e infra-diaphragmática e infiltración de MO. Ante la complejidad de realizar biopsia de las adenopatías, se decide realizar esplenectomía, estando la pieza quirúrgica infiltrada con Leishmania. Ante ello, se decide iniciar de nuevo tratamiento con Anfotericina B liposomal, pero a dosis de inmunocomprometido. Cuando sólo ha recibido 5 dosis de anfotericina, el paciente ingresa por insuficiencia renal aguda con creatinina en 3,79 mg/dl. Ante ello, se solicita nuevo proteinograma, presentando, en esta ocasión, un CM IgG kappa de 9 g/dl, cadenas ligeras (CL) kappa 1274 mg/l, lambda 205 mg/l, ratio 6,2. Proteinuria de Bence Jones negativa. Se realiza biopsia renal con depósito de CL kappa y lambda en el túbulo proximal, ocasionando nefropatía túbulo-intestinal. Ante estos hallazgos, se solicita nuevo aspirado de MO, presentado un 2,2% de células plasmáticas de fenotipo normal. También se realiza biopsia de grasa y glándulas salivares, que descartan amiloidosis. Dado el deterioro renal agudo ocasionado por CL, y un CM de 9 g/dl, además de continuar con el tratamiento con Anfotericina B liposomal, se decide iniciar tratamiento Bortezomib-dexametasona (VD) con el fin de yugular la producción de cadenas ligeras y el daño renal. Consiguiéndose bajar el CM hasta 2g/dl y una mejora de la función renal, con creatinina de 1,37 mg/dl. El paciente una vez terminado el 2º tratamiento con Anfotericina, así como una dosis única de VD, ha conseguido una normalización de los recuentos hemoperiférico y un descenso del CM hasta 0,9 g/dl, CL kappa 86 mg/l, y lambdas 36,9 mg/l, ratio 2,33. En PET-TAC de reevaluación presenta una total desaparición de las adenopatías así como de la infiltración medular.

**Conclusiones:** Se han descrito casos con hipergammaglobulinemia policlonal asociada a LV, sin embargo, la detección de un CM es excepcional, existiendo pocos casos publicados. En 1998 García Menéndez et al, comunicaron dos pacientes de nuestro país que presentaban LV y CM. Es importante destacar, que en el caso de la GM asociada a LV, el CM desaparece con el tratamiento de la infección, siendo fundamental sospecharla en caso de que haya una LV asociada. Sin embargo, en ocasiones, cuando hay una excesiva producción de cadenas ligeras y un alto CM, puede existir un daño renal, como en el caso de nuestro paciente, y puede resultar beneficioso el uso de tratamiento quimioterápico como VD, para disminuir rápidamente dicha producción. No está clara la etiología de las GM en pacientes con leishmaniasis, en 2008, Rombola *et al.* sugieren que la fuerte estimulación antigénica determinada por la LV induce a su aparición en sujetos predispuestos.

## PB-013

### INTRODUCCIÓN DEL DARATUMUMAB EN NUESTRO CENTRO

Gomez Catalan I., Serrano Martínez A., Palacios Torres C., Montoya Morcillo M.d.C., Romero Macías J.R., Martínez Hellín Á.

Hospital General Albacete

**Introducción:** En las últimas décadas la tasa de supervivencia de pacientes con (MM) se ha incrementado notablemente. Sin embargo las recaídas han mostrado la necesidad de nuevos enfoques de tratamiento. Daratumumab ha supuesto una revolución en el tratamiento del MM, siendo el primer anticuerpo monoclonal humano anti CD-38 en pacientes en recaída o refractarios, que han recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo un inhibidor del proteasoma y un agente inmuno-

modulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento. El objetivo de la siguiente revisión es analizar la respuesta al tratamiento y el perfil de seguridad del daratumumab, así como los factores de recaída al mismo.

**Métodos:** Se revisan todas las historias clínicas de los pacientes tratados con Daratumumab en nuestro centro. Se incluyen en el estudio toxicidad infusional, efectos adversos, respuesta, criterios de tratamiento, duración del tratamiento y líneas de tratamiento previas.

**Resultados:** De los 14 pacientes analizados, 9 fueron hombres y 5 mujeres. La edad media fue de 68 años, la mediana de líneas de tratamiento previas fue de 2 (1-4). De los pacientes tratados, 4 pacientes recibieron el daratumumab como 2º línea de tratamiento (28,6%), 5 pacientes como 3º línea (35,7%), 4 pacientes como 4º línea (28,6%) y 1 de ellos como 5º línea (7,1%). En líneas previas, el esquema terapéutico más usado en 1º línea fue VTD (21,4%) y VISTA (21,4%); en 2º línea el esquema Lenalidomida + Dexametasona (50 %); siendo el Daratumumab el tratamiento más empleado como 3º línea (45,5 %) y 4º línea (54,7%). De todos los tratados con el fármaco, 5 pacientes (35%) respondieron al daratumumab, 9 de ellos (65%) no. De los 5 pacientes con respuesta, 2 de ellos fueron tratados como 2º línea, 2 pacientes como 3º línea y 1 paciente como 4º línea. De los 9 pacientes que no respondieron, 4 de ellos (26,7%) fueron por progresión de enfermedad, 2 de ellos (22,2%) por falta de respuesta, 2 (22,2%) por infección respiratoria y 1 caso (6,7%) por deterioro del estado general. De los casos analizados, ningún paciente presentó efectos adversos tras la administración, con buena tolerancia posterior. No se encontró en ninguno de los casos reacciones infusionales asociadas.

**Conclusiones:** La tolerancia al fármaco en general fue excelente, con un perfil de seguridad razonable. La tasa de respuesta fue de un 35%, siendo el número de líneas de tratamiento recibidas previamente el factor que se asoció a una mayor tasa de recaídas.

## Gestión y Organización

### PB-014

#### REGISTRO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS EN PACIENTES ADULTOS EN UN HOSPITAL COMARCAL

Herráez-Albendea M.M.<sup>1</sup>, Arteta-Jiménez M.<sup>1</sup>, Jarilla-Fernández M.C.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Santa Bárbara-Puertollano, <sup>2</sup>Hospital General De Ciudad Real

**Introducción:** En los últimos años el número de hemopatías malignas ha experimentado un crecimiento en nuestro área, no existiendo relación con un incremento poblacional.

**Objetivos:** Describir la prevalencia e incidencia de las diferentes neoplasias hematológicas en nuestro centro durante un periodo de 4 años, analizando su distribución según edad, sexo, subtipo histológico y mortalidad.

**Material y Métodos:** Estudio observacional, descriptivo en el que se han registrado las neoplasias hematológicas diagnosticadas durante el periodo 2013-2017 en la consulta de Hematología de nuestro centro, analizando la incidencia, prevalencia y mortalidad. El estudio se ha realizado en una base poblacional de 79.290 habitantes. Se ha registrado la edad de los pacientes, el sexo, centro de procedencia y el tipo de proceso. Los diagnósticos fueron denominados, siguiendo la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud. Las entidades se han clasificado en entidades mieloides (Leucemias agudas, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mieloproliferativas crónicas) y linfoides (neoplasias de células precursoras B y T, neoplasias de células maduras B, neoplasias de células T/NK maduras y Linfoma Hodgkin).

**Resultados:** Se han diagnosticado un total de 168 neoplasias hematológicas, observándose una tendencia al aumento progresivo del número de diagnósticos anuales. El 51.19% corresponden a varones y el 48.80% a mujeres. Las neoplasias linfoides de bajo grado fueron las más frecuentes con una relación varón/mujer mayor para los varones (56,25%). Según el tipo morfológico la distribución fue la siguiente: Neoplasias de células B maduras (54,76%), neoplasias mieloproliferativas crónicas (10,11%), síndrome mielodisplásico (6,54%), linfoma hodgkin (6,54%), neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (5,35%), leucemia aguda (4,16%), neoplasias de células T/NK maduras (1,19%).

**Conclusiones:** El 73,91% de las neoplasias hematológicas se diagnosticaron en personas de más de 65 años, no obstante la incidencia de linfomas fue mayor que la observada en otros estudios nacionales. Se ha observado mayor incidencia global de neoplasias hematológicas en los últimos años, coincidiendo con zonas de mayor localización de industrias contaminantes. Las entidades más frecuentes se corresponden con la estirpe linfoide, observando un predominio similar tanto en varones como en mujeres con excepción del mieloma múltiple en el que se observa una mayor relación varón/mujer.

## Banco De Sangre y Práctica Transfusional

### PB-015

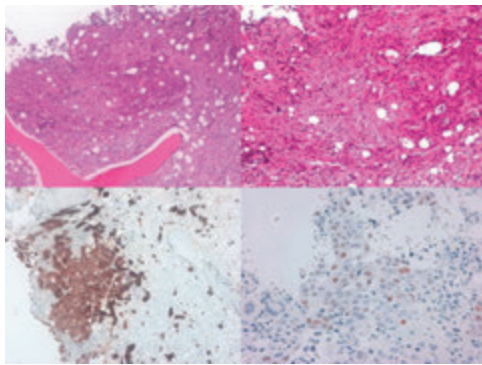
#### MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA COMO DEBUT DE UN CUADRO NEOPLÁSICO

Casado Calderón M<sup>ª</sup>S., Lopez-Santamaria Castro C., Alonso Escobar N., Restrepo Correa J., Crespo Núñez C., Hernández Sánchez E., Anaya Aznar M<sup>ª</sup>P., Ramos Fdez de Soria R., Campano Val J., Cabanillas Núñez Y., Groiss Buiza J., Rincón Ferrari M<sup>ª</sup>R., Moreno Risco M.B., De la Maya Retamar M<sup>ª</sup>D., Vagace Valero J.M.

Hospital Infanta Cristina, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz

**Introducción:** La microangiopatía trombótica es una entidad que se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, con esquistocitos en sangre periférica, trombopenia y trombosis microvascular. Se clasifica, desde un punto de vista etiopatogénico; en primaria como la PTT y el SHU y secundaria, cuando la MAT es un síntoma de una condición subyacente, como a fármacos, embarazo, infecciones, trasplante de médula ósea y neoplasias.

**Caso clínico:** Paciente de 61 años con antecedentes personales de HTA y asma que acude a Urgencias por astenia marcada y hematomas generalizados. En el hemograma presentaba: Hb 9.4 g/dl, Leucocitos 10.200 (8.100 neutrófilos) y plaquetas 8.000/mm<sup>3</sup>. Reticulocitos 55.700/mm<sup>3</sup>. Bioquímica destaca: LD: 4318 UI/l (230-480), Bi total 2.4 mg/dl (Bi indirecta 1.5 mg/dl) e hipertransaminasemia leve. Coagulación normal con Dímero-D elevado. Se realiza frotis de sangre periférica donde se observa un 4% de esquistocitos y algún eritroblasto aislado. Coombs directo negativo. A la exploración física destacaba hematomas dispersos y distensión abdominal sin palparse megalias. Con el diagnóstico de probable microangiopatía trombótica se inicia plasmaféresis diaria y tratamiento con corticoides. Se completó estudio para el diagnóstico diferencial de microangiopatía trombótica con los siguientes resultados: determinación actividad ADAMTS13 normal, estudio autoinmunidad negativo y positividad de marcadores tumorales. Se amplió estudio con TAC toracoabdominal donde se observa carcinomatosis peritoneal sin poder aclarar origen tumor primario por lo que se realiza biopsia de médula ósea. Al tratarse de MAT secundaria se suspenden plasmaféresis tras 4 sesiones. Al 5º día del ingreso, en espera de confirmación diagnóstica, la paciente presenta insuficiencia respiratoria aguda con repercusión hemodinámica por lo que es necesario su ingreso en UCI, siendo exitus a las pocas horas después. Posteriormente recibimos el resultado de la biopsia de médula ósea siendo compatible con infiltración por adenocarcinoma de probable origen digestivo/pancreaticobiliar. (Figura 1).



**Figura 1.** Las dos imágenes de arriba se observa la ocupación del espacio intertrabecular por celularidad neoplásica ajena a la hematopoyética. Las dos de abajo se corresponde con el estudio inmunohistoquímico siendo la de la izquierda una citoqueratina (células marrones) y la de la derecha un inmunomarcador llamado CDX2 que es positivo en los núcleos (marrones) de las células tumorales, esta positividad orienta hacia un origen digestivo/pancreaticobiliar del tumor.

**Conclusiones:** La PTT asociada a cáncer es una entidad poco frecuente, de ahí que se considera un síndrome paraneoplásico. El estudio de médula ósea puede ayudar a aclarar el diagnóstico del tumor primario. Esta presentación es sumamente agresiva con un pronóstico ominoso a corto plazo de ahí la importancia de intentar un diagnóstico precoz para evitar el uso inapropiado de la plasmaféresis.

### PB-016

#### REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES Y ALOINMUNIZACIÓN EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN LA ERA DEL DARATUMUMAB

Fernandez Gonzalez C., Rondon García F., Vidán Estevez J., Yacoubi S., Ahmadi A., De La Puente Jimenez A.M., Escalante Barrigón F., Rodríguez García J.A.

Complejo Asistencial Universitario De Leon

**Introducción:** El Mieloma Múltiple es una enfermedad oncohematológica caracterizada por la proliferación de células plasmáticas productoras de Inmunoglobulina homogénea monoclonal, que expresa una sola cadena ligera (Kappa o lambda), provocando una desregulación inmune humoral asociada. El desarrollo de anticuerpos monoclonales como el Daratumumab, se ha mostrado efectivo en el tratamiento de la enfermedad refractaria o en recaída. Dado ser un anticuerpo IgG Kappa anti-CD 38, se une específicamente a receptores CD 38 expresados en células tumorales mieloides y en eritrocitos. La interacción de Daratumumab a esta región de CD38 eritrocitarios, presenta interferencias en las pruebas pretransfusionales.

**Objetivos:** Analizar los requerimientos transfusionales y la aloinmunización post-transfusional en pacientes con mieloma múltiple para valorar el impacto del Daratumumab en la rutina del servicio de transfusión.

**Material y Métodos:** Revisamos la ficha transfusional de los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple en nuestro centro en los últimos 5 años (desde 2012 a 2018). Se analizaron los datos de un total de 125 pacientes con mieloma múltiple, con una mediana de edad al diagnóstico de 75,5 años. Un 55,2 % eran hombres y un 44,8% eran mujeres. De los 125 pacientes a 42 (33,6%) se les sometió a TASPE. En cuanto a la transfusión de hematíes se transfundieron 89 de los 125 pacientes (71,2%). De los 89 pacientes transfundidos con hematíes se detectó un total de 10 escrutinios de anticuerpos irregulares positivos (EAI). Los aloanticuerpos encontrados fueron: Anti-E en 2 casos (tras transfusión de 5 CH), Anti-D en 1 caso (tras transfusión de 9 CH) y Anti-D+Anti-C en otro caso (tras transfusión de 16 CH). El resto de EAI son ya pacientes que han recibido tratamiento con el Daratumumab y que el EAI da positivo pero tras tratamiento de las células con DTT no se observó aloinmunización en ningún caso.

**Resultados:** En general, se detecta un escaso requerimiento transfusional y una baja aloinmunización en pacientes con mieloma múltiple transfundidos, observando en los datos analizados de nuestros pacientes una aloinmunización de 5%. Llama la atención que no se observó mayor requerimiento transfusional en los pacientes sometidos a TASPE.

**Conclusiones:** Los anticuerpos anti-CD 38 suponen una revolución en el tratamiento del mieloma múltiple. Existe una gran preocupación por la interferencia que estos fármacos ocasionan en las pruebas pretransfusionales de los servicios de Transfusión. El tratamiento de las células con DTT consigue eliminar esta interferencia, pero se trata de una prueba laboriosa que requiere disponibilidad de recursos técnicos para la preparación de los reactivos y del tiempo para realizarla. Dado la escasa aloinmunización de los pacientes con mieloma, tal como observamos en nuestro centro, la transfusión de concentrados de hematíes según fenotipo parece segura en estos pacientes mientras no se consigan métodos sencillos que permitan eliminar la interferencia de los anticuerpos anti-CD 38.

### PB-017

#### EFICACIA DE LA TRANSFUSION DE UNIDADES DE GLOBULOS ROJOS (GR) EN PACIENTES ONCOLÓGICOS: EXPERIENCIA EN HOSPITAL DE DÍA

Legath Alonso I., Marques J., Lopes S., Vieira L., Reglero A., Monteiro A. Servicio de Inmuno-Hemoterapia CHVNG/E

**Introducción:** En los enfermos oncológicos, la transfusión de unidades de globulos rojos (GR) apoya y permite la realización de diversos ciclos de tratamiento con agentes citostáticos y radiaciones ionizantes. En el Hospital de Día (HD) del Servicio de Inmuno-Hemoterapia de un centro hospitalar de Portugal, la valoración previa y la corrección en tiempo real de los parámetros hematológicos, se lleva a cabo en función de los ciclos de tratamiento ambulatorio para permitir que el tratamiento se realice sin interrupciones y con el menor número de desplazamientos al Hospital.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de la recuperación del valor de hemoglobina (Hgb) antes y después de la transfusión de GR, en 250 episodios de transfusión, realizados en 118 enfermos, en un periodo de 2 meses.



**Resultados:** La muestra incluyó 118 enfermos. Los diagnósticos encontrados fueron: Neoplasia de órgano sólido (75.6%), Síndrome Mielodisplásico (9.1%), Mieloma Múltiple (7.9%) y Leucemia (7.4%). La mayoría de los pacientes pertenecían al sexo masculino (53%; n=62) y correspondieron al 62.8% de las sesiones realizadas (n=157); la mediana del valor de Hgb pretransfusional fue de 7.6 gr/dL (mínimo=4.6; máximo=10,2) y el valor postransfusional encontrado de 9 gr/dL (mínimo=5.6; máximo=11.5). En el 80% de las sesiones (n=200) el aumento medio del valor de Hgb fue superior a 1 gr/dL por cada unidad transfundida. En apenas 20% de las sesiones (n=50) el valor de recuperación de la Hgb fue <1 gr/dL y, entre estas, en 3.2% de las sesiones (n=8), los valores de Hgb iniciales (pretransfusión) eran inferiores a 7 gr/dL.

**Conclusiones:** En el 80% de las sesiones, el incremento verificado en el valor de la Hgb, en la población de paciente estudiada, fue  $\geq 1$  gr/dL por unidad de GR administrada. Este valor es superponible al esperado en los enfermos transfundidos, sin enfermedad oncológica y sin hemorragia activa. Únicamente en 16.8% de sesiones los enfermos mostraron recuperaciones de la Hgb <1 gr/dL después de la administración de una unidad de GR (Hgb pretransfusional >7g/dl), lo cual, no obstante, no fue un impedimento para la realización de los tratamientos. La corrección, en tiempo útil, de los valores hematológicos, permitio, en la gran mayoría de pacientes, la realización de todos los tratamientos planificados, en el menor tiempo posible, sin interrupciones y menos desplazamientos al hospital.

**PB-018**

**RESULTADO DE CONOCIMIENTOS SOBRE PRÁCTICA TRANSFUSIONAL Y PROGRAMAS DE AHORRO DE SANGRE EN NUESTRO CENTRO. PROGRAMA MATURITY ASSESSMENT PATIENT BLOOD MANAGEMENT (MAPBM)**

Ortega López A.B.<sup>1</sup>, García Ruiz M.A.<sup>2</sup>, Morente Constantín E.<sup>2</sup>, Pérez Zenni F.J.<sup>2</sup>, Moreno Abril E.<sup>1</sup>, Prieto Cuéllar M.<sup>1</sup>, Jurado Chacón M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio De Anestesiología Y Reanimación Del Hospital Virgen De Las Nieves De Granada, <sup>2</sup>Servicio De Hematología Hospital Universitario Virgen De Las Nieves De Granada

**Introducción:** La transfusión sanguínea es actualmente uno de los procedimientos con mayor sobreutilización. La tasa de transfusión es un factor independiente y dosis-dependiente de incremento de la estancia hospitalaria en 2,5 días, de riesgo de muerte en 1,7 veces y de riesgo de infección en 1,9 veces. El coste de las altas con transfusión es 1,83 veces superior y supone el 7,8% del gasto total en hospitalización de agudos de un hospital. Existe evidencia creciente de que los programas "Patient Blood Management" (PBM) reducen de manera eficaz la transfusión innecesaria evitable y mejoran la evolución postoperatoria y los costes. Sin embargo, hay poca conciencia y conocimiento en los centros hospitalarios sobre su práctica transfusional y variabilidad, así como de la información sobre los programas PBM, si los tienen, y de sus resultados.

Tabla 1.

1. ¿Sabe si hay un Programa de Ahorro de Sangre?				
	Anestesia	Hematología	Esp. Quirúrgicas	Otros
Hospital (96.2%)	96.6%	100%	100%	79%
Estándar (94.6%)	87.3%	82.3%	68.7	53.8%
2. ¿Usa alguna técnica habitualmente para evitar la transfusión?				
	Anestesia	Hematología	Esp. Quirúrgicas	Otros
Hospital (94.2%)	89.7%	100%	100%	100%
Estándar (73.3%)	89.5%	89.5%	82.6%	69.1%
3. ¿Conoce el protocolo de tratamiento de la anemia preoperatoria de su centro?				
	Anestesia	Hematología	Esp. Quirúrgicas	Otros
Hospital (94.2%)	94.6%	95.3%	100%	79%
Estándar (81.4%)	76.7%	72.3%	53.3%	31.6%
4. ¿Conoce algún protocolo de monitorización de la pérdida de sangre en su centro?				
	Anestesia	Hematología	Esp. Quirúrgicas	Otros
Hospital (80.4%)	86.2%	73.3%	79%	70%
Estándar (70.5%)	80.9%	79.2%	62.8%	50.6%
5. ¿Conoce el protocolo de transfusión sanguínea (ambal transfusional) de su centro?				
	Anestesia	Hematología	Esp. Quirúrgicas	Otros
Hospital (80.4%)	85.5%	100%	100%	100%
Estándar (73.4%)	73.3%	88.4%	74.2%	65.3%
6. ¿Considera crucial tener más de un nivel bajo de Hb para decidir transfundir?				
	Anestesia	Hematología	Esp. Quirúrgicas	Otros
Hospital (94.2%)	89.3%	100%	100%	100%
Estándar (81.2%)	96.7%	99.2%	85.8%	68.1%
7. ¿Tiene acceso a información ODS sobre la práctica transfusional de sus procedimientos?				
	Anestesia	Hematología	Esp. Quirúrgicas	Otros
Hospital (85.4%)	84.8%	99.3%	100%	79%
Estándar (68.4%)	64.8%	77.3%	54.3%	46.9%

**Métodos:** Ante la necesidad de evaluar estas cuestiones, se constituye en 2014 el proyecto Maturity Assessment Patient Blood Management (MAPBM), formado por un grupo de expertos en el ámbito clínico y gestor a nivel nacional con la participación de 35 hospitales españoles entre los que se encuentra nuestro centro. El primer objetivo de este proyecto fue

evaluar el conocimiento de los profesionales sobre la práctica transfusional y los programas de ahorro de sangre en cada hospital. Para ello se difundió por correo electrónico un cuestionario de 7 preguntas a profesionales del S. Anestesiología, S. Hematología y diferentes servicios quirúrgicos (Cirugía General, Traumatología, Cirugía Urológica, Cirugía Cardiovascular y Cirugía Vascular) y otras especialidades médicas (Digestivo, Medicina Intensiva y Pediatría) para su cumplimentación anónima. Se analizaron las respuestas de cada centro por especialidad y de forma global (Hospital) y se comparó con las respuestas generales (Estándar).

**Resultados:** Se recibieron 52 encuestas (superando el límite requerido) de los profesionales de nuestro centro: Anestesiología, 29; Hematología, 15; Especialidades quirúrgicas, 4; otros, 4 (Tabla 1).

**Conclusiones:** Estos datos hay que considerarlos con cautela por la baja participación de los profesionales. En general, existe una alta concienciación sobre la indicación y minimización de la transfusión en los distintos procedimientos. Se puede observar una difusión de nuestros programas de ahorro de sangre perioperatorios superior a la media del resto de los centros, con un conocimiento alto del protocolo de tratamiento de la anemia preoperatoria. Según esta encuesta el acceso a la información sobre la práctica transfusional es mejorable, por lo que continuaremos trabajando en estas prácticas para la optimización del uso de hemoderivados y programas PBM.

**PB-019**

**ANÁLISIS DE RESULTADOS EN CASOS CONFIRMADOS DE D-VARIANTE ENTRE LA POBLACION GENERAL**

Ordóñez García M., Orbe Jaramillo I., Latorre González A., Gómez Vázquez M<sup>a</sup>J.

Hospital Universitario Móstoles

**Introducción:** Después del sistema ABO, el Rh es el sistema de grupo sanguíneo más importante en medicina transfusional. La mayoría de los fenotipos D positivos tienen una proteína RhD convencional, no obstante existen alelos que codifican para proteínas con diferentes cambios de aminoácidos, dando lugar a diferentes niveles de expresión del antígeno D, y son propias de los fenotipos D débil y D parcial. La importancia de una correcta determinación del fenotipo Rh afecta a la práctica transfusional: individuos con ciertas formas de D variante con alto riesgo de aloinmunización y desarrollo de anti-D deben recibir hemoderivados D-. En el caso de embarazo, las mujeres con variantes con riesgo de aloinmunización deberían recibir gammaglobulina anti-D. Este estudio pretende determinar las formas más frecuentes de D variante encontradas en nuestra población.

Tabla 1.

<b>MUJERES 21</b>	<b>Mujeres en edad fértil 19</b>
<b>91% de los estudios D-variante confirmados</b>	<b>90% de los D-variante confirmados en mujeres</b>
	- Gestantes 15
	- No gestantes 4
	<b>21% de las mujeres en edad fértil</b>
	<b>Mujeres en edad no fértil 2</b>
	<b>10% de los D-variante confirmados en mujeres</b>
	- < 15 años 1
	- 50% de las mujeres en edad no fértil
	- > 55 años 1
	- 50% de las mujeres en edad no fértil
<b>VARONES 2</b>	<b>Varones en edad adulta 2</b>
<b>9% de los estudios D-variante confirmados</b>	<b>100% de los D-variante confirmados en varones</b>
	Varones en edad infantil 0

**Material y Métodos:** El Hospital Universitario de Móstoles es un hospital de nivel 2 con 332 camas. Los estudios de grupo ABO y fenotipo Rh se realizan mediante técnicas de aglutinación en columna de gel. En los casos en los que se observó una aglutinación  $\leq 2+$  en la determinación del antígeno D, se enviaron las muestras al Centro de transfusiones de la Comunidad de Madrid, para realización de técnicas moleculares por sospecha de D variante.

**Resultados:** De las muestras procesadas en el Sº de Transfusión del Hospital Universitario de Móstoles en el período de tiempo analizado se enviaron 23 al centro de transfusiones de la Comunidad de Madrid para realización de técnicas moleculares de las cuales en el 100% se confirmó la presencia de D-variante.

Tabla 2.

D-débil (total 21)	D-débil tipo 1	7	30.5%
	D-débil tipo 2	7	30.5%
	D-débil tipo 3	3	13%
	D-débil tipo 4.0/4.3	2	8.5%
	D-débil tipo 59	2	8.5%
D-parcial (total 1)	D-parcial DFR tipo1/tipo 3	1	4.5%
D-parcial/D-débil (total 1)	D-parcial DAR1/D-débil tipo 4.2.0	1	4.5%

Conclusiones: Puesto que en el 100% de las muestras con aglutinación de hematíes ≤ 2+ se confirmó la presencia de D-variante, nos planteamos solicitar estudios D-variante con aglutinación ≤ 3+ ampliando así la población de estudio y reducir la tasa de falsos negativos. La forma D-variante más encontrada en el estudio fue el D-débil (91% de los casos) frente al D-parcial; concretamente los D-débil tipo 1 (30,5%) y 2 (30,5%), seguido del D-débil tipo 3 (13%), pudiendo considerar por tanto la mayoría de los casos como Rh positivo. Los fenotipos Rh completos que se observaron más frecuentemente asociados a un D-variante fueron Cce (43%) y cEe (33%).

**PB-020**

**PLAQUETAS CONGELADAS PARA UN PROTOCOLO DE HEMORRAGIA MASIVA OBSTÉTRICA**

Pujol M.d.M.<sup>1</sup>, Artaza G.<sup>1</sup>, Flores K.J.<sup>2</sup>, Sagrera C.<sup>3</sup>, Sanchez S.<sup>4</sup>, Martínez L.<sup>5</sup>, Oller C.<sup>6</sup>, Grau T.<sup>1</sup>, Peró A.<sup>1</sup>, Velasquez César A.<sup>1</sup>, Comai A.<sup>1</sup>, Campoy D.<sup>1</sup>, Ene Gabriela S.<sup>1</sup>, Subirá M.<sup>7</sup>, Roldán J., Salinas R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hematología Clínica del Banc de Sang i Teixits de Catalunya, <sup>2</sup>Enfermera referente en seguridad del paciente. Hospital Universitari General de Catalunya, Barcelona, <sup>3</sup>Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitari General de Catalunya, Barcelona, <sup>4</sup>UCI. Hospital Universitari General de Catalunya, Barcelona, <sup>5</sup>Enfermería de sala de partos. Hospital Universitari General de Catalunya, Barcelona, <sup>6</sup>Laboratorio. Hospital Universitari General de Catalunya, Barcelona, <sup>7</sup>Anestesiología. Hospital Universitari General de Catalunya, Barcelona

Introducción: La hemorragia masiva obstétrica (HMO) es una causa importante de morbilidad materna en países desarrollados. Coordinar la atención emergente que requieren estos casos supone un reto organizativo, especialmente para un hospital pequeño como el Hospital Universitari General de Catalunya (HUGC), en el que no se dispone de concentrados de plaquetas frescas en stock.

Métodos: A través del comité de transfusión del HUGC se constituyó un grupo multidisciplinar para redactar un protocolo de actuación. Dada la necesidad de contar con productos sanguíneos específicos para asegurar la hemostasia en situaciones críticas, se valoró el uso de plaquetas congeladas (PC). El protocolo, basado en paquetes transfusionales, establece la entrega inicial de 2 concentrados de hematíes (CCHH) desesperados nada más activarse el código HMO. Una vez recibida la confirmación por parte de la sala de partos se entregan, a los 20 minutos de iniciado el proceso, 3 CCHH, 1 pool de plaquetas y 2 plasmas descongelados. En caso de no haber plaquetas frescas disponibles se procede a la descongelación de 2 pools de plaquetas. Dicha entrega se repite cada 20 minutos hasta la finalización del protocolo, aunque a partir del minuto 40 se entregan 1 plasma descongelado y 2 pools de crioprecipitado.

Resultados: Frente a las plaquetas frescas, las PC en DMSO al 5-6% y conservadas a -80°C presentan caducidades más largas, de entre 1 y 2 años. El proceso de conservación produce cambios en el fenotipo plaquetar sin alterar su función hemostática. Los estudios *in vivo* han demostrado que estas plaquetas presentan un mayor nivel de activación y una mayor capacidad para generar trombina que las plaquetas frescas. Del mismo modo, se ha publicado que el uso de PC es seguro y eficaz para el tratamiento de la hemorragia en el contexto traumático.

Conclusiones: Disponer de plaquetas congeladas puede ser una medida a considerar en centros pequeños sin stock de plaquetas frescas que necesiten dar respuesta a situaciones emergentes. La incorporación de este producto podría ayudar a disminuir la caducidad de un bien escaso y preciado. Son necesarios más estudios para arrojar luz acerca del rendimiento transfusional en el contexto de la HMO.

**Bibliografía**

Butwick et al. Curr Opin Anaesthesiol. 2015 June ; 28(3): 275-284 Vox Sanguinis (2018) 113, 317-328.

**PB-021**

**TROMBOCITOPENIA NEONATAL ALOINMUNE. EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO EN LOS ÚLTIMOS DOS AÑOS**

Lado Cives T., Pérez Martínez C., Acevedo García R.M., De la fuente Graciani I., Díaz Gálvez F.J., González Fraile M.I., Herráiz Cristobal R., González García H., Moreno Carrasco J.L., Sanchez Sierra N., Peñarubia Ponce M.J.

Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Introducción: La trombocitopenia neonatal aloinmune (TNAI) es una entidad resultante de la inmunización de la madre frente de antígenos plaquetarios del feto (HPA). Representa aproximadamente un 3% de las trombocitopenias fetales y/o neonatales. Cursa con una alta morbilidad con riesgo elevado de hemorragia intracraneal.

Métodos: Revisión retrospectiva de diagnósticos de TNAI confirmados en los últimos 24 meses en nuestro centro. Se recogen los datos de dos gestantes y se revisan los diagnósticos de incompatibilidad materno-paterna, estudios serológicos y genéticos; además del manejo terapéutico de los neonatos afectados.

Tabla 1.

	HPA 1	HPA 2	Ac anti HP A 1a	CIFRA PLAQUETA S AL NACIMIENT O	CLÍNICA HEMORRÁGIC A	IG	TRANSFUSI O N PLAQUETAR
<b>CASO 1</b>							
RN 1	1A1 B	2A2 B	-	48 x10 <sup>3</sup> /µl	PETEQUIAS	N O	NO
RN 2	1A1 B	2A2 B	-	173 x10 <sup>3</sup> /µl	NO	S I	NO
MADR E	1B1 B	2A2 A	S I	-	-	N O	NO
PADR E	1A1 A	2A2 B	-	-	-	-	-
<b>CASO 2</b>							
RN	1A1 B	2A2 A	-	6 x10 <sup>3</sup> /µl	PETEQUIAS Y HEMATOMAS	S I	S I
MADR E	1B1 B	2A2 A	S I	-	-	N O	NO
PADR E	1A1 A	2A2 A	-	-	-	-	-

Resultados: Caso 1. Gestación 1: Gestante de 16 años, primigesta, parto a término por cesárea. Recién nacido (niña) con petequias en las primeras 24 horas. En hemograma cifra de plaquetas 48 x10<sup>3</sup>/µl. Actitud terapéutica conservadora. No presentó complicaciones hemorrágicas. A las 48 horas presentaba 85 x10<sup>3</sup>/µl plaquetas con normalización de la cifra al alta (9º día). En el estudio serológico de suero materno se detecta anticuerpos anti HPA 1a. En el estudio genético: Genotipo plaquetar madre HPA 1: 1b1b. Genotipo plaquetar padre HPA1: 1a1a. Genotipo plaquetar recién nacido: HPA1: 1a1b. Gestación 2, al año de la anterior, a pesar de la recomendación de no embarazos por el alto riesgo de recurrencia de TNAI. Ausencia de control obstétrico a partir del 2º trimestre. Recién nacido a término por cesárea (varón), con cifra de plaquetas normales (173 x10<sup>3</sup>/µl). Al nacimiento, ante el alto riesgo de TNAI y la ausencia de seguimiento del embarazo se administran Inmunoglobulinas (Ig) al neonato a dosis de 1g/kg durante 2 días. Sin complicaciones hemorrágicas durante el ingreso y manteniendo en todo momento plaquetas normales. Se repite estudio serológico a la madre: se detectan anticuerpos anti HPA 1a (a título 1:256) y anticuerpos anti HLA clase I (a título 1:1). El genotipo plaquetar del recién nacido resultó igual que su hermana, confirmándose el genotipo de los padres. Caso 2. Gestante 28 años. 2ª gestación (aborto previo). Parto a término vía vaginal, sin instrumentación. Neonato con lesiones petequiales generalizadas y hematomas dispersos. En el hemograma cifra de plaquetas 6 x10<sup>3</sup>/µl. Se inicia de forma urgente Igs 1g/kg durante 2 días y transfusión de pool de plaquetas diario en las primeras 48 horas, para mantener cifra de plaquetas por encima de 50 x10<sup>3</sup>/µl. Sin complicaciones hemorrágicas graves. Resolución progresiva de la clínica petequial con cifra de plaquetas al alta de 175 x10<sup>3</sup>/µl (4º día). En el estudio serológico de suero materno se detectan anticuerpos anti HPA 1a. En el estudio genético: Genotipo plaquetar madre HPA1: 1b1b. Genotipo plaquetar padre HPA1: 1a1a. Genotipo plaquetar recién nacido: HPA1: 1a1b.

Conclusiones: El diagnóstico precoz de la TNAI es clave para realizar un manejo terapéutico óptimo y evitar complicaciones hemorrágicas fatales. Las Igs y las transfusión de plaquetas (pool o aféresis de plaquetas HPA-1b si hay disponibles) urgente disminuye el riesgo de hemorragia



## Eritropatología

PB-024

### CARACTERIZACIÓN DE LAS VARIANTES DE HEMOGLOBINA DIAGNOSTICADAS EN UN LABORATORIO CENTRAL

Torres Jimenez W.M.<sup>1</sup>, Sopena Corvinos M.<sup>1</sup>, Vilchez Moreno A.S.<sup>2</sup>, Quiroz K.<sup>1</sup>, Abalo Pérez L.<sup>1</sup>, Gonzalez Fernandez F.A.<sup>1</sup>, Cava Valenciado F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Central BR Salud, <sup>2</sup>Hospital Infanta Sofia

**Introducción:** Las mutaciones en los genes de las cadenas de globina son relativamente frecuentes, afectando aproximadamente el 7% de la población mundial. No obstante su incidencia es muy variable de unas regiones a otras de forma que en países como los norte europeos su prevalencia es muy baja y en otros la mayoría de la población presenta al menos una alteración en la síntesis de las cadenas de globina. Hasta el momento actual se han descrito mas de 1100 variantes de hemoglobina y en la mayoría de las ocasiones son clínicamente silentes, sin embargo, las variantes consideradas comunes (prevalencia mayor al 1% en una determinada población) como la HbS, HbC, HbE, pueden tener repercusiones clínicas en estado homocigoto o doble heterocigoto.

Tabla 1. Desglose de las Hemoglobinas Variantes.

Hb Variante Pacientes (N= 377)	Edad	Sexo E/M	Nacionalidad	Hb	VCM	HCM	CHCM	RDW
<b>S heterocigoto (223)</b>	39	126/97	Argelia (1) Argentina (1) Bosnia (1) Brasil (2) Burkina Faso (1) Cabo Verde (1) Camboya (1) Colombia (5) Congo (1) Costa de Marfil (1) Cuba (4) Ecuador (12) España (49) Gambia (4) Guinea (2) Guinea Ee. (12) Guinea Bissau (1) Honduras (2) India (1) Irak (1) Mali (3) Marruecos (24) Nigeria (12) Poli (1) Portugal (1) Rep. Dom. (49) Senegal (1) Siria (1) Venezuela (1)	13.5	84	27.8	32.8	27.6
<b>G</b>								
<b>S homocigoto (5)</b>	49	5/0	Alemania (1) Brasil (3) Colombia (1)	7.6	102.9	33.74	32.8	18.2
<b>C heterocigoto (50)</b>	40	32/18	Brasil (1) Colombia (2) Costa de M. (1) Cuba (1) Ecuador (5) España (15) Ghana (1) Mali (1) Marruecos (8) Paraguay (1) Rep. Dom. (13) Venezuela (1)	13.5	79.2	26.8	34	14.4
<b>C homocigoto (2)</b>	30	1/1	Rep. Dom. (1) Méjico (1)	11.7	64	23.4	36.5	19.4
<b>Doble heterocigoto S/C (8)</b>	41	7/1	Colombia (2) Guinea (1) Rep. Dom. (5)	11.5	83	28	33.6	18
<b>D los Angeles heterocigoto (36)</b>	39	10/25	España (21) India (1) Libano (1) Marruecos (1) Pakistán (4) Venezuela (1)	13.5	82.2	27.4	33.3	14.2
<b>E heterocigoto (21)</b>	36	9/12	Bangladesh (5) China (1) España (9) India (2) Rep. Dom. (2) Singapur (1) Tailandia (1)	13.2	74	24.1	32.5	14.3
<b>Lepore (10)</b>	23	7/3	España (9) Rumania (1)	12.4	70.15	22.6	32.2	16.31
<b>O-Arab (8)</b>	46	3/5	Bulgaria (4) Marruecos (4)	14.3	82.6	28.6	34.6	14.4
<b>G Philadelphia heterocigoto (2)</b>	1-81	1/0	España (2)	13.8	83.2	30.2	33.2	14.0
<b>G Philadelphia Heterocigoto + Alfa talasemia (1)</b>	48	1/0	Nigeria	13.2	85.9	29.8	34.7	13.2
<b>G Waimanalo (1)</b>	87	1/0	España	14	84.7	30.6	36.2	14.1
<b>G-Sankaton (1)</b>	42	0/1	Bangladesh (1)	16	87.3	29.4	33.7	13
<b>Fannin-Lubbock-II (1)</b>	78	1/0	España (1)	13.2	91.9	30.2	32.9	14.4
<b>Setif (1)</b>	8	0/1	Argelia (1)	12.6	78	26	33.3	12.7

**Material y Métodos:** Hemos revisado retrospectivamente las hemoglobinas variantes diagnosticadas en el laboratorio desde enero 2011 hasta enero 2018, cuyo estudio se realizó por indicación médica o mas frecuentemente como hallazgo en el estudio de hemoglobina glicosilada. El primer nivel de diagnostico (sospecha) así como los parámetros del hemograma se han realizado en el autoanalizador ADVIA 2120. Para la determinación de HbA2, HbF y porcentaje de hemoglobina variante se ha utilizado el analizador H8160. Finalmente la caracterización se ha realizado mediante electroforesis (ácido y básico) y en los casos en los que la electroforesis no fue concluyente se solicitó estudio molecular.

**Resultados:** El tipo de hemoglobinopatía, sexo, origen y datos hematimétricos se resumen en la tabla 1. La hemoglobinopatía mas frecuente es la Hemoglobinopatía S, seguida de la C, D, E.

**Conclusiones:** En la actualidad los desplazamientos migratorios desde zonas de alta prevalencia han determinado que las hemoglobinopatías estructurales sean relativamente frecuentes en nuestro medio, como se pone de manifiesto en nuestro estudio en el que hemos encontrado un total de 377 casos, los cuales correspondían en su mayoría a pacientes inmigrantes procedentes de poblaciones con alta prevalencia. En la mayoría de los casos fue un hallazgo tras el estudio de hemoglobinopatía glicosilada y correspondían a casos heterocigotos. Aunque los casos sintomáticos o clínicamente significativos corresponden a homocigotos y dobles heterocigotos, la identificación de los casos heterocigotos es importante de cara a realizar un consejo genético.

PB-025

### VALORACIÓN DE LAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS TRADICIONALES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA TALASEMIA Y HEMOGLOBINOPATÍAS RESPECTO A OTRAS TÉCNICAS MÁS SENSIBLES

Castillo Rosa J.C., Torres Tienza A., Diaz Valdés J., García M.A., Municio M.M., Zato Hernández E., Marcellini A.S., Valencia Castillo S., Olivier Comacchia M.C., Queizán Hernández J.A., Casco Amarilla C.

Hospital General De Segovia

**Introducción:** Las talasemias son un grupo heterogéneo de alteraciones congénitas, que se caracterizan por la disminución de la síntesis de una o varias de las cadenas de globina debido a ausencia, disminución o traducción defectuosa de ARN mensajero específico (ARNm) causada por deleciones o mutaciones puntuales de los genes de globina implicados, siendo las  $\alpha$  y  $\beta$  talasemia las más importantes por su frecuencia. La  $\beta$  talasemia minor es la forma más prevalente en los países de la ribera mediterránea, al igual que en España.<sup>1</sup> A nivel mundial, alrededor de 60.000 niños nacen con Talasemia anualmente.<sup>2</sup>

**Objetivos:** El objetivo de nuestro estudio fue evaluar cuántos casos de talasemia y hemoglobinopatías pueden ser diagnosticados en nuestro centro por los métodos tradicionales o si se precisa de técnicas más sensibles y moleculares para un correcto diagnóstico.

Tabla 1.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES POR EDAD Y SEXO.	
	n: 44
Edad (mediana y rango)	18,2 (1-82)
Edad $\leq$ 20, n (%)	23 (52,2%)
Edad 20-40, n (%)	9(20,5%)
Edad 40-60, n(%)	9(20,5%)
Edad > 60, n(%)	3(6,8%)
Sexo (hombre/mujeres) n (%)	21 (47,7%)/ 23 (52,3%)

**Material y Métodos:** Se trata de un estudio descriptivo transversal donde se incluyeron 44 pacientes con sospecha de talasemia o hemoglobinopatías, derivados a la Consulta de Hematología del Hospital General de Segovia, entre Octubre/2015 y Diciembre/2016. A todos los pacientes se les realizó un hemograma, un estudio del perfil ferrocínético y la determinación de la hemoglobina A2 y hemoglobina Fetal, además de la electroforesis convencional a pH alcalino. Asimismo se recogieron datos demográficos de los pacientes. Posteriormente, determinadas muestras, en las que los resultados no fueron concluyentes, fueron remitidas a nuestro centro de referencia donde se amplió el estudio realizándose las siguientes técnicas: HPLC, electroforesis capilar e identificación genética de mutaciones.

**Resultados:** Las principales características basales de los pacientes se recogen en la tabla 1. De los 44 pacientes estudiados, 18 pacientes fueron

diagnosticados de talasemias o hemoglobinopatías. La  $\beta$  talasemia fue la más frecuente en nuestra serie con el 77.6 % de pacientes nuevos diagnosticados, seguido de un 5.6% de  $\alpha$  talasemia, un 5.6 % hemoglobinopatía S, un 5.6 % hemoglobinopatía C y un 5.6 % hemoglobinopatía J-Valencia, (Tabla 2). El 61.1 % de los pacientes fueron diagnosticados de  $\beta$  talasemia con las técnicas diagnósticas disponibles en nuestro centro. Mientras que el 38.9 % de los pacientes precisaron de más estudios, para ser diagnosticados de  $\alpha$  y  $\beta$  talasemias y las descritas Hemoglobinopatías, al no mostrar resultados concluyentes con las técnicas convencionales.

Tabla 2.

Tabla 2. PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE TALASEMIAS Y HEMOGLOBINOPATÍAS.	
$\beta$ Talasemia, n (%)	14 (77,6%)
$\alpha$ Talasemia, n (%)	1 (5,6%)
Hemoglobinopatía S, n(%)	1(5,6%)
Hemoglobinopatía C, n(%)	1 (5,6%)
Hemoglobinopatía J- Valencia, n (%)	1 (5,6%)

**Conclusiones:** Los pacientes con  $\beta$  talasemia menor, la más frecuente en nuestra serie, puede ser diagnosticada mediante las técnicas convencionales disponibles en nuestro centro. Pero existe un amplio porcentaje de pacientes, en los que se deben utilizar técnicas más sensibles y disponibles como la HPLC o la electroforesis capilar. La derivación de estos estudio a otros centros de referencia enlentece el diagnóstico en pacientes que precisan de una intervención terapéutica.

**Referencia**

Cela E, Bellón J.G et al. National register hemoglobinopathies in Spain. *Pediatric Blood Cancer* 2017;64:e26322.

**PB-026**

**DIAGNÓSTICO DEL PLASMODIUM SPP- UN CASO CLÍNICO**

Barbosa Sevilha J., Reynolds C., Ferreira C., Calle Vellés M., Dias M. *Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa*

**Introducción:** El *Plasmodium* es un parásito unicelular protozoario, que infecta los eritrocitos, causando malaria. Se transmite a los seres humanos por la picadura de la hembra del mosquito Anopheles. Hay cuatro especies que infectan a los humanos, el *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.ovale* y el *P.malariae*. El parásito produce proteínas (proteínas PfEMP1) que son secretadas dentro del eritrocito. Son transportados hasta la membrana celular, haciendo con que sea más lenta la circulación del eritrocito. Los síntomas más comunes son fiebre, fatiga, vómitos y cefaleas. Se manifiestan entre 10 y 15 días después de la picadura. El objetivo del trabajo fue describir el diagnóstico de laboratorio de *Plasmodium* en un paciente con malaria.

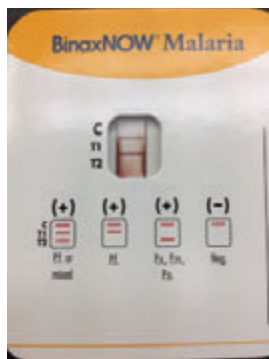


Figura 1. Test de malaria BinaxNOW® con T1 Positivo.

**Métodos:** Paciente de 28 años, acude al servicio de urgencia (SU) por cuadro con cerca de una semana de evolución de fiebre, náuseas, vómitos y anorexia. El inicio de los síntomas ocurrió 3 días después de regresar definitivamente de Angola, en forma de síndrome gripal, con buen estado general y tos no productiva. El test inmunológico de malaria fue positivo con parasitemia de 2%. Análíticamente: leucopenia, trombocitopenia con elevación de los marcadores de función hepática. Se optó por internar al paciente con el diagnóstico de malaria con disfunción hematológica y hepática. Durante el internamiento presentó una evolución favorable con el inicio de antibioterapia con Quinina y Doxiciclina, la cual cumplió durante 7 días. Para el diagnóstico / identificación del *Plasmodium* en el laboratorio se utilizó el test de la malaria de BinaxNOW® (ensayo inmunocromatográfico), el analizador hematológico Sysmex XN-2000 (contador automatizado) y observación microscópica de sangre periférico.

topenia con elevación de los marcadores de función hepática. Se optó por internar al paciente con el diagnóstico de malaria con disfunción hematológica y hepática. Durante el internamiento presentó una evolución favorable con el inicio de antibioterapia con Quinina y Doxiciclina, la cual cumplió durante 7 días. Para el diagnóstico / identificación del *Plasmodium* en el laboratorio se utilizó el test de la malaria de BinaxNOW® (ensayo inmunocromatográfico), el analizador hematológico Sysmex XN-2000 (contador automatizado) y observación microscópica de sangre periférico.

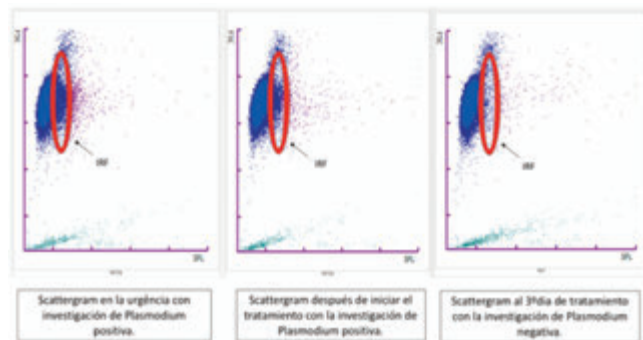


Figura 2. Canal de reticulocitos (canal RET) del analizador hematológico de la sysmex XN-2000.

**Resultados:** El test de malaria BinaxNOW® resultó positivo para el antígeno de la proteína de *P. falciparum* (T1 Positivo) (Figura 1) En el canal de reticulocitos (canal RET) del analizador hematológico de la sysmex XN-2000 se observó un aumento del conteo absoluto de reticulocitos con un valor bajo de fracción de reticulocitos inmaduros (IRF) puede indicar una posible infección por *Plasmodium*. (Figura 2). Con la microscopía desangre periférica se observaron inclusiones eritrocitarias por *Plasmodium*, confirmando el diagnóstico. (Figura 3).

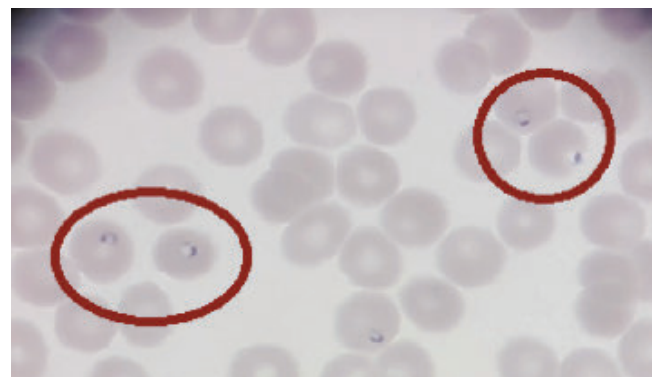


Figura 3. Inclusiones eritrocitarias por Plasmodium.

**Conclusiones:** La malaria es una enfermedad infecciosa causada por el *Plasmodium spp.* Si no se diagnostica a tiempo la malaria puede causar complicaciones como convulsiones, coma en incluso la muerte del paciente. El servicio de Hematología Laboratorial desempeña un papel fundamental para la identificación de estos parásitos, con la orientación proporcionada por el analizador automático hematológico, pruebas como el test inmunológico BinaxNOW® y con la observación microscópica de las inclusiones eritrocitarias características del parásito.

**Referencias**

Gomes, A; Vitorino,R; Costa, A; Mendonça, E; Oliveira, M; Batista, R. Malária grave por Plasmodiumfalciparum. *SeverePlasmodiumfalciparum malaria*. *RevBras Ter Intensiva*. 2011; 23(3):358-369.  
 Kathryn N. Suh, Kevin C. Kain, and Jay S. Keystone. *Malaria*. *CMAJ*. 2004 May 25; 170(11): 1693-1702.  
 Murphy GS. *Falciparum malaria*.*Infect Dis Clin North Am*.1996 Dec;10(4):747-75.  
 Ross, R. (2010).*Malaria (And) Mosquitoes*.Nabu Press. United kingdom.

## Insuficiencia Medular

**PB-027**

### APLASIA MEDULAR: REVISIÓN DE LOS ÚLTIMOS 14 AÑOS

Unamunzaga A., Chavez M.P., Vega A., Perez E., Oizartzabal I., Santamaria A., Cuevas L., De Miguel C., Robles D., Gabilondo M., Gala Aglaia M., Quintana M., Pereda A., Rodriguez F., Menchaca C., Loza J., Mendizabal A., Guinea J.M.

Hospital Universitario de Álava (HUA)

**Introducción:** La aplasia medular (AM) es una enfermedad muy infrecuente, con una incidencia de dos a seis casos por millón de personas. Se manifiesta típicamente en el adulto joven, aunque existe un segundo pico de incidencia en mayores de 65 años y afecta por igual a ambos sexos. Nuestro objetivo es revisar los casos de AM en nuestro centro en un periodo comprendido entre los años 2004 y 2018.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de los casos de AM diagnosticados en los últimos 14 años en el HUA. Para ello se han utilizado las bases de datos y las historias clínicas de dicho centro.

**Tabla 1.**

ID	Sexo	Edad (años)	Diagnóstico	Tratamiento	Evolución	Comentarios
70	M	56	AM	RP	+120 días	TIS
71	M	56	AM	RP	+120 días	TIS
72	M	56	AM	RP	+120 días	TIS
73	M	56	AM	RP	+120 días	TIS
74	M	56	AM	RP	+120 días	TIS
75	M	56	AM	RP	+120 días	TIS
76	M	56	AM	RP	+120 días	TIS
77	M	56	AM	RP	+120 días	TIS
78	M	56	AM	RP	+120 días	TIS
79	M	56	AM	RP	+120 días	TIS
80	M	56	AM	RP	+120 días	TIS
81	M	56	AM	RP	+120 días	TIS
82	M	56	AM	RP	+120 días	TIS
83	M	56	AM	RP	+120 días	TIS
84	M	56	AM	RP	+120 días	TIS
85	M	56	AM	RP	+120 días	TIS
86	M	56	AM	RP	+120 días	TIS
87	M	56	AM	RP	+120 días	TIS
88	M	56	AM	RP	+120 días	TIS
89	M	56	AM	RP	+120 días	TIS
90	M	56	AM	RP	+120 días	TIS

**Resultados:** De 2004 a 2018 se diagnosticaron once casos de AM, (5 varones y 6 mujeres). La media de edad de los pacientes es de 56 años, la mediana para los pacientes mayores de 30 años es de 65 años y dos pacientes fueron menores de 30 años. Es interesante señalar que cinco de los pacientes habían recibido tratamiento inmunosupresor o quimioterápico y uno debutó simultáneamente con un LNH de célula grande. Se detectó en 4 pacientes un clona HPN. Todos los pacientes recibieron tratamiento de acuerdo con el protocolo GETH: Inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos (3.75/mg/kg/día/x5 días) y CSA (1.5mg/kg/día) con posterior ajuste de dosis para mantener niveles de 200+/-50. Los pacientes recibieron soporte transfusional según la guía española de AM y se realizó profilaxis antibacteriana, antivírica y fúngica. En la reevaluación +120 días de tratamiento, el 45%(5) de los pacientes se encontraba en RP y a los 240 días de tratamiento mantenían misma respuesta. Se mantuvo el tratamiento con ciclosporina a dosis descendentes, objetivándose que posteriormente, el 60%(3) de los pacientes alcanzó RC con una mediana de tiempo de 20 meses. Uno de los pacientes menores de 30 años que alcanzó RP al día +120, precisó un trasplante hematopoyético de hermano alo-idéntico (AloTPH) por recaída, obteniendo posteriormente RC. Tres de nuestras pacientes necesitaron un segundo TIS porque no alcanzaron respuesta en la reevaluación del día +240. Posteriormente 2 de ellos alcanzaron RP. Uno de los pacientes falleció de manera precoz el día +10 de TIS por un shock séptico por Gram(-). Tres pacientes más también fallecieron durante el seguimiento. Ninguno de ellos obtuvo respuesta alguna tras TIS. En la actualidad, siete de los once pacientes siguen vivos con una mediana de seguimiento de 48 meses. Tres de ellos, precisan requerimientos transfusionales e incluso han precisado tratamiento adyuvante con Trombopoyetina (TPO).

**Conclusiones:** La AM típica es una enfermedad del adulto joven, aunque existe un segundo pico de incidencia en mayores de 65 años. Cinco de nuestros pacientes recibieron alguna terapia inmunosupresora, lo cual se relaciona con la aparición de AM. En nuestro centro hemos observado una respuesta tardía al tratamiento, ya que los pacientes que no obtuvieron RC inicial alcanzaron respuestas tardías manteniendo la ciclosporina con dosis progresivamente descendentes. Los pacientes que sólo alcanzaron RP tras TIS en la actualidad precisan de tratamiento transfusional e incluso terapia adyuvante con Trombopoyetina (TPO).

**PB-028**

### A PROPÓSITO DE UN CASO: APLASIA PURA DE SERIE ROJA SECUNDARIA A ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES FRENTE A ERITROPOYETINA

Amores Contreras G., Herrero Berron J.C., Rianza Grau R., Ortiz Librero M., Sanchez Sanchez M., Diaz Goizueta M.d.M., Benzo Callejo G., Compañon Herce A., Rodríguez Gonzalez R., Requena M.J., Condori M., Sanchez Godoy P.

Hospital Universitario Severo Ochoa

Paciente de 73 años con los siguientes antecedentes patológicos personales: HTA, DM tipo II, Insuficiencia renal crónica (IRC) secundaria a uropatía obstructiva bilateral en el seno de litiasis coraliforme diagnosticada en Julio/16. Fue preciso iniciar tratamiento renal sustitutivo con hemodiálisis, que se suspendió posteriormente por recuperación de la función renal. En la actualidad en situación de prediálisis con Cr habitual 4.3-5.1 mg/dl, y ClCr 20-25 ml/min. **Enfermedad actual:** En febrero/2018 el paciente acude a urgencias por cuadro clínico caracterizado por astenia intensa, sensación de disnea y mal estado general. En ese momento no presentaba otra clínica infecciosa, ni clínica de sangrado. No dolor torácico. A la exploración física destacaba la palidez mucocutánea. **Pruebas complementarias** Hb 5.3 g/dl (previa 12g/dl), Hcto 15.2%, VCM 89.9, plaquetas 209 mil/mcl, leucocitos 10540 mil/mcl. Ret 3000. Coombs directo: negativo. Urea 181, Cr 5.3, ácido úrico 8.5 mg/dl, LDH 189 U/L, haptoglobina 270, perfil de hierro: normal, vitamina B12 507 pg/ml, fólculo 4 ng/ml. Estudio de autoinmunidad: normal. HBsAg -, HBcAc -, Parvovirus B19 IgG-, Parvovirus B19 IgM-, AntiVHC-, CMV IgG +, CMV IgM-, C neg, Anti VHC negativo. **GASTROSCOPIA Y COLONOSCOPIA:** No restos hemáticos, ni lesiones potencialmente sangrantes. Biopsia de médula ósea: Estudio compatible con APLASIA PURA DE SERIE ROJA. **ANTICUERPO ANTI ERITROPOYETINA (EPO):** Cualitativo: Positivos; Cuantitativos: Positivos (última determinación 10/04/18: título 102400 (Test NAb). TAC de tórax: sin hallazgos significativos. **Evolución:** Paciente de 73 años, con IRC secundaria a uropatía obstructiva, con anemia en tratamiento con hierro oral y BINOCRIT (epoetina alfa) subcutánea (SC) 16.000 UI semanales (desde 22/06/17). En febrero/2018 debuta con cuadro clínico de anemia severa hiporregenerativa. Se realiza un estudio de médula ósea en el que se confirma el diagnóstico de APLASIA PURA DE SERIE ROJA. Dado el antecedente de administración de epoetina alfa SC, se solicitan la determinación de anticuerpos neutralizante de EPO, que resultan positivos. Con el diagnóstico de Eritroblastopenia secundaria a la administración de epoetina alfa, se inicia tratamiento con inmuglobinas IV a dosis de 0.4 mg/Kg de peso (23-27/02/18), manteniéndose las necesidades transfusionales de 2 concentrados de hematías semanales. Ante la falta de respuesta inicia tratamiento con corticoides a 1 mg/Kg de peso (27/03/18). Dos semanas después se observa aumento del número de reticulocitos y de los niveles de hemoglobina. Actualmente el paciente mantiene valores de Hb en torno a 10 g/dl, sin requerimientos de soporte transfusional y manteniendo el tratamiento esteroideo en pauta descendente.

**Conclusiones:** La eritroblastopenia secundaria al tratamiento con eritropoyetina recombinante humana es una complicación rara pero grave descrita en pacientes urémicos, especialmente en aquellos tratados con epoetina alfa por vía subcutánea. El cuadro clínico consiste en una resistencia súbita al tratamiento con EPO, con presencia de una anemia severa con falta de respuesta al aumento de dosis, así como aumento del soporte transfusional. Dada la rareza de esta patología no existe pautas claras en cuanto a tratamiento.

## Laboratorio Básico y Automatización en Hematología

### PB-029

#### REVISIÓN DE REGLAS AUTOMÁTICAS DE CREACIÓN DE FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA (FSP)

González Navarro P.<sup>1</sup>, Pérez Gutiérrez M.<sup>1</sup>, Fernández Jiménez D.<sup>1</sup>, Palacios Rodríguez J.A.<sup>1</sup>, Beatrizrivera Ginés A.<sup>1</sup>, Jurado Chacón M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario San Cecilio De Granada, <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen De Las Nieves

**Introducción:** Pese a que la automatización, vigente en nuestra práctica diaria, puede obviar parte del trabajo manual, debemos decidir cuándo la observación del FSP será o no realmente procedente y útil para el diagnóstico. Y pese a su imprecisión o inexactitud, el FSP sigue siendo importante como complemento al hemograma automatizado, sobre todo en caso de darse alarmas consideradas básicas en su cribado. Esta política ahorraría tiempo en la entrega de resultados, rebajaría la carga asistencial y así los posibles errores en un ensayo, de por sí subjetivo y dependiente de la pericia del lector o de un número insuficiente de células. Para aplicar criterios que permitan reducir el porcentaje de revisión de FSP sin riesgo de que escapen casos patológicos, se debería reevaluar la eficiencia de los mismos.

**Objetivos:** Revisar los actuales criterios de creación de FSP en nuestro centro (tabla 1) y evaluar su utilidad diagnóstica real, en consonancia con los criterios internacionales de consenso (ISLH) y adaptándolos a nuestro contexto particular.

**Material y Métodos:** Nuestro laboratorio recibe a diario aproximadamente 2.100 peticiones de hemograma, por lo que para simplificar y agilizar el flujo de trabajo, tenemos asignadas unas reglas de validación que rigen para la cadena de automatización de Hematología y aplican en nuestro middleware Dynamic Monitoring Service (DMS). Desde éste recuperamos la lista de los FSP realizados del 19 al 23 de marzo (5 días), creados según las reglas automáticas aquí reseñadas.

**Resultados:** Del total de 10.823 hemogramas realizados, se crearon antes de 6h desde el momento de la extracción (evitar artefactos por envejecimiento de la muestra) un total 177 frotis (1,6%), de los cuales un 70% provenían de peticiones de Atención primaria, un 15% de Consultas externas, un 10% de Urgencias y un 5% de Hospitalización. Los motivos de creación automática de FSP fueron: LUC >6% en un 15% de casos, plaquetas < 60x10<sup>3</sup>/μL en 8%, cualquier otra alarma 6%, combinación de más de una alarma en el 14% y por "fallo del analizador" en el 57% restante. En estos casos no se concretaba si por error inherente a la muestra (parcialmente coagulada, CHM alta, hiperlipemia.), por error del operador (homogenización de la muestra) o fallo del propio equipo (desajuste electrónico, obstrucción del capilar, arrastre, mala dilución, burbujas).

Tabla 1.

Parámetro	Regla
Leucocitos totales	> 30.000/μL
Linfocitos absolutos	<12 años, > 8.000/μL >12 años, > 6.000/μL
Neutrófilos absolutos	<1.000/μL
Monocitos absolutos	>1.500/μL
Basófilos	>2%
Large Unknown Cells (LUC)	>6%
Hematies Nucleadas (NRBC)	>10%
Plaquetas	<30.000/μL ó >1.000.000/μL
Plaquetas agregadas	>4.000/μL si número de plaquetas <100.000/μL
Hemoglobina (Hb)	<6g/dL ó >20g/dL
Amplitud de distribución eritrocitaria (ADE)	>22%
Células atípicas	++/+++
Granulocitos inmaduros (GI)	+++
Híastos	++/+++

Criterios de creación automática de FSP en nuestro centro.

**Conclusiones:** Cada usuario debe definir los criterios para la revisión del FSP y la validación de las reglas que apliquen según el nivel de tecnología y complejidad de su centro. La alarma por fallo del analizador y por LUC fueron dos de las principales causas de creación de FSP, que tras su revisión no aportaron información morfológica ni clínica de interés, pudiendo por lo tanto haberse obviado. Así en nuestro caso de eliminará "fallo del analizador" en nuestro middleware como motivo de creación automática de FSP. No obstante, el FSP contribuyó a confirmar/desmentir alarmas de sospecha, valorar posibles interferencias, re-

alzar variaciones en RDL y caracterizar elementos atípicos en los demás casos. Otros criterios no automáticos para la realización del FSP son la solicitud expresa en la petición del facultativo, como parte del "perfil" del estudio de anemias y a criterio del facultativo responsable del laboratorio (por déficit de MPO, delta-check...) pero también por fallo del analizador (no ha sido capaz de realizar el ensayo y ha asignado a otro analizador la determinación de hemograma con frotis).

### PB-030

#### COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE FVIII COAGULATIVO Y FVIII CROMOGÉNICO SEGÚN EL TRATAMIENTO ANTIHEMOFILICO UTILIZADO

Guerrero Lopez L.<sup>1</sup>, Sanchez Garcia J.<sup>1</sup>, Vilalta Setó N.<sup>1</sup>, Tirado Garcia I.<sup>1</sup>, Oliver Samper A.<sup>2</sup>, Carrasco Exposito M.<sup>1</sup>, Mateo Arranz J.<sup>1</sup>, Millón Caño J.<sup>1</sup>, Fontcuberta Boj J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, <sup>2</sup>Fundació Puigvert

**Introducción:** La severidad de la hemofilia se clasifica según los niveles de actividad de FVIII basales. El FVIII puede medir de dos formas: Mediante ensayos coagulativos o mediante ensayos cromogénicos. Se han observado diferencias entre los resultados obtenidos según el método utilizado. Estas se pueden deber a si el producto es plasmático o recombinante, a la delección del dominio B en los fármacos recombinantes o a la concentración de fosfolípidos del reactivo utilizado. Según el producto utilizado, existen recomendaciones para realizar su adecuada monitorización. En nuestro centro, el FVIII coagulativo se determina las 24 horas al día, mientras que el método cromogénico sólo se reserva en aquellos pacientes con inhibidores o en caso de ser el método recomendado según el tratamiento, realizándose sólo en horario de rutina. Ante la amplia gama de tratamientos existentes, nos planteamos la comparación de ambos métodos, para valorar la necesidad de que el método cromogénico esté disponible en situaciones urgentes.

Tabla 1. Distribución de productos y número de pacientes.

Principio activo	Número de pacientes	Método recomendado
NN-octocog alfa (Advate*)	3	Coagulativo
NN-εmoroctocog alfa (Elocta*)	20	Cromogénico
NN-octocog alfa (Kovaltry*)	6	Coagulativo
NN-moroctocog alfa (Refacto*)	1	Cromogénico
NN-ionoctocog alfa (Afstyla*)	1	Cromogénico
Complejo de FVIII y Factor de Von Willebrand (Fandhi*)	1	Coagulativo

**Métodos:** Hemos realizado la determinación seriada del FVIII coagulativo (Deficient FVIII®, Stago) y cromogénico (TriniCHROM FVIII®, Stago) en plasma pobre en plaquetas. Se analizaron un total de 32 pacientes (tabla 1). El análisis estadístico se realizó con: La prueba t y las correlaciones para muestras relacionadas, un análisis de ANOVA y la regresión de Passing & Bablok.

**Resultados:** El análisis de comparación de medias para muestras apareadas no mostró diferencia significativas entre ambos métodos ( $p > 0.05$ ). La ecuación que se deduce por análisis de ANOVA: FVIII Cromogénico = 1,04 x FVIII coagulativo, muestra que los valores obtenidos de FVIII cromogénico son ligeramente más elevados. Los dos métodos mostraron una correlación significativa (0,96;  $p < 0.0001$ ) y el análisis de regresión Passing & Bablok mostró que no existía diferencia proporcional entre ellos y no mostraba error sistemático. Sin embargo, en los casos que se recomienda el método cromogénico, las diferencias observadas eran ligeramente superiores pero no significativas ( $p > 0.05$ ).

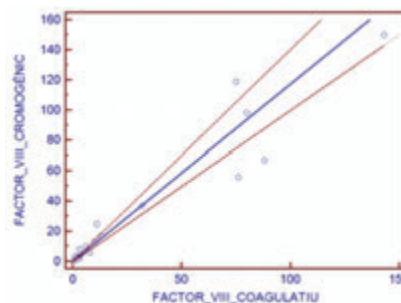


Figura 1 Passing Bablok. Comparación de métodos.

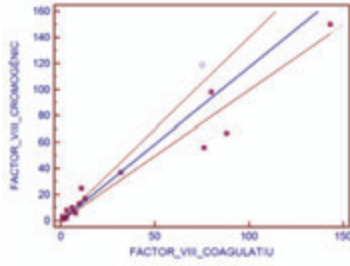


Figura 2. Passing Bablock. Comparación de Métodos en función de recomendación del fabricante.

**Conclusiones:** En este estudio preliminar observamos que no existen diferencias significativas entre ambos métodos. Debido a que con el método cromogénico se observan valores ligeramente superiores de FVIII, se precisaría ampliar el estudio en el futuro para confirmar esta tendencia. Cuando se recomienda el método cromogénico, estas diferencias son mayores y por ello encontramos necesario disponer de ambas técnicas las 24h para monitorizar de manera específica cada caso.

## Leucemias Agudas

### PB-031

#### UTILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DE LA ESTRATIFICACIÓN GENÉTICA DE LA ELN EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Núñez-Torrón Stock C., Herrera Puente P., Martínez-Geijo Román C., Marquet Palomanes J., Sáez Marín A.J., Luna de Abia A., Martín Moro F., Michael Fernández Berta M., García García I., Velázquez Kennedy K., Sanz Ruperez A., López Jimenez FJ.

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

**Introducción:** Los avances en el campo de la genómica y la biología molecular han permitido que salgan a la luz clasificaciones pronósticas como la estratificación de riesgo genético de la European Leukemianet (ELN) que nos pueden orientar en el manejo terapéutico de los pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA). El objetivo del estudio es demostrar la utilidad de la clasificación ELN para predecir la respuesta al tratamiento e indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en los distintos grupos de riesgo.

Tabla 1. Características de la población.

		ELN clasificación		
		Bajo riesgo (n=4)	Riesgo Intermedio (n=11)	Alto riesgo (n=3)
Sexo	Mujer	1	5	3
	Varón	3	6	0
Edad al Diagnóstico		58	52	62
OMS	Anomalías genéticas recurrentes	3	1	0
	Relacionada Terapia/ Mielodisplasia	1	3	2
	NOB	0	7	1

**Métodos:** Se ha realizado un estudio unicéntrico retrospectivo sobre pacientes diagnosticados de LMA entre enero 2017 y mayo 2018 subsidiarios de tratamiento con poliquimioterapia. La respuesta se evaluó mediante citología e inmunofenotipo (IF) de médula ósea tras 1º y 2º ciclo de inducción. Se estudió el número de pacientes que precisaron TPH alogénico (AloTPH) y el motivo de indicación. El análisis estadístico se realizó con un paquete SPSS versión 19.0.



Figura 1. Clasificación de riesgo y respuesta a 1º y 2º ciclo.

**Resultados:** Se analizaron 18 pacientes con una mediana de edad de 57 años [29-72]. 4 eran de bajo riesgo, 11 de riesgo intermedio y 3 de alto riesgo (Tabla 1). En el grupo de bajo riesgo los 4 pacientes alcanzaron Remisión Completa (RC) o RC sin recuperación (RCi) con enfermedad mínima residual (EMR) negativa por IF. Sólo 1 se consolidó con AloTPH



ya que se trataba de una neoplasia mieloide con cambios asociados a mielodisplasia. De los 3 pacientes del grupo de alto riesgo: uno fue refractario y se rescató con AloTPH secuencial; otro alcanzó RC con EMR tras el primer ciclo pero se cambió a 5-azacitidina por comorbilidades; otro falleció tras la primera inducción. De los 11 pacientes de riesgo intermedio: 7 alcanzaron RC/RCi (de los cuales 3 obtuvieron EMR+ por IF), 3 fueron refractarios y 1 no fue reevaluado tras el primer ciclo. De los 7 pacientes que llegaron a recibir el 2° ciclo: 4 alcanzaron RC/RCi (2 con EMR+), 1 fue refractario y 2 no fueron reevaluados. En cuanto a los pacientes restantes, 2 se llevaron a AloTPH, uno decidió no continuar con tratamiento y el último se cambió a 5-azacitidina por mala tolerancia a la quimioterapia. 8 pacientes de riesgo intermedio se consolidaron con AloTPH. El motivo de indicación fue: en 3 de ellos mala respuesta a tratamiento, 3 por presentar familiar compatible y 2 por diagnóstico de neoplasia mieloide relacionada con la terapia/cambios asociados a Mielodisplasia. (Figura 1 y Figura 2). Los otros 3 restantes no fueron candidatos a AloTPH por comorbilidades o decisión propia del paciente.

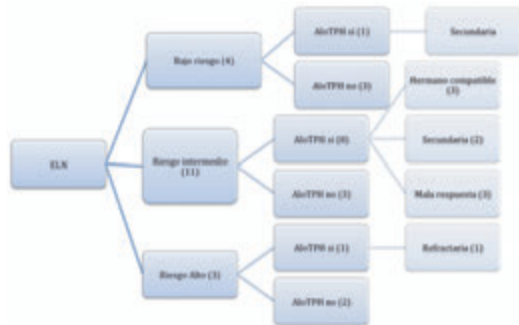


Figura 2. Clasificación de riesgo e indicación de TPH.

**Conclusiones:** En la LMA, la clasificación genética de la ELN es una herramienta pronóstica útil especialmente en los pacientes de bajo y alto riesgo. En cambio no queda tan claro su utilidad en los pacientes de riesgo intermedio, en los cuales en muchas ocasiones son otros factores propios de la enfermedad, del paciente o la respuesta al tratamiento recibido los que motivan la indicación de consolidación con Trasplante Alogénico, siendo necesario futuras líneas de investigación que nos permitan definir mejor este subgrupo y el comportamiento de la enfermedad en el mismo.

**PB-032**

**SÍNDROME DE DIFERENCIACIÓN TRAS TRATAMIENTO CON AZACITIDINA**

Cáceres Hernández S.<sup>1</sup>, Suárez-Varela Pineda S.<sup>1</sup>, Ibáñez Espacio F.<sup>1</sup>, Pérez Leal F.d.A.<sup>2</sup>, Moriano Palacios B.<sup>1</sup>, Rodríguez López A.<sup>1</sup>, Arcos Carmona M.J.<sup>1</sup>, Cardesa Cabrera R.<sup>1</sup>, Bermejo Vega N.<sup>1</sup>, Martín Mateos M.L.<sup>1</sup>, Cabrera Silva C.<sup>1</sup>, Sigüenza Salgado R.<sup>3</sup>, Casas Avilés I.<sup>4</sup>, Prieto Fernández J.<sup>4</sup>, Carnicero González F.<sup>5</sup>, Bergua Burgués J.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital San Pedro de Alcántara, <sup>2</sup>Hospital Ciudad de Coria, <sup>3</sup>Hospital de Mérida, <sup>4</sup>Hospital Don Benito-Villanueva, <sup>5</sup>Hospital San Pedro Alcántara

**Introducción:** El síndrome de diferenciación es una complicación potencialmente mortal del tratamiento quimioterápico. Cursa con fiebre, derrames, distrés respiratorio, fallo renal, ganancia de peso, leucocitosis e hipotensión. Está descrito en inducción con ATRA.

**Métodos:** Descripción de un caso.

**Resultados:** Paciente de 74 años con antecedentes de hipertensión y síndrome de apnea obstructiva que es remitida desde otro hospital con el diagnóstico de leucemia aguda mieloblástica tras consultar por astenia. El hemograma presentaba hemoglobina de 89 g/L.; leucocitos de 15.7x10<sup>9</sup>/L; plaquetas 29x10<sup>9</sup>/L. El frotis de sangre periférica tenía un 79% de blastos de tamaño mediano-grande. El aspirado de médula ósea mostraba un 65% de blastos de pequeño-mediano tamaño, cromatina laxa, nucléolos, bastones de Auer(sin astillas), positividad para mieloperoxidasas (30%) (M2) y cariotipo 46 XX t(8,21)(q22; q22)[16]. El inmunofenotipo marcaba positividad para CD34, CD117, HLA-DR, CD38, CD13d, CD33 +/-, TdT+, CD56+y CD59+ y la biología molecular positividad para reordenamiento RUNX1-RUNX11T1 y negatividad para

FLT3, NPM1, IDH1 e IDH2; c-Kit +(30%). La paciente es incluida en el Ensayo FLUGAZA que compara FLUGA contra Azacitidina asignándose como brazo de tratamiento Azacitidina (75 mg/m<sup>2</sup> subcutáneos durante 7 días).



Figura 1.

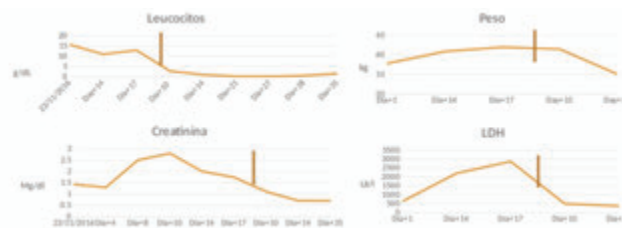


Figura 2.

En el día+4 del tratamiento presenta fiebre e insuficiencia respiratoria, comenzando dos días después con dolor precordial, crepitantes, aparente cardiomegalia en radiografía de tórax e inversión de onda T en electrocardiograma sin alteración de enzimas cardíacas. Experimenta ganancia de 5 kg de peso y empeoramiento de la función renal. En pruebas de imagen se evidencia derrame pericárdico y pleural bilateral. La paciente empeora, precisando el día+11 pericardiocentesis y toracocentesis evacuadoras. No hubo aislamiento microbiológico. El cuadro es interpretado como síndrome de diferenciación leucocitaria y se inicia Dexametasona 10 mg cada 12 horas con evolución favorable. El día+14 el recuento era de 12.9x10<sup>9</sup>/L leucocitos, con fórmula: neutrófilos 19%, mielocitos aberrantes con rasgos displásicos 67%, monocitos 1%, eosinófilos 1%, blastos 6% y linfocitos 3%. En el día+17 aumenta el número de blastos a un 40% y asciende la LDH (2800 ui) por lo que se decide abandonar el ensayo e iniciar quimioterapia convencional (3+7). Presenta nuevamente derrame pericárdico en el día +10 de la segunda inducción, sin hallazgos microbiológicos ni evidencia de malignidad en estudio anatomopatológico del líquido. Mejoró progresivamente y fue dada de alta en remisión completa en el día+35. Posteriormente recibió dos intensificaciones con Ara C a dosis de 1g/m<sup>2</sup>/12 horas días 1,3 y 5. Continúa en remisión completa con mutación RUNX1-RUNX11T1 negativa.

**Conclusiones:** La LAM con t(8;21)tiene buena respuesta a tratamiento convencional con inducción estándar e intensificaciones con altas dosis de Ara C pero no existe experiencia del uso de Azacitidina en pacientes con LAM de buen pronóstico. El síndrome de diferenciación leucocitaria se ha descrito principalmente en la LAM promielocítica y recientemente con la utilización de inhibidores de IDH1 y 2 y de FLT3. Solamente un caso de síndrome de diferenciación se ha comunicado previamente al uso de Azacitidina. Este caso ilustra la posibilidad de nuevos efectos secundarios de los hipometilantes en el tratamiento de LAM de buen pronóstico.

**PB-033**

**CUATRO CASOS DE NEOPLASIA MIELOIDE RELACIONADA CON LA TERAPÉUTICA EN EL CONTEXTO DE TRATAMIENTO DE SARCOMAS DE PARTES BLANDAS**

García Ramírez P., Hindi N., Falantes González J., Montero Cuadrado I., González Campos J., Moya Arnao M., Espigado Tocino I., Pérez Simón J.A.

Hospital Universitario Virgen del Rocío

**Introducción:** Las neoplasias mieloides relacionadas con la terapéutica, es una categoría dentro de la clasificación de la OMS 2016, de los pacientes que desarrollan una neoplasia mieloides después de tratamiento citotóxico. Dentro de esta se subdividen en síndromes mielodisplásicos (SMD) y leucemias mieloides agudas relacionadas con la terapéutica (LMArt). Según registros publicados recientemente, los pacientes tratados de sarcoma parecen tener una mayor incidencia de LMA secundarias respecto a la población general. El tratamiento actual con trabectedina pacientes con sarcoma en estadios avanzados que hayan fracasado al tratamiento inicial con citarabina e ifosfamida.

**Material y Métodos:** Revisamos de manera retrospectiva la incidencia de LMArt en el Hospital Universitario Virgen del Rocío entre abril de 2016 y abril de 2018 a raíz de 4 casos de pacientes diagnosticadas de sarcoma.

**Resultados:** Identificamos 10 casos de LMArt desde abril de 2016 a abril de 2018, excluyendo aquellos pacientes con LMA que provengan de SMD. Entre los diagnósticos previos encontramos sarcoma (n=4), carcinoma de próstata (n=2), adenocarcinoma de recto (n=1), Linfoma de Hodgkin (n=1), todos ellos habían recibido radioterapia (80%), el resto carcinoma de tiroides (n=1) tratado con yodo radiactivo y enfermedad de Crohn (n=1) en tratamiento con azatioprina. Han sido identificados 4 casos de LMA secundarias en pacientes tratados en la Unidad de sarcomas de nuestro centro (n=876). La mediana de edad fue 45 años al diagnóstico de LMA (33 - 63), y todos los casos fueron mujeres. Respecto a las características de sus sarcomas, todos tuvieron enfermedad localizada al diagnóstico (2 liposarcoma mixoide, 1 leiomiomasarcoma, 1 sarcoma pleomórfico). Inicialmente fueron tratadas con quimioterapia (QT) según esquema Epirrubicina en combinación con Ifosfamida (Dosis total acumulada mediana de 360mg/m<sup>2</sup> y 27g/m<sup>2</sup> respectivamente). Todas recibieron RT (dosis acumulada 60, 64, 99, 115 Gy respectivamente). La mediana desde el fin de QT al desarrollo de LMA fue de 31.5 meses (12 - 60) y desde fin de RT 26.3 meses (1.6-49.6). El 75% han recibido tratamiento con trabectedina como tratamiento de la recaída del sarcoma y en todos los casos, en el momento de desarrollo de la LMA existía una recaída metastásica del sarcoma. El tratamiento de la LMA ha sido Azacitidina (n=2) y quimioterapia estándar con Idarubicina y citarabina 3+7 (n=2). Tres de las pacientes fallecieron a consecuencia de su LMA con una mediana de supervivencia desde el diagnóstico 9 meses (2-22meses), una de ellas fue una recaída precoz postrasplante alogénico y la cuarta está actualmente en tratamiento activo a 2 meses del diagnóstico.

**Conclusiones:** La LMA secundaria es una complicación infrecuente en pacientes con sarcoma, apenas reportada, pero su pronóstico es infausto. La mejoría de la supervivencia de estos pacientes y el uso de la trabectedina puede ser la causa de este nuevo perfil de pacientes que se apartan del perfil relacionado con LMA en sarcomas (pacientes más jóvenes, varones y afectos de sarcoma de Ewing o de osteosarcoma

**PB-034**

**LEUCEMIA LINFOLÁSTICA B CON CÉLULAS BLÁSTICAS "CUP-LIKE": UN CASO CLÍNICO**

Teixeira C.<sup>1</sup>, Azevedo A.P.<sup>1</sup>, Silva C.<sup>1</sup>, Reis A.B.<sup>1</sup>, Meireles F.<sup>1</sup>, Miranda F.<sup>2</sup>, Afonso C.<sup>2</sup>, Arroz M.J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Hematología, Servicio de Patología Clínica, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, <sup>3</sup>Laboratorio de Citometría de Flujo, Servicio de Patología Clínica, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa

**Introducción:** El diagnóstico y pronóstico de las leucemias agudas (LA) depende de la evaluación conjunta de la citomorfología, inmunofenotipo (IF), genética. La morfología "cup-like" se define como una invaginación nuclear prominente en forma de "vaso", que abarca ≥ 25% del diámetro nuclear en más de 10% de los blastos. Está asociada a las mutaciones *NPM1* y *FLT3-ITD* en pacientes con LA mieloides (LMA), sobre todo en la LMA promielocítica microgranular y hiperleucocitaria, LMA sin maduración y la LMA con componente mielomonocítico o monocítico. Sin embargo, pueden estar asociadas raramente, en pacientes con LA linfoblástica (LLA). La mutación *FLT3-ITD* está íntimamente relacionada con la respuesta clínica y el mal pronóstico en estos pacientes.

**Métodos:** Consulta de los registros clínicos.

**Caso clínico:** Varón de 77 años, se presenta en el servicio de urgencia con astenia progresiva y sudores nocturnos. En el examen objetivo se presentaba pálido sin evidencias de discrasias. Los exámenes revelaron anemia (Hb-10,9 g/dl), leucocitos 10,6x10<sup>9</sup>/L con 1.9x10<sup>9</sup>/L neutrófilos, 44% de blastos y trombocitopenia (106x10<sup>9</sup>/L). A la observación del fro-

ntis de sangre periférico se observarán blastos de gran tamaño con contorno nuclear irregular, cromatina poco densa, con nucléolos visibles, y citoplasma basófilo, 14% de los cuales con morfología "cup-like". El medulograma y la biopsia revelaron una médula ósea (MO) hipercelular, infiltrada por 88% de blastos, con inclusiones "cup-like", sin evidencia de bastones de Auer. La IF reveló 86,7% de blastos compatibles con LLA-B (positividad para CD19, CD10 nTdT y CD34 y negatividad para MPO y CD117). El cariotipo fue normal (46, XY) e el FISH se presentó negativo para t(9;22). Evaluamos la presencia de la mutación *FLT3-ITD*, pero no fue encontrada, al paso que la mutación *NPM1* no fue rastreada. Fue propuesto para quimioterapia con protocolo PET-HEMA para pacientes frágiles, alcanzó respuesta a las 5 semanas después de la inducción (revaluación de MO con 1,5%). Actualmente, se encuentra en el primer año de tratamiento de mantenimiento.

**Conclusiones:** El caso presentado fue diagnóstico de LLA con blastos con inclusiones citoplasmáticas "cup-like". Los casos que se presentan en la literatura de pacientes con LLA y células blásticas "cup-like" son raros. En contraste con los pacientes con LMA, la presencia de *FLT3-ITD* es rara en pacientes con LLA. El amplio espectro morfológico de esta leucemia, con la posible participación de diferentes líneas celulares, hace que el patólogo tenga un papel decisivo para la definición de línea celular y su caracterización, incluso con mutaciones negativas, por lo tanto, hay interés en realizar un estudio genético más amplio.

**PB-035**

**IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON AGENTES HIPOMETILANTES EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA MAYORES DE 80 AÑOS**

Costa S., Marin M., Uribe M., Perez P., Ibañez F., Orero M.T., Roig M., Lopez M., Collado R., Lis M.J., Mena A., Cervero A., Linares M.

H. General Universitario de Valencia

**Introducción:** Los pacientes octogenarios con leucemia aguda mieloblástica (LMA) son un grupo creciente generalmente no candidato a quimioterapia (QT) intensiva. Aunque el empleo de agentes hipometilantes se han valorado como una opción terapéutica en mayores con LMA hay escasos datos específicamente en pacientes octogenarios.

**Métodos:** Revisamos la evolución clínica de los 63 pacientes con LMA de edad ≥ 80 años diagnosticados entre 2000 y 2017 en nuestro servicio, divididos en 2 grupos: entre 2000 y 2013 donde los pacientes han recibido tratamiento de soporte y entre 2014 y 2017 cuando el uso de agentes hipometilantes ha sido la 1ª opción terapéutica. Valoramos el porcentaje de LMA primaria, datos de hemograma y blastos en médula ósea al diagnóstico, tiempo de ingreso hospitalario, soporte transfusional recibido y supervivencia global en los dos periodos de tiempo.

**Resultados:** Se diagnosticaron 43 pacientes entre 2000-13, 42 tratados con soporte y 1 con esquema FLUGA, y 20 entre 2014-17, 5 con soporte y 15 (75%) tratados con hipometilantes (13 con decitabina y 2 con azacitidina). Los datos al diagnóstico se muestran en la tabla 1, sin diferencias significativas entre los 2 grupos.

**Tabla 1. Datos al diagnóstico.**

PERIODO	Nº	EDAD	SEXO (H/M)	LMA PRIMARIAS	ECOG ≤ 2	Leucocitos	Hb	Plaquetas	Blastos M.Osea
2000-13	43	82	24/19	74%	55%	5,2	92	59	50%
2013-17	20	84	13/7	65%	61%	17,2	87	43	61%

La supervivencia global (SG) fue significativamente superior en los pacientes tratados con hipometilantes que en los sometidos a tratamiento paliativo con una mediana de 199 versus 33 días (Log-Rank p<0,001). En cuanto a los periodos de estudio la SG fue significativamente mayor en los pacientes diagnosticados entre 2014-17, destacando una probabilidad de supervivencia al año del 19% frente al 0% de los años previos a 2014. Se observa una tendencia a disminuir el porcentaje de días de ingreso por tiempo de supervivencia en el periodo 2013-17. La mediana de concentrados de hematíes (CH) por paciente fue superior en el periodo 2014-17 (13 frente a 4; p=0,015) aunque no en el consumo de CH por mes de supervivencia (ver tabla 2). El consumo de plaquetas fue también superior en este periodo tanto en valores absolutos (3,5 frente a 0, p=0,006) como por mes de supervivencia.

Tabla 2. Datos evolutivos.

PERIODO	Mediana de SG.	SG a 6 meses	SG a 12 meses	Días ingreso	% días ingreso	U Hematías/mes	U Plaquetas/mes
2000-13	33 días	19%	0%	9	38%	4,43	0
2014-17	67 días	39%	19%	14,5	11%	4,21	0,84
	p = 0,008			p=0,77	p=0,058	p=0,87	p=0,034

**Conclusiones:** El tratamiento con agentes hipometilantes es aplicable a la mayoría de pacientes octogenarios y ha mostrado una moderada mejoría en su supervivencia, sin haber repercutido en un incremento en la mortalidad precoz ni en el tiempo de hospitalización, aunque el tratamiento más proactivo si ha llevado a un mayor consumo de hemoderivados.

### PB-036

#### NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS BLÁSTICAS PLASMOCITOIDES, IMPORTANCIA DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO PARA SU DIAGNÓSTICO

Torres López A., Pérez Salazar M., Burguete Vidondo Y., Hurtado Ilzarbe G., Gorosquieta Sánchez A., Millacoy Austenritt P., Areizaga Atela N., Signes Fort B., Galicia Flores T., Andueza Otsoa E., Alvarellos Outerio M., Zudaire Ripa M.T., Mateos Rodríguez M.C., Ardaiz Labairu M.A., Sánchez Antón P., Redondo Izal M.

Complejo Hospitalario de Navarra

**Introducción:** La neoplasia de células dendríticas blásticas es una entidad hematológica muy infrecuente que se origina a partir de los precursores de las células dendríticas plasmocitoides. Predomina en varones adultos y tiene un pronóstico adverso con supervivencia media en torno al año. La afectación cutánea es la forma de presentación más frecuente; inicialmente pueden ser lesiones localizadas que se diseminan durante el curso de la enfermedad. Se suele seguir de una fase leucémica. En una minoría de pacientes pueden presentarse como una leucemia aguda sin lesiones cutáneas. El diagnóstico se realiza por biopsia de las lesiones o por estudio de médula ósea. Las células tumorales suelen ser poco diferenciadas. Por inmunofenotipo suelen expresar CD4 y CD56, así como marcadores de células dendríticas plasmocitoides como CD123, CD303 y TCL1. Al ser poco frecuente el tratamiento no está estandarizado pero se ha visto que los regímenes similares a los usados en leucemias agudas son los que mejores resultados obtienen. El trasplante es una buena opción en 1ª remisión completa si son candidatos.

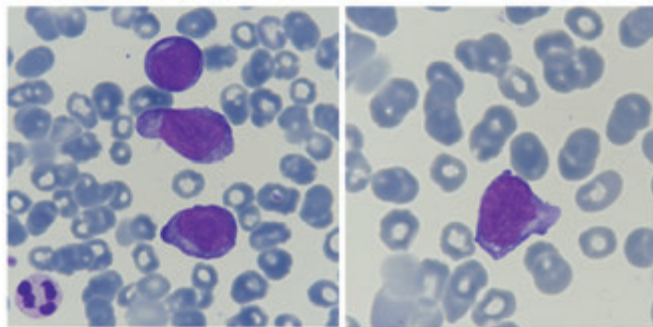


Figura 1.

**Métodos:** Se presenta el caso de un varón de 84 años remitido a consultas de Hematología por diagnóstico de linfoma T periférico en biopsia de lesión cutánea con inmunohistoquímica: CD 4 +, CD 3 -, CD 8 -, Ki 67: 70%. El paciente comenzó con una lesión en cuero cabelludo y en unos meses se extendió a tronco y extremidades.

**Resultados:** Como estudio de extensión se realizó biopsia y aspirado de médula ósea (Fig. 1) que mostró una infiltración del 57% por blastos de gran tamaño con núcleo de cromatina inmadura, presencia de nucleolos, citoplasma muy basófilo, agranular y con vacuolas aisladas. Esta población por citometría de flujo (Fig. 2) mostró positividad para CD123 y HLA-DR de manera intensa, siendo positiva también para CD4, CD33, CD36, Cy TCL1, CD45RA y NG2. Fueron negativos CD56, CD34 y marcadores de líneas B, T y otras líneas hematopoyéticas. Con ello se

diagnosticó de neoplasia de células dendríticas blásticas. El diagnóstico se confirmó en la biopsia ósea. Ante los resultados de la citometría se realizó una nueva biopsia cutánea con ampliación del estudio inmunohistoquímico observando positividad para CD4, CD123 y con Ki 67 del 70%, confirmando el diagnóstico realizado en médula ósea. El cariotipo mostró una inversión en el brazo largo del cromosoma 12 en el 26% de las metafases analizadas. El resto mostraban cariotipo normal. La enfermedad siguió un curso agresivo con presencia de células tumorales en sangre periférica, citopenias y diseminación extensa de las lesiones cutáneas. Se inició tratamiento con protocolo FLUGA (fludarabina, citarabina y G-CSF) pero tras el primer ciclo se produjo un deterioro importante del estado general y el paciente falleció.

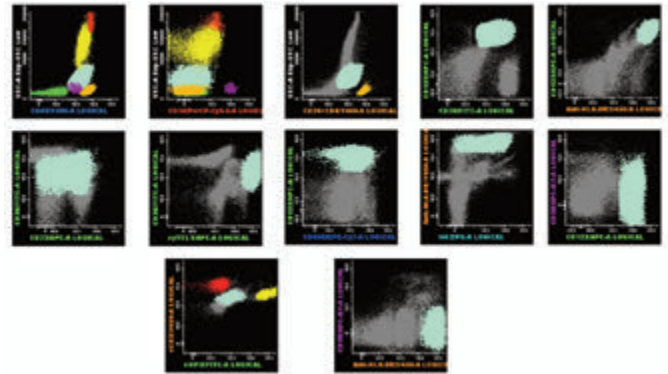


Figura 2.

**Conclusiones:** La neoplasia de células dendríticas es una entidad muy infrecuente que es importante conocer para detectarla a tiempo y no retrasar el diagnóstico. Es preciso pensar en ella ante la presencia de blastos con afectación cutánea. La citometría e histología son claves en el diagnóstico.

### PB-037

#### PRESENTACIÓN LEUCÉMICA DE NEOPLASIA BLÁSTICA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES. A PROPÓSITO DE UN CASO

Morales Ruiz Y., Lemes Quintana C., Caballero Gómez M., Fernández Martín R., Bosch Benítez J.M., Guedes Mesa S., Tapia Martín M., Abdelfatah Mohamed S., González San Miguel J.D., Negrín López M.

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil

**Introducción:** La neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoide (NBCDP) es una entidad poco frecuente de curso clínico agresivo. Suele debutar con afectación cutánea, de médula ósea y adenopatías. Clasificada dentro de las leucemias agudas mieloides de la OMS en 2008, y re-clasificada como una entidad aparte en la revisión de 2016. El tratamiento actualmente no está estandarizado, presentamos un caso de presentación leucémica tratado con esquema Hyper CVAD.

**Caso Clínico:** Mujer de 65 años sin antecedentes personales de interés que acude a Urgencias en julio de 2017 por astenia y disnea de 1 mes de evolución. Analíticamente presenta anemia, trombopenia, y leucocitos de 13.300/mm<sup>3</sup> con presencia de células inmaduras. LDH 390 U/L, resto normal. Exploración física normal excepto presencia de múltiples hematomas. Ante la sospecha de Leucemia aguda la paciente ingresa. En aspirado de médula ósea (AMO): infiltración del 92% por blastos de citoplasma amplio en espejo de mango y aspecto plasmocitoide. Por citometría de flujo: CD56: 74%, CD38: 98%, CD123: 99% y CD4: 91%. Se diagnostica a la paciente de NBCDP. Además, presenta lesión cutánea inicialmente catalogada como hematoma sobre la que se realiza biopsia, confirmándose infiltración por NBCDP. En TAC presenta adenopatías supra e infradiaphragmáticas no accesibles, y esplenomegalia de 19,5 cm. Se inicia tratamiento quimioterápico con esquema Hyper CVAD, primer ciclo con administración de terapia triple intratecal. En reevaluación de agosto 2017, EMR 0,02%. Previa administración de segundo ciclo, en septiembre de 2017 se realiza AMO con EMR 0.42%, dado la falta de estandarización de la técnica se decide continuar con el mismo esquema. Recibe primera parte del segundo ciclo de Hyper CVAD con triple terapia intratecal con algunas complicaciones durante el ingreso (bacteriemia

P. aeruginosa multirresistente y toxicidad hematológica grado 4), en octubre se realiza nuevo AMO con EMR negativa. Tras este ciclo se decide realizar trasplante alogénico no emparentado. Se realiza en enero de 2018. En mayo de 2018, tras 10 meses del debut diagnóstico, la paciente presenta quimerismo completo sin signos de recaída ni EICH.

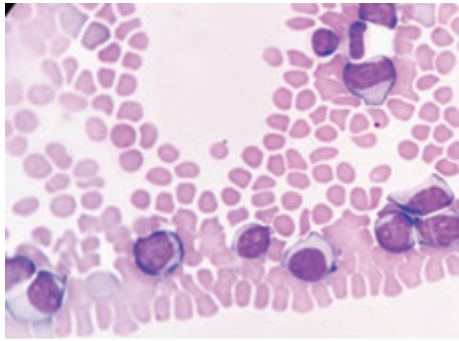


Figura 1.

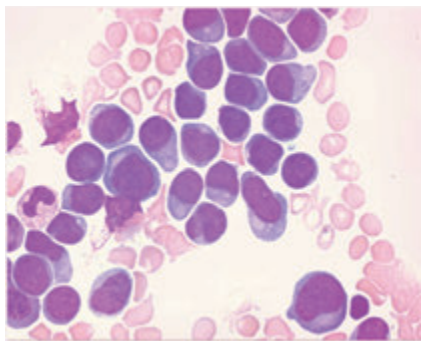


Figura 2.



Figura 3.

**Conclusiones:** La NBCDP representa el 0.7% de los linfomas cutáneos primarios, sin embargo, esta incidencia puede estar infraestimada debido a los casos sin afectación cutánea. La media está en 65 años con ligero predominio masculino. Se han utilizado distintos esquemas terapéuticos incluyendo tipo linfoma, así como de leucemia aguda mieloide y linfoblástica. Según los estudios publicados la estrategia tipo linfoma es la que más tasas de respuesta consigue, siendo esta sin embargo, corta con recaída en escasos meses. Existen también publicaciones a favor de la consolidación con trasplante alogénico, con altas tasas de supervivencia a largo plazo.

**PB-038**  
**LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA DURANTE EL 2º TRIMESTRE DE GESTACIÓN: A PROPÓSITO DE UN CASO**

Domínguez Acosta L., Verdugo Cabeza de Vaca M.V., Ordóñez Vahí S., Salamanca Cuenca A., Saldaña Moreno R., Rubio Sánchez V.

Hospital de Jerez

**Introducción:** La incidencia de leucemia aguda mieloblástica (LMA) durante la gestación se estima en 1 por cada 75-100.000 gestaciones. El 23% se diagnostican en el 1º trimestre, el 37% en el 2º, y el 40% en el 3º. La gestación supone un retraso en el proceso de diagnóstico ya que síntomas inespecíficos como astenia, disnea o palidez, pueden atribuirse al embarazo. De igual forma, los cambios físicos 2º a la gestación pueden enmascarar alteraciones analíticas relacionadas con la leucemia. Se ha descrito aumento de mortalidad materna y fetal asociado al retraso del tratamiento, así como su modificación para asegurar el nacimiento de un niño sano que puede afectar al pronóstico materno. Se recomienda iniciar el tratamiento precozmente ya que el objetivo es el mismo que en la población no gestante. Describimos el caso de una gestante diagnosticada de LAM.

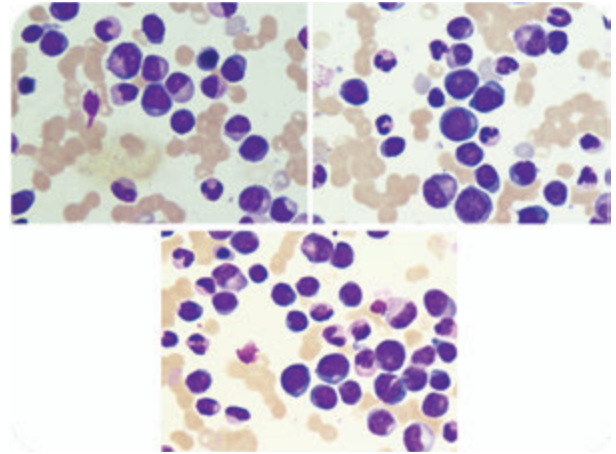


Figura 1. Aspirado de médula ósea al diagnóstico.

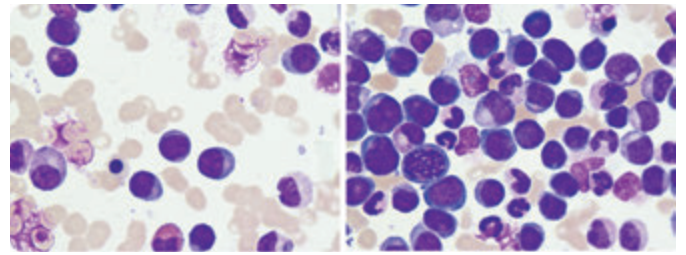


Figura 2. Aspirado de médula ósea al diagnóstico.

**Caso Clínico:** Mujer, 30 años diagnosticada en la semana 18+2 de LAM con CRM (imag. nº1), con c-KIT y DNMT3A mutado, catalogándose de Riesgo Intermedio. Se valoró la posibilidad de interrupción de la gestación por riesgo materno-fetal, desestimándose tanto por la paciente como por nuestro Servicio, iniciándose esquema de Inducción 3+7 (dosis reducida de AraC y Daunorrubicina), sin complicaciones. Se reajustó el tratamiento de soporte para evitar toxicidad y teratogenia y se realizaron ecografías semanales. Tras 1er ciclo alcanzó RP, administrándose 2º ciclo con Idarrubicina +AraC (3+7, dosis estándar) consiguiendo RC con EMR+. En 28 SG, recibió Consolidación con Citarabina HD, estrecha monitorización por parte de ginecología y medicina fetal, alcanzándose RC con EMR-. Una vez recuperada, se realizó inducción del parto (32 SG), vía vaginal, sin incidencias. El RN nació sin complicaciones, con buena maduración, sin malformaciones. A las 2 semanas post-parto se programó ALOTPH (Tabla 2: evolución). Actualmente se encuentra en el día +55 del 2º ALOTPH, en QC.

**Resultados:** La QT está asociada a malformaciones congénitas y supresión de la médula ósea fetal, así como hasta un 20% de abortos, lo que sugiere el paso de una a través de la placenta. La potencial teratogenia de la QT se sitúa entre la 5ª y 10ª SG, para luego disminuir hasta finalizar la organogénesis fetal, en la 13ª. A pesar de esto algunos agentes muestran datos de seguridad durante el embarazo. El aborto terapéutico debe ser ofrecido si la LAM se presenta durante el 1er trimestre. La QT durante el 2º aumenta el riesgo de CIR, prematuridad, alteraciones en ojos, SNC, genitales y médula ósea, así como producir mielosupresión. Se ha demostrado que el tratamiento estándar (excepto Idarrubicina) no está asociado

a la aparición de teratogenia. La mayoría de los regímenes de tratamiento durante el embarazo se basan en esquemas con Daunorrubicina, por lo que debe ser de elección. Hay que realizar manejo obstétrico estrecho, parto programado a partir de la 35-37 SG, al menos 3 semanas después de la última dosis QT y se han descrito un 70-75% de RC.



Figura 3. Evolución del proceso clínico de la paciente.

**Conclusiones:** El diagnóstico de LMA durante la gestación supone una situación de conflicto para el paciente y la familia necesitando soporte médico y apoyo profesional. En estadios tempranos de la gestación, la continuación del embarazo dependerá del pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, la decisión de tratamiento debe ser específica para cada caso, por lo que debe disponerse de un abordaje multidisciplinar. El caso descrito ha supuesto un reto clínico para nuestro servicio.

**PB-039**

**NEOPLASIA BLÁSTICA DE LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES**

Teixeira C.<sup>1</sup>, Codeço A.R., Acosta M.J.<sup>2</sup>, Azevedo A.P., Silva C., Reis A.B.<sup>1</sup>, Miereles F.<sup>1</sup>, Claudino C.<sup>3</sup>, Chorão M.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Hematología, Servicio de Patología Clínica, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa., <sup>2</sup>Laboratorio de Citometría de Flujo, Servicio de Patología Clínica, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa., <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa., <sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa.

**Introducción:** La Neoplasia Blástica de Células Dendríticas Plasmocitoides es rara (0.7% de los linfomas cutáneos primarios y 0.44% de las neoplasias hematológicas). Es una neoplasia agresiva, con mal pronóstico (supervivencia media de 12-16 meses), incluso después de la terapia. De etiología desconocida, 10-20% presentan antecedentes de malignidad hematológica (Síndrome mielodisplásico) y la incidencia es mayor entre los 60-70 años y en los varones. Tiene origen en los precursores de las células dendríticas plasmocitoides, con co-expresión de CD4 y CD56, al menos un antígeno de células dendríticas y plasmocitoides (CD123, BDCA-2 / CD303, TCL1, CTLA1) y ausencia de otros marcadores de linaje hematopoyético. Morfológicamente, las células varían de pequeñas a grandes, núcleo regular a irregular, citoplasma en cantidad variable, vacuolado, agranular y con membrana irregular, por veces con proyecciones citoplásmas prominentes. Clínicamente se presenta en 90% de los casos por lesiones cutáneas, siendo las citopenias frecuentes y rara la hiperleucocitosis, por veces con esplenomegalia o adenopatías. La diseminación es casi universal.

**Métodos:** Evaluación del caso clínico, con consulta de los registros clínicos.

**Caso clínico:** Varón de 86 años, caucásico, se presenta en el servicio de urgencia con palidez, astenia, disnea y dolor torácico. Lo hemograma reveló anemia microcítica e hipocromía (Hb-6,9g/dl), leucocitosis (39,5x10<sup>9</sup>/L; neutrófilos: 20,54x10<sup>9</sup>/L, monocitos: 9,88x10<sup>9</sup>/L), 10% de blastos y plaquetas normales. En el frotis de sangre periférico se observaron alteraciones de los monocitos y desgranulación de los neutrófilos y basófilos. El estudio medular reveló infiltración por 62% de blastos de tamaño variable, núcleo redondo o irregular y citoplasma basófilo, algunos con protrusiones. La inmunofenotipaje reveló 47% de blastos, positivos para CD4, CD56, CD123, CD38, CD43, con positividad heterogenea para TdT y CD34, positividad parcial para CD117 y CD13 y negativos para cCD3, CD3, CD16, CD15, CD35, MPO. Algunas células tienen contornos muy débiles para CD19, CD79a, CD7, CD64 y CD33. La heterogeneidad del inmunofenotipo sugiere una potencialidad multilínea siendo compatible con neoplasia blástica de las células dendríticas plasmocitoides. El cariotipo es normal. Realizó terapia de soporte, pero fallece un mes después.

**Conclusiones:** La presentación clínica en este paciente fue atípica, probablemente en fase de diseminación. La ausencia de síntomas cutáneos habrá dificultado el diagnóstico. Considerando que las características morfológicas e inmunofenotípicas se pueden sobreponer a otras entidades hematológicas (en particular con la LMA con diferenciación monocítica) es fundamental el estudio genético.

**PB-040**

**A PROPÓSITO DE UN CASO: SARCOMA GRANULOCÍTICO AISLADO COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCÍTICA**

De Nicolás Sol R., Buendía Ureña B., Gutiérrez López de Ocariz X., Martínez López J.

H.U. 12 de Octubre

**Introducción:** La leucemia promielocítica aguda (LPA) se caracteriza por la proliferación clonal de células mieloides inmaduras en estadio promielocítico y bloqueo posterior de su maduración debido a la traslocación balanceada entre los cromosomas 15 y 17. El sarcoma mieloides se trata de una tumoración neoplásica compuesta por blastos mieloides con o sin maduración en una localización diferente a la médula ósea. Los sarcomas mieloides pueden aparecer en paciente con o sin historia previa de leucemia mieloides aguda, como manifestación de la fase blástica de una NMPc o S. mielodisplásico. No obstante esta entidad se puede manifestar sin historia previa de patología hematológica así como sin afectación de la médula ósea al inicio, adquiriendo la denominación de sarcoma mieloides aislado, presentando una incidencia extremadamente reducida (0,4 casos/100000 habitantes). Se presenta un caso de sarcoma granulocítico aislado como primera manifestación de leucemia promielocítica aguda indolente (salvo por la aparición de síntomas compresivos) durante largo tiempo de evolución (al menos 5 meses) y posterior evolución tras inicio de tratamiento quimioterápico según esquema AIDA.

Tabla 1.

ESTUDIO DE MÉDULA ÓSEA	ESTUDIO MORFOLÓGICO	CITOMETRÍA DE FLUJO	ANÁLISIS GENÉTICO	ESTUDIO MOLECULAR	ANATOMÍA PATOLÓGICA
20 OCTUBRE DE 2016	Aspirado medular seco. En impresión predominio de serie granulocítica sin aumento de blastos	Muestra sin grupo, pero con adecuada representación de todas las poblaciones hematopoyéticas		<ul style="list-style-type: none"> <li>g.VAF17p de gen JAK2: no se detecta más 3 de CAL; no se detecta</li> <li>g.VAF17p de gen JAK2: no se detecta</li> <li>t(15;17)(q24;q32) de MFL: no se detecta</li> <li>Convalidad tCR Gamma patológica</li> <li>Convalidad B en región CD31 de Ig policlonal</li> </ul>	La serie roja y la serie blanca muestran características histológicas inespecíficas. Lene hiperplasia megacariocítica, sin alteraciones citológicas
1 DE ABRIL DE 2017	Médula ósea infiltrada por un 42% promielocitos patológicos y 13% blastos. Leucemia mieloide aguda A descartar LPA.	M.O. con grupo en la que se detecta un 32% de precursores con expresión de CD34, CD117, D13, la mayoría, con expresión CD33 débil y CD33+ intenso, así como a MPO fuerte, obliga a descartar LMA tipo promielocítica.	Carotipo completo caracterizado (dos clones alterados con relación a la k(33;17), uno clásico y otro variante k(2;13;17), presentando alteraciones adicionales	Reordenamiento PAL/NARA: se detecta tanto en M.O. como en sangre periférica	La serie blanca muestra un incremento en el número de células de maduración intermedia (MPO <). No más blastos. Médula ósea con masa de serie mieloide trabecular

**Material y Métodos:** Para el diagnóstico fue necesario el empleo de las siguientes técnicas diagnósticas: PET-TC, diversas secuencias de resonancia magnética (RM), TC-BAG para obtención de muestra, estudio completo de biopsia de médula ósea (M.O.) (citología, citometría de flujo (CMF), estudio genético y de biología molecular y diagnóstico anatomopatológico) y estudio analítico rutinario.

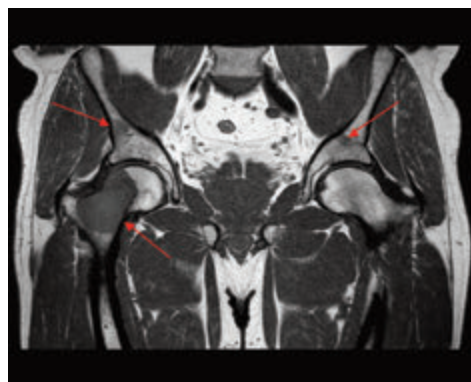


Figura 1.

**Resultados:** Varón de 56 años en seguimiento por cavernomatosis portal que desarrolla coxalgia derecha intensa con radiculopatía grado III, realizándose una RM en la que se objetivan lesiones óseas múltiples en tren inferior sugerentes de metástasis, hipermetabólicas en PET-TC, por lo que se realiza una biopsia de la lesión así como un estudio completo de MO, sin alcanzar un diagnóstico definitivo. En la reevaluación (tras

tres meses), se objetiva la aparición de nuevas lesiones hipermetabólicas, con el siguiente estudio anatomopatológico: proliferación en sábana de células neoplásicas MPO (+++), TdT (++), CD79 alfa (+), CD56 (+) y lisozima, compatible con sarcoma mielóide, poniéndose de manifiesto en el estudio de M.O. su compatibilidad con el diagnóstico de leucemia aguda promielocítica. Tras alcanzar un diagnóstico definitivo la aparición de marcada coagulopatía obliga al inicio de tratamiento según esquema AIDA, con aparición de múltiples complicaciones en la inducción (S. de Diferenciación que precisó su ingreso en UCI, cardiotoxicidad por antracilinas con disfunción cardíaca biventricular y neutropenia febril). Tras finalización se realiza nueva reevaluación donde se objetiva respuesta morfometabólica y ausencia del reordenamiento PML/RARA (presente al diagnóstico), prosiguiendo esquema de tratamiento mediante tres consolidaciones de ATRA+ATO, finalizadas en el momento actual, encontrándose el paciente en remisión completa.

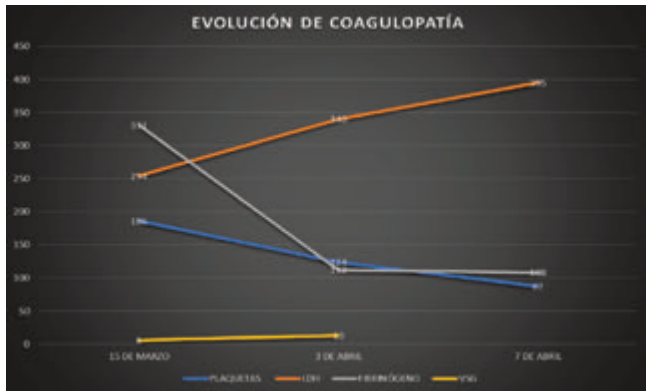


Figura 2.

**Conclusiones:** Destaca por tanto la presentación atípica de LPA en forma de sarcoma granulocítico aislado así como su evolución indolente desde el punto de vista hematológico durante meses a pesar de tratarse de una patología extremadamente agresiva; la necesidad de un diagnóstico de sospecha adecuado y de instauración de un tratamiento correcto de manera precoz así como el abordaje multidisciplinar de las complicaciones que pudieran derivarse del mismo.

#### PB-041

##### PRESENTACIÓN DE CASO DE CELULITIS PERI ORBITARIA RESISTENTE A TRATAMIENTO EN PACIENTE CON LLC/LCP

Amezola Herrera E.<sup>1</sup>, Martínez Mosqueda Ian M.L.<sup>1</sup>, Enriquez Mireles M.<sup>1</sup>, Martínez Villalobos J.E.<sup>1</sup>, Martínez Sánchez M.d.L.<sup>2</sup>, Amador Medina Lauro F.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Guanajuato, <sup>2</sup>Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

**Introducción:** La Leucemia Linfocítica Crónica es una hemopatía maligna que afecta principalmente a varones (2:1), mayores de 65 años de la presentación clínica muestra, hasta 70% de los pacientes asintomáticos, el resto pueden cursar con fatiga, diaforesis nocturna, anemia hemolítica autoinmune, procesos infecciosos, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía. El diagnóstico se establece por BH, citometría de flujo y biopsia de médula ósea. Las infecciones son una complicación grave por la hipogammaglobulinemia, neutropenia y los agentes citotóxicos utilizados en su tratamiento; siendo la Celulitis orbitaria un ejemplo claro de complicación. Los agentes aislados más comúnmente son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, Herpes simple y *Zooster* y casos fúngicos de *Cándida* y *Aspergillus*.

**Métodos:** Masculino de 65 años con inicia su padecimiento hace 10 meses debutando con diaforesis nocturna, astenia, adinamia y anorexia; pérdida de peso de 10 kg en seis meses, se realiza biopsia de ganglio linfático de cuello y el resultado histopatológico reporta LCP la cual es tratado con esquema R-CHOP (3 ciclos). Se cuantifico Hemoglobina: 9.4, Leucocitos: 77440, Plaquetas: 223000, Neutrófilos: 1%, Linfocitos: 98%, Monocitos 1%; Inmunofenotipo: CD19 (+), CD5 (+/-), CD20 (+/-), CD22 (+/-), CD45 (+/-) y sigK (+/-). El paciente ingresa por molestia ocular 6 días después de su dosis de quimioterapia, dolor, hiperemia, secre-

ción seropurulenta no fétida y aumento de tejido blando peri ocular derecho, la cual ha sido recidivante y migratoria desde hace 5 meses donde inicio en parpado izquierdo, por lo cual se le realiza TAC la cual confirma el diagnóstico de celulitis periorbitaria y absceso derecho. Inicia tratamiento antibiótico y analgésico con Ceftriaxona, Clindamicina y Ketorolaco IV, actualmente el paciente se mantiene en vigilancia.<sup>4</sup>

**Resultados:** Tomografía simple y contrastada de órbitas, reporta seno maxilar derecho y celdillas etmoidales derechas con engrosamiento mucoso e hiponeumatizadas ocupadas por contenido líquido denso, presencia de nódulo sólido en ángulo orbitario interno con diámetros de 2.5 x 1.8 cm, de bordes regulares parcialmente delimitado que después de la aplicación del medio de contraste IV no muestra refuerzos datos que están en relación con absceso y celulitis palpebral.

**Conclusiones:** La LLC no requiere tratamiento en la mayoría de los casos, los criterios para empezar con quimioterapia son: Esplenomegalia, masas ganglionares palpables o estadio III y IV de Rai, Binet C, una de complicaciones más severas es conversión a linfoma de células B grandes, infecciones las cuales son causadas por la inmunodepresión humoral, la hipogammaglobulinemia, la neutropenia y los agentes citotóxicos y anticuerpos monoclonales utilizados o neoplasias anexas, el pronóstico es mejor en pacientes jóvenes.

#### Referencias

- Kipps, T.J., Stevenson, F.K, Wu, C.J. Chronic lymphocytic leukemia. Nature. 2017;3(1): 1-20.
- Zenz, T, Mertents, D, Küpers, R. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Nature. 2010;10(1): 37-50.
- Visentin, A., Gurrieri, C., Imbergamo, S., Lessi, F., Di Maggio, S. (2016), Epidemiology and risk factors of invasive fungal infections in a large cohort of patients with chronic lymphocytic leukemia, Hematol Onco.
- AnnaLynn M. Williams, Andrea M. Baran, Philip J. Meacham, & Clive S. Zent (2017): Analysis of the risk of infection in patients with chronic lymphocytic leukemia in the era of novel therapies, Leukemia & Lymphoma.
- Mediterr J Hematol Infect Dis 2012.
- Nosari, A. Infectious Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. 2012;4(1).

#### PB-042

##### UTILIDAD DEL SEGUIMIENTO MOLECULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA EN REMISIÓN MOLECULAR

Botella Prieto C., Flores Fernández E., Fernández Abellán P.

Universidad Miguel Hernández de Elche / Hospital General Universitario de Alicante

**Introducción:** Tras el descubrimiento de la naturaleza molecular de la Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) su pronóstico mejoró considerablemente. Sin embargo, a pesar de tener un tratamiento muy efectivo siguen ocurriendo recidivas. Por ello se realiza un seguimiento tras alcanzar la remisión molecular (RM) mediante la cuantificación de PML-RAR en médula ósea con el objetivo de detectar precozmente la recidiva en fase molecular y prevenir la fatal recidiva hematológica. La evidencia que respalda este seguimiento tiene actualmente limitaciones debidas al avance en las técnicas de laboratorio y a los nuevos tratamientos. Es necesario revisar si el seguimiento continúa siendo útil hoy en día y aporta realmente un beneficio en la supervivencia de los pacientes cuya recidiva se detecta en fase molecular.

**Métodos:** Se ha diseñado un estudio observacional retrospectivo con una cohorte de pacientes con LPA en RM que sufrieron una recidiva del Hospital General Universitario de Alicante. Se ha comparado la supervivencia global (SG) de los pacientes según el tipo de recidiva que sufrieron mediante el test de Log-Rank. También se ha estratificado en función del grupo de riesgo y del tiempo a la recidiva en busca de algún subgrupo que se beneficie especialmente del seguimiento.

**Resultados:** No existen diferencias de SG estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes cuando se los valora en conjunto. Sin embargo, se ha visto que aquellos pacientes con una recidiva molecular precoz, en los primeros 24 meses de seguimiento, sí tuvieron una mejora significativa en la supervivencia respecto a los que tuvieron recidiva clínica en el mismo periodo. A partir de los 24 de seguimiento no se observa beneficio en el seguimiento molecular. También se ha observado que los pacientes de alto riesgo se benefician del seguimiento, mientras que en los de bajo riesgo no está indicado por la baja incidencia de recidiva en este grupo. No se ha podido establecer si los de riesgo intermedio se benefician o no del seguimiento molecular.

**Conclusiones:** El seguimiento molecular solo aporta un beneficio significativo en cuanto a supervivencia durante los primeros 24 meses de seguimiento. Debe continuar realizándose, pero no a todos los pacientes. No está indicado en pacientes de riesgo bajo y sí en los de riesgo alto. Es necesario realizar más estudios en el grupo de pacientes de riesgo intermedio para poder recomendar o descartar con seguridad el seguimiento molecular en estos pacientes. Se propone este trabajo como un estudio piloto que sirva de base para realizar un estudio multicéntrico que permita ampliar los resultados.

**PB-043**

**HIPOMETILANTES EN EL TRATAMIENTO DE LMA EN RECAÍDA POST-AUTOTPH A PROPÓSITO DE UN CASO**

Lopez Diaz M., Cuenca Aprell Carlos A., Iglesias Varela R., Picallo Lombardia P., Palacios Frago M.

Chu Ourense

**Introducción:** La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad genéticamente heterogénea que puede ocurrir *de novo*, como consecuencia de un tratamiento previo o como consecuencia de la evolución de una enfermedad hematológica. Es el tipo de leucemia más frecuente en la población adulta (80%), y su incidencia aumenta con la edad. Los hipometilantes, y en particular Azacitidina, son un tratamiento valioso para SMD y LMA en recaída post-trasplante, sobre todo en pacientes ancianos no candidatas a más tratamientos intensivos. Presentamos una paciente con LMA M0 tratada con 5-AZA post-AutoTrasplante. Descripción del caso: mujer de 67 años con antecedentes personales de hipertensión, que ingresa por cuadro constitucional y blastosis en sangre periférica de un 60%. Por citometría de flujo y morfología se diagnostica de LMA con mínima diferenciación. Cariotipo y FISH normales. No se objetivan mutaciones de FLT3 ni NPM1. Ante este caso, procedemos al tratamiento de inducción con Ida-AraC “3+7” obteniendo respuesta completa (RC); consolidación con Ida-AraC e intensificación con AraC y Etopósido. Se objetiva pérdida de respuesta por lo que rescatamos con 5 ciclos de 5-AZA, obteniendo respuesta morfológica completa y EMR negativa. Se procede a la recogida de stem-cells con vista a realizar AutoTrasplante. Tras 3 años del trasplante, recaída incipiente morfológica con blastos en sangre periférica y en médula ósea. Dada la edad de la paciente en ese momento (>70 años), optamos por tratamiento con Azacitidina s.c. de administración domiciliar, manteniendo respuesta desde hace ya 2 años hasta la fecha.

**Conclusiones:** Las LAM mínimamente diferenciadas (M0) presentan un pronóstico pobre, con escasa respuesta al tratamiento, recaídas tempranas y corta supervivencia. Frecuente en pacientes de edad avanzada, muchos de ellos no candidatas a quimioterapia intensiva, en los que se ha visto buena tolerancia al tratamiento con hipometilantes, tanto en 1ª línea como en terapia de rescate en la recaída.

**PB-044**

**DIABETES INSÍPIDA COMO PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE. CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

Martín-Batista S.<sup>1</sup>, Raya J.M.<sup>2</sup>, Moreno M.<sup>1</sup>, Hernández-Pérez P.<sup>1</sup>, Martín-Martín A.<sup>1</sup>, Hernández-García M.T.<sup>1</sup>, González-González Bernardo J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H.U. de Canarias, La Laguna, <sup>2</sup>H.U. de Canarias, La Laguna

**Introducción:** La diabetes insípida (DI) es una forma rara de presentación de la leucemia mieloide aguda (LMA), más frecuentemente asociada a alteraciones cromosómicas en los cromosomas 3 y 7, refractariedad al tratamiento quimioterápico convencional y mal pronóstico. La DI asociada a la LMA se puede producir como consecuencia de infiltración, sangrado o trombosis en el sistema nervioso central (SNC), aunque en otras ocasiones no se observan alteraciones macroscópicas que puedan explicarla. Presentamos un caso y realizamos una revisión de la literatura.

**Caso Clínico:** Mujer de 30 años con antecedentes de celiaquía, que acude al Servicio de Urgencias por cuadro de cefalea frontal de dos meses de evolución e intensa poliuria y polidipsia (6-8 litros diarios) en las últimas semanas. A la exploración física sin datos destacables. Analítica: Leucocitos 16 x10<sup>9</sup>/L, Hb 119 g/L, Plaquetas 57 x10<sup>9</sup>/L, INR 1,3, Dímero-D 3390 ng/mL, LDH 1013 U/L, Na 150 mEq/L, osmolaridad plasmática 297 mOsm/kg, Osmolaridad urinaria 209 mOsm/kg, TSH < 0,004

mU/L, T4 2,96 mcg/dL. TAC cráneo: normal. Aspirado medular: 49% de blastos de talla intermedia con granulación y con cromatina laxa. Dis-megacariopoyesis.

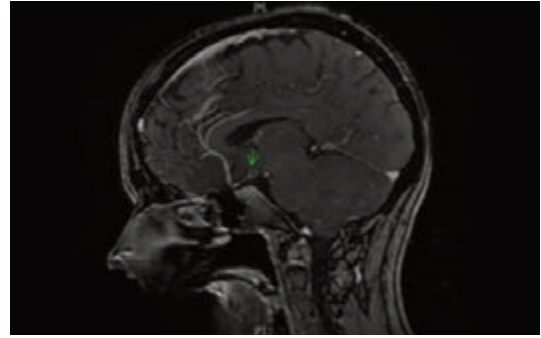


Figura 1. RMN.

Imunofenotipo: compatible con fenotipo mieloide mínimamente diferenciado, con expresión aberrante de CD56, CD7 y CD19. Citogenética y biología molecular: 45,XX,t(3;3)(q21;q26.2),-7. FISH: t(3;3). Biología molecular: negatividad para NPM1, CEBPA y FLT3. Se inició tratamiento de inducción según esquema Pethema 3 + 7 con idarrubicina y citarabina. AMO fin inducción: blastos 4% (SP 6%). Al mismo tiempo se solicitó RMN craneal/hipófisis que mostró ligero engrosamiento del infundíbulo-tallo hipofisario y hallazgos compatibles con infundíbulo-hipofisitis (Figura 1). Finalmente es diagnosticada de DI de origen central e hipertiroidismo primario. Inicia tratamiento con desmopresina oral y tiamazol con buena evolución. Recibió tratamiento de consolidación similar a la inducción y se realizó reevaluación de la enfermedad, alcanzando remisión parcial. AMO fin consolidación: blastos 5%. Desaparición de la displasia en la serie megacariocítica. EMR: la población con fenotipo similar al inicial supone 0,104%. Cariotipo: desaparición de la delección del cromosoma 7. Positividad de la alteración en el cromosoma 3. Tras dos meses del diagnóstico y concluyendo que no se beneficiaría de más tratamiento quimioterápico, se decidió trasplante de un hermano haploidéntico, encontrándose la paciente actualmente en remisión completa tras el trasplante.

Tabla 1. Características en común de los cuatro últimos casos publicados en la literatura incluido nuestro caso (caso 4).

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Año presentación	2016	2010	2002	2017
Edad y sexo	69, mujer	42, hombre	29, mujer	30, mujer
Cariotipo	Monosomía 7	t(3;3)(q21,q26) monosomía 7	t(3;3)(q21,q26) monosomía 7	t(3;3)(q21,q26.2), -7
Expresión CD2+ CD7+	No	No	CD2+ CD7-	CD 7+
Poliuria y polidipsia	Sí	Sí	Sí	Sí
Dis-megacariopoyesis	No realizado	Sí	No	Sí
Hallazgos RMN	Sí	No	No	Sí
Respuesta a inducción	Tto paliativo	No	No conocido	No
Remisión	Muerte en 2 días	Recaída tras 1PH	Muerte día +30	TPI en situación quimiorresistencia

**Conclusiones:** Existen unos 60 casos descritos de LAM con DI. Las características comunes en todos los casos son: DI, anomalías en los cromosomas 3 y/o 7, dismegacariopoyesis y peor pronóstico. En algunos casos se ha visto también expresión aberrante de CD2 y CD7. El papel de la citogenética en esta asociación es curioso y complejo. El EVI-1 proto-oncogén producto del gen MECOM, localizado en el cromosoma 3, codifica para un ADN de 1051 aminoácidos cuyo producto es una fosfoproteína que funciona como un factor de transcripción. En la LAM con 3q21q26 o monosomía 7 con DI, existe sobreexpresión del gen EVI-1. Ésta, en combinación con la desregulación de otros genes, resulta en una reducción en la transcripción de la hormona antidiurética y por tanto, desarrollo de DI. Nuestra paciente ilustra un caso típico con las características descritas en la literatura pero con un pronóstico mejor, superando hasta la fecha las expectativas de vida en este grupo de pacientes.

## Linfomas

### PB-045

#### TRATAMIENTO DE LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES CON AFECTACIÓN DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL CON ESQUEMA R-IDARAM

Solé Rodríguez M.<sup>1</sup>, De La Cruz Vicente F.<sup>2</sup>, Gil Espárraga E.<sup>1</sup>, Rodríguez Torres N.<sup>2</sup>, Montero Cuadrado I.<sup>2</sup>, González Campos J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

**Introducción:** La afectación del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con Linfoma B Difuso de Células Grandes B (LDCG-B) confiere muy mal pronóstico, especialmente en recaída/progresión (R/P) con una supervivencia (SG) media inferior a 6 meses. Su baja frecuencia y ser criterio de exclusión en la mayoría de ensayos clínicos dificultan definir el tratamiento óptimo. En primera línea (PL) la inmunoterapia para el control de la afectación sistémica en combinación con fármacos que atraviesen la barrera hematoencefálica y/o terapia intratecal es el tratamiento más aceptado. En recaída (ER), la consolidación con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es potencialmente curativa. El esquema R-IDARAM (Tabla 1) ha mostrado eficacia especialmente en PL: 48-75% de remisiones completas (RC) y SG a 2 años >75%.

Tabla 1. Esquema de inmunoterapia R-IDARAM/21 días.

Fármacos y dosis	Días del ciclo			
	1	2	3	8
Rituximab 375mg/m2 IV	X			X
Metotrexate 2g/m2 IV			X	
Citarabina 1g/m2 IV	X	X		
Dexametasona 100mg IV (dosis total)	X	X	X	
Idarrubicina 10mg/m2 IV	X	X		
Triple tratamiento intratecal	X			

**Objetivos:** Analizar los resultados del esquema R-IDARAM en pacientes con LDCG-B y afectación del SNC tanto en PL como en R/P.

**Material y Métodos:** Revisión retrospectiva de historias clínicas de casos tratados con esquema R-IDARAM en 2 hospitales diferentes desde 2016.

Tabla 2. Características basales de los pacientes.

Parámetro	N (%) o media (rango)
Sexo (hombres)	3/4 (75%)
Edad	55,7 años (44-73)
Estado al diagnóstico:	
- IVXA	2 (50%)
- IVA	1 (25%)
- IVsB	1 (25%)
Índice pronóstico Internacional (IPI):	
- 5	
- 4	2 (50%)
- 3	1 (25%)
- 2	1 (25%)
- 1	2 (50%)
ECOG previo a R-IDARAM:	
- 0	1 (25%)
- 2	1 (25%)
- 3	2 (50%)
Infiltración de Líquido cefalorraquídeo (sí infiltrado)	3/4 (75%)
Tratamientos previos recibidos:	
- Ninguno	1 (25%)
- 1 línea de tratamiento	2 (50%)
- >1 línea de tratamiento (5 líneas de tratamiento previas)	1 (25%)

**Resultados:** Cuatro pacientes recibieron R-IDARAM: uno en PL por tener afectación de la base del cráneo incluyendo hipófisis, otro por progresión (EP) tras una primera línea que incluía profilaxis de SNC y otros dos en ER. Las características basales de los pacientes se resumen en la Tabla 2. Los pacientes recibieron profilaxis frente a *P. jirovecii* y administración de G-CSF desde el día +7 del ciclo hasta la recuperación de neutrófilos (>1,5x10<sup>9</sup>/L). Recibieron una media de 4 ciclos (rango 1-6),

alcanzando 2 de ellos RC en la evaluación final tanto de la afectación sistémica como de SNC confirmada por pruebas de imagen y citometría de líquido cefalorraquídeo (uno de ellos en PL y otro en EP). La paciente que recibió R-IDARAM en PL recibió consolidación con TPH autólogo y continúa viva en RC a los 18 meses. El paciente que lo recibió en EP continúa vivo en RC a 8 meses de la recaída pendiente de recibir consolidación con TPH alogénico por fallo de movilización. De los pacientes que lo recibieron en ER uno alcanzó RC por pruebas de imagen pero fue éxitus sin que se esclareciera la causa, por lo que no podemos asegurar que estuviese en RC, y el otro falleció por progresión tras un ciclo. La principales toxicidades han sido: hematológica grados 3-4 en el 100% de los pacientes y neutropenia febril grados 3-4 en el 75% de los pacientes (8 episodios, rango 0-4).

**Conclusiones:** Aunque nuestra experiencia es limitada, nuestros datos sugieren que R-IDARAM seguido de consolidación con TPH puede ser efectivo y seguro en este tipo de pacientes.

### PB-046

#### METOTREXATO A ALTAS DOSIS, PROCARBAZINA Y LOMUSTINA PARA EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO EN PACIENTE ANCIANO Y/O CON COMORBILIDADES. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Escolano Escobar C., Álvarez Juárez M.Á., Carmona Zabala I., Galán Vega J., Herrera F., Palomo Esteban T., Chica Gullón E., García Vela J., Somolinos de Marcos N., Oña Company F.

Hospital Universitario de Getafe

**Introducción:** El linfoma primario del SNC es una neoplasia hematológica que ha aumentado su incidencia en la última década en población no inmunosuprimida. Así mismo, la afectación al diagnóstico o recaída a nivel del SNC empeora sustancialmente el pronóstico de esta enfermedad. La aplicación de regímenes quimioterápicos intensivos incluyendo el autotrasplante de progenitores hematopoyéticos no puede aplicarse a pacientes con edad avanzada o con comorbilidades. La radioterapia, a pesar de ser en ocasiones curativa, ha demostrado también un alto grado de toxicidad en este subgrupo de pacientes. El esquema quimioterápico MCP (Metotrexate a altas dosis, lomustina y procarbazina) se presenta como una posible opción terapéutica con inicialmente menor grado de toxicidad.

Tabla 1.

Paciente	Sexo	Edad al diagnóstico	Diagnóstico P. diagnóstico Fecha	Histología	Nº línea de tratamiento	Nº ciclos recibidos	Causa de indicación del esquema (Edad/comorbilidad)	Respuesta	Situación actual
1	Mujer	63 años	L. cerebral primario (LCP) Craniotomía en Agosto 2014	B difuso de células grandes (BCDG)	2ª	2	Insuficiencia renal avanzada. Metotrexate ajustado a renal	RC	Recaída cutánea aislada tratada con 8-CMOP. Viva y libre de enfermedad
2	Mujer	71 años	LCP Biopsia endoscópica Abril 2017	BDCG	1ª	3	>65 años	RC	Viva y libre de enfermedad
3	Hombre	74 años	LCP Biopsia endoscópica Enero 2018	Doble expresado BCL2 y c-MYC positivos	1ª	3	>65 años	RP tras 3er ciclo	Vivo. En tratamiento, pendiente de valoración final.

**Material y Métodos:** Se incluyen en este estudio retrospectivo observacional descriptivo aquellos pacientes >65 años o con comorbilidades diagnosticados en nuestro centro desde Marzo de 2014 hasta Marzo de 2018, que han recibido el esquema MCP (Metotrexate a altas dosis 3g/m2 i.v. los días +1, +15 y +30; CCNU (lomustina) a dosis de 110mg/m2 v.o. día +1; y procarbazina a dosis de 60mg/m2 v.o. del día +1 al día +10). Se contempla recibir hasta un máximo de 3 ciclos, con reevaluación por neuroimagen tras el 1º y al finalizar el tratamiento. El diagnóstico se llevó a cabo por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y biopsia cerebral, descartándose afectación linfomatosa a otros niveles por medio de estudios de imagen de alta sensibilidad (PET/TAC). Se practicaron serologías (VIH, VHB, VHC...) a todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. El objetivo principal del estudio es recoger la respuesta al tratamiento. El objetivo secundario es la valoración de las toxicidades. Otras variables como supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global no pueden medirse dado el corto período de seguimiento.



**Resultados:** Las características y resultados de los pacientes incluidos se resumen en la tabla 1. En cuanto a la tolerancia al tratamiento y la toxicidad, los principales efectos secundarios observados en los pacientes fueron neutropenia y trombopenia grado III-IV (en el 100% de los pacientes) y deterioro de la función renal resuelta tras hidratación y ajuste de dosis del metotrexate (salvo la paciente 1 que padecía ya insuficiencia renal crónica avanzada). Las complicaciones infecciosas fueron las principales, pudiéndose resolver sin necesidad de medidas agresivas (ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos). Limitación del estudio: La principal limitación del estudio es el escaso número de pacientes incluidos y el corto seguimiento que no nos permite extrapolar a la población de pacientes ni extraer conclusiones sobre durabilidad de la respuesta a largo plazo.

**Conclusiones:** El esquema MCP puede representar una opción de tratamiento para ofrecer a este subgrupo de pacientes, con tolerancia aceptable y a priori buenos resultados. El tratamiento en general ha sido aplicado de forma heterogénea, dada las características especiales de estos pacientes (diferentes comorbilidades, tolerancia al tratamiento...). Dado el escaso número de pacientes y el corto periodo de seguimiento de la gran mayoría de ellos en esta muestra hace imprescindible nuevos estudios.

#### PB-047

### CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS DEL LINFOMA DE HODGKIN EN NUESTRO CENTRO EN LOS ÚLTIMOS 15 AÑOS

Olivencia V., Verdugo M.V., Martín E., Rodríguez A., Garzón S.

Hospital Jerez de la Frontera

**Introducción:** El Linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia B con un relativo buen pronóstico, con sólo un 20-25% de pacientes refractarios o en recaída. La escasez de eventos dificulta el análisis de la calidad en la asistencia prestada así como de los factores pronósticos relevantes, siendo necesarios seguimientos prolongados e importantes esfuerzos de registro.

**Objetivos:** Analizar las características clínico-biológicas, incidencia y resultados de los pacientes diagnosticados de LH.

**Material y Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de LH en nuestro centro en los últimos 15 años. Recogimos las características clínicas y epidemiológicas, el intervalo entre primer síntoma y diagnóstico, tratamiento, respuesta, así como recaídas, autotrasplantes y estado actual.

**Resultados:** Un total de 141 pacientes fueron incluidos, con una incidencia anual de 2,24 casos/100.000 habitantes. La edad mediana fue 34 años (10-85), con ligero predominio en varones (1,15/1). El 92.9% presentaban LH Clásico (53.9% EN; 25.5% CM; 4.9% PL; 0.7% DL; 0.7% RL; 6.4% no especificado) y el 7.1% LH Predominio Linfocítico Nodular. Al diagnóstico, el 47,8% presentaba un estadio localizado (8.1% estadio I, 39.7% estadio II) y el 51% un estadio avanzado (26.2% estadio III, 24.8% estadio IV). La demora desde el primer síntoma y el diagnóstico fue 3 meses en el 31.9%, 3-6 meses en el 21.28%, 6-9 meses en el 15.6%, 9-12 meses en el 4.97%, y >12 meses en el 13.48%. El 92.9% recibió ABVD y el 2.1% BEACOPPe, especialmente en los últimos años y dentro de estrategias guiadas por PET, con una mediana de 6 ciclos recibidos. El 78.7% alcanzó respuesta completa, el 10,6% se mostró refractario y el 19,8% recayó. Un 18,5% fueron sometidos a trasplante hematopoyético. La SLP a 5 y 10 años fue del 78% y 69% (82% y 78% en localizados vs 73% y 60.9% en avanzados). La supervivencia global a los 5 y 10 años fue del 89% y 69% (94% y 76% en estadios localizados vs 84% y 60% en estadios avanzados).

**Conclusiones:** En nuestra serie, coincidiendo con la literatura, alrededor de una cuarta parte de los pacientes con LH se muestran refractarios o recaen tras el tratamiento inicial. La carga tumoral condiciona los resultados obtenidos. Nuestros resultados son discretamente inferiores a los publicados en los ECCC, lo que puede mostrar la diferencia entre eficacia y efectividad, pero obliga a buscar áreas de mejora.

#### PB-048

### TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN SEGÚN ESQUEMA ABVD INDEPENDIEMENTE DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS AL DIAGNÓSTICO

Díaz Roldán B., Solé Rodríguez M., Zapata Bautista R., Palma Vallellano A., Rodríguez Rodríguez J.N., Ruiz Cobo M.A., Fernández Moreno F.

Hospital Juan Ramón Jiménez

**Introducción:** Con la incorporación de nuevos fármacos al tratamiento del Linfoma de Hodgkin (LH) la mayoría de los pacientes alcanzarán la curación (>80%). El tratamiento actual de los LH va encaminado a conseguir la mayor efectividad posible con la mínima toxicidad, pero el esquema ideal no está bien definido en algunos subgrupos de pacientes, recomendando algunas guías el uso de tratamientos más agresivos en pacientes jóvenes con factores de mal pronóstico. En nuestro centro hemos venido empleando el esquema ABVD (Doxorrubicina/Bleomicina/Vinblastina/Dacarbacina) en todos los pacientes independientemente de dichos factores pronósticos.

**Objetivos:** Evaluar la efectividad y seguridad de la estrategia de usar ABVD en primera línea en todos los pacientes con LH independientemente de los factores de riesgo que presenten.

**Material y Métodos:** Revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de LH *de novo* tratados con ABVD en un único centro entre 2013 y 2018.

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

Características basales de la muestra al diagnóstico.		Mantienen RC tras 1ª línea	Recaen, progresan o fallecen tras 1ª línea
N	71/71	51/71 (71.8%)	20/71 (28.18%)
Edad (media, rango)	41.68 (15-74)	43.57 (15-71)	36.85 (21-74)
Sexo masculino:	49/71 (69%)	35/51 (68.6%)	14/20 (70%)
Subtipo histológico	68/71 (95.77%)	49/51 (96%)	19/20 (95%)
Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular:	5/68 (7.4%)	2/49 (4.08%)	3/19 (15.78%)
Linfoma de Hodgkin clásico:	63/68 (92.6%)	47/49 (95.92%)	16/19 (84.22%)
- esclerosis nodular	39/63 (62%)	29/47 (61.7%)	10/16 (62.5%)
- celularidad mixta	18/63 (28.5%)	14/47 (29.7%)	4/16 (25%)
- rico en linfocitos	5/63 (7.9%)	3/47 (6.4%)	2/16 (12.5%)
- depleción linfocítica	1/63 (1.6%)	1/47 (2.2%)	
Estadio:			
Inicial I-II	32/69 (46.4%)	24/50 (48%)	8/19 (42%)
Avanzado III-IV	37/69 (53.6%)	26/50 (52%)	11/19 (58%)
Síntomas B	35/71 (49.3%)	25/51 (49%)	10/20 (50%)
Masa Bulky	4/70 (5.6%)	3/51 (5.9%)	1/19 (5.2%)
Afectación extranodal	16/71 (22.4%)	15/51 (29.4%)	3/20 (15%)
LDH	228.94 (92-1045)	240.58 (123-1045)	198.32 (92-491)
B2microglobulina elevada	17/54 (31.4%)	14/39 (35.9%)	3/15 (20%)
Pronóstico desfavorable			
Estadio inicial	10/28 (35.7%)	14/22 (63.6%)	2/8 (25%)
Estadio avanzado	11/35 (31.4%)	10/24 (41.7%)	1/11 (9%)

**Resultados:** Un total de 71 pacientes fueron tratados mediante esta estrategia en dicho período cuyas características basales se resumen en la Tabla 1. La media de ciclos recibidos fue 6 (rango 1-8). Las respuestas obtenidas fueron: 55 pacientes (77.5%) alcanzaron remisión completa (RC), 9 (12.6%) respuesta parcial (RP), 4 (5.6%) progresaron (EP) durante el tratamiento, uno (1.4%) se transformó a Linfoma no Hodgkin y 2 (2.9%) fallecieron durante el tratamiento (no evaluables). Recayeron 14 pacientes con una media de 23 meses desde el diagnóstico. De los 13 pacientes que recayeron 2 fallecieron por progresión de la enfermedad tras múltiples líneas de tratamiento. En la Tabla 1 se detallan las variables analizadas: índice de Hasenclever (salvo valor de albúmina por no estar disponible en la mayor parte de los pacientes al diagnóstico) para los estadios avanzados y EORTC para los estadios I y II, así como valor de LDH y B2microglobulina. Recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autólogo 10 pacientes: 6 tras la 2ª línea de tratamiento, 3 durante la 3ª y 1 tras la 4ª, con una media de supervivencia del trasplante de 33.7 meses. Los tratamientos recibidos en segunda línea fueron: en 15 ESHAP, 1 con ICE y 1 con BEACOPP. Precisarón una 3ª línea de tratamiento 10 pacientes: 9 recibieron Brentuximabvedotin y un paciente Mini-BEAM. Solo han recibido una 4ª línea de tratamiento 5 pacientes: 2 IGEV, uno Brentuximabvedotin, uno Pembrolizumab y otro Nivolumab. Sólo han sido candidatos a TPH allogenico 2 pacientes. La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) desde el diagnóstico fueron respectivamente de 66.6 (IC del 95% 58.1-75.1) y 46.7 meses (IC de 95% 41.07-52.3 meses).

**Conclusiones:** La SG y SLP del global de la serie es similar a la descrita en otros estudios. En los pacientes que recaen o no alcanzan RC con esta estrategia, no hemos encontrado mayor porcentaje de factores de mal pronóstico por lo que no se hubiesen beneficiado de un tratamiento más agresivo en caso de haber usado una estrategia basada en la presencia de factores de riesgo.

## PB-049

## REVISIÓN DE LOS LINFOMAS B DIFUSOS DE CÉLULAS GRANDES PRIMARIOS MEDIASTÍNICOS TÍMICOS (OMS 2.016) DIAGNOSTICADOS EN NUESTRO CENTRO

Morente Constantín E., Mesa Moles Z., Puerta Puerta J.M., Jurado Chacón M.

Servicio De Hematología Hospital Universitario Virgen De Las Nieves De Granada

**Introducción:** El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) primario mediastínico tímico se presenta con más frecuencia en mujeres, principalmente en la 3ª-4ª décadas de la vida. Por su localización mediastínica, son frecuentes los síntomas cuando la enfermedad está localizada (respiratorios como tos, digestivos como disfagia, síndrome de vena cava superior...). Solo un 20% se diagnostican en estadios avanzados. En cuanto al tratamiento, no se ha protocolizado un esquema concreto, si bien los más utilizados son R-CHOP y EPOCH-R. El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ofrece muy buenos resultados, incluso en 1ª línea, pero suele reservarse para refractariedad o recaída. El PET-TAC es de gran utilidad diagnóstica y pronóstica.

**Objetivos:** Estudio observacional descriptivo de este tipo de linfomas, atendiendo a distintos parámetros clínico-terapéuticos. Se destaca el papel del PET-TAC.



Figura 1.

**Métodos:** Contamos con 15 pacientes diagnosticados de LBDCG primario mediastínico tímico en nuestro centro de 2011 a 2018. Se registran datos epidemiológicos, tratamiento y respuesta al mismo.

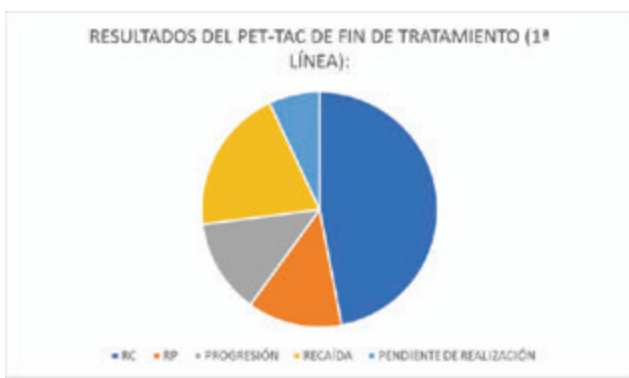


Figura 2.

**Resultados:** La edad media es de 36,4 años. El 73% son mujeres. El 93% de los pacientes continúan vivos. Esquemas utilizados en 1ª línea de tratamiento: en 8 pacientes R-EPOCH más terapia intratecal, en 5 casos R-CHOP (en 1 de ellos con radioterapia). En 1 caso R-EPOCH sin terapia intratecal. En 1 caso se inició CHOP en espera de diagnóstico definitivo y después se cambió a EPOCH (pero se volvió a CHOP por mala tolerancia). Por lo tanto, se empleó terapia intratecal en un 53% de los tratados. El PET-TAC interím mostró: RC en un 67%, RP en un 27% y MBRP en un 6%. Finalmente, según el PET-TAC de evaluación postratamiento, se consiguió una RC del 47% y RP del 13%. En un 13% existió

progresión y en un 20%, recaída. En un 7% aún no se ha comprobado la respuesta. A lo largo del seguimiento, 7 pacientes recayeron (47%). El 70% de los pacientes que obtuvieron RC en el PET-TAC interím alcanzaron RC a final de 1ª línea. En 6 de ellos (87%) no se ha producido aún recaída. Como tratamiento de 2ª línea, se empleó ESHAP-R, combinado con MINE en 3 casos. En cuanto a la realización de TPH, se han llevado a cabo 2 autólogos de sangre periférica y 2 alogénicos. Todos han alcanzado RC. Hay otros 3 casos pendientes de realizarlo y 1 pendiente de adoptar una decisión.

**Conclusiones:** La mortalidad en nuestra serie es muy baja. Sin embargo, el porcentaje de recaída no es despreciable, por lo que son necesarios protocolos que indiquen la estrategia a seguir en este tipo de linfoma. El PET-TAC interím se consolida como una herramienta muy valiosa para predecir el pronóstico de la enfermedad y se correlaciona bien con la respuesta final al tratamiento.

## PB-050

## ESTUDIO DESCRIPTIVO DE UNA SERIE DE 165 PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CELULAS GRANDES B DIAGNOSTICADOS EN UN ÚNICO CENTRO

Donato Martín E.M<sup>a</sup>, Rubio López-García L., Fernández Zarzoso M., Jiménez Castillo M., Legarda Campo M.A., Juan Marco M<sup>a</sup>L., Hueso García J.A., Tolosa Muñoz A., Marriaga Ospino L., Panero Ruiz M., Sayas Lloris M<sup>a</sup>J., Ribas García P., Marco Buades J., Fernández Llavador M<sup>a</sup>J., Cejalvo Andújar M<sup>a</sup>J., Gómez Beltrán E., Ivars Santacreu D., Barreiro González M., De la Rubia Comos J.

Hospital Universitario Doctor Peset

**Objetivos:** Describir y analizar de forma retrospectiva una serie de pacientes diagnosticados de forma consecutiva de linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) en un único centro.

**Pacientes y Métodos:** Se analizaron un total de 165 pacientes diagnosticados de LDCGB entre enero 2005-febrero 2018. Los pacientes fueron tratados de manera uniforme, teniendo en cuenta la edad y ECOG. La edad mediana fue de 66 años (18-92) con un 59,5% >60 años. El 23% presentó Hb<10g/dL, el 58,1% LDH ≥243UI/l (16% ratio LDH >3) y el 43,9% β<sub>2</sub>microglobulina ≥3,4mg/dL. Al diagnóstico el 22,6% presentaba un ECOG≥2 con un 60,5% de Estadios III-IV. El 41,8% presentaba un IPI de riesgo Intermedio-alto o alto, el 41,4% un R-IPI de alto riesgo, el 31,3% un GELTAMO-IPI Intermedio-alto o alto y un 53,9% un NCCN-IPI Intermedio-alto o alto. El 93,3% de los pacientes fueron candidatos a quimioterapia asociada a rituximab (QT-R) y el 89,1% recibieron antraciclinas (CHOP, CHOEP o COMP). Se ha realizado un análisis descriptivo de la serie completando el análisis con un estudio de supervivencia global (SG) y de supervivencia libre de evento (SLE) utilizándose el test de log Rank y el test de regresión de Cox. Se ha utilizado el paquete estadístico SPSS (v15.0).

**Resultados:** Con la 1ª línea se alcanzó un 63,8% de remisiones completas (RC) y un 8,3% de remisiones parciales (RP). Hubo un 13,3% de pacientes refractarios primarios. En la actualidad el 53% de los pacientes de nuestra serie siguen en RC y un 42,7% ha fallecido (10,1% por causas no relacionadas). El 81,3% y el 72,1% de los pacientes están vivos a los 3 y 5 años respectivamente. La media de SG fue de 86,14 meses. Las variables que en el análisis univariante influyeron negativamente en la SG fueron: Edad ≥60 años (p=0,0001), ECOG≥2 (p=0,003), ratio LDH >3 (p=0,033), β<sub>2</sub> microglobulina ≥ 3.5 mg/dL (p=0,002), IPI riesgo Intermedio-alto o alto (p=0,007), R-IPI alto riesgo (p=0,021), GELTAMO-IPI Intermedio-alto o alto (p=0,0001), NCCN-IPI Intermedio-alto o alto (p=0,0001), no recibir QT-R (p=0,0001), no recibir antraciclinas (p=0,0001), no alcanzar RC (p=0,0001). La media de SLE fue de 78 meses. Las variables que influyeron negativamente en la SLE fueron las mismas que para la SG. En el análisis multivariante permanecieron con influencia negativa para la SG en el ratio LDH >3 (p=0,043), R-IPI de alto riesgo (p=0,004), no alcanzar RC (p=0,0001) y edad ≥70 años (p=0,02). En el análisis multivariante de SLE sólo permaneció con influencia negativa no alcanzar RC (p=0,0001) y la edad ≥70 años (p=0,026).

**Conclusiones:** El presente análisis nos ofrece una visión detallada de los LDCGB diagnosticados en nuestro centro presentando una aceptable SG y SLE. Este análisis confirma el valor pronóstico del score R-IPI y la importancia de alcanzar RC para alcanzar los mejores resultados de SLE y SG. Se requiere profundizar el estudio anatomopatológico/FISH al diagnóstico para poder identificar los pacientes con Linfoma B alto grado (OMS 2017) con el objetivo de optimizar su tratamiento.

**PB-051**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS AL DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES CON LINFOMA DE CÉLULAS T/NK EXTRANODAL TIPO NASAL EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA DE LA CIUDAD DE MÉXICO**

Loaiza Vivanco L.E., Barranco Lampón G.I., Zazueta Pozos J.F., Ramos Peñafiel C.O., Martínez Murillo C., Collazo Jaloma J., Rozen E., Kassack Ipiña J.J., León González M.G., Castellanos Sinco H., Montaña Figueroa Efreem H., Navarrete J.J.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga

**Introducción:** El linfoma de células T/NK extranodal tipo nasal es una neoplasia derivada de linfocitos NK y en menor proporción de linfocitos T citotóxicos. Se caracteriza por producir daño y destrucción vascular, necrosis, presentar un fenotipo citotóxico y asociarse a Virus de Epstein-Barr. Es una entidad clínica rara en Estados Unidos de América y en Europa, pero común en Asia y Latinoamérica. La escala GELTAMO-IPI (Montalban y colaboradores) identifica 4 grupos con distintas probabilidades de supervivencia en función de la edad, niveles séricos de lactato deshidrogenasa y Beta 2 microglobulina, estadio clínico y ECOG en pacientes con Linfoma difuso de célula grande, a diferencia de la escala de IPI y NCCN-IPI no valora la afectación extranodal.

**Objetivos:** Describir las características clínicas y analíticas al diagnóstico de los pacientes con linfoma de células T/NK extranodal tipo nasal en nuestra población. Analizar el impacto pronóstico de la escala GELTAMO-IPI en la supervivencia Global

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo con cohortes históricas realizado en pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de células T/NK extranodal tipo nasal tratados en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga entre 2008 y 2018. La Supervivencia Global se obtuvo mediante el método de Kaplan-Meier. Las diferencias en la Supervivencia Global entre los diferentes grupos de riesgo se calcularon mediante la prueba de log-rank.

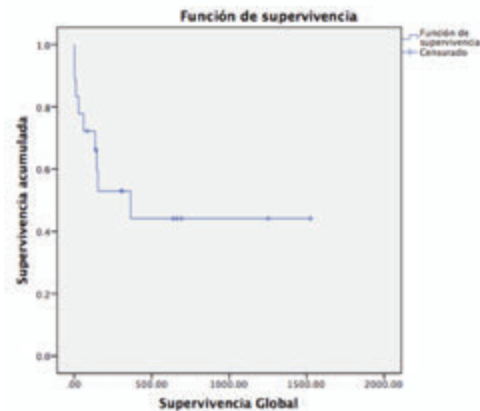


Figura 1.

**Resultados:** Se obtuvo información de 20 pacientes (13 varones, 7 mujeres) con una media de edad de 43.6 años (22-78 años); el 71% (15) de los pacientes tenía síntomas B, en 57% (12) se identificó algún foco infeccioso, 9.5% (2) tuvieron algún evento hemorrágico, ninguno de los pacientes presentó manifestaciones tromboticas, 70% (14) tenía niveles de DHL elevados, en ninguno se identificó infiltración a médula ósea, en uno de los pacientes se documentó infiltración al sistema nervioso central mediante estudio citológico, el 95% (19) presentaban estadios clínicos tempranos, todo esto al momento del diagnóstico. Se utilizó un esquema que incluía L-Asparaginasa en 12 pacientes, 5 no recibieron tratamiento debido a mortalidad temprana relacionada a la enfermedad y el resto recibieron esquemas similares a CHOP. La mortalidad de la cohorte fue del 50% con una mediana de supervivencia global de 364 días (1-726, IC 95%). Al clasificar a los pacientes de acuerdo a su riesgo utilizando la escala GELTAMO-IPI, no se identificaron diferencias significativas en la supervivencia global en función del grupo de riesgo.

**Conclusiones:** El Linfoma de células T/NK extranodal tipo nasal es una neoplasia relativamente común en México, sin embargo, debido a la carencia de un registro estadístico nacional, no es posible reportar una epidemiología fidedigna. Se trata de un linfoma agresivo con una mortalidad elevada. Nuestro estudio no identificó diferencias en la su-

pervivencia global en función del grupo de riesgo medido por la escala GELTAMO-IPI, esto puede deberse al número escaso de pacientes y al poco tiempo de seguimiento. Al ser México una región con mayor prevalencia en éste tipo de linfoma se requieren más y mejores estudios epidemiológicos y traslacionales en nuestra población que identifiquen factores pronósticos y blancos terapéuticos potenciales.

**PB-052**

**ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA EN LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO (LCM) EN EL HOSPITAL SON LLÀTZER**

Amer Salas N., Cladera Serra A., Del Campo García R., Mascaró Riera M., Guerra Hernando J.M., Gómez Pérez D., González Bachs E., Herráez Balanzat I., Franco Palacios S.E., Bargay Lleontart J.

Hospital Son Llätzer

**Introducción:** El LCM es un linfoma poco frecuente (1-2/100.000 hab/año), en general agresivo y difícilmente curable, con supervivencias a los 5 años de tan sólo el 10% de los pacientes. Durante los últimos años, se han elaborado nuevas escalas pronósticas, siendo el Ki67 el factor de riesgo biológico más importante. Aunque existen diversas opciones terapéuticas, todavía no existe un tratamiento estandarizado. Hemos revisado la casuística de nuestro hospital para describir las características de los pacientes, analizar los resultados del tratamiento recibido y su supervivencia.

**Material y Métodos:** Se han revisado las historias clínicas de todos los pacientes diagnosticados de LCM entre 2001 y 2018 en el Hospital Son Llätzer, registrando las características clínico-biológicas, así como el tratamiento recibido en cada caso y la respuesta conseguida.

Tabla 1. Características clínicas al diagnóstico.

		Frecuencia	Porcentaje (%)
Clínica	Megalias	3	11,1
	Adenopatías	7	26
	Afectación gastrointestinal	4	14,8
	Expresión periférica	4	14,8
	Otras neoplasias	4	14,8
ND	5	18,5	
Síntomas B	Sí	5	18,5
	No	16	59,3
	ND	6	22,2
Afectación intestinal	Sí	8	29,6
	No	14	51,9
	ND	5	18,5
Anatomía patológica	Clásica	18	66,7
	Blástica	5	18,5
	Pleomórfica	1	3,7
	Tipo zona marginal	1	3,7
	ND	2	7,4
MIPic	Riesgo bajo-intermedio	8	29,6
	Riesgo intermedio-alto	8	29,6
	Riesgo alto	3	11,1
	ND	8	29,6

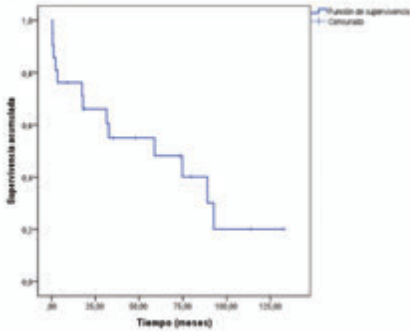
**Resultados:** Desde enero de 2004 hasta abril de 2018, 27 pacientes han sido diagnosticados de LCM, 18 varones y 9 mujeres, con una mediana de edad de 69 años (33-91 años) y una mediana de seguimiento de 29,27 meses. Las características clínicas al diagnóstico se resumen en la tabla 1. De los 27 pacientes, 21 (77,8%) recibieron algún tipo de tratamiento. Los esquemas administrados, así como el número de ciclos, se resumen en la tabla 2. 12 pacientes (57.1%), recayeron tras el primer tratamiento, de forma asintomática en un 45,5% de los casos. Un total de 12 pacientes eran candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE), con una mediana de edad de 53,8 años. 3 pacientes no han podido ser evaluados. Como tratamiento de inducción, 8 recibieron R-HyperCVAD/MTX-HDC y 1 R-CHOP. Antes de la recogida de progenitores se realizó un *purging in vivo* con 4 dosis de Rituximab y el acondicionamiento se hizo con BEAM. Tras el TASPE se administraron 4 dosis más de Rituximab semanal en 7/9 pacientes y 2/9 iniciaron mantenimiento cada 2 meses. De los 9 trasplantados, un 66,7% consiguió una respuesta completa (RC) en el día +100 tras el TASPE y 6 han recaído (66.7%) con un tiempo medio de recaída de 18.19 meses (10.72-69.05 meses). De los 3 que no han recaído, 2 llevan en RC a los 11 y 10 años de

seguimiento y 1 lleva 14 meses de mantenimiento con Rituximab. La mediana global de supervivencia de todos los pacientes fue de 58.9 meses. La supervivencia global (SG) a los 5 años fue del 51% (Figura 1). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de SG entre los pacientes trasplantados y no trasplantados ( $p=0.004$ ) (Figura 1).

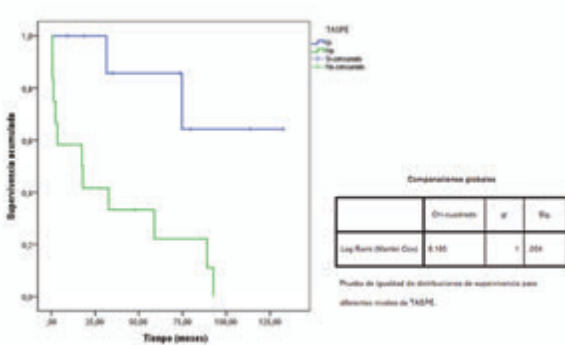
**Tabla 2. Tratamiento de primera línea LCM.**

Primera línea	Frecuencia	Porcentaje (%)	Nº ciclos							
			1	2	3	4	5	6	8	
R-HyperCVAD	9	33,3	1	5	0	3	0	0	0	0
R-CHOP	5	18,5	0	0	0	0	1	3	1	
R-Bendamustina+ Ibrutinib	2	7,4	0	0	1	0	0	1	0	
CNOP	1	3,7	0	0	1	0	0	0	0	
R-Bendamustina	1	3,7	0	0	1	0	0	0	0	
R-CFM	1	3,7	0	1	0	0	0	0	0	
Clorambucil+Prednisona	1	3,7	0	1	0	0	0	0	0	
Ibrutinomab	1	3,7	1	0	0	0	0	0	0	
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>77,8</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	
No tratados	6	22,2								
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>100,0</b>								

Supervivencia global en LCM.



Supervivencia global en LCM entre los que han realizado TASPE y los que no.



**Figura 1. Supervivencia global en LCM y entre los pacientes que han realizado TASPE y los que no.**

**Conclusiones:** Las características epidemiológicas y clínicas de nuestros pacientes son similares a las descritas en otras series. Aunque nuestros resultados son limitados debido al escaso número de pacientes, en nuestra casuística la supervivencia es mejor que la reportada en la literatura, siendo el trasplante seguido de consolidación o mantenimiento con Rituximab lo que parece determinar dicha supervivencia e incluso la curación en algunos de ellos.

**PB-053**  
**ACTUALIZACIÓN: RITUXIMAB DE MANTENIMIENTO EN EL LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Uribe L., Sánchez A., Notario C., Marrero C., Hernanz N., Ríos P.,

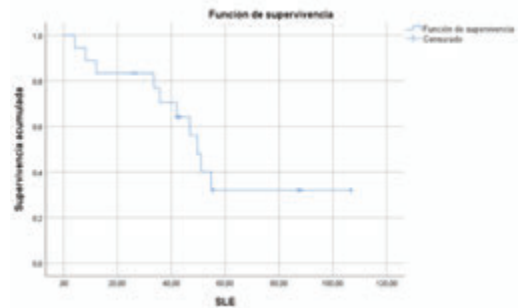
Oliva A., Joaquín B., González H., León A., Ríos M., Figueroa A., Marín A., Hillebrand P., Lorenzo Y., Mesa M.C.

**HUNSC**

**Introducción:** El linfoma de células del manto (LCM) es una enfermedad incurable y agresiva con mal pronóstico a largo plazo. El papel del mantenimiento con rituximab está bien establecido en el linfoma folicular y parece mejorar de igual forma los resultados de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) en pacientes en el LCM. Hemos querido actualizar los resultados de nuestra experiencia.

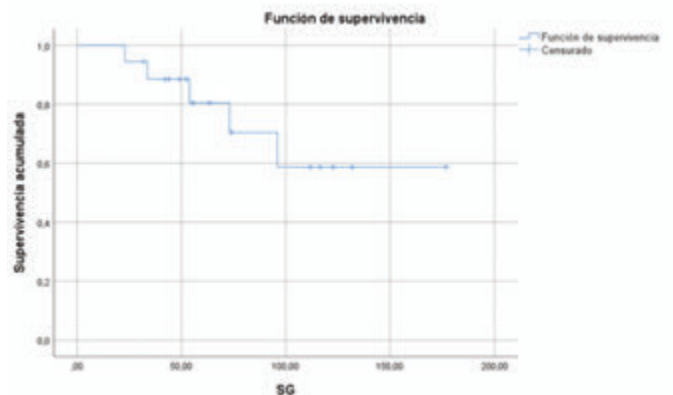
**Objetivos:** Analizar de forma retrospectiva la eficacia del mantenimiento con rituximab tras quimioterapia de primera o segunda línea en paciente con LCM mediante el cálculo de SG y SLE.

**Material y Métodos:** Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se incluimos a todos los pacientes que han sido diagnosticados de LCM en nuestro centro del periodo 2001 al 2017. Realizamos el análisis estadístico con el programa IBM SPSS statistics.



**Figura 1.**

**Resultados:** De los 25 pacientes de nuestra muestra, 18 han recibido o reciben actualmente rituximab de mantenimiento (72%). 17 Eran hombres (94.1%) con una edad media al diagnóstico de 60 años (44-76). Como tratamiento de inducción recibieron RCHOP (n=11), RFC (n=3) e RHyperVAD (n=4). 14 Pacientes recibieron mantenimiento tras primera línea y 4 tras segunda línea de quimioterapia. 5 Pacientes habían sido sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) previamente, 3 en primera línea y 2 en segunda línea. Tras el tratamiento de mantenimiento, 10 pacientes mantuvieron la respuesta obtenida (9 remisiones completas (RC) y 1 remisión parcial (RP)) y 3 la mejoraron (RC con RP previa). 5 Pacientes progresaron durante el mantenimiento. 4 de 18 pacientes no ha recaído tras el mantenimiento a los 4 años del mismo. La mediana de SLE fue de 49.7 meses (IC 95% 40-77) y la mediana de SG fue de 59 meses. A los 100 meses están vivos el 27% de la muestra que recibió mantenimiento.



**Figura 2.**

**Conclusiones:** Aunque se trata de un grupo heterogéneo, las supervivencias observadas en nuestra serie siguen reforzando el uso del esquema de mantenimiento con rituximab en pacientes con diagnóstico de LCM, no solo en pacientes no candidatos a terapias agresivas sino también como consolidación en pacientes jóvenes.

**PB-054**

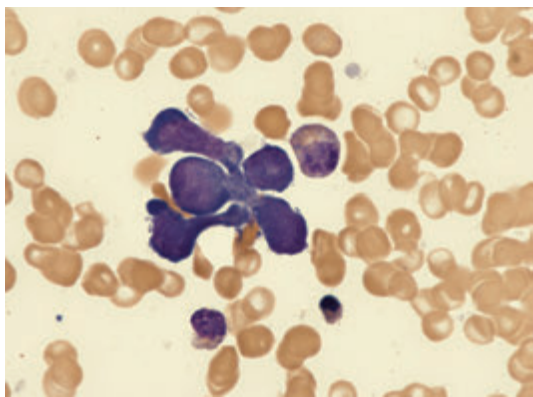
**LEUCEMIA AGRESIVA DE CÉLULAS NK, UNA ENTIDAD RARA Y UN DESAFÍO DIAGNÓSTICO. DESCRIPCIÓN DE 2 CASOS CLÍNICOS**

González-Santillana C.I., Romera I., Forés R., Navarro B., De Laiglesia A., Pérez de Camino B., Alonso R., Álamo J.R., Naya D., Alarcón A., Lerma A., Paniagua S., Benítez A., Núñez L., Salas C.<sup>1</sup>, Martín L., Duarte R., Cabrera R.

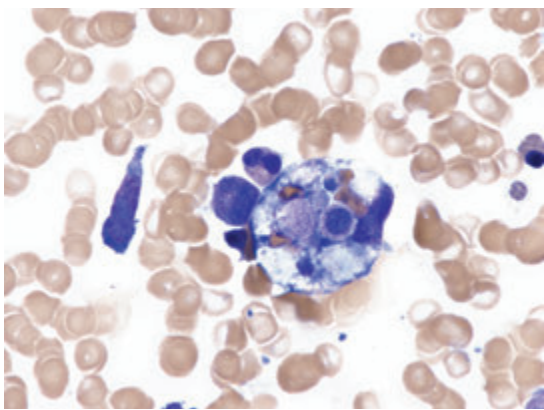
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

**Introducción:** La Leucemia Agresiva de Células NK (LANK) es una entidad infrecuente asociada al virus Epstein-Barr (VEB), con muy mal pronóstico y una supervivencia media aproximada de 2 meses, sin un tratamiento estandarizado efectivo. Afecta a gente joven, de Asia o América del Sur y se manifiesta como una enfermedad sistémica con un rápido desarrollo de fracaso multiorgánico. Su diagnóstico es complicado, pero existen características clínicas, analíticas, morfológicas y en citometría de flujo (CMF) que pueden permitir un diagnóstico certero.

**Métodos:** Se presentan 2 casos de LANK que presentaron un curso clínico fulminante, con escasa respuesta al tratamiento y fallecimiento precoz.



**Figura 1.** Células blásticas en forma de “renacuajo” con citoplasma basófilo y granulación azurófila.



**Figura 2.** Hemofagocitosis junto con una célula blástica en forma de “renacuajo”.

**Resultados:** El caso 1 corresponde a una mujer de 37 años originaria de América del Sur con antecedente de linfoma NK/T extranodal nasal. El caso 2 corresponde a un varón de 80 años de origen español diagnosticado “de novo”. Ambos presentaban fiebre, síndrome constitucional, citopenias, alteración de enzimas hepáticas, coagulopatía, elevación de LDH y datos compatibles con síndrome hemofagocítico (SHF). El caso 1 presentaba hepatomegalia global en el TAC y el caso 2 múltiples adenopatías supra e infrafragmáticas. En el frotis de sangre periférica se observó, en ambos casos, desviación izquierda con datos de displasia granulocítica, y en el aspirado de médula ósea, un 14% y 11% respectivamente, de células medianas de hábito blástico, con morfología fusi-forme o en forma de “renacuajo”, citoplasma basófilo con granulación azurófila y moderada hemofagocitosis (figuras 1 y 2). En el caso 1 la inmunohistoquímica (IHQ) de la biopsia de médula ósea (BMO) fue posi-

tiva para CD3, CD2, CD56, EBERS, granzima y perforina. El análisis de CMF fue positivo para CD2, CD8 y CD56, y negativo para CD16 y CD3. La PCR VEB resultó positiva y el reordenamiento del gen TCR policlonal. En el cariotipo no se observaron metafases. En el caso 2 la IHQ de la BMO fue positiva para CD3, granzima y perforina, y negativa para CD2, CD56 y EBERS. La CMF resultó positiva para CD2, CD3, CD8 y CD16, y negativa para CD56. No se solicitaron PCR VEB ni cariotipo, siendo el reordenamiento TCR clonal.

**Conclusiones:** La LANK presenta una dificultad diagnóstica importante dada su infrecuencia, pero existen datos clínicos y analíticos característicos que nos pueden poner bajo sospecha. Esta entidad puede presentarse en pacientes con o sin antecedente previo de linfoma T/NK y es frecuente su asociación con un SHF. Su curso clínico rápidamente progresivo y fulminante, afectando principalmente a gente joven, y con dificultad para encontrar un tratamiento efectivo, hace imprescindible alcanzar un diagnóstico precoz.

**PB-055**

**LINFOMA T ANGIOINMUNOBLÁSTICO: EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO**

Vicent Castelló A., Talam Forcadell C., Escoda Teigell L., Giménez Pérez T., Vallansot Rolando O., Cervera Calvo M., Aguinaco Culebras R., Do Nascimento J., Araguás Arasanz C., Solá Fernández M., Martínez Roca A., Sarrá Escarré J.

Hospital Universitari Joan XXIII- ICO Tarragona

**Introducción:** Los LNHT angioinmunoblásticos (AILT) son un subtipo infrecuente de LNHT, siendo menos del 5% de los LNHT. Cerca del 90% de los pacientes presentan estadios avanzados (III-IV) e IPI de alto riesgo (2-4) al diagnóstico. La manifestación más frecuente extranodal es la afectación cutánea y cerca del 70% se presenta con síntomas B asociados. Entre las alteraciones analíticas destaca la hipergammaglobulinemia policlonal, elevación de la LDH y detección de marcadores autoinmunes. Se han realizado índices pronósticos que se adaptan mejor al pronóstico de estos pacientes, siendo la supervivencia global a 5 años de 44% en el grupo de riesgo bajo y 24% en el alto riesgo. Respecto al tratamiento, la mayor parte de las series emplean regímenes CHOP-like y el tratamiento de consolidación con auto-TPH ha demostrado aumentar la supervivencia global.

**Tabla 1.**

CARACTERÍSTICAS	N=7
Edad (años)	63 (39-83)
Sexo	
Mujer	71.5%
Tiempo hasta diagnóstico (meses)	2 (1-6)
<b>Características clínicas</b>	
Síntomas B	4
Lesiones cutáneas	4
Adenopatías	7
Hepatomegalia	2
Esplenomegalia	3
ECOG(≥2)	1
<b>Características analíticas</b>	
Hemoglobina <10.5g/dl	1
Plaquetas >150x10 <sup>9</sup>	0
Eosinofilia	2
Hipergammaglobulinemia	5
LDH elevada	6
B2microglobulina elevada	5
AHA	0
<b>Características de la enfermedad</b>	
Infiltración médula ósea	2
Estadio Ann Arbor	
I-II	0
III-IV	7
IPI	
0-1	0
2-4	7
IPI adaptado AILT	
0-1	1
2-5	6
<b>Tratamientos recibidos</b>	
CHOP 1ª línea	7
TASP consolidación 1ª línea	4
Media líneas de tratamiento	2
<b>Tipo de respuesta a 1ª línea</b>	
RP	2
RC	2
Progresión	3
<b>Mediana de supervivencia (meses)</b>	11
<b>Supervivencia global (%)</b>	57.1%

**Métodos:** Estudio retrospectivo descriptivo de 7 pacientes diagnosticados de AILT entre 2012 y 2017 en nuestro centro.

**Resultados:** Clínicamente 71% presentaron síntomas B, 28% adenopatías palpables, 57% tenían lesiones cutáneas en el debut y 28% edemas periféricos. La mediana de tiempo hasta el diagnóstico fue de 2 meses (1-6 meses). Un 86% presentaba al diagnóstico un ECOG entre 0-1, todos ellos adenopatías en pruebas de imagen, 28% hepatomegalia y 43% esplenomegalia. Analíticamente solo un 14% presentaba anemia y ninguno de ellos trombopenia; la eosinofilia estaba presente en un 28% y la hipergammaglobulinemia policlonal en el 80% de los que tenían disponible este estudio (5/7). La LDH y la B2microglobulina estaban elevadas en un 86% y 71% respectivamente. Sólo en 2 pacientes se detectó infiltración de médula ósea. Todos los pacientes debutaron con estadios avanzados (III-IV) y con IPI elevado. Realizamos el IPI corregido para ALLT, correspondiendo a alto riesgo en 6 pacientes. Todos los pacientes recibieron como esquema de primera línea CHOP14 y 4 recibieron auto-TPH de consolidación. La tasa de respuesta global a la primera línea fue del 55% (2 RP y 2 RC). La mediana de supervivencia es de 11 meses (7-51 meses) y la supervivencia global de 57%. Los 3 éxitos fueron debidos a progresión de la enfermedad en 2 pacientes y el tercero a hemorragia cerebral.

**Conclusiones:** A pesar de ser una serie pequeña de casos, observamos semejanzas con respecto a la literatura en cuanto a edad, forma de presentación y tratamiento inicial pero con una mayor supervivencia global en nuestra serie. El linfoma T angioinmunoblástico es un linfoma agresivo en el que el trasplante forma parte del tratamiento de primera línea. Serían necesarios más estudios cooperativos para ampliar la información de este raro linfoma.

#### PB-056

### MENINGITIS ASEPTICA DE REPETICION EN PACIENTE CON LH REFRACTARIO TRATADO CON NIVOLUMAB

García-Noblejas Moya A., Cannata-Ortiz J., López-Pereira P., Quesada M., Arranz R.

Hospital La Princesa

**Introducción:** El Nivolumab, un agente inhibidor de PD-1 aprobado para el tratamiento del Linfoma Hodgkin (LH), actúa mediante la activación del sistema inmune y se asocia a un 1-5% de reacciones adversas inmunes (rash, neumonitis, hepatitis, colitis) (Kasamon, 2017). La toxicidad neurológica (polineuropatía, síndrome de Guillén Barré, miastenia gravis) es más infrecuente y la meningitis aséptica excepcional (Hottinger, 2016). Comunicamos la evolución de un paciente con esta complicación.

**Resultados:** Varón de 33 años diagnosticado en 2009 de Linfoma de Hodgkin esclerosis nodular IIB, que progresó a múltiples líneas (ABVD, GVD-R - auto-TPH, Brentuximab, radioterapia, ESHAP + alo-TPH HLA familiar idéntico, Bendamustina-R + infusión de linfocitos del donante y GemOX). En la siguiente progresión, manteniendo quimera completa y médula ósea libre de infiltración, recibe Nivolumab (1º dosis 2/01/2017). A los 15 días acudió a urgencias por fiebre, debilidad generalizada, bradipsiquia, bradilalia y síndrome confusional. A la exploración presentaba rigidez de nuca y exantema generalizado. Las pruebas de imagen descartaron alteraciones relevantes y la punción lumbar fue compatible con meningitis linfocitaria aséptica (estudio microbiológico negativo para hongos, bacterias, micobacterias, virus linfotropos, neurotropos, JC y Toscana). En ausencia de agente etiológico, el cuadro se atribuyó al Nivolumab, por lo que se instauró tratamiento con dexametasona 8 mg cada 8 horas con mejoría progresiva hasta resolución completa del cuadro al quinto día a excepción de amnesia del episodio. En este contexto el paciente también desarrolló una diabetes inmune de difícil control. Tres meses después y en tratamiento solo con dexametasona en dosis descendentes, un PET/TAC evidenció respuesta metabólica completa que mantuvo durante 9 meses. En octubre 2017, el PET-TC muestra progresión con afectación ganglionar supra e infrafragmática, pulmonar, hepática, esplénica y ósea. Se decide nueva línea de tratamiento con esquema BeGEV (9ª línea) ajustando vinorelbina por neurotoxicidad periférica previa. A los 13 días y 11 meses después de la única dosis de Nivolumab, ingresó con síntomas, semiología y estudios del LCR compatibles con meningoencefalitis linfocitaria aséptica. Se incrementaron las dosis de esteroides, con desaparición de los síntomas a las 24 horas. Posteriormente, manteniendo esteroides a dosis intermedias, se administraron 2 ciclos adicionales del esquema BeGEV sin vinorelbina, sin reactivación de la meningitis y alcanzando de nuevo respuesta metabólica completa.

**Conclusiones:** Una sola dosis de Nivolumab ha inducido una RC PET negativa en nuestro paciente refractario a todas las estrategias disponibles, si bien, le ha inducido un AE muy grave fácilmente reversible si se identifica precozmente. Es esperable una mayor intensidad y duración de la actividad citotóxica en pacientes alotrasplantados

#### PB-057

### UTILIDAD DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN EN DETECCIÓN DE LA RECAÍDA DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN. EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL COMARCAL

Guerrero Fernandez L., Solano Tovar J., Cabezudo Molleda L., Albarran Severo B., Golvano Guerrero E., Silvestre Cristobal A., Martin Antoran J.M., Alonso Alonso J.M.

Complejo Asistencial Universitario de Palencia

**Introducción:** El uso de la tomografía computarizada (TC) o tomografía por emisión de positrones (PET) con tomografía computarizada (PET / TC) ha sido una práctica estándar para la revisión habitual de los pacientes con linfoma no Hodgkin que están en remisión después de terapias de primera línea, aunque no se recomienda en la mayoría de las guías.

**Material y Métodos:** El objetivo fue describir el valor de la TC o PET / TC de vigilancia en la detección de recidiva de la enfermedad en pacientes con linfoma difuso de células B grandes (LBDCG), linfoma no Hodgkin T (LNH-T), Linfoma de células del manto (LCM) y linfoma folicular grado 3 (FL3) y evaluar si la recaída detectada por diferentes métodos influyó en el resultado. Para ello se llevó a cabo una revisión retrospectiva de 20 pacientes consecutivos con LBDCG, LCM, FL3 y LNH-T diagnosticados entre 2011 y 2015 en respuesta completa (RC) o RC no confirmada que presentaron recaída.

**Resultados:** En nuestro estudio, el 58% tenía diagnóstico de LBDCG, 10,5% FL3, 5,3% LCM y 21,1% LNH-T. El 36,8 se encontraban en estadios I-II de Ann-Arbor y el 63,2% eran estadios III-IV. Al diagnóstico, el 26,3% tenían un Score bajo, 21,1% intermedio y un 52,6% alto. El 52,6% presentaban síntomas B. El 57,3% de los pacientes fueron tratados con R-CHOP como primera línea, el 15,9% con esquemas de tratamiento más agresivos, y el 5,3% según esquema CVP (sin antraciclinas). Sólo un 21,1% recibió RT por masa bulky, lesión residual, estadios localizados. El 73,7% presentó RC y el 15,8% RP. Encontramos que la TC o PET / TC de rutina de vigilancia detectó recaída asintomática en un 31,6% de pacientes (grupo 1). La primera presentación de recaída de los otros 68,4% de pacientes (grupo 2) incluyó síntomas informados por el paciente, exploración física o datos de laboratorio anormales tipo elevación de LDH (30,7%). Para 17 pacientes que recibieron quimioterapia después de la recaída, la supervivencia global no fue diferente entre los grupos 1 y 2.

**Conclusiones:** En el presente estudio, demostramos que, a pesar de las imágenes de rutina, la mayoría de las recaídas en pacientes con LNH se detectan por síntomas o exámenes físicos informados por el paciente, o ambos. No obstante, nuestra serie contiene un número limitado de pacientes, y debe ser validado en poblaciones de mayor número.

#### PB-058

### LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B ASOCIADO A PIOTÓRAX: A PROPÓSITO DE UN CASO

Torres López A., Quispe Cuba E.I., Areizaga Atela N., Zudaire Fuertes T., García Guevara K., Signes Fort B., Galicia Flores T., Millacoy Austenrritt P., Alburquerque Prieto C., Sánchez Iglesias J.M., Zabalza San Martín A., Aznar Moreno M.V., Coll Vallier J., Alvarellos Outerio M., Mateos Rodríguez M.C., Ardaiz Labairu M.A., Zudaire Ripa M.T., Sánchez Antón M.P., Redondo Izal M.

Complejo Hospitalario de Navarra

**Introducción:** El linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) asociado a inflamación crónica es una entidad propia desde la clasificación de la WHO del año 2008. El más frecuente es el asociado a piotórax, tras la realización de neumotórax artificial para el tratamiento de la tuberculosis. El periodo de latencia es de 20-40 años y se asocia con frecuencia al virus de Epstein Barr. Otros procesos inflamatorios que se producen en cavidades pueden ser el origen de esta enfermedad. El diagnóstico se consigue mediante histología, suelen presentar positividad para marcadores de célula B y, en algunos casos, puede coexistir con marcadores

de célula T. El pronóstico de estos pacientes depende de factores como el estadiaje y en fases avanzadas suelen tener una evolución desfavorable. El tratamiento de los estadios avanzados es similar a otros linfomas B de alto grado con inmunoterapia asociada o no a radioterapia.

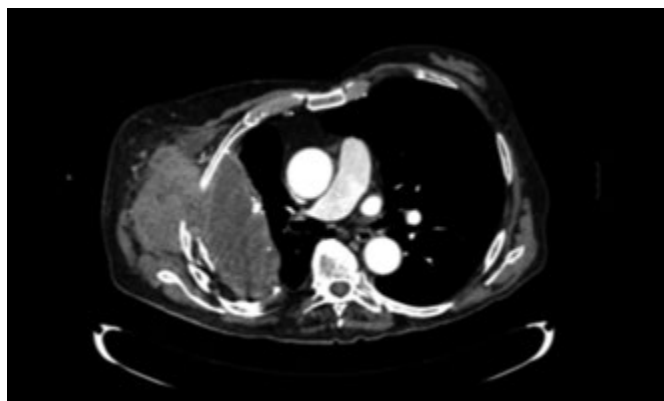


Figura 1.

**Métodos:** Se analiza un caso ocurrido en el Complejo Hospitalario de Navarra en octubre del año 2017. Se trataba de un varón de 87 años con antecedentes de tuberculosis pleuropulmonar con neumotórax derecho terapéutico y toracoplastia en 1951. Ingresó en Medicina Interna por disnea de 3 meses de evolución y aparición de una masa a nivel de pared torácica derecha con dolor asociado. Se realizó estudio mediante tomografía computerizada que mostró una masa de 11 cm de diámetro (Fig. 1), sin otras lesiones a distancia.

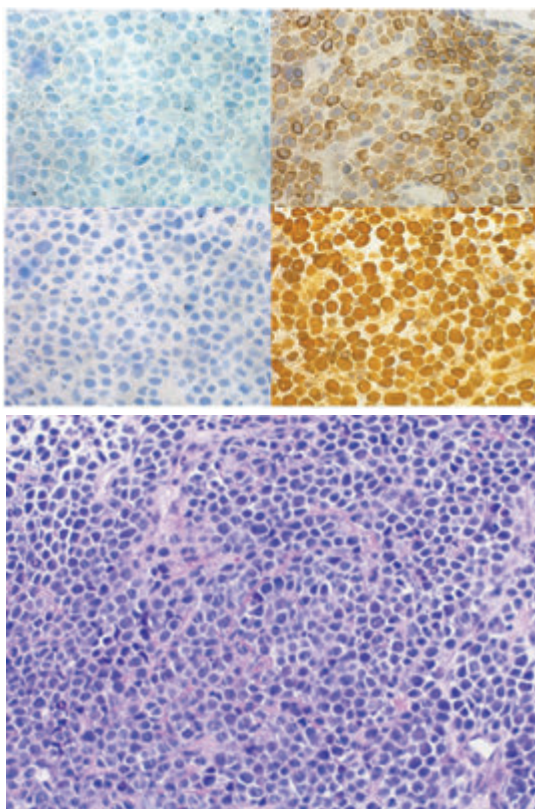


Figura 2 y 3. Inmunohistoquímica: CD20(-), CD79a (+), HHV8 (-), EBERPb (+) (virus Epstein Barr)

**Resultados:** La biopsia de la lesión (Fig. 2) se informó como un linfoma B difuso de células grandes asociado con inflamación crónica (linfoma asociado a pitorax). La inmunohistoquímica (Fig. 3) fue positiva para CD79a, CD138 y EBERPb (Virus Epstein Barr). La citogenética demostró un cariotipo masculino normal con pérdida del CRY en el 30% de las

células estudiadas. Para completar el estadiaje se realizó medulograma y biopsia coxal con presencia de infiltración por citometría. Por ser un estadio avanzado (IV) y dada la edad del paciente y la presencia de comorbilidades, se decidió tratamiento con 6 ciclos de quimioterapia con esquema R-miniCHOP (rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona). El paciente presentó buena tolerancia al tratamiento consiguiendo una respuesta metabólica completa por TC-PET tras el fin de los ciclos.

**Conclusiones:** Es un caso de linfoma B asociado a pitorax, que es muy poco frecuente en países occidentales. No hay que olvidar que se puede dar en otros casos de inflamación crónica en cavidades. Presenta un peor pronóstico en estadios avanzados que otros linfomas B de alto grado. En formas localizadas el tratamiento quirúrgico puede ser suficiente mientras que las avanzadas requieren inmunoterapia y/o radioterapia.

**PB-059**

**LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA CON INFILTRACIÓN CUTÁNEA: MÁS ALLÁ DE LAS GUÍAS CLÍNICAS PARA VALORAR UN INICIO DE TRATAMIENTO**

Sarasa Valdes M., Chamorro Chamorro P., Sanchez M.S., Sanchez Argüello D., Torres Varona J., De Brabandere Cassandra C., Davalos Cedillo C.A., Fernández Canal C., Ordoñez Fernández B., Fernández González A., Vázquez Osorio I., Dominguez Iglesias F., Gonzalvo Rodríguez P.

Hospital Universitario De Cabueñes

**Introducción:** La Leucemia Linfática Crónica (LLC) es el síndrome linfoproliferativo crónico más frecuente en nuestro medio, con una incidencia de 5 casos nuevos/100.000 habitantes. Es una enfermedad caracterizada por la proliferación y acumulación de linfocitos inmunoincompetentes de pequeño tamaño, aspecto maduro y fenotipo B. Las manifestaciones clínicas se deben a la infiltración progresiva por estos linfocitos de la médula ósea, ganglios linfáticos y otros tejidos, así como a las alteraciones inmunológicas que la acompañan. La infiltración linfocítica de la piel como presentación de esta enfermedad es excepcional, lo que dificulta su diagnóstico.



Figura 1.

**Material y Métodos:** Se presenta el caso de un varón de 60 años que en se encontraba en estudio por Dermatología por lesiones papulares en ambas mejillas, de consistencia firme y con telangiectasias en su superficie. La biopsia inicial fue diagnóstica de rosácea. En los meses siguientes presentó una evolución claramente desfavorable pese a varios intentos de tratamiento, con importante repercusión principalmente psíquica y emocional que llegó a interferir en su vida diaria. La realización de una nueva biopsia de las lesiones informó del diagnóstico de LLC/Linfoma linfocítico bien diferenciado (CD20+, CD5+, CD43+, CD23+, CD10-

CD3-). Otras pruebas complementarias: Hemograma: normal durante todo el proceso, Proteinograma: hipogammaglobulinemia (5,9g/L), TAC cuello-tórax-abdomen: numerosos ganglios y adenopatías a múltiples niveles. Reordenamiento gen IgH en piel: mutado, Médula ósea: infiltración nodular y difusa por LLC, Citometría de flujo: 50% de las células viables compatibles con LLC, Cariotipo en MO: normal. FISH del 17p13 en MO: negativa. Diagnóstico: Se concluyó LLC de presentación atípica/Linfoma Linfocítico bien diferenciado, Estadio I de Rai y B de Binet, con un Índice Pronóstico Internacional de bajo riesgo. Tratamiento: Pese a que las guías no recomiendan tratamiento en este tipo de pacientes, dada la importante repercusión psicológica, se inició tratamiento según esquema de primera línea con *Fludarabina-Ciclofosfamida-Rituximab* (FCR)

**Resultados:** Tras 6 ciclos de FCR, administrados desde Diciembre de 2016 hasta Junio de 2017, sin retrasos ni reducción de dosis, el paciente alcanzó Respuesta Completa con desaparición completa de las lesiones cutáneas y enfermedad mínima residual positiva solo por Citometría de flujo. Lo más significativo fue la mejoría de la calidad de vida y situación psicoemocional, volviendo paciente a reincorporarse a su vida habitual.

**Conclusiones:** Al ser la infiltración de la piel una presentación excepcional de la LLC es importante la elevada sospecha clínica para llegar al diagnóstico y tratamiento oportunos. En ciertos casos, a la hora de iniciar un tratamiento, debemos tener en cuenta otros factores que no consideran las guías clínicas, como la situación emocional y la calidad de vida de los pacientes. No debemos olvidar el manejo multidisciplinar para brindar a los pacientes un abordaje más completo y efectivo.

**PB-060**

**IBRUTINIB EN MONOTERAPIA COMO TRATAMIENTO DE LINFOMA DE MANTO EN RECAÍDA EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. A PROPÓSITO DE UN CASO**

Morales de la Plaza A.<sup>1</sup>, Santero García M.<sup>2</sup>, Sebrango Sadia A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitaria de Torrejón, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Torrejón

**Introducción:** El linfoma de células del manto (LMC) es un tipo raro de linfoma, que supone el 5% de los linfomas no Hodgkin. El riesgo de diseminación al SNC es raro y ocurre de forma tardía en el curso de la enfermedad, aproximadamente en un 4% de los pacientes. El pronóstico es pobre a pesar del tratamiento con quimioterapia. Ibrutinib es un inhibidor de la tirosina de Bruton que está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LCM en recaída o refractario, así como tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) con alteraciones del p53 o que han recibido al menos un tratamiento previo, en macroglobulinemia de Waldenström o como tratamiento de primera línea en pacientes en los que la inmuno-quimioterapia no se considera apropiada. Ibrutinib ha demostrado una acción rápida y una mejora en la supervivencia en los pacientes con LCM. Además, se han reportado casos que sugieren el paso de ibrutinib a través de la barrera hematoencefálica.

**Objetivos:** Describir nuestra experiencia en el uso de Ibrutinib como tratamiento de LCM en recaída en SNC en paciente no candidata a quimioterapia intensiva.

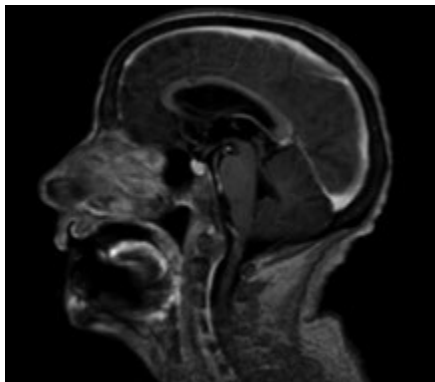


Figura 1.

**Métodos:** Presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de recaída en SNC de linfoma de células del manto sin afectación sistémica. Se trata de una mujer de 71 años con antecedente de LCM estadio IV-A MIP1 2 tratada según esquema Rituximab-Bendamustina-Citarabina (R-

BAC) hasta enero de 2014 obteniendo remisión completa. Ingreso en noviembre de 2017 por cuadro progresivo de dolor lumbar y alteración de la marcha asociando hipoestesia en calcetín. Se realiza estudio complementario con pruebas de imagen compatibles con infiltración meningo-radicular en canal medular dorso-lumbar, que finalmente, tras realización de 3 punciones lumbares, RM columna vertebral y cerebral y TAC body, se diagnostica de infiltración por proceso linfoproliferativo de base (Linfoma de células del manto en recaída a nivel del SNC), sin afectación de adenomegalias ni visceromegalias en TAC body. Dado que se trata de una paciente frágil, con importante deterioro neurológico, no candidata a quimioterapia intensiva, se decide tratamiento de rescate con Ibrutinib a dosis de 560 mg al día una vez al día de manera indefinida. La paciente presenta nivel de consciencia oscilante por lo que se demora el inicio del tratamiento y no se realiza de manera regular. La paciente recibe de manera conjunta dexametasona.

**Resultados:** A las 72 horas de inicio de ibrutinib la paciente presenta una espectacular mejoría neurológica, estando alerta y reactiva, capaz de mantener una conversación limitada, reconoce a sus familiares, aunque persisten importantes limitaciones de movilidad en relación con neuropatía. En el día +15 se realiza punción lumbar que muestra remisión completa por inmunofenotipo. La paciente se va de alta a un centro de rehabilitación continuando el tratamiento de manera ambulatoria. Finalmente fallece de un proceso infeccioso.

**Conclusiones:** Nuestro caso sugiere que Ibrutinib es una alternativa terapéutica para linfoma B en SNC por su rápida acción, paso de la barrera hematoencefálica y buena tolerabilidad incluso en paciente frágil.

**PB-061**

**LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES CONCURRENTES: UN CASO INUSUAL**

Moriano Palacios B., Cardesa Cabrera R., Suárez-Varela Pineda S., Pérez Leal F.d.A., Cáceres Hernández S., Rodríguez López Á., Pisón Herrero C., Ferre Bermejo Ó., Bañas Llanos H., Arcos Carmona M.J., Martín Mateos M., Ibáñez Espacio F., Bermejo Vega N., Cabrera Silva C., Carnicero F., Bergua Burgués J.M.

Hospital San Pedro de Alcántara (CÁCERES)

**Introducción:** El linfoma difuso de células grandes B (DLBCL) es el subtipo histológico más común de los linfomas no-Hodgkin (NHL), con entidades clinicopatológicas diversas. Entre ellas, se encuentra el linfoma DLBCL primario del SNC, que representa el subtipo histopatológico más común de linfoma primario del SNC (PCNSL). En torno al 60% de los pacientes presentan enfermedad avanzada estadio III-IV, siendo curable en la mitad de los casos. En cuanto al carcinoma de células renales (RCCs), constituye el 80-85% de las neoplasias renales primarias y aproximadamente el 25% de los pacientes tienen metástasis a distancia o enfermedad loco-regional avanzada al diagnóstico.



Figura 1.

**Objetivos:** Describir un caso clínico inusual de paciente con diagnóstico sincrónico de linfoma primario del sistema nervioso central y carcinoma de



células renales, revisión bibliográfica y perspectiva de investigación futura.

**Material y Métodos:** Presentamos el caso clínico de un paciente de 74 años con episodio repentino de disfasia motora y desorientación, que en TAC cerebral y RM cerebral realizados, se objetiva lesión focal parietal izquierda, que sugiere neoformación cerebral primaria, y hallazgo incidental, en estudio de extensión posterior con body-TAC, de masa sólida renal izquierda sugerente de hipernefroma.

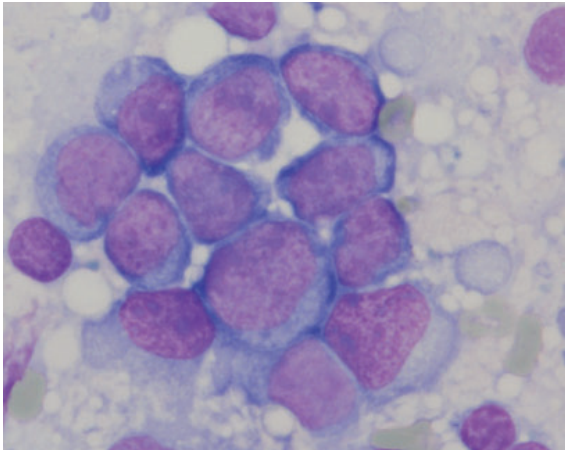


Figura 1.

**Resultados:** Al paciente se le realiza craneotomía y exéresis de la lesión cerebral, con diagnóstico AP compatible con linfoma B difuso de células grandes. Posteriormente, se realiza BAG guiada por TC de la masa renal izquierda con diagnóstico posible de oncocitoma vs carcinoma de células renales de tipo cromóforo. Se inicia tratamiento de linfoma cerebral primario en pacientes sin inmunodeficiencia según protocolo GELTAMO. Recibe primer ciclo con carmustina, metotrexato, citarabina y rituximab, surgiendo como complicación deterioro de la función renal con dificultad para eliminar metotrexato. Además, el paciente precisó valoración por Psiquiatría por ánimo depresivo. Tuvo pendiente realización de nefrectomía radical izquierda y reevaluación de respuesta y curso clínico, que no pudo realizarse por éxitus del paciente en domicilio.

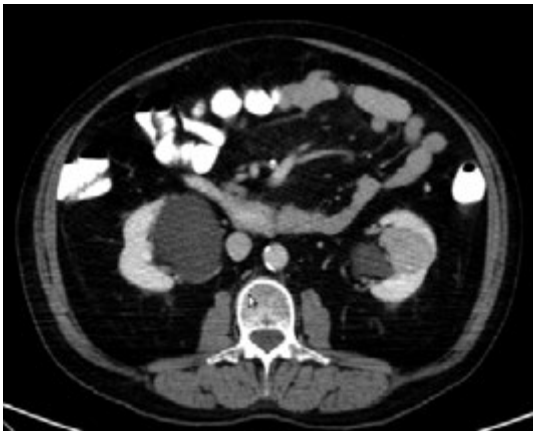


Figura 1.

**Conclusiones:** Destacamos la singularidad del caso clínico descrito, no encontrando casos idénticos revisando la literatura existente. En 2009 se publica un caso de un paciente con diagnóstico simultáneo de linfoma de sistema nervioso central y cáncer renal (que presentaba enfermedad poliquística renal autosómica dominante). En 1998 el MD Anderson Cancer Center, Houston (Texas) publica una serie de 41 casos de pacientes con cáncer renal y linfoma no Hodgkin; en 8 de ellos, el diagnóstico de ambas patologías ocurrió al mismo tiempo. Aún se desconoce la patogénesis exacta de la aparición sincrónica de estas entidades, si bien existen hipótesis que proponen como causa una ruptura en la vigilancia tumoral causada por una reacción al linfoma que permita la aparición de la neoplasia renal.

## PB-062

### LYNFOMA DE HODGKIN REFRACTARIO CON AFECTACIÓN ÓSEA Y ESPLÉNICA CON RÁPIDA Y COMPLETA RESPUESTA A NIVOLUMAB

Martínez Fernández R., Sánchez Quiñones B., Auría Caballero C., De Poo Rodríguez M.V., Dourdil Sahún M.V., Mayor Pérez L., Palomera Bernal L.

HCU Lozano Blesa. Zaragoza

**Introducción:** En el linfoma de Hodgkin (LH) las alteraciones genéticas del cromosoma 9p24.1 de la célula de Reed-Sternberg, causan una sobreexpresión del ligando 1 de muerte programada (PDL-1), que conducen a una evasión del sistema inmune y resistencia terapéutica. Para pacientes que recaen después de un trasplante autólogo y de tratamiento con Brentuxumab, existen pocas posibilidades. Basándose en la sobreexpresión del PDL-1, los inhibidores de PD1/PDL1 son una opción. Nivolumab (anti PD1) ha demostrado eficacia en LH recaído/refractario (R/R). Presentamos un caso con respuesta clínica completa rápida en un LH refractario a Brentuximab y con gran afectación extranodal (ósea y esplénica).

**Paciente y Métodos:** Varón de 55 años diagnosticado de LH celularidad mixta estadio IIIA en Junio de 2005. 1ª línea: ABVDx6 y radioterapia mediastínica con RC. 2ª línea (Enero 2009) por recidiva cervical: Ifosfamida, Vinorelbina y Prednisona con RC. 3ª línea (Junio 2009) con afectación cervical y retroperitoneal: cisplatino, citarabina y dexametasona más radioterapia cervical con RC. 4ª línea (Enero 2011): MOPPx4 y Rituximab Gemcitabina con RC. Pasa a Hematología y se realiza autotrasplante en Noviembre de 2011 con RC. 5ª línea (Noviembre 2016) por afectación cervical, retroperitoneal, esplénica e iliaco: Brentuximabx4 y por mala respuesta se añade Bendamustinax3 con RC. Tras finalizar se realiza PET/TAC (Junio 2017) siendo negativo. En Agosto de 2017 importante clínica con síntomas constitucionales, pérdida de 10 Kg de peso en un mes. Analítica: Hb: 11,5 g/dl, leucocitos:  $2 \times 10^9/l$ , plaquetas:  $57 \times 10^9/l$ . VSG: 120, PCR: 14 mg/dl, metabolismo hierro de proceso crónico. TAC: no adenopatías, esplenomegalia con lesiones. Biopsia de MO: afectación hodgkiniana. Se solicita Nivolumab. Mientras autorización se instaura Gemcitabina-Oxaliplatinox4 con mejoría clínica. Se realiza PET/TAC previo Nivolumab (Noviembre 2017): extensa afectación ósea esqueleto axial y huesos largos y afectación esplénica. Se inicia Nivolumab (16 Noviembre) a 3 mg/kg/ 14 días. Respuesta clínica óptima. No efectos secundarios, ni clínicos, ni analíticos. Tras 9 ciclos se realiza PET/TAC de control con RC. Por edad, hipertratado y deseo del paciente se descarta trasplante alogénico. Continúa tratamiento con Nivolumab, sin ningún efecto adverso y estando previsto discontinuar al año.

**Conclusiones:** Nivolumab es un fármaco que puede rescatar a pacientes con LH R/R a las terapias disponibles (trasplante y Brentuximab), donde las opciones son escasas. Puede servir como tratamiento puente para un trasplante alogénico y en pacientes no candidatos, como nuestro caso, su administración continua puede deparar en un aumento de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Se necesita más investigación y seguimiento para valorar la duración de la respuesta y el tiempo o secuencia de administración.

## PB-063

### SARCOMA HISTIOCÍTICO: A PROPOSITO DE UN CASO

Casado Calderón M<sup>a</sup>S., Moreno Risco M<sup>a</sup>B., Lopez-Santamaria Castro C., Alonso Escobar N., Crespo Núñez C., Hernández Sánchez E., Restrepo Correa J., Cabanillas Núñez Y., Ramos Fdez de Soria R., Groiss Buiza J., Campano Val J., Rincón Ferrari M<sup>a</sup>R., Vagace Valero J.M., De la Maya Retamar M<sup>a</sup>D.

Hospital Infanta Cristina. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz

**Introducción:** El sarcoma histiocítico es una neoplasia poco frecuente de etiología desconocida, que se caracteriza por la proliferación de células neoplásicas que presentan rasgos morfológicos e inmunofenotípicos propios de los histiocitos maduros. Puede presentarse a cualquier edad, siendo más frecuente en adultos. Aparece como enfermedad unifocal o multifocal de curso clínico agresivo. El diagnóstico se basa en la evidencia histológica e inmunohistoquímica de la diferenciación histiocítica siendo necesario la determinación inmunofenotípica. No existe un tratamiento estándar, utilizándose quimioterapia intensiva en los estadios avanzados.

**Métodos:** Descripción de un caso clínico.

**Resultados:** Varón 24 años que ingresa por adenopatía supraclavicular izqda, asociada a tos irritativa de 2 meses de evolución acompañada de sensación disnea y sudoración profusa. En el hemograma destacaba leucocitosis de 11300/mm<sup>3</sup>, con hemoglobina, plaquetas, bioquímica, cuantificación Ig y B2M normales. Serología VHB, VHC y VIH negativos. En TAC de Tórax destacaba una ocupación del mediastino anterosuperior por una masa formada por múltiples formaciones nodulares sugestivas de adenopatías (mayor 20mm) localizadas en todas las estaciones ganglionares intratorácicas y la región supraclavicular. Compresión extrínseca de la VCS con disminución del calibre. Derrame pericárdico moderado y derrame pleural bilateral de mayor cuantía lado izqdo. Se realizaron biopsia de adenopatía y mediastinoscopia izqda y CMF del líquido pleural, no siendo concluyentes. Posteriormente, se le realizó una videotoracoscopia dcha con biopsia pleural y pulmonar, siendo esta compatible con sarcoma histiocítico (positivo para Vimentina, CD68, Lisozima, CD4 y CD163. Negativo para marcadores cels Largerhens, cels dendríticas, marcadores epiteliales, melanocitos, mesoteliales, marcadores linfoides B y T, marcadores linfoma Hodgkin clásico; con ausencia de la mutación en el codón 600 del gen BRAF). Con el diagnóstico sarcoma histiocítico estadio IV-B (sin afectación medular), se inicia tratamiento con quimioterapia tipo protocolo ICE. Tras el 4º ciclo el paciente entra en remisión completa, por lo que se le realiza TASPE con acondicionamiento BEAM. A los cuatro meses postrasplante presenta recaída de la enfermedad (TAC: derrame pleural bilateral, más evidente lado izqdo. Presencia de conglomerados adenopáticos en compartimento mediastínicos. Aumento de partes blandas peribroncovascular lobar superior dcho. Engrosamiento de aspecto seudonodular en pleura costal dcha. Adenopatías axilares derechas. Lesiones micronodulares en parénquima pulmonar dcho. Discreta cantidad de líquido libre en pelvis) con afectación medular. En ese momento el paciente recibe seis ciclos de CHOP entrando en remisión parcial, con deterioro progresivo fulminante siendo exitus en un corto plazo de tiempo.

**Conclusiones:** El sarcoma histiocítico es una entidad rara de curso clínico agresivo y fulminante, a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de las neoplasias linfoides. Los tratamientos de quimioterapia basados en protocolos tipo ICE y CHOP pueden ser una alternativa eficaz, no existiendo estudios clínicos controlados y aleatorizados que comparen los resultados de las distintas pautas quimioterápicas.

**PB-064**

**SÍNDROME DE MASCARADA COMO PRIMER SIGNO DE AFECTACIÓN DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN UN LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES**

Moatassim de la Torre Y., Cruz Díaz A.J., Rivas Luque M.

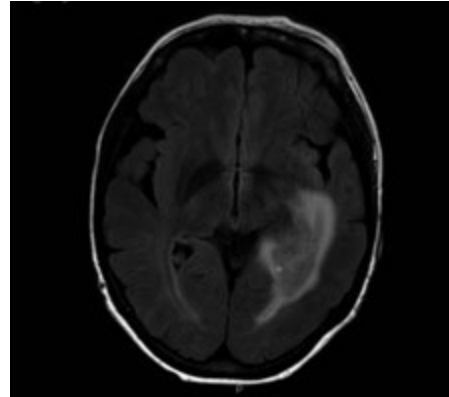
Hospital Santa Ana, Motril

**Introducción:** El linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) es el linfoma no Hodgkin (LNH) más frecuente, representando entre el 25-58% del total de casos de LNH. En la última década, la inmunoterapia (rituximab asociado a quimioterapia convencional), ha mejorado significativamente el pronóstico de los pacientes con LBDCG. Aun así, los pacientes con LBDCG tienen un riesgo de alrededor de un 5% de sufrir un evento (recaída o progresión) en el sistema nervioso central (SNC). Esta complicación conlleva una alta morbimortalidad, con una supervivencia global inferior a los 6 meses. El diagnóstico precoz de la afectación del SNC es fundamental para conseguir la respuesta al tratamiento y mejorar el pronóstico. La afectación secundaria del SNC se puede presentar de formas muy diversas, una de estas es la de simular una uveítis crónica, también llamado síndrome de mascarada.

**Pacientes y Métodos:** Describimos el caso de una paciente diagnosticada de un LBDCG que a pesar del tratamiento inmunoterapéutico y la profilaxis con triple intratecal (TIT), presenta progresión de la enfermedad con afectación del SNC precediéndose varios meses antes con la aparición de una uveítis aguda como único signo precoz de afectación del SNC. Paciente de 51 años diagnosticada de LBDCG estadio IV en Mayo de 2016 a raíz de estudio de fiebre de origen desconocido. Al diagnóstico existía afectación laterocervical izquierda, supraclavicular izquierda, mediastínica, retroperitoneales, mesentéricas, ilíacas, inguinales derechas, masa pélvica. Inicia tratamiento según esquema R-CHOP + TIT por 7 ciclos, con respuesta metabólica completa en PET interino realizado tras el 4º ciclo. El estudio de LCR resultó repetidamente negativo. La paciente comienza con molestias y enrojecimiento en ojo derecho, en Junio, tras iniciar el tratamiento, motivo por el que es valo-

rado por oftalmología, diagnosticándose de Uveítis Anterior Aguda de ojo derecho. Durante el seguimiento por oftalmología la uveítis se hace bilateral y se objetiva en una de las revisiones una papiloflebitis, motivo por el que se solicita RNM en Octubre con resultado normal, manteniéndose finalmente el diagnóstico de uveítis anterior bilateral. Ante la persistencia de la uveítis bilateral, a pesar del tratamiento específico, se vuelve a repetir la RMN en Noviembre 2016 objetivándose entonces por primera vez la afectación parenquimatosa en SNC.

**Resultados:** Ante la evidencia de afectación de SNC se inició tratamiento de rescate con esquema BRAM pero, dada la mala evolución clínica y radiológica por el rápido aumento de tamaño de las lesiones cerebrales, se decide, cambio a protocolo R-ICE-D resultando poco efectivo. La paciente falleció a principios de Enero 2017.



Lesión infiltrante de localización periventricular/subependimario de ambos ventriculos laterales, más marcado en el izquierdo, así como en esplenio del cuerpo calloso, que presentan alta señal en secuencias potenciadas en T2 y baja en T1, restricción a la difusión y aumento del realce.

**Figura 1.**

**Conclusiones:** El hecho que el proceso linfoproliferativo simule una inflamación benigna en nuestro caso una uveítis, se denomina síndrome de mascarada. Es un hallazgo clínico que no puede pasar desapercibido y ha de hacer sospechar al clínico que lo diagnostica. Los clínicos que participan en el cuidado de este tipo de pacientes han de mantener un alto grado de sospecha ante estos hallazgos clínicos que pueden representar un signo precoz de afectación del sistema nervioso central, que permitiría adoptar decisiones diagnósticas y terapéuticas precoces, capaces de modificar el curso de la enfermedad.

**PB-065**

**LINFOMA T ANGIOINMUNOBLÁSTICO: UN RETO DIAGNÓSTICO**

Sánchez S., De Brabandere C., Sarasa M., Torres J., Fernández A., González E., Chamorro P., Robles V., Fernández C., Ordoñez B., Fernández C., Guerrero L., Vázquez S., Fernández R.

Hospital Universitario de Cabueñes

**Introducción:** El linfoma T angioinmunoblástico (LTAI) es un subtipo infrecuente de Linfoma de células T maduras, que provoca una dis-regulación del sistema inmunológico produciendo una clínica heterogénea, que van desde alteraciones analíticas inespecíficas, hasta fenómenos autoinmunes y paraneoplásicos abigarrados, como el síndrome hemofagocítico, púrpura fulminante o coagulación intravascular diseminada, enmascarando la enfermedad, retrasando el diagnóstico e impidiendo la intervención terapéutica adecuada y precoz.

**Métodos:** Revisión de caso clínico de Hospital Universitario de Cabueñes en paciente con diagnóstico de LTAI asociado a CID.

**Resultados:** Mujer de 84 años con antecedentes de bloqueo aurículo-ventricular completo con implantación de marcapasos. Consulta inicial por cuadro de astenia intensa, anorexia y disnea de moderados esfuerzos de 2 semanas de evolución. En la EF destacaba palidez cutánea, ligera ictericia y edemas en MMII. Al ingreso, presentaba anemia severa normocítica (Hb 4,2 g/dl), con reticulocitos disminuidos (13.300/mm<sup>3</sup>), trombopenia moderada-severa (22.000 plaquetas), tiempos de coagulación alargados (TP 48%, INR 1,70, ratio APTT 1,18, TT 25seg, T repti-

lase no coagulaba), hipofibrinogenemia (72mg/dl). D- Dimero > 5000. En la dosificación de factores, descenso de: F II, FV, F VII, FX. En la bioquímica, destacaban bilirrubina total 2,8 mg/dl (directa 1,6 mg/dl), proteínas totales 92 g/L, albúmina 11g/L. Ferritina 477. Coombs directo positivo mediado por IgG sin datos de hemólisis. En el proteinograma de suero y dosificación de inmunoglobulinas se detecta una intensa hipergammaglobulinemia policlonal. El ADN de VEB fue positivo, con 26.670 copias/ml. La BMO compatible con infiltración por linfoma T periférico, CD 3+, CD 10+, plasmocitosis policlonal del 20% y EBER+. No signos de hemofagocitosis. Aspirado seco en varias ocasiones, sin material para inmunofenotipo. El TAC mostraba adenopatías a diferentes niveles y esplenomegalia de 13,8 cm. Durante el ingreso recibió soporte transfusional y corticoides iv a altas dosis. Al alta se inició inmunosupresión con tacrolimus, dado que la paciente no era candidata a tratamiento agresivo, objetivándose mejoría clínica y de las cifras hemoperiféricas, y corrigiéndose la hipofibrinogenemia que presentaba al diagnóstico. Se administraron a continuación 3 dosis de ciclofosfamida y etopósido. Se repitió estudio de MO con enfermedad residual positiva (CF 1,8% de células T helper foliculares aberrantes CD3+d CD4+d CD279++ CD10+ CD185NV CD45+d CD27+ CD5+). A los 3 meses de comenzar tratamiento inmunosupresor, no precisa soporte transfusional, teniendo un hemograma y coagulación normales. ADN VEB actual 4.842copias/ml.

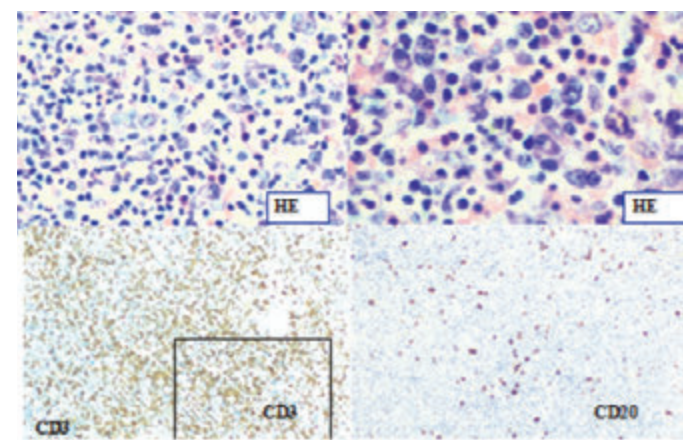


Figura 1.

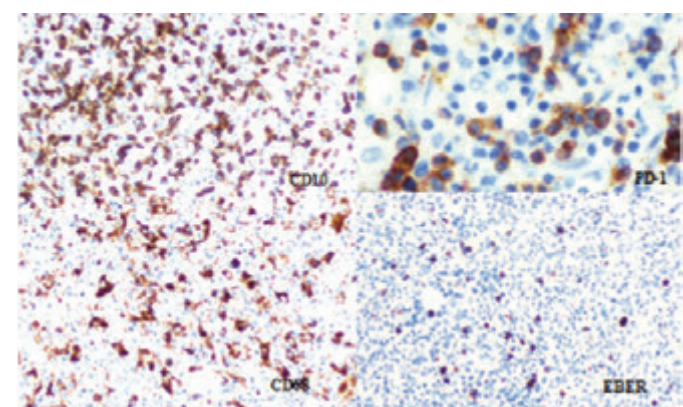


Figura 2.

**Conclusiones:** Esta forma de presentación poco habitual, con una coagulopatía secundaria a coagulación intravascular diseminada muestra la complejidad y el reto diagnóstico del LTAI. Por otro lado, es típica la asociación del LTAI con la viremia del VEB y la plasmocitosis policlonal que presentaba la paciente. De hecho, se ha detectado VEB positivo tanto sangre periférica, en ganglio linfático como médula ósea en la mayoría de los casos. Sin estar aclarado si este juega un papel en el desarrollo de la enfermedad o evidencia la profunda inmunosupresión que genera el LTAI. Dichas situaciones ilustran la necesidad de una evaluación completa del paciente, integrando las manifestaciones clínicas y los diferentes métodos diagnósticos disponibles para un tratamiento temprano y eficaz.

**PB-066**

**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA PRIMARIO DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Solé Rodríguez M., Zapata Bautista R., Palma Vallellano A.J.

Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

**Introducción:** El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es una patología infrecuente, grave y de difícil diagnóstico por su localización. Algunos estudios sugieren además que podría estar infradiagnosticada y que el tiempo de retraso entre el inicio de los síntomas y la confirmación diagnóstica podría influir en el pronóstico.

**Objetivos:** Evaluar el manejo diagnóstico y terapéutico de los LPSNC en un único centro de segundo nivel en el que disponemos de servicio de Neurocirugía en el propio centro.

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

Parámetro	N (%), media (rango)
Sexo (varón)	4/5 (80%)
Edad	54 años (19-75)
Síntomas al diagnóstico:	
- Alteraciones visuales	1/5 (20%)
- Focalidad neurológica	2/5 (40%)
- Cefalea	2/5 (40%)
- Deterioro cognitivo	3/5 (60%)
- Síntomas cerebelosos	2/5 (40%)
- Crisis convulsivas	0/5 (0%)
Afectación:	
- Unifocal	4/5 (80%)
- Multifocal	1/5 (20%)
Subtipo histológico:	
- LDCG-B	3/5 (60%)
- Linfoma B inclasificable con características intermedias entre LDCG-B y Burkitt	2/5 (40%)

**Material y Métodos:** Se realizó una búsqueda retrospectiva en la base de datos de Anatomía Patológica de pacientes diagnosticados de Linfoma no Hodgkin B (LNH-B) en biopsia procedente de Sistema Nervioso Central entre 2004 y 2018. Posteriormente se revisaron las historias clínicas y se excluyeron los pacientes con afectación sistémica o inmunodeprimidos.

**Resultados:** Se identificaron 5 pacientes con estos criterios cuyas características basales se resumen en la Tabla 1. Nuestra incidencia estimada es de 0,06 casos por 100.000 habitantes-año. Un paciente se diagnosticó post-mortem en material de necropsia y el resto mediante biopsia incisional. Sólo uno de los pacientes tuvo que realizarse una segunda biopsia para confirmar el diagnóstico. El tiempo transcurrido de media entre la aparición de los primeros síntomas y la confirmación diagnóstica fue de 59 días (rango 42-78). Ningún paciente presentó complicaciones postoperatorias. Los tratamientos recibidos, las respuestas alcanzadas y estatus actual de los pacientes se resumen en la Tabla 2. La supervivencia global (SG) estimada de toda la serie sin contar al paciente que se diagnosticó port-mortem fue de 41,6 meses (IC95% 13,2-70). Todos los éxitos fueron atribuibles a progresión.

Tabla 2. Tratamientos recibidos, respuestas alcanzadas y estatus actual del paciente.

Número de Paciente	Edad	Tratamiento Inicial Recibido	Estatus actual
1	63	BAM (GELTAMO)	Éxito tras progresión bajo BAM y no respuesta a Radioterapia de rescate a 13 meses del diagnóstico.
2	19	BAM (GELTAMO) seguido de Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos	Remisión completa a 6 años del diagnóstico.
3	70	Temozolamida-Rituximab-Metotrexato	En segunda recaída, recibiendo Metotrexato y Citarabina a 3 años del diagnóstico inicial.
4	75	Paliativo con prednisona (por edad y ECOG)	Éxito a los 4 meses del diagnóstico.
5	43	Ninguno (diagnóstico post-mortem)	Éxito previo al diagnóstico.

**Conclusiones:** La incidencia estimada en nuestra población es muy baja con respecto a lo descrito en otras series. Probablemente estemos infradiagnosticando estos tumores por la escasa especificidad y lentitud en

la aparición de los síntomas (en nuestra serie el síntoma de inicio más frecuente fue el deterioro cognitivo progresivo) y que se asuma por pruebas radiológicas, una vez que éstas se realizan, etiologías distintas al LNH-B por lo que los pacientes no estén llegando ni a biopsiarse. Son necesarios más estudios que incluyan al resto de especialidades implicadas en el diagnóstico de estos pacientes para confirmar esta hipótesis. Aunque se diagnostica de forma tardía (casi 2 meses de media), no podemos establecer con nuestros datos debido al escaso número de pacientes si esto tiene o no impacto en la SG.

**PB-067**

**LINFOMA NO HODGKIN T PERIFÉRICO NO ESPECIFICADO DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO: A PROPÓSITO DE UN CASO**

Moreno Carrasco G.<sup>1</sup>, Martín Téllez S.<sup>2</sup>, Espeso de Haro M.<sup>2</sup>

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

**Introducción:** El Linfoma No Hodgkin T periférico No Especificado (LTPNE) es la forma más frecuente (26%) dentro del grupo heterogéneo de Linfomas T periféricos. Edad mediana 60 años y más en varones (66%). Cursa de forma agresiva (estadios avanzados 69%, síntomas B 35%, afectación nodal y extranodal conjunta 50%), pronóstico desfavorable (supervivencia global a 5 años del 32%), pobre respuesta al tratamiento (requiriendo IPI - Índice Pronóstico Internacional; Tabla1-, PIT -Índice Pronóstico de Linfomas T; Tabla2-, índice de Bolonia ó mPIT - PIT modificado; Tabla 3-) para estratificación e individualización terapéutica) y difícil diagnóstico inicial por su inespecificidad y solapamiento entre diferentes entidades, por lo que se necesitan datos morfológicos, inmunofenotípicos (CD4>CD8; pérdida CD7, CD5, CD4/CD8, CD52; CD30-/+, CD56-/+, CD10-, BCL6-, CLCX13-, PD1-), genéticos y clínicos para precisar correctamente dicho diagnóstico.

**Tabla 1. IPI.**

INDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL (IPI)	
Variables a considerar	Favorable VS Desfavorable
Edad	<60 vs ≥ 60 años
Estado general	Ambulatorio vs no ambulatorio
Estadio	I-III vs III-IV
Afección extraganglionar	<2 vs ≥ 2 localizaciones
LDH sérica	Normal vs elevada
Grupos de riesgo	
Bajo	Factores
Intermedio/Bajo	0 ó 1 factor desfavorable
Intermedio/Alto	2 factores desfavorables
Alto	3 factores desfavorables
	4 ó 5 factores desfavorables

**Tabla 2. PIT (Prognostic Index for PTCL-U).**

Variables desfavorables		Edad >60 años	
		PS >1	
		LDH sérica elevada	
		Afectación de médula ósea	
Nº variables desfavorables	Grupos de riesgo y distribución de pacientes	Resultados Supervivencia 5 / 10 años	
0	Grupo 1 (20%)	62,3% / 54,9%	
1	Grupo 2 (33%)	52,9% / 38,8%	
2	Grupo 3 (26%)	32,9% / 18%	
3-4	Grupo 4 (21%)	18,3% / 12,6%	

**Objetivos:** Descripción de 1 caso clínico de LTPNE IVs-A, PIT 4, IPI 5, diagnosticado en octubre de 2017, previamente catalogado como Leucemia de Linfocitos Granulares Grandes T (LLGG-T).

**Pacientes y Métodos:** Varón de 68 años con antecedentes de fumador y dislipemia, que presenta en noviembre de 2016 síndrome linfoproliferativo T a filiar. El resultado de la biopsia de médula ósea enviada a primer centro de referencia resulta compatible con Leucemia de Linfocitos Grandes Granulares con expresión de CD57 y TIA<sub>1</sub> de tipo indolente (asintomático con anemia -Hb 11 g/dL-, trombopenia -70 x10<sup>9</sup>/L-, linfocitosis 34 x10<sup>9</sup>/L y esplenomegalia). Se somete a varias líneas de tratamiento en el siguiente orden: metotrexato 1 semana (duplicación de linfocitos), ciclofosfamida oral de diciembre 2016 a Marzo de 2017, 3 ciclos de miniCNOP en abril 2017 (no antraciclina por desarrollo de Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular tras la Ciclofosfamida) y Ciclosporina de Mayo a Octubre 2017. Ante falta de respuesta con elevación de linfocitos patológicos y persistencia de citopenias se realiza PET-TAC y nueva biopsia medular que se envía a segundo centro de referencia dando como diagnóstico LTPNE estadio IVs-A, PIT 4, IPI 5 comenzándose con GPD (1 sólo ciclo por reacción alérgica a la Gemcitabina en el día +8) que se cambió a Bendamustina bajo uso compasivo desde noviembre de 2017. El paciente sufrió empeoramiento clínico gradual con hepatopatía tóxica y progresión intratamiento por lo que se suspendió el mismo en diciembre de 2017 momento en el que se incluyó en programa de Cuidados Paliativos datándose su fallecimiento en enero de 2018.

**Tabla 3. PIT modificado (mPIT) o Índice de Bolonia.**

Variables desfavorables		Edad >60 años	
		PS >1	
		LDH sérica elevada	
		KI-67≥80%	
Nº variables desfavorables	Grupos de riesgo y distribución de pacientes	Resultados Supervivencia (mediana)	
0-1	Grupo I (83%)	37 meses (1-135)	
2	Grupo II (25%)	23 meses (1-138)	
3-4	Grupo III (12%)	6 meses (2-11)	

**Conclusiones:** El LTPNE sigue siendo una entidad heterogénea donde, a pesar de los avances diagnósticos que se vienen realizando, existe un 20% de LTPNE que siguen in clasificables. Los índices pronósticos (IPI, PIT, mPIT y células tumorales transformadas) tienen relevancia en cuanto a individualización del tratamiento y de selección de candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en muchos casos. La dificultad para un diagnóstico correcto lleva consigo un retraso igualmente en tratamiento específico y de acuerdo a la Guía GELTAMO LTCP 2017. Como se ha mostrado en nuestro caso, ello puede generar efectos secundarios limitantes para una siguiente línea de tratamiento y obviamente resta opciones para consolidación con TAPH tras primera remisión (recomendación grado 2).

**PB-068**

**MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM EN RECAÍDA E IBRUTINIB. A PROPÓSITO DE DOS CASOS**

González San Miguel J.D.<sup>1</sup>, Morales Ruiz Y.<sup>1</sup>, Gómez Casares M.T.<sup>2</sup>, Marrero Quintana M.T.<sup>1</sup>, Guedes Mesa S.<sup>1</sup>, Bosch Benítez J.M.<sup>1</sup>, Negrín López M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

**Introducción:** La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un linfoma de células B caracterizado por acúmulo clonal de células linfoplasmocitoides y secreción de IgM monoclonal. Habitualmente afecta a pacientes de edad avanzada y aunque en muchos casos es indolente el tratamiento de las recaídas es una necesidad no cubierta hasta ahora. En Abril de 2015 Treon publicó los resultados de un ensayo fase IIS de tratamiento de MW en recaída con Ibrutinib lo que dio lugar a su aprobación por la FDA y EMA. Presentamos nuestra experiencia en dos

pacientes. Caso 1: Varón de 71 años ECOG de 0, con antecedentes personales de HTA y FA paroxística sin anticoagulación, diagnosticado en Marzo de 2014 de MW, MYD88 positiva y CXCR4 negativo. ISSWM alto riesgo (edad, B2M y anemia). El paciente recibió 6 ciclos de CDR finalizando en Agosto de 2014 en Respuesta Parcial (RP). En octubre de 2017 (75 años) se objetivó primera progresión (anemia, adenopatías y síntomas constitucionales), en ese momento el paciente presenta secuelas de un ictus, aneurisma de aorta torácico, enfermedad de Parkinson con demencia asociada y ECOG de 2. Inició Ibrutinib en octubre de 2017 con nueva RP y desaparición de síntomas, quedando en situación basal. Caso 2: Mujer de 80 años con antecedentes personales de HTA, DMNID, ECOG de 2 (por osteoporosis y fractura de cadera), diagnosticada en Agosto de 2014 de MW, MYD88 positivo, CXCR4 negativo. ISSWM alto riesgo (edad, B2M y anemia). Recibió 6 ciclos de CDR finalizando en diciembre 2014 con RP. En diciembre de 2016 presenta primera progresión (anemia e infecciones de repetición secundario a IgG baja que requiere gammaglobulinas iv). Inicia Ibrutinib alcanzando RP con corrección de anemia, sintomatología sistémica y ausencia de infecciones sin necesidad de gammaglobulinas.

**Conclusiones:** Los tratamientos convencionales para la MW habitualmente consiguen respuestas parciales de corta duración. El tratamiento de las recaídas es una necesidad no cubierta hasta ahora. Además la edad de los pacientes (habitualmente elevada) conlleva múltiples comorbilidades, dificultando la elección terapéutica. Los pacientes de alto riesgo según criterios de ISSWM tienen una mediana de supervivencia de 43 meses. En el estudio de Treon, en pacientes en R/R la tasa de respuestas globales fue del 90.4% y la SLP a los 4 años era del 60.5%. Todos los subgrupos de pacientes se benefician del tratamiento con Ibrutinib, los que presentan mutación MYD88 +/- CXCR4 - tienen mejor resultado. Tras 8 y 18 meses de tratamiento respectivamente con Ibrutinib, los pacientes han recuperado su situación basal previo a la recaída y no han presentado ningún efecto secundario en relación al tratamiento.

#### PB-069

#### DIFICULTADES EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LINFOMA DE BAJO GRADO: A PROPÓSITO DE UN CASO

Leyva Ferrer R.N., García Martín P., Rivera Ginés A.B., Romero Aguilar A., Jurado Chacón M.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves

**Introducción:** El linfoma del área marginal es un tipo de linfoma no Hodgkin B de bajo grado. Es un linfoma morfológicamente heterogéneo constituido por linfocitos B pequeños, células de la zona marginal (tipo centrocito-like), células tipo monocitoide, plasmocitoide y blastos aislados. Presenta un crecimiento en zona marginal con extensión a la zona interfolicular con colonización folicular. Muestra positividad para CD 20, CD 45 y es negativo para CD 5, CD 10, CD 43, y ciclina D1 con ausencia de t (14;18). Su diagnóstico se lleva a cabo en muchas ocasiones por exclusión de otros tipos de linfomas B de bajo grado, incluyendo el linfoma folicular el cual presenta una alta especificidad en la expresión de CD10 en comparación con otras neoplasias B. Presentamos un caso de un varón de 85 años de edad que debuta con un hidrocele bilateral; tras estudio por Urología se deriva a nuestras consultas y se realiza un PET TAC donde se objetiva captación patológica adenopática a nivel retrocaval, paracava, retroperitoneal y para aórtico y testicular bilateral. Por facilidad de acceso se decide realización de orquiectomía derecha. En estudio anatomopatológico de la pieza se informa de infiltración de forma masiva por un neoplasia linfoide (CD45+) formada por células de fenotipo B (CD20+, Pax5+) de tamaño pequeño e intermedio, con núcleos en general regulares pero también algunas hendidas y plasmocitoides y presencia de algunas células plasmáticas polipáticas. Las células neoplásicas expresan CD10 e IgM pero no Bcl6; son negativas para CD23, CD43, CD5 y ciclina D1. Con las tinciones para CD21 y CD23 que tiñen a las células dendríticas se reconocen centros germinales residuales que están distorsionados por la neoplasia. El índice proliferativo determinado con la tinción para Ki67 es de aproximadamente un 10-15%. Estudio mediante FISH de las translocación bcl2 y MALT negativos. Se establece así el diagnóstico de Linfoma del área Marginal con expresión aberrante de CD10. El paciente inicia tratamiento con Rituximab en monoterapia por 4 ciclos, con posterior respuesta parcial al mismo por lo que se decide cambio de línea a CVP-R.

**Conclusiones:** La expresión de CD10 se asocia a células precursoras B de médula ósea o centrofoliculares y son características de otros linfomas B como son la leucemia aguda linfoblástica, el linfoma folicular o el linfoma de Burkitt. Este caso presenta la histología típica de linfoma de área marginal conjuntamente con una expresión aberrante de CD10. Demostramos así la dificultad para llevar a cabo la clasificación y el diagnóstico en algunos casos de neoplasias linfoides B maduras y la necesidad de realización de pruebas más específicas para alcanzar un diagnóstico definitivo.

#### PB-070

#### LNH B RICO EN CÉLULAS T E HISTIOCITOS EN UN PACIENTE CON ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD DE HODGKIN

Daorta M., Cubillas García de la Torre D., Moreno Paredes N., López García A., González Salinas A., Trelles Martínez R., Alfayate Lobo A., Bolaños Calderón E., Gonzalez Fernandez F., Peña Cortijo A., Pérez Lopez C., Mateo M., Martinez Martinez M., Aguilar Navarro E.

Hospital Clínico San Carlos

**Introducción:** El LNH B rico en células T/histiocitos (LCBRTH) es una entidad clasificada dentro de LNHBCG. El curso clínico es agresivo, con afectación predominante de hígado, bazo y médula ósea. Morfológica y fenotípicamente es similar al linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular LHPLN, constituyendo un reto diagnóstico en algunos casos. Se han descrito casos en los que ambas entidades se manifiestan en el mismo paciente, secuencialmente o al mismo tiempo, lo que sugiere una posible transformación del LHPLN a LCBRTH.

**Métodos:** Presentamos el caso de un varón de 36 años, con antecedente de LHPLN estadio II-A en 2007 que después de 4 ciclos de ABVD y RT se mantuvo en remisión completa durante 10 años. En abril de este año ingresa por fiebre persistente, pérdida de peso y sudoración. En la analítica destacaba anemia y trombopenia, aumento de LDH y alteración del perfil hepático. No presentaba datos sugerentes de proceso infeccioso. Se realizó PET-TAC en el que se objetivaron múltiples adenopatías supra e infradiaphragmáticas con intensa actividad metabólica, con un conglomerado subcarinal de 1,8cm x 2,8 cm con suvmax de 33,2. Hepatomegalia y esplenomegalia con captación patológica y focos de captación patológica en esqueleto, con estos hallazgos se realizó aspirado y biopsia de médula ósea y biopsia de masa mediastínica con la sospecha de recaída de su linfoma de Hodgkin previo o una enfermedad neoplásica secundaria.

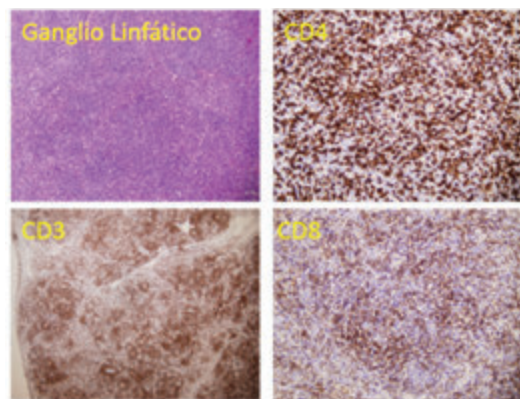


Figura 1. Biopsia ganglionar.

**Resultados:** El aspirado de médula ósea obtuvo muestra escasa para estudio citológico, pero en la impronta de biopsia ósea se observó infiltración por SLP de alto grado que impresionaba de LNH alto grado sin poder descartar LH. La biopsia ósea mostraba una celularidad aumentada a expensas de un infiltrado linfohistiocitario constituido fundamentalmente por células T (CD3+, CD8+, CD4-) y escasas células CD57 entre las que aparecen células grandes que expresan CD20 (Figura 1). No hay linfocitos de pequeño tamaño CD20 positivos. Se plantea el diagnóstico diferencial entre LHPLN y el LCBRTH. Los rasgos que apoyan éste segundo diagnóstico son la abundancia de células grandes CD20+, ausencia de linfo-

citosis B de pequeño tamaño, predominio de linfocitos T CD8+ y la escasez de células CD57+. En la biopsia ganglionar se objetivan los mismos hallazgos con lo que se confirma el diagnóstico de LCBRTH.

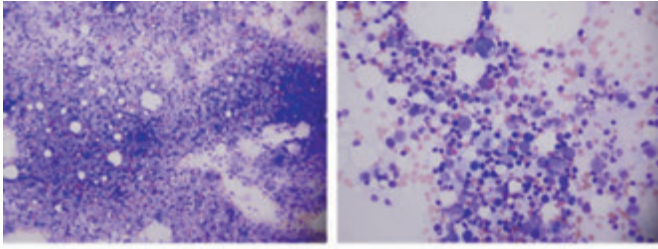


Figura 2. Impronta de Médula osea.

**Conclusiones:** En el LCBRTH las células tumorales se encuentran dispersas en un fondo de linfocitos T pequeños e histiocitos, esto puede simular el aspecto morfológico de un LHPLN sin embargo la ausencia de células de Reed-Stenberg y la presencia de histiocitos en abundante cantidad nos ayudan en el diagnóstico diferencial. El inmunofenotipo de estas dos entidades también difiere, siendo en el LCBRTH característico la presencia de marcadores pan-B y BCL6, sin expresión de CD15 ni CD30 como lo sería en los linfomas de Hodgkin. Pese a la semejanza histológica y fenotípica entre LHPLN y LCBRTH, resulta evidente el distinto comportamiento biológico y curso clínico de las mismas, siendo importante realizar un buen diagnóstico diferencial, dadas las implicaciones en el futuro pronóstico y tratamiento.

## Síndromes Linfoproliferativos Crónicos

### PB-071

#### LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA: RIESGO DE SEGUNDAS NEOPLASIAS

López Pereira P., Loscertales Pueyo J., Alegre Amor A.

Hospital de la Princesa

**Introducción:** Los pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) presentan un mayor riesgo de desarrollar segundas neoplasias, tanto sólidas como hematológicas. Los tratamientos recibidos podrían tener un rol importante.

**Material y Métodos:** Se analizan retrospectivamente los 6 casos de segundas neoplasias (SN) en pacientes (ptes) con LLC en nuestro centro desde 2010 hasta 2017. Se tuvieron en cuenta los 51 casos con tratamientos (tto) que incluyeran alquilantes y/o análogos de purinas.

**Resultados:** De los 6 ptes analizados, 5 eran hombres. La mediana de edad al dco de LLC fue de 70 años (48-79). Sólo uno tenía historia previa de cáncer (carcinoma prostático). La mediana de líneas previas de tto para la LLC fue de 2,5 (1-4), incluyendo: análogos de purinas (AP) 83,3% (n=5), FC 50% (n=3), FCR 66,6% (n=4), alemtuzumab 33,3% (n=2), bendamustina 16,6% (n=1) y agentes alquilantes 100% (n=6). La mediana de meses desde el dco y el inicio de tto de la LLC hasta la SN fue de 91,5 y 77,5 respectivamente (rangos 38-204; 12-132). Se objetivaron 4 síndromes mielodisplásicos (t-SMD), 3 con displasia multilineal (DM) sin exceso de blastos y el restante DM y sideroblastos en anillo, un carcinoma epidermoide de pulmón y una neoplasia sólida metastásica sin histología confirmada. En los casos de t-SMD, en el momento del dco la mediana de blastos en MO fue del 2% (0-4%), la de Hb 10,5 g/dl (7,3-11,1), plaquetas 61.000/mm<sup>3</sup> (28.000-275.000) y neutrófilos 1170/mm<sup>3</sup> (270-4980). IGHV sólo disponible en un caso, mutado. Hay cariotipo en 3 ptes: t(3;12),-5,-7,-14; 5q-, -18; 20q-, 7q-. De los fallecidos, la mediana de meses desde el dco de la SN fue de 25 (24-104). Sobre un total de 51 enfermos, la proporción de SN y SMD en esta serie fue de casi 12 y 8%, respectivamente.

**Conclusiones:** Tratamientos genotóxicos como alquilantes y AP incrementan el riesgo de SN en LLC. El riesgo de t-SMD en nuestra serie resulta mayor que lo publicado. Tener sospecha clínica ante citopenias prolongadas, y realizar cariotipos parece relevante. Se requieren estudios multicéntricos para definir mejor el riesgo de SN y t-SMD en pacientes con LLC.

### Bibliografía

- Molica et al. Second neoplasms in chronic lymphocytic leukemia: incidence and pathogenesis with emphasis on the role of different therapies. *Leuk Lymphoma*. 2005 Jan;46(1):49-54.
- Benjamini et al. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes. *Leuk Lymphoma*. 2015 Jun;56(6):1643-50.
- Carney et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following fludarabine combination chemotherapy. *Leukemia*. 2010 Dec;24(12):2056-62.

### PB-072

#### ALTERACIONES CITOGÉNÉTICAS Y OTROS MARCADORES PRONÓSTICO EN LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Vilches Moreno Alba S.<sup>1</sup>, Torres Jimenez Williana M.<sup>2</sup>, Quiroz K.<sup>2</sup>, Sopeña Corvinos M.<sup>2</sup>, Abalo Pérez L.<sup>2</sup>, Cava Valenciano F.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Infanta Sofía, <sup>2</sup>Laboratorio Central BR Salud

**Introducción:** La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia más común en los adultos en los países occidentales. Varios marcadores biológicos y genéticos como la delección 11q, delección 13q, delección 17p, trisomía 12p o el estado mutacional del gen de la cadena pesada variable de la inmunoglobulina IgHV tienen un importante valor pronóstico y son esenciales para predecir el comportamiento clínico de la enfermedad.

**Objetivos:** describir los marcadores pronósticos más importantes en los pacientes con LLC, analizar la asociación entre ellos y buscar nuevos marcadores útiles.

**Material y Métodos:** Se analizaron 114 pacientes con diagnóstico de LLC, linfocitosis B monoclonal, linfoma linfocítico y Síndrome de Richter entre enero de 2016 y octubre de 2017. Analizamos retrospectiva-

mente la relación entre linfocitosis, anomalías citogenéticas y otros marcadores pronóstico: CD38 +, Zap70 + y estado mutacional de IgHv. El análisis estadístico fue realizado con el programa STATA.

**Resultados:** se incluyeron 114 pacientes con los siguientes diagnósticos: LLC (95), linfocitosis B monoclonal (18), linfoma linfocítico pequeño (4) y síndrome de Richter (1). Se objetivaron alteraciones citogenéticas en el 74.56% de los pacientes. La anomalía más común fue la deleción 13q (53,98%). Se detectó trisomía del 12p en 18.58% de los pacientes. Deleción del 11q y del 17p se detectaron en 9.8% y 10.52%, respectivamente. El estado de la mutación IgHv solo se realizó en el 18.64% de los pacientes. Se determinó Zap70 y CD38 en 66.95% y 76.27% de los casos, respectivamente. Zap70 era positivo en 32.91% y CD38 fue positivo en 20%. En cuanto al estadio clínico, las fases iniciales de la enfermedad fueron más frecuentes (49.54% RAI 0 y 67.89% BINET A). 60.35% de los estudios genéticos se realizaron en el momento del diagnóstico, 23.28% en recaída antes del inicio de tratamiento y 16.38% en el seguimiento. Finalmente, también se analizó la asociación entre el número de linfocitos clonales y anomalías genéticas, así como la asociación entre CD38, Zap70 y el estado de mutación IgHv sin encontrar resultados estadísticamente significativos.

**Conclusiones:** Coincidiendo con lo descrito en la literatura nuestro estudio muestra que la incidencia de alteraciones citogenéticas en la LLC es alta. El estudio de dichas alteraciones se recomienda realizar al diagnóstico y previo al tratamiento, ya que contribuyen, junto con la clínica y el resto de la analítica a una selección más óptima del tratamiento; sin embargo su realización en el seguimiento es dudosa, observamos que en nuestro grupo de pacientes, en la mayoría de los casos la actitud clínica no cambiaba. A pesar de que estudios previos han demostrado la asociación entre CD38, Zap70 y el estado de mutación IgHv, observamos que el estado de mutación IgHv no se solicita habitualmente, a pesar de su valor pronóstico. Por esta razón, recomendamos tener en cuenta todos estos marcadores pronósticos genéticos y moleculares en la LLC para estratificar correctamente la enfermedad, seleccionar la mejor opción de tratamiento y así poder mejorar su supervivencia global. Finalmente, consideramos que futuros estudios en este campo son necesarios para encontrar nuevos marcadores pronósticos útiles en LLC.

### PB-073

#### MANTENIMIENTO CON ANTI-CD20 EN PRIMERA LÍNEA EN LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES (HUSE)

Jiménez-Julà S.A.<sup>1</sup>, Robredo B.<sup>2</sup>, Bento L.<sup>2</sup>, García-Recio M.<sup>2</sup>, Ballester C.<sup>2</sup>, García L.<sup>2</sup>, Aspas G.<sup>2</sup>, Pérez S.<sup>2</sup>, Martínez-Serra J.<sup>2</sup>, Mestre F.<sup>3</sup>, López Perezagua P.<sup>4</sup>, Daumal J.<sup>5</sup>, Ginés J.<sup>6</sup>, Sampol A.<sup>2</sup>, Gutiérrez A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hematología Hospital Universitari Son Espases, <sup>2</sup>Hematología, Hospital Universitari Son Espases, <sup>3</sup>Radioterapia, Hospital Universitari Son Espases, <sup>4</sup>Radiología, Hospital Universitari Son Espases, <sup>5</sup>Medicina Nuclear, Hospital Universitari Son Espases, <sup>6</sup>Farmacia, Hospital Universitari Son Espases

**Introducción:** El mantenimiento con rituximab tras inmunoterapia ha demostrado mejorar la calidad de las respuestas en linfomas indolentes, incluyendo el linfoma folicular entre otros. Dicho papel se ha descrito también en linfoma linfocítico de célula pequeña/leucemia linfocítica crónica (LLCP/LLC) aunque sólo en ensayos fase 2 y no se considera como práctica estándar en este linfoma indolente. El objetivo de nuestro estudio es evaluar la eficacia y toxicidad del tratamiento de mantenimiento con anti-CD20 tras tratamiento de inducción en LLCP/LLC en primera línea en el HUSE.

**Métodos:** De forma retrospectiva, a partir del registro de farmacia del HUSE se seleccionaron todos aquellos pacientes con LLCP/LLC tratados con mantenimiento con anti-CD20 tras la inducción y se compararon con aquellos que sólo llevaron inmunoterapia de inducción con R-FC, R-FCM o R-B. Se han comparado a nivel de respuesta, supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y toxicidad.

**Resultados:** Desde 2004 a 2017 se identificaron un total de 35 pacientes: 15 tratados con mantenimiento y 20 sin mantenimiento. Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 1. El grupo de mantenimiento fue significativamente mayor (10 años de mediana) pero con una distribución similar de subgrupos citogenéticos de alto riesgo. A nivel de inducción el grupo sin mantenimiento estuvo mayoritariamente tratado con esquemas con fludarabina y el grupo con mantenimiento con esquemas con bendamustina. La tasa de respuestas tras la inducción tuvieron una tendencia a ser mejores en el grupo de mantenimiento posiblemente

porque los regímenes con fludarabina fueron peor tolerados con una mayor incidencia de infecciones grado 3-4 (Tabla 2 y 3). El desarrollo de hipogammaglobulinemia fue similar entre ambos grupos al igual que la necesidad de tratamiento con gammaglobulinas. Con una mediana de seguimiento de 65 meses (8-145), la mediana de SLP y la SG fueron significativamente mejores en el grupo de mantenimiento (Tabla 3).

Tabla 1.

Características	Grupo mantenimiento (n=20)	Grupo sin mantenimiento (N=15)	con	P
Mediana edad (rango)	55 (43-72)	65 (40-73)		0.039
Sexo (M/F)	11 (55%) / 9 (45%)	8 (53%) / 7 (47%)		1
Citogenética:				
- del17p	22%	20%		1
- del11q	11%	0%		0.47
- Trisomía 12	22%	13%		1
- del13p	44%	50%		1
- Complejo	11%	7%		1

Tabla 2.

Toxicidad	Grupo sin mantenimiento (n=20)	Grupo con mantenimiento (N=15)	P
Neutropenia			0.33
- G1-2	2 (10%)	5 (33%)	
- G3-4	18 (90%)	10 (66%)	
Infecciones G3-4	14 (70%)	3 (20%)	0.006
Hipogammaglobulinemia	11 (58%)	10 (67%)	0.73
Necesidad de Gammaglobulinas iv	5 (26%)	2 (13%)	0.43
Segundas neoplasias	6 (30%)	4 (27%)	1

Tabla 3.

Tratamiento y resultados	Grupo mantenimiento (n=20)	Grupo sin mantenimiento (N=15)	con	P
Inducción:				
- R-FC	11 (55%)	1 (7%)		
- R-FCM	4 (20%)	2 (13%)		
- R-B	5 (25%)	8 (53%)		
- Ob-B	0 (0%)	3 (20%)		
- R- CIPd	0 (0%)	1 (7%)		
Respuesta a inducción:				0.11
- RC	13 (65%)	14 (93%)		
- RP	3 (15%)	1 (7%)		
- EE/PE	4 (20%)	0 (0%)		
Mantenimiento:				
- Rituximab		12 (80%)		
- Obinutuzumab		3 (20%)		
Mediana SLP (meses) (IC95%)	37 (29-44)	122 (26-217)		0.008
SG a 5 años	63%	100%		0.003

**Conclusiones:** El tratamiento de mantenimiento con anti-CD20 tras inmunoterapia de inducción en pacientes con LLCP/LLC ha demostrado una prolongación de la SLP y la SG con respecto al grupo comparador estándar con una excelente tolerancia. Estos resultados preliminares justifican la necesidad de realizar un ensayo fase III aleatorizado para confirmar su utilidad equiparable a la observada en otros linfomas indolentes.

### PB-074

#### IBRUTINIB EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: EFICACIA Y SEGURIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA ASISTENCIAL

Ruiz Mercado M., Medina Pérez A., Casanova Espinosa M., Moreno Beltrán M.E., Mata Vázquez M.I., Rueda Domínguez A. Hospital Costa del Sol, Marbella (Málaga)

**Introducción:** El ibrutinib es un inhibidor de la tirosina kinasa de Bruton aprobado por la FDA para el tratamiento de la leucemia linfática crónica (LLC), incluyendo aquellos con del17p, linfoma del manto (LM) en recaída/refractario (R/R) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW). Se administra en dosis única oral hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mayoría de los eventos adversos (EAs) registrados en los ensayos clínicos son grado 1-2, permitiendo al 62% de los pacientes continuar con la terapia con buena tolerancia. Los EAs más frecuentes son la diarrea, la astenia, el rash y las infecciones durante el primer año. La fibrilación auricular, la neutropenia y el sangrado, entre otros, fueron los principales motivos de la disminución de dosis o interrupción del tratamiento.

**Objetivos:** Examinar la seguridad y tolerabilidad de ibrutinib de una serie consecutiva de pacientes tratados con ibrutinib desde noviembre de 2015 hasta mayo de 2018.

**Resultados:** Las características basales de los pacientes se recogen en la tabla 1. El 83,3% presentaron algún EAs durante el tratamiento de ibrutinib con una mediana de 347 días (rango 25-790 días), siendo en el 64,7% grado 1-2. Sólo en 3 casos hubo que discontinuar el tratamiento y en 1 caso hubo que reducir la dosis. Ningún paciente estaba anticoagulado, el 25% recibía profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* y el 25% tenían masa Bulky al diagnóstico recibiendo en el 16,7% alopurinol. Los EAs más frecuentes fueron: sangrado (41,7%), astenia (41,7%), infecciones (33,3%), citopenias (25%), hipertransaminasemia (12,5%), calambres (8,3%) e hipertensión arterial (8,3%). La mayoría de los sangrados fueron mucocutáneos grado 1-2 que no requirieron terapia. Entre las infecciones, hubo 2 neumonías que requirieron ingreso hospitalario, 1 infección de tracto urinario bajo y 1 infección respiratoria grado 2. En cuanto a la toxicidad hematológica, hubo 1 neutropenia grado 4 con mucositis oral resuelta tras 10 días de suspensión de ibrutinib y empleo concomitante de G-CSF y 2 casos de trombopenia grado 1-2. No hubo ningún caso de fibrilación auricular, rash cutáneo o síndrome de lisis tumoral. En el 58,3% de los pacientes con LLC se observó un aumento  $\geq$  50% de la cifra linfocitaria con respecto al valor basal al mes del inicio de ibrutinib. De los pacientes cuya respuesta fue evaluada a los 2 meses de tratamiento (11/12), el 45,5% alcanzaron respuesta parcial con linfocitosis, el 36,4% respuesta parcial y el 18,2% progresó a Richter. Con una mediana de seguimiento de 14 meses (1-26 meses), todos los pacientes donde se observó respuesta al tratamiento a los 2 y 6 meses de tratamiento (81,8%) mantuvieron la respuesta en el último seguimiento. Se reportó una muerte súbita de causa desconocida a los 14 meses del inicio de ibrutinib.

Tabla 1.

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES	Nº PACIENTES (n=12)
<b>Sexo</b>	
Hombre	7 (58,3%)
Mujer	5 (41,7%)
<b>Edad (mediana)</b>	71 años (41-83)
<b>Estadio Rai/Binet en LLC</b>	
A1/AII	1 (8,3%)
B1/BII/BIII	4 (33,3%)
CIII/CIV	6 (50%)
<b>CLL-IPI</b>	
Intermedio	2 (16,7%)
Alto riesgo	1 (8,3%)
Muy alto riesgo	7 (58,3%)
No realizado	2 (16,7%)
<b>Empleo de ITK</b>	
Primera línea (mutp53 y/o de17p)	3 (25%)
Segunda línea (progresión <24 m)	3 (25%)
Más allá de la segunda línea	6 (50%)
<b>Del17p/mutación p53 en LLC</b>	
Si	6 (50%)
<b>IgVH</b>	
No mutada	8 (66,7%)
<b>Tiempo de exposición a ITK</b>	347 días (rango 25-790)
<b>Eventos adversos r/ITK</b>	
No	5 (41,7%)
Si	7 (58,3%)

**Conclusiones:** Los eventos adversos más frecuentes durante el tratamiento con ibrutinib fueron las hemorragias y las infecciones, en su mayoría grado 1-2 que no requirieron la disminución de dosis ni la discontinuidad del fármaco, permitiendo su empleo a largo plazo en pacientes de edad avanzada con un perfil de toxicidad aceptable. En situación de recaída/refractoriedad de LLC con múltiples líneas previas y/o citogenética adversa, ofreció alta tasa de respuesta.

## PB-075

### LEUCEMIA DE LINFOCITOS GRANULARES GRANDES: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Díaz Roldán B., Gómez Correcha K., Domínguez Rodríguez J.F., Fernández Moreno F., Ruiz Cobos M.A., Zapata Bautista R.

Hospital Juan Ramón Jiménez

**Introducción:** La leucemia de linfocitos granulares grandes (LGG) es una entidad que se caracteriza por el aumento del número de linfocitos granulares de gran tamaño de forma clonal ( $>0.5 \times 10^9/L$ ). Se distinguen dos tipos de LGG en función de la estirpe celular: la LGG de origen T (LGG-T) y la LGG de células NK (LGG-NK). Suele tener un curso clínico crónico e indolente, la presentación clínica se caracteriza por infecciones recurrentes asociada a neutropenia, anemia, esplenomegalia y enfermedades autoinmunes, particularmente artritis reumatoide. No es necesario el tratamiento en la mayoría de los pacientes, en aquellos que si lo precisen, normalmente por las citopenias, pueden valerse de agentes inmunosupresores.

**Objetivos:** Identificar las manifestaciones clínicas al diagnóstico, evolución e indicaciones de inicio de tratamiento.

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo basado en los casos de LGG diagnosticados en nuestro centro en los últimos diez años. Se revisó la presencia de citopenias al diagnóstico, la evolución de la enfermedad y la necesidad de tratamiento.

**Resultados:** De los diez pacientes un 60% eran mujeres (6 pacientes) con una media de edad de 65.4 años con una DT de 16 años. Un 50% (5 pacientes) presentaron neutropenia al diagnóstico. Un 50% de los pacientes (5 pacientes) presentaron anemia al diagnóstico. Un 10% (1 paciente) presentó trombocitopenia al diagnóstico. Dos pacientes presentaron neutropenia severa al diagnóstico (menos de 500 neutrófilos) por lo que recibieron tratamiento con metotrexate, recuperando las citopenias y encontrándose en enfermedad estable. Un 80% (8 pacientes) de los pacientes se encuentran en enfermedad estable, el 20% (2 pacientes) falleció de otras causas.

**Conclusiones:** En nuestra serie de casos hemos confirmado el curso crónico e indolente de la patología, siendo la manifestación clínica más frecuente la neutropenia y el criterio principal para inicio de tratamiento para evitar el riesgo de infecciones recurrentes. En cuanto al tratamiento la terapia inmunosupresora es el tratamiento estándar, con buena tolerancia, adherencia y recuperación de las citopenias.

## PB-076

### RITUXIMAB DE MANTENIMIENTO (RMTO) TRAS EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN LLC

Gil Pérez Á., Golbano López N., Guillén García H., Vázquez Ramo A., Pérez Ortega A., Juárez Salcedo L.M., Nuevo López I., De Miguel Llorente D.

Hospital General de Guadalajara

**Introducción:** La mayoría de los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) recaen tras la asociación de quimioterapia y rituximab como tratamiento inicial. Existen estudios que demuestran un aumento en la SLP en los pacientes que se administra Rmto tras dicho tratamiento, sin poder demostrarse su beneficio en SG. El objetivo de este estudio fue analizar la SLP y SG de los pacientes tratados con Rmto bimensual tras tratamiento de primera línea.

**Métodos:** 18 pacientes (8H:10M) recibieron Rmto en el Hospital de Guadalajara desde enero 2011 hasta diciembre 2016. 12/18 habían recibido previamente Bendamustina 70-90 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 2 -Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> día 1 del primer ciclo y 500mg/m<sup>2</sup> en los ciclos posteriores, cada 28 días (BR) y los 6 restantes habían recibido Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> días 1-3 -Ciclofosfamida 300 mg/m<sup>2</sup> -Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> día 1 del primer ciclo y 500mg/m<sup>2</sup> en los ciclos posteriores, cada 28 días (FCR). Todos ellos recibieron mantenimiento con Rituximab 500 mg/m<sup>2</sup> bimensual hasta completar 12 ciclos, hasta progresión, hasta citopenias permanentes o hasta petición del paciente. La respuesta fue evaluada según los criterios del iwCCL.

**Resultados:** La mediana de edad de los pacientes al inicio del tratamiento de inducción fue de 69 años (51, 83), de los cuales el 44% presentaba comorbilidades (todos ellos tratados con BR). En cuanto al riesgo, 2/18 tenían del17p y 7/18 eran CD38+. La mediana de meses desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento fue de 46,5 (1, 107). Los pacientes recibieron una mediana de 12 ciclos de Rmto (2, 12), tras los que se obtuvo respuesta completa en 9/18, respuesta parcial en 1/18,



progresión en 2/18 y en 6/18 no se evaluó la respuesta. Tras 63,5 meses de observación (19, 87), la mediana de SLP y SG es de 45 meses (19, 87) y 102 meses (29, 156) respectivamente. En cuanto a toxicidad, 8/18 pacientes presentaron infección que requirió ingreso hospitalario durante el tratamiento de primera línea, con citopenias grado 1-2 persistentes durante el mantenimiento que no asociaron complicaciones.

**Conclusiones:** Emplear Rmto tras el tratamiento de primera línea en pacientes con LLC demostró una mejora de la SLP. Además, dicho mantenimiento demostró eficacia en un amplio espectro de pacientes, incluyendo aquellos con citogenética de alto riesgo, con un perfil de toxicidad aceptable y de fácil manejo.

## Síndromes Mielodisplásicos

### PB-077

#### IMPACTO DE LA PRESENCIA DE MICROMEGACARIOCITOS EN EL PRONÓSTICO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Saumell Tutuau S.<sup>1</sup>, Montoro Gomez J.<sup>1</sup>, Molero Yordi A.<sup>1</sup>, Mesa Tudel A., Navarrete Mora M., Jimenez Balarezo M. M.d.C., Raheja Makhija P., Gallur Cuenca L.<sup>1</sup>, Roué G.<sup>1</sup>, Tazón Vega B.<sup>1</sup>, Ortega Blanco M.<sup>1</sup>, Merchán Ruiz Brayan M.<sup>1</sup>, Bosch Albareda F.<sup>1</sup>, Valcarcel Ferreira D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. <sup>2</sup>Unidad de Hematología Experimental. Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona

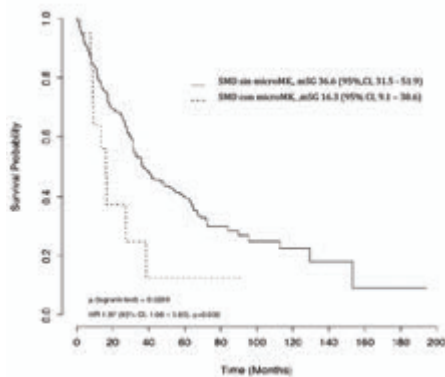
**Introducción:** Los micromegacariocitos (microMK) se consideran un hallazgo citológico inequívoco de mielodisplasia. Aunque se supone ad-verso, el valor pronóstico de los microMK no está bien establecido en los síndromes mielodisplásicos (SMD). Nuestro objetivo era analizar el impacto pronóstico que tiene la presencia de microMK en este subgrupo de pacientes.

**Métodos:** Se estudiaron datos de 332 pacientes con SMD diagnosticados en nuestro centro entre junio de 2002 y diciembre de 2017. Se consideró microMK aquellos megacariocitos de tamaño muy pequeño (15-25 µm), maduros, mono o binucleados. Se correlacionó la presencia de microMK con las siguientes variables al diagnóstico: hemoglobina, neutrófilos, cifra de plaquetas, % de blastos en medula ósea, presencia o no de alteraciones citogenéticas, grupo de riesgo citogenético y grupo de riesgo según el IPSS-R. Las variables continuas y las categóricas fueron comparadas mediante los test de U de Mann-Whitney y de Fisher, respectivamente. Se utilizó la regresión de Cox para correlacionar las diferentes variables con la supervivencia global y la evolución a leucemia aguda.

**Tabla 1. Características de los pacientes.**

	SMD sin microMK	SMD con microMK	P
<b>N</b>	310	22	
<b>Edad diagnóstica (años)</b>	76	67	0.015
<b>Hemoglobina, n (%)</b>			1
≥ 10 g/dL	62 (30.2)	6 (27.3)	
< 10 g/dL	213 (89.8)	16 (72.7)	
<b>Neutrófilos, n (%)</b>			0.08
≥ 1.8 ×10 <sup>9</sup> /L	169 (56.7)	8 (36.4)	
< 1.8 ×10 <sup>9</sup> /L	129 (43.3)	14 (63.6)	
<b>Plaquetas, n (%)</b>			0.16
≥ 100 ×10 <sup>9</sup> /L	202 (66.2)	11 (50)	
< 100 ×10 <sup>9</sup> /L	103 (33.8)	11 (50)	
<b>% Blastos MO (mediana)</b>	2	5.8	<0.001
<b>% Dismatropoyesis (mediana)</b>	91.5	95.5	0.8
<b>% Dieritropoyesis (mediana)</b>	77.4	90.9	0.223
<b>Cariotipo, n (%)</b>			0.017
NORMAL	180 (61)	7 (31.8)	
ALTERADO	115 (39)	15 (68.2)	
<b>Riesgo citogenético IPSS-R, n (%)</b>			0.022
VERY GOOD	21 (8.8)	1 (4.8)	
GOOD	210 (88.9)	9 (40.9)	
INTERMEDIATE	34 (11.1)	6 (27.3)	
POOR	13 (4.3)	3 (13.6)	
VERY POOR	18 (5.9)	3 (13.6)	
NA	9 (3.0)	0 (0.0)	
<b>Grupo de riesgo IPSS-R, n (%)</b>			<0.001
VERY HIGH	20 (8.8)	6 (27.3)	
HIGH	29 (9.5)	5 (22.7)	
INTERMEDIATE	65 (18.6)	7 (31.8)	
LOW	121 (38.7)	2 (9.1)	
VERY LOW	72 (23.8)	2 (9.1)	
NA	8 (2.6)	0 (0.0)	

**Resultados:** De los 332 pacientes con SMD (201H/131M), con una mediana de edad al diagnóstico de 75 años (20-92), 22 tenían microMK (6,6%). El análisis de las variables en los dos grupos de SMD, con y sin microMK, se muestra en la tabla 1. La mediana de seguimiento fue de 19.85 meses. Un 68% de los pacientes con microMK presentaron alteraciones citogenéticas sin que se asociaran a ningún grupo de riesgo citogenético determinado. Los pacientes con microMK tuvieron mayor porcentaje de blastos que los pacientes sin microMK. La presencia de microMK se asoció con un mayor riesgo según el índice pronóstico IPSS-R, con un 50% de pacientes clasificados en los grupos de riesgo alto o muy alto, 31.8% de riesgo intermedio y un 18.1% de bajo o muy bajo riesgo. Por contra, el 60% de los pacientes sin microMK fueron de bajo riesgo (P<0.001). La mediana de supervivencia fue significativamente menor en los pacientes con microMK (16.3 vs 36.6m, p=0.0289; HR1.97)(Figura 1). No hubo diferencias significativas en términos del riesgo de evolución a leucemia aguda entre los dos grupos. La presencia de microMK no fue una variable con impacto pronóstico independiente en el análisis multivariado, aunque el bajo número de pacientes con microMK condiciona su interpretación.



**Figura 1.**Supervivencia global de los SMD con y sin microMK.

**Conclusiones:** La observación de microMK se asocia a características de peor pronóstico y a una peor supervivencia en nuestra serie de pacientes con SMD.

**PB-078**

**EXPERIENCIA CON EL TRATAMIENTO CON 5-AZACITIDINA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA ATÍPICA (PH NEGATIVA)**

Amorós C.<sup>1</sup>, Javier K.<sup>1</sup>, Costa S.<sup>2</sup>, Marín M.<sup>2</sup>, Linares M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Virgen de los lirios, Alcoy, <sup>2</sup>Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

**Introducción:** La Leucemia mieloide crónica atípica (LMCa), BCR-ABL negativa, es una patología infrecuente encuadrada dentro de los síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos, asociada a mal pronóstico con supervivencia cortas y elevada incidencia de transformación a leucemia aguda mieloblástica (LMA). Existen escasos datos con el empleo de decitabina en estos pacientes y menos aún con 5-Azacitidina (AZA).

**Métodos:** Revisamos nuestra experiencia con 5 casos, 3 mujeres (M) y 2 hombres (H), diagnosticados en los centros participantes durante los años 2015-2017, tratados con AZA. Todos los casos cumplían los criterios diagnósticos de la OMS según la actualización de la clasificación 2016. Se evaluaron parámetros al diagnóstico, tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de AZA, tratamientos previos, número de ciclos de AZA, respuesta alcanzada, tiempo de evolución a LMA y supervivencia global desde el diagnóstico.

**Resultados:** De los 5 casos, sólo en 2 de ellos había historia previa de cáncer y tratamiento con quimioterapia/radioterapia (1: mama, 1: vejiga). Se observó un perfil hemoperiférico similar en todos los casos, con leucocitosis y anemia y sólo en un caso trombocitopenia grado 4 (tabla 1). La elevación de LDH, esplenomegalia, síntomas B y cariotipo normal se observó en todos los casos, con trisomía 8 por FISH en el caso 2. Todos los pacientes recibieron tratamiento citorreductor con Hidroxiurea y agentes eritropoyéticos previo al inicio de AZA. Con AZA 4 pacientes alcanzaron respuesta hematológica, 3 completa (RHC) y una parcial

(RHP). Cuatro progresaron a LMA durante el tratamiento. A la progresión, dos casos fueron candidatos a quimioterapia de baja intensidad (FLUGA) y una paciente joven a quimioterapia de inducción y posterior alotrasplante de progenitores hematopoyéticos.

**Tabla 1.** Datos al Diagnóstico

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Edad /Sexo	78/ M	84/ H	30/ M	80/ H	72/ M
Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L)	27,7	87,6	49,8	105,9	167,6
Hemoglobina (g/dL)	10,7	7,7	9	7,5	11,1
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	15	285	134	388	122
Blastos en SP %	6	7	1	8	1
Blastos en MO %	4	3	7	5	1

**Tabla 2.** Evolución: tiempo en meses.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Tiempo hasta inicio AZA	7	4	1	1	10
Nº ciclos de AZA	21	1	8	9	7
Respuesta a AZA	RHP	No respuesta	RHC	RHC	RHC
Tiempo a LMA	29	5	10	No progresión	16
Tratamientos tras progresión a LMA	QT FLUGA + Decitabina	No	QT+ Alo-TPH	No	QT FLUGA
Situación	Éxito	Éxito	Viva en R.C.	Éxito	Viva en R.C.
Supervivencia	33	6	>17	12	>18

**Conclusiones:** A pesar de alcanzar una elevada tasa de respuesta hematológica con AZA en la LMCa, superior a la observada con hidroxiurea, la duración de respuesta es corta y no se previene la transformación a LMA, observada en un periodo de tiempo inferior al año en la mayoría de nuestros pacientes.

**PB-079**

**SUPERVIVENCIA Y FACTORES DETERMINANTES DE SUPERVIVENCIA DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS EN LA ERA DE LOS HIPOMETILANTES- EXPERIENCIA DE LOS HOSPITALES DE LA RIOJA**

Peralta-Benítez R.<sup>1</sup>, Aguinaga L.<sup>1</sup>, Pichardo-Condorhuanan L.<sup>1</sup>, Ruiz de Gaona E.<sup>2</sup>, Hemosilla-Fernández M.<sup>1</sup>, Herrera Perez P.<sup>1</sup>, Esteban-Figuerola A.<sup>1</sup>, Campeny A.<sup>1</sup>, Najera M.J.<sup>1</sup>, García-Muñoz R.<sup>1</sup>, Feliu-Sánchez J.<sup>1</sup>, Hernandez-Perez M.<sup>1</sup>, Farfán G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital san Pedro, Logroño (La rioja), <sup>2</sup>Hospital Fundación Calahorra, Calahorra (La Rioja).

**Introducción:** Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son neoplasias de la edad avanzada, cursan con citopenias, presentan un comportamiento heterogéneo, riesgo variable de evolucionar a Leucemias Agudas Mieloblástica (LAM) y son trastornos clonales del progenitor hematopoyético en cuya base se hallan disregulaciones epigenéticas y alteraciones mutacionales. La aparición de los hipometilantes en nuestra farmacia ha significado un cambio radical en el manejo clínico de los SMD.

**Material y Métodos:** Se han analizado 53 pacientes con SMD en La Rioja que han recibido 5-AZA desde 2009 hasta 2017. Para el análisis estadístico se utilizó STATA 14. 81,13% varones, 18,78% mujeres. Edad al diagnóstico (n/%)<60: 7/13.21(%), 60-80: 40/75.5 (%), >80: 6/11.3 (%). ARSA (15,1%), AREB I (18,9%), AREB II (18,9%) y LMMC tipo1 (18,9%), con frecuencias menores del 10% en el resto de subtipos. Riesgo citogenético según IPSS-R: 3/5.7% muy bueno, 35/66% bueno, 8/15.1% intermedio, 4/7.55% pobre y 3/5.7% muy pobre. IPSSR 2/3.8% muy bajo, 13/24.5% bajo, 16/30.2% intermedio, 14/26.42% alto, 8/15.1% muy alto. Blastos en médula ósea: 29/54.7 (%)<5%, 14/26.42%: 5-10% y 10/18.9% >10%. El 29/54,7% necesitaron < 4 concentrados/mes y el 24/45.3% ≥4 concentrados al mes. Se ha comparado la supervivencia

global (SG) en los diferentes grupos de edad, sexo, citogenética, IPSSR y % de blastos en médula ósea (MO) al diagnóstico.

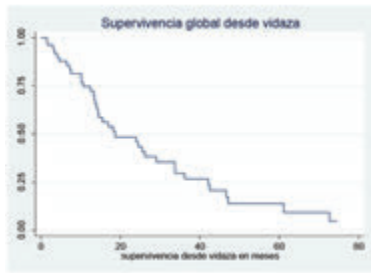
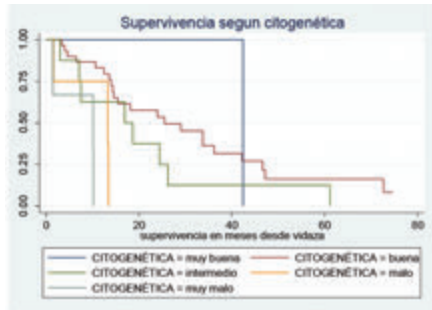
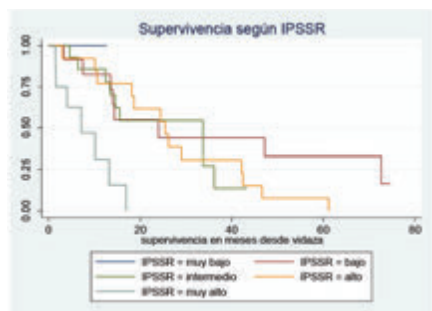


Figura 1. Supervivencia desde tratamiento con vidaza



Long rank  $p=0,0003$   
Tendencia  $0,0001$

Figura 2. Supervivencia global según citogenética



Long Rank  $p=0,007$   
Tendencia  $p=0,0032$

Figura 3. Supervivencia según pronóstico (ipssr).

**Resultados:** Se ha obtenido una supervivencia global media de 27.23 meses (IC 95% 20.6-33.8), con una mediana de 18,66 meses (IC 95% 13.56-29.04) (Figura 1). Se hallaron diferencias estadísticamente significativas según grupo de riesgo citogenético (logrank  $p=0.0003$ ) (figura 2), observándose que a peor citogenética peor supervivencia, especialmente en el grupo de riesgo citogenético muy pobre ( $p=0,0001$ ). También el IPSSR presentó diferencias con tendencia a la significación (logrank  $p=0.007$ ), de modo que a peor IPSSR, peor supervivencia ( $p=0.0032$ ), (figura 3). En el análisis según % de blastos en MO al diagnóstico, se observa una tendencia a menor supervivencia cuanto mayor % de blastos, sin alcanzar la significación estadística (logrank  $p=0,06$ ).

**Conclusiones:** En la muestra analizada se reproducen los resultados de muestras más amplias. La SG depende del grupo de riesgo citogenético y del IPSSR. No alcanzamos la significación estadística según % de blastos en MO al diagnóstico. Este resultado “reproduciría” los puntos del IPSSR: en el grupo de citogenética muy pobre el % de blastos pierde valor pronóstico. Para confirmar esto sería preciso ampliar la muestra analizada o realizar un análisis multivariante, que no se ha realizado, éste último un punto débil de nuestro análisis.

**PB-080**

**ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA Y MORTALIDAD EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS: EXPERIENCIA EN UN CENTRO**

Benzo Callejo G., Requena Rodríguez M.J., Díaz Goizueta M.d.M., Amores Contreras G., Condori Arenas M., Compañón Herce A., Ríaza Grau R., Rodríguez González R., Guijarro Montoro S., Sánchez Godoy P.

Hospital Universitario Severo Ochoa

**Introducción:** Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un conjunto de enfermedades hematológicas malignas caracterizadas por citopenias, presencia de alteraciones morfológicas celulares (displasia) y una elevada morbimortalidad con riesgo aumentado de transformación a leucemia mieloide aguda (LMA). Debido a su presentación heterogénea se recomienda emplear índices pronósticos para establecer el pronóstico y seleccionar el tratamiento de forma individual para cada paciente. Exponemos nuestra experiencia en cuanto a supervivencia y causas de mortalidad en los pacientes diagnosticados en nuestro centro.

**Métodos:** Realizamos un registro de los pacientes diagnosticados de SMD en nuestro centro durante casi veinte años (desde marzo de 1995 hasta enero de 2015). Estos pacientes, tras estudio de médula ósea, fueron diagnosticados según la clasificación de la FAB y la OMS del año 2008. Además, fueron divididos en bajo o alto riesgo según el índice pronóstico internacional IPSS, que divide a los pacientes según los blastos en médula ósea, cariotipo y citopenias. Finalmente, realizamos un seguimiento hasta mayo de 2018 y analizamos el tiempo de supervivencia y las causas de mortalidad así como la diferencia entre los dos grupos.

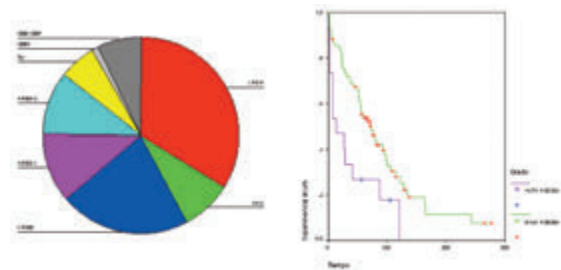


Figura 1.

**Resultados:** En este tiempo fueron diagnosticados de SMD 97 pacientes, 54 hombres (55'7%) y 43 mujeres (44'3%) con una mediana de edad al diagnóstico de 73 años (23-92) y una incidencia de 4'85 casos al año. Todos los subgrupos de la FAB y la clasificación de la OMS 2008 están representados como muestra la figura 1. 68 (70%) pacientes fueron clasificados como bajo riesgo según el IPSS, 15 (15'5%) como alto riesgo y 14 (14'5%) no pudieron ser clasificados por ausencia de metafases en el cariotipo. La mediana de seguimiento fue de 53 meses (de 0'25 meses a 278 meses). La mediana de supervivencia global (SG) en el grupo de bajo riesgo fue de 61 meses y en el grupo de alto riesgo fue de 14 meses. El análisis de la supervivencia se realizó mediante regresión de Cox encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, con un LogRank de 0'0065 y un Hazard rate de 2'31 (IC 95% 1'2-4'01). La causa de mortalidad más frecuente en los pacientes de alto riesgo fue la transformación a LMA (59'3%), seguida de infección (25%). En los pacientes de bajo riesgo fueron infección (29%), progresión a LMA (28%) e insuficiencia cardíaca congestiva (20%). Siendo estadísticamente significativa la transformación a LMA en los pacientes de alto riesgo con respecto a bajo riesgo.

**Conclusiones:** Los datos obtenidos en nuestro registro demuestran que la clasificación de los pacientes diagnosticados de SMD en grupos pronósticos es fundamental en cuanto a la estimación de supervivencia así como para estimación de la mortalidad por transformación a LMA. Datos compatibles con lo presente en la literatura y en el registro del grupo español de SMD.

**PB-081**

**ISOCROMOSOMA X, A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO**

Torres López A., Areizaga Atela N., Quispe Cuba E.I., Galicia Flores T.,

Signes Fort B., Millacoy Austenritt P., Albuquerque Prieto C., Sánchez Iglesias J.M., Valiente Martín A., Pérez-Juana del Casal A., Goñi Herranz M.A., Zabalza San Martín A., Coll Vallier J., Aznar Moreno M.V., Alvarellos Outerio M., Mateos Rodríguez M.C., Ardaiz Labairu M.A., Zudaire Ripa M.T., Sánchez Antón M.P., Viegria Alegria M.C., Redondo Izal M.

Complejo Hospitalario de Navarra

**Introducción:** Los síndromes mielodisplásicos son neoplasias clonales de las células hematopoyéticas que producen citopenias, displasias en más de una línea celular, hematopoyesis inefectiva y riesgo de transformación a leucemia mieloide aguda. Esta patología presenta múltiples alteraciones citogenéticas siendo las más frecuentes del(5/5q), del(7/7q), +8 y del(20q). Por otra parte existen otras anomalías poco comunes, siendo las más raras los cromosomas isocéntricos y los isocromosomas representando menos de 1/1000 casos reportados. Los más frecuentemente afectados por estas anomalías son el 7 y el 17; sin embargo los que implican al cromosoma X, también llamados idic(X) e iso(X) de predominio q13, son aún más raros. Los isocromosomas se definen como una anomalía estructural que afecta a los 2 brazos cortos o largos de un cromosoma resultando en la inadecuada división transversa del centrómero.

**Métodos:** A continuación presentamos el caso de una paciente de 78 años natural de Pamplona (Navarra), con antecedente de hipotiroidismo que estando previamente asintomática presentó anemia progresiva desde mayo de 2017, llegando a tener niveles de hemoglobina de hasta 8,8 g/dl sin otras alteraciones en el hemograma; además de pérdida de peso no intencionada. Recibió tratamiento con hierro oral sin obtener respuesta y dada la astenia progresiva se completó el estudio de la anemia con aspirado de médula ósea siendo diagnosticada de Síndrome Mielodisplásico.

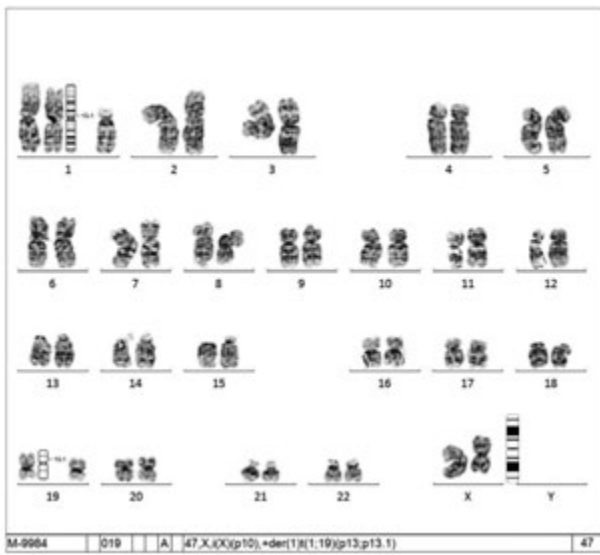


Figura 1.

**Resultados:** En el medulograma se observó megacariocitos displásicos, hipoplasia eritroide con disritropoyesis y serie mieloide sin alteraciones; siendo informada como Citopenia refractaria con displasia multilínea (CRDM) Código OMS 9985/3. En el estudio citogenético se cultivaron las células durante 24 horas y posteriormente se realizó tinción con Giemsa bandejo GTL. La fórmula cromosómica fue informada como 47, X, iso(X) (p10), +der(1) t(1;19) (p13;p13.1) siendo el resultado de portadora de un cromosoma 1 extra derivado de una t(1;19) además un cromosoma X que ha sido sustituido por un isocromosoma X de los brazos cortos (fig. 1).

**Conclusiones:** Tras el diagnóstico de CRDM con IPSS-R intermedio (3,3) se inició pauta de eritropoyetina subcutánea 30,000UI semanales con adecuada tolerancia y respuesta, llegando los niveles de hemoglobina hasta 11g/dl; además de mejoría de la astenia. Se trata de un caso de mielodisplasia con una alteración citogenética sumamente rara. La relevancia del reporte radica en su escasa frecuencia con pocos resultados descritos en el mundo y en la falta de estadística para que pueda ser considerada dentro de la tabla de riesgo IPSS-R. Por tal motivo, de momento,

se le debe considerar como riesgo intermedio asignándose 2 puntos hasta no tener una mayor cantidad de casos para expandir la base de datos actual.

**PB-082**

**LENALIDOMIDA Y SÍNDROME MIELODISPLÁSICO 5Q; RESPUESTA HEMATOLÓGICA TRAS SUSPENSIÓN DEL INMUNOMODULADOR Y EVOLUCIÓN CLONAL. A PROPÓSITO DE TRES CASOS**

Muñoz García C., Dominguez Velasco N., Manzanares Pérez M., Herruzo Delgado B., Rodríguez Fernández A.

Hospital Universitario Virgen Macarena

**Introducción:** Lenalidomida está indicado en el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndrome mielodisplásico (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas. Se recomienda suspensión del fármaco si no hay respuesta eritroide tras 16 semanas de tratamiento. La evolución clonal a LMA en SMD con 5q parece estar relacionado con la presencia de mutación TP53 y/o anomalías citogenéticas adicionales.



Figura 1.

**Métodos:** Describir tres casos clínicos en los que se alcanza Independencia Transfusional (IT), tras suspensión de Lenalidomida por fallo o intolerancia. Análisis de Respuesta Eritroide (RE) en 3 casos de SMD 5q que reciben Lenalidomida, así como evolución clonal observada en los mismos.

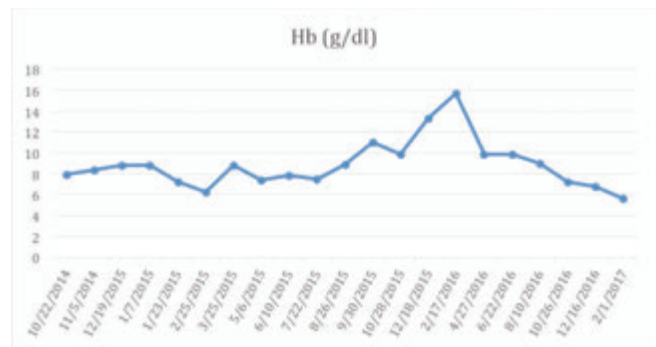


Figura 2.

**Resultados:** Caso 1. Varón de 63 años, diagnosticado en mayo'14 de SMD, tipo CRDM 5q- y delección ATM, IPSS- R intermedio. Tras fallo a AEEs y Dependencia transfusional (DT), se decide iniciar Lenalidomida 10mg cada 21 días, desde marzo de 2015, además de AEEs. Tras 5 ciclos no hay R.E, continua con DT y suspende lenalidomida en noviembre de 2015. A los tres meses comienza a Aumentar la Hb y alcanza IT hasta febrero de 2018 que cae la Hb a 9 g/dl. Se reevalúa la médula ósea, resultando SMD- con exceso de blastos I, t(3,12), 5q, 11q. En tratamiento con Azacitidina. Caso 2. Mujer de 86 años, diagnosticada en marzo'10 de SMD tipo CRDM 5q y 20q. Presenta DT y fallo a AEEs, precisando tratamiento quelante a partir de julio 2013. Se reevalúa médula a los 4 años sin observar cambios. En enero'15 inicia tratamiento con Lenalidomida, siendo ésta suspendida a los 10 días por rash cutáneo grado II-III y sospecha de TEP que finalmente se descarta. La paciente continúa con DT y AEEs siendo nuevamente suspendidos por falta de respuesta. En

septiembre'15 comienza elevación de Hb, con IT hasta Junio'16. En agosto'16 deterioro importante del estado general. Es derivada a Unidad de Paliativos y en febrero 2017 fallece de causa cardíaca. Caso 3. Mujer 58 años diagnosticada en enero'11 de LDCG-B estadio IV-B. IPI 3, tratada con R-CHOP x 8 ciclos alcanzando R.C por PET en Noviembre'11. Desarrolla en Diciembre'14 SMD secundario tipo CRDM con delección 5q- y sideroblastos en anillo. IPSS-R: Bajo, Hb < 8 g/dl. Tras fallo a AEEs, comienza con DT a partir de Septiembre'15. En Octubre'15 inicia Lenalidomida con retrasos en los ciclos y reducción de dosis a 5 mg tras primer ciclo por toxicidad hematológica. En marzo'16, tras 5 ciclos se suspende tratamiento por falta de respuesta, observando 2 meses después de la suspensión de la Lenalidomida, niveles Hb >10 g/dl siendo interrumpido el tratamiento con EPO y manteniendo Hb >12 g/dl hasta Enero 2017. En Mayo 2017 vuelve a anemizarse y se reinicia Lenalidomida a dosis de 5 mg, hasta que 2 meses más tarde se objetiva pancitopenia confirmando progresión a LMA con 5q. Recibe inducción Ida-Ara-c 2-5 con elevada toxicidad, alcanzando RP. La paciente continua con Azacitidina hasta la fecha.

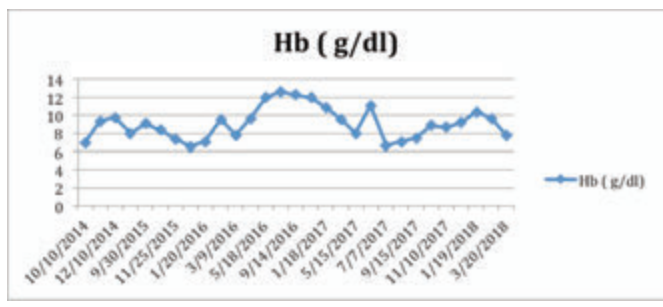


Figura 3.

**Conclusiones:** Esta Respuesta eritroide de Lenalidomida tras suspensión del fármaco no ha sido descrita con anterioridad en la literatura. En cada caso, comienza la respuestas eritroides a los 3, 7 y 2 meses de la suspensión y la duración de las respuestas son 24, 10 y 12 meses respectivamente. En cuanto la evolución clonal observada en el primer caso, la adquisición de t(3,12) se asocia a LMA secundaria a SMD y crisis blástica de LMC, con pronóstico infausto en varios meses y resistencia a quimioterapia.

## Síndromes Mieloproliferativos Crónicos

### PB-083

#### DERRAME QUILOSO EN RELACIÓN CON DASATINIB. EXPERIENCIA DE DOS CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Morales Ruiz Y.<sup>1</sup>, Gómez Casares M.T.<sup>2</sup>, Gónzalez San Miguel J.D.<sup>1</sup>, Medina Rodríguez C.<sup>2</sup>, Suárez Cabrera A.<sup>2</sup>, Lemes Quintana C.<sup>1</sup>, Bosch Benítez J.M.<sup>1</sup>, Negrín López M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, <sup>2</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

**Introducción:** Dasatinib es un inhibidor de tirosín quinasa (ITK) de 2ª generación usado en el tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) así como para la Leucemia Linfoblástica B (LLA) Philadelphia positivo. Exponemos a continuación dos casos de derrame quiloso relacionados con el uso de dasatinib.

**Caso Clínico:** 1: Mujer de 40 años diagnosticada de LMC en fase crónica en 2006. Inicia tratamiento con Imatinib alcanzando respuesta molecular (RM) 4.5, en 2007 presenta una mutación perdiendo dicha respuesta por lo que se suspende y se inicia Dasatinib recuperando RM 4,5. Ingresa en 2013 por episodio de Hemorragia digestiva alta por varices esofágicas e hipertensión portal idiopática. Tras una semana, se observa en radiografía de tórax *derrame pleural* bilateral que no presentaba previamente. La toracocentesis muestra un líquido pleural turbio amarillento con características bioquímicas de exudado quiloso, citología sin evidencia de malignidad. En TC de tórax: Derrame pleural bilateral >1/3 en hemitórax derecho e izquierdo <1/3. Tras este episodio, sin otra causa evidente, se suspende Dasatinib y la paciente entra en ensayo de discontinuación. Actualmente, tras 4 años, se encuentra en RM 4.5. 2: Paciente varón de 64 años, diagnosticado de Leucemia Linfoblástica B BCR-ABL positivo P190 en 2012, iniciándose protocolo Pethema LLA Ph+ >55 años alcanzando remisión completa. Debido a complicaciones se cambia Imatinib por Dasatinib. En 2015, ingresa por disnea progresiva, edematización de miembros inferiores y abdomen. Hemograma y bioquímica normales, se realiza paracentesis con líquido ascítico de aspecto blanquecino, triglicéridos elevados y colesterol normal. Biología molecular con BCR-ABL negativo, inmunofenotipo de linfocitos normal. En TC abdominal: Ascitis de distribución libre y cuantía moderada. También destaca *derrame pleural* bilateral de moderada cuantía. Tras paracentesis evacuadora y suspensión de Dasatinib, el paciente presenta mejoría clínica. Posteriormente, se inicia Nilotinib. Tras 3 años, se encuentra en RM 4.5.

**Conclusiones:** Aunque la asociación de dasatinib con el derrame pleural es bien conocida, se han publicado pocos casos de derrame quiloso, siendo la bibliografía escasa. Dasatinib parece ser el único fármaco asociado al derrame quiloso como efecto adverso. Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico implicado no se ha identificado. Entre las teorías propuestas, destaca su acción como inhibidor de PDGFR-B que puede dar como resultado retención de líquido y microangiopatía derivando en un remodelado vascular defectuoso. La permeabilidad vascular está mediada por el factor de crecimiento vascular endotelial, que depende directamente de Yes y de c-Src (miembros de la familia Kinasas Src que se expresan ampliamente en la célula hematopoyética), los cuales quedarían inhibidos por dasatinib. C- Src además regula adhesión, aumentando aún más, la permeabilidad. Al igual que en nuestros pacientes, en los casos publicados el derrame es reversible con la retirada del fármaco.

### PB-084

#### ANÁLISIS DE RESISTENCIA/INTOLERANCIA CON HIDROXICARBAMIDA Y MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN PACIENTES CON POLICITEMIA VERA. EXPERIENCIA EN UN UNICO CENTRO

Conde Royo D., Magro Mazo E., López Rubio M., Callejas Charavía M., Gil-Fernández J.J., Flores Ballesteros E., García Suárez J., Gutiérrez Jomarrón I., Martín Guerrero Y., Villafuerte Gutiérrez P., Alarcón Gallo A., Cardos Gómez V., Cañas de Dios L.

H.U. Príncipe de Asturias

**Introducción:** La Policitemia Vera (PV) forma parte de las Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas (NMPC) Philadelphia negativas (Ph-). La citorreducción con Hidroxicarbamida (HC) ha sido el tratamiento de elección en primera línea encaminado a evitar complicaciones

trombo-hemorrágicas y disminuir los síntomas asociados a la enfermedad. Las toxicidades dermatológicas suponen una complicación al tratamiento con HC y, en ocasiones, causa de intolerancia al mismo lo que obliga a su suspensión.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes diagnosticados de PV desde Abril 1997 a Octubre 2017 y en tratamiento con HC, analizando la respuesta clínica según los Criterios de la ELN/IWG-MRT 2013 y la presencia o no de Resistencia/Intolerancia (R/I), según los Criterios de ELN 2010. El objetivo ha sido definir características de estos pacientes con R/I a HC y evaluar la toxicidad dermatológica en relación al tratamiento citorreductor con HC.



Figura 1.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 45 pacientes afectados de PV, 48.8% varones y 51.2% mujeres. Edad media al diagnóstico 68.07 años±9.99, con una mediana de seguimiento de 81,38 meses (6,90-252), y 4.5% (10) fallecidos. El análisis estadístico utilizando SPSS se hizo en los dos grupos de pacientes, aquellos con criterios de Resistencia/intolerancia (n=7) y pacientes sin R/I (n=38). Del grupo total, el 15.55% (7/45) cumplían criterios de R/I una mediana de aparición de 113 meses (44-222). La causa más frecuente fue la toxicidad dermatológica (5 de 7 pacientes), que obligó a la sustitución del fármaco por un inhibidor de tirosinasas JAK (Ruxolitinib). Transformación a mielofibrosis en el 28.5% (2/7). No se observó en el grupo de R/I mayor incidencia de trombosis ni hemorragia. (Tabla 1). Analizadas las alteraciones en la piel encontramos que el 33.33% (15/45) presentaron toxicidades cutáneas en relación a HU. Las lesiones más frecuentes fueron: queratosis actínica en el 46.66% (7), carcinoma epidermoide 40% (6), fototoxicidad/eritrodermia 33.33% (5), carcinoma basocelular 26.66% (4), úlceras cutáneas 20% (3) e hiperpigmentación ungüeal 13.33% (2). (Figura 1).

Tabla 1.

TABLA 1	Resistentes/sintomáticos	No resistentes/tolerantes
Numero de pacientes	7	38
Edad (media)	51,29±7,63	69,32±9,95
Sexo: MV	4/3	19/19
JAK2 V617	Heterocigoto: 2 Homocigoto: 3 Negativo: 0 No disponible: 2	Heterocigoto: 23 Homocigoto: 11 Negativo: 2 No disponible: 2
Hb (media)	18±2,60	17,2±1,67
HTC (media)	55,25±7,63	52,2±4,04
Leucocitos>10000/L	2/4	21/17
Esplenomegalia: SI/NO	2/4	10/28
Sintomatología: SI/NO	5/3	10/28
Prurito: SI/NO	4/3	14/24
Respuesta clínica	RC: 2 RP: 5 NR: 0	RC: 18 RP: 16 NR: 4
Trombosis/hemorragia	0	0
Transformación	2	6
Tiempo hasta transformación	153 meses (99-206)	99 (37-190)
Tiempo de aparición de resistencia a HC	113 meses (44-222)	-
Fallecidos	1	9
Tiempo de seguimiento	117 meses (70-252)	72 (7-188)

**Conclusiones:** La incidencia de R/I fue del 15.5%. No se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos respecto a variables como hemoglobina, hematocrito, leucocitosis (L>10000/μL), prurito, esplenomegalia y síntomas microvasculares al diagnóstico; no hay diferencias en cuanto a las tasas de respuesta clínica, mayor riesgo de trombosis/hemorragia ni de transformación a mielofibrosis/leucemia en probable relación con el tamaño de la muestra. Es importante tener en cuenta que las manifestaciones dermatológicas en las NMPc Ph- son más frecuentes de lo esperado y se encuentran habitualmente infradiagnosticadas. Los resultados obtenidos respaldan la necesidad de realizar una revisión anual por un dermatólogo de forma sistemática en los pacientes con PV e HC.

**PB-085**

**NAVEGANDO ENTRE ESCILA Y CARIBDIS: EFICIENCIA DE IMATINIB MESILATO (TKI) EN LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC) EN UNA ÚNICA INSTITUCIÓN: AUDITORÍA BASADA EN LA EXPERIENCIA DE LA EUROPEAN LEUKEMIA NET (ELN)**

Fernandez-Leyva H.

Royal Hampshire County Hospital

**Introducción:** Las recomendaciones actuales para el manejo de la LMC se dirigen básicamente al objetivo de lograr una respuesta molecular mayor (MMR) con una calidad de vida y una expectativa de vida lo más cercana posible a la normalidad. Esta auditoría se inició para examinar la frecuencia y la naturaleza del control de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en una única institución extrapolándose los datos de la vida real y adaptándose a código de buenas prácticas. Se exploró, así mismo, la decisión del cambio de TKI en situación de efectos adversos o en pérdida de respuesta. Al disponerse de opciones de tratamiento atractivas (segunda y tercera generación de inhibidores de TKI contribuyen al razonamiento consensuado del conocimiento del mecanismo de la pérdida de respuesta. por ejemplo, mutaciones en el dominio ABL quinasa).

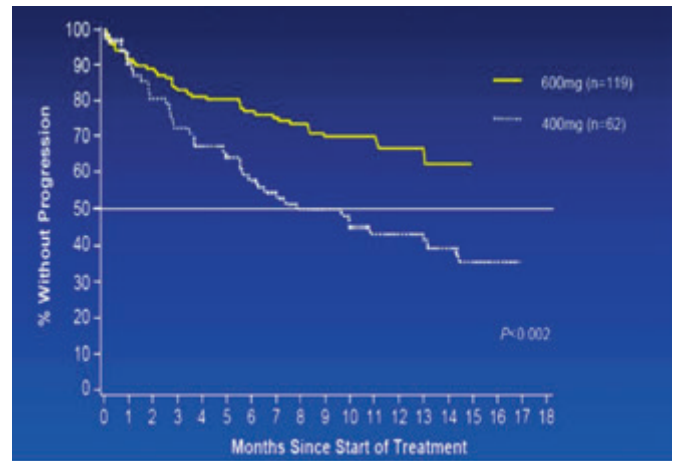


Figura1. risk event on Imatinib. Accelerate phase at dose 400 mg vs 600mg.

**Objetivos:** Este estudio tiene como objetivo delinear la adherencia al tratamiento y al seguimiento de pacientes con diagnóstico de LMC. Todas las muestras se procesaron en el mismo centro de laboratorio de referencia. Los resultados se utilizan inicialmente para el diagnóstico (propósito pronóstico) y, posteriormente, para controlar la respuesta al tratamiento y el reconocimiento temprano de recaídas, intolerancia o complicaciones. El informe de auditoría debe leerse junto con la revisión del monitoreo de mejores prácticas en pacientes con LMC que se realiza como parte del mismo proyecto. Se revisó la óptima monitorización de pacientes con LMC con respecto a la adherencia al tratamiento, manejo de toxicidades, y análisis mutacional del dominio de quinasa BCR/ABL en el subconjunto de pacientes. El uso de nuevos inhibidores de Kinasas en el contexto de mutación positiva está incluido en el estudio. Se actualizó la base de datos de los pacientes en CP-CML. Analizamos 54 pacientes ≥ 18 años con CP - CML. Las variables continuas y categóricas se probaron como análisis estadísticos de SPSS: los valores P fueron bilaterales con una significancia establecida en <0,05. Realizamos una revisión de los datos médicos del paciente incluido en el sistema digital de la Farmacia hospitalaria para investigar las características demográficas de los afectados por CP-CML. 54 pacientes fueron evaluados, incluidas las características demográficas y las modalidades de tratamiento. Los encuestados fueron reclutados en el sistema el NHS Trust fueron extrapolados a los datos del software de la farmacia. La evidencia revisada fue contrastada con las pautas ELN y BCSH. Base de datos que contiene detalles de los pacientes en el monitoreo de LMC en el último año de enero de 2017 a Mayo de 2018 y análisis retrospectivo de los últimos 17 meses. Objetivo secundario: revisar la adherencia a la ELN y BCSH.

**Métodos:** Base de datos que contiene detalles de los pacientes en el monitoreo de CML en el último año enero de 2016 a Mayo de 2018.

**Conclusiones:** Existe una excelente monitorización de nuestros pacientes (100%) y se hace un seguimiento estricto de las recomendaciones de

las guías. A pesar de la limitación de la muestra de la población, la segunda generación de TKI se recomendó en los casos de intolerancia como primera instancia. Curiosamente, la proporción general de los pacientes que cambiamos por un TKI de segunda o 3ra generación estuvo motivada por pérdida de la respuesta (o efectos adversos) mientras que la proporción de mutaciones fue escasa. Dichos resultados contrastan con los casos de sospecha de fase acelerada en cuyo caso fue más común la práctica del cambio a una nueva generación de TKI. Los resultados (incluyendo la adherencia global) serán re-auditados en un período de los próximos seis meses. Los pacientes adherentes fueron significativamente más propensos a obtener una respuesta óptima (97%) en comparación con el grupo con una adherencia subóptima (3%,  $P < 0,0001$ ). Los resultados de la encuesta muestran que el 97% de los pacientes continuaron con la dosis apropiada de IM y el 31% de ellos tomó la dosis de IM faltante cuando lo recordaron. Otros factores que influyen en la adherencia muestran que la mitad de los pacientes desarrollaron uno o más efectos secundarios. Los resultados de la MPR revelan que el 98% de los pacientes tenían acceso óptimo al tratamiento a través de la farmacia del hospital. Otros factores de riesgo asociados con una adherencia deficiente podrían mejorarse mediante una estrecha monitorización y un ajuste de la dosis. Monitorear los factores de riesgo de baja adherencia y educación del paciente que incluyen comunicación directa entre los equipos de atención médica, médicos de atención primaria, enfermeras, farmacéuticos y pacientes son componentes esenciales para maximizar los beneficios del tratamiento con TKI y podrían rectificar este problema. Los resultados preliminares muestran que la respuesta de los pacientes al tratamiento es óptima, Sin embargo, será necesario un análisis más a fondo y específico en una cohorte más grande. Mensajes a recordar y reflexiones: Los inhibidores de la tirosin quinasa (TKI) se proporcionan como tratamiento de primera línea para el tratamiento de pacientes en fase crónica (CP- CML). Aproximadamente el 20-25% de los pacientes no responderán a una estrategia de terapia inicial con Imatinib, sin embargo, se dispone en el arsenal terapéutico de un inhibidor de segunda o 3ra generación si (2G-3 G TKI) si se demuestra resistencia o intolerancia. Las mutaciones en el dominio ABL quinasa son la causa más frecuente de resistencia. Para superar la resistencia, la recomendación es aumentar la dosis o intentar una terapia específica diferente/secuencial (TKI de nueva generación).

**Bibliografía**

Saussele S, Krauss MP, Hehlmann R, et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML-Study IV. *Blood* 2015; 126: 42–49.

Branford S, Fletcher L, Cross NC et al. Desirable performance characteristics for BCR-ABL measurement on an international reporting scale to allow consistent interpretation of individual patient response and comparison of response rates between clinical trials. *Blood* 2008; 112: 3330–3338.

Loriaux M, Deininger M. Clonal cytogenetic abnormalities in Philadelphia chromosome negative cells in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Leuk Lymphoma*. 2004;45:2197–2203.

Gunnarsson N, Stenke L, Hoglund M, et al. Second malignancies following treatment of chronic myeloid leukemia in the tyrosine kinase inhibitor era. *Br J Haematol*. 2015;169:683–688.

Miranda MB, Lauseker M, Kraus MP, et al. Secondary malignancies in chronic myeloid leukemia patients after imatinib-based treatment: long-term observation in CML Study IV. *Leukemia*. 2016;30:1255–1262.

Baccarani M, Dening MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122:872–884.

Gugliotta G, Castagnetti F, Breccia M, et al. Incidence of second primary malignancies and related mortality in patients with imatinib-treated chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2017;102:1530–1536.

Appel S, Balabanov S, Brummendorf TH, et al. (2005) Effects of imatinib on normal hematopoiesis and immune activation. *Stem Cells* 23: 1082–1088.

Seggeviss R, Price DA, Purbhoo MA. Immunomodulatory effects of imatinib and second-generation tyrosine kinase inhibitors on T cells and dendritic cells: an update. *Cytotherapy*. 2008;10:633–641.

**PB-086**

**EVALUACIÓN DE RESPUESTA MOLECULAR PROFUNDA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA TRATADOS CON IMATINIB FRENTE A INHIBIDORES TIROSIN CINASA DE SEGUNDA GENERACIÓN EN PRIMERA LÍNEA**

Michael Fernández B., García Gutiérrez V., García García I., Martín Moro F., Piris Villaespesa M., Sáez Marín A., Núñez-Torrón Stock C., Luna de Abia A., Martínez-Geijo Román C., Velázquez Kennedy K., Sanz Rupérez A., López Jiménez J.

**Introducción:** Distintos ensayos clínicos han demostrado beneficio del uso de inhibidores tirosin cinasa de segunda generación (ITC2G) con respecto a imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) tratados en primera línea. Sin embargo, estos resultados no se han mostrado en la práctica clínica habitual. Nuestro objetivo es comparar la eficacia y seguridad de los ITC2G (dasatinib, nilotinib y bosutinib) frente a imatinib en pacientes con LMC en primera línea de tratamiento.

**Materiales y Métodos:** En este estudio unicéntrico retrospectivo se incluyeron 82 pacientes con LMC en fase crónica que iniciaron tratamiento de primera línea con Imatinib o ITC2G. Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 1. En ambos grupos, se evaluaron probabilidades de respuesta citogenética completa (RCC), respuesta molecular mayor (RMM) y respuesta molecular profunda (RMP: RM4,5 o superior) en cualquier momento durante el tratamiento. La supervivencia libre de evento (SLE) se definió como suspensión de tratamiento por cualquier causa, muerte o progresión a fase acelerada.

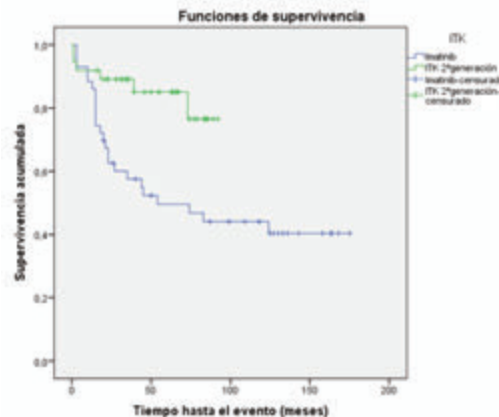


Figura 1.

Tabla 1.

	IMATINIB		ITC 2ª GENERACIÓN		
			DASATINIB	NILOTINIB	BOSUTINIB
<b>TOTAL</b>	45	16	17	4	37
<b>SEXO</b>					
Mujer	25 (56%)	7 (44%)	5 (29%)	0 (0%)	13 (35%)
Hombre	20 (44%)	9 (56%)	12 (71%)	4 (100%)	24 (65%)
<b>EDAD (mediana)</b>	68	48	53	68	53
<b>SOKAL</b>					
Bajo	21 (47%)	13 (82%)	10 (59%)	2 (50%)	25 (68%)
Intermedio	14 (31%)	1 (6%)	7 (41%)	1 (25%)	9 (24%)
Alto	3 (7%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (25%)	2 (5%)
Desconocido	7 (15%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
<b>DISCONTINUACIÓN</b>					
NO	19 (42%)	14 (88%)	15 (88%)	3 (75%)	32 (86%)
SI	26 (58%)	2 (12%)	2 (12%)	1 (25%)	5 (14%)
- Resistencia	18 (69%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)
- Toxicidad	8 (31%)	1 (50%)	2 (100%)	1 (100%)	4 (80%)
<b>RESPUESTA MOLECULAR</b>					
RCC	39 (87%)	15 (94%)	15 (88%)	4 (100%)	34 (92%)
RMM	28 (62%)	14 (87%)	14 (82%)	4 (100%)	32 (86%)
RMA4	18 (40%)	13 (81%)	14 (82%)	2 (50%)	29 (78%)
RM4,5 o superior	15 (36%)	10 (62%)	10 (59%)	2 (50%)	22 (59%)

**Resultados:** El periodo de seguimiento fue de 109 (19-183) y 55 (16-92) meses para los pacientes tratados con imatinib e ITC2G respectivamente. La probabilidad de alcanzar RCC fue de 87% frente a 92%, RMM de 62% frente a 86% y RMP de 36% frente a 59% ( $p=0,002$ ) respectivamente (tabla 1). Considerando cada ITC2G por separado, las probabilidades de RMP fueron de 62% con dasatinib, 59% con nilotinib y 50% con bosutinib. Se observó una mayor tasa de discontinuaciones en pacientes tratados con imatinib (58%) frente a ITC2G (14%) ( $p=0,001$ ). Las discontinuaciones se debieron a toxicidad en un 31% y a falta de respuesta en un 69% en los pacientes tratados con imatinib, respecto a los pacientes con ITC2G, que discontinuaron por toxicidad en un 80% y en un 20% por falta de respuesta (tabla 1). La SLE con un periodo de seguimiento mediano de 55 meses fue de 49% y 85% para los pacientes

tratados con imatinib e ITC2G respectivamente (p=0,004) (figura 1). Se observaron 2 progresiones a fases avanzadas en el total de pacientes, correspondiendo ambos al brazo de imatinib.

**Conclusiones:** Nuestro estudio confirma la superioridad de los ITC2G frente a imatinib en la práctica clínica habitual. Este beneficio se observa principalmente en las discontinuaciones de tratamiento y probabilidad de alcanzar respuestas moleculares profundas. En el escenario actual donde la posibilidad de tratamiento es ya una realidad, el uso de ITC2G permitiría una mayor tasa de discontinuaciones tras alcanzar una respuesta molecular profunda mantenida.

**PB-088**

**TRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLODÉNTICO EN MIELOFIBROSIS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO**

Luna de Abia A., Calbacho Robles M., Herrera Puente P., Saez Marin Adolfo J., Nuñez-Torron Stock C., Martin Moro F., Garcia Garcia I., Michael Fernandez B., Sanz Ruperez A., Velazquez Kennedy K., Martinez-Geijo Roman C., Lopez Jimenez Francisco J.

Hospital Ramon y Cajal

**Introducción:** La mielofibrosis se presenta característicamente en pacientes de edad avanzada, con un espectro de comorbilidades que inicialmente no es favorable al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) como primera opción de tratamiento. Sin embargo, los protocolos de acondicionamiento de intensidad reducida y nuestro mejor manejo del procedimiento han permitido ampliar a más pacientes esta opción terapéutica.

**Tabla 1. Características de los pacientes.**

Características de los pacientes	%
<b>Sexo</b>	
Varón	87.5%
Mujer	12.5%
<b>Media edad</b>	58.6 años (45-67)
<b>Esplenomegalia al Trasplante</b>	75%
<b>DIPSS Intermedio</b>	100%
<b>DIPSS-plus</b>	
Intermedio	75%
Alto	25%
<b>JAK V617F mutado</b>	
Si	62.5%
No	37.5%
<b>Tiempo diagnóstico-TPH</b>	16.7 meses
<b>Tipo donante</b>	
HLA idéntico	50%
HLA DNE	25%
Haploidéntico	25%
<b>Esquema acondicionamiento</b>	
FluBu	62.5%
TT-FluBu	12.5%
CyFluBU	25%
<b>Fuente progenitores</b>	
Médula ósea	12.5%
Sangre periférica	87.5%
<b>Celularidad media</b>	5.9 x10 <sup>7</sup> CD34/Kg
<b>Ruxolitinib previo</b>	
Si	75%
No	25%

**Métodos:** Entre los años 2008-2018 se han realizado 8 trasplantes alogénicos en pacientes con mielofibrosis en el hospital Ramón y Cajal de

Madrid, analizados de forma retrospectiva en este estudio. El diagnóstico de Mielofibrosis primaria fue en 6 casos y de secundaria a otros síndromes mieloproliferativos en 2. Mayoritariamente se trata de pacientes varones con una mediana de edad de 58 años, y con un índice pronóstico DIPSS intermedio-alto, considerando otras variables como mutación JAK2 (presente en el 62.5%), uso de ruxolitinib pre-TPH y esplenomegalia. En todos los casos el acondicionamiento previo a trasplante fue de intensidad reducida y basado en el esquema FluBu (Fludarabina 30mg m<sup>2</sup> durante cinco días, Busulfán intravenoso 3.2 mg m<sup>2</sup> durante dos días). La fuente de progenitores fue la sangre periférica excepto en un caso que se utilizó médula ósea. La mitad de los pacientes fueron trasplantados a partir de un donante familiar HLA idéntico. En 2 pacientes el donante fue relacionado (uno de ellos idéntico y otro con un mismatch) y en los otros 2 pacientes restantes se recurrió a un donante familiar haploidéntico. La mediana de seguimiento desde el trasplante es de 13.5 meses (5-88). Todos los pacientes presentaron injerto de granulocitos en el día +30. En cuanto a la serie plaquetar, latasa de injerto en el día +30 fue del 50% y del 87.5% en el día +100.

**Resultados:** con nuestros resultados podemos considerar que, al menos, los trasplantes haploidénticos se muestran como una opción válida a plantear en pacientes con mielofibrosis. Los resultados son al menos comparables con los realizados a partir de donantes familiares compatibles y donantes no emparentados. Los dos trasplantes haploidénticos que hemos realizado han mostrado injerto estable con una recuperación hemoperiférica completa, alcanzando quimera completa del donante desde el día +30 en los dos casos y supervivencia del 100% al año de seguimiento. No se ha observado toxicidad relevante relacionada con el procedimiento en el primer año, sin datos de EICR agudo ni crónico.

**Tabla 2. Características por tipo de trasplante.**

Característica	HLA idéntico (n=4)	DNE (n=2)	Haploidéntico (n=2)
Seguimiento (meses)	24	28	9.5
JAK2 mutado (%)	25	100	100
Media edad donante	48	28	35
Celularidad media (CD34/Kg)	4.9 x10 <sup>7</sup>	7.5 x10 <sup>7</sup>	6.25 x10 <sup>7</sup>
Media injerto neutrófilos (días)	18.25	20.5	20.5
Respuesta hematológica completa +30 (%)	25	0	0
Respuesta hematológica completa +100 (%)	50	50	100
EICR agudo (%)	25	0	0
EICR crónico (%)	100	0	0
Quimera completa +30 (%)	25	50	100
Quimera completa +100 (%)	25	100	100
OS 12m (%)	75	50	100

**Conclusiones:** al tratarse de una patología con un perfil poco favorable para el TPH, no ha sido hasta los últimos años cuando ha comenzado a observarse el impacto terapéutico y la morbimortalidad asociada del mismo. El TPH haploidéntico, entre otros, presenta una alternativa más, con buenos resultados en nuestro centro, precisando de estudios con mayor evidencia que respalden en un futuro las opciones terapéuticas más adecuadas según el tipo de paciente. **Anexos:** descriptivo de la muestra (Tabla 1) y características según tipo de trasplante (Tabla 2).

**PB-089**

**EL ESPECTRO DE LA TROMBOSIS EN LA POLICITEMIA VERA: EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

Arcas-Vega R., Lakhwani S., Martín-Martín A., Machado P., Martín-Batista S., Moreno-Vega M., Hernández-García M.T., Raya J.M. H.U. de Canarias, La Laguna

**Introducción:** La trombosis es una de las complicaciones más importantes entre los pacientes con policitemia vera (PV) y en la bibliografía se recoge que, aproximadamente una quinta parte de los pacientes con PV, se diagnostica con un evento trombotico arterial o venoso como forma de presentación. Los eventos cardiovasculares fatales contribuyen a la mayor tasa de mortalidad entre los pacientes con PV y los eventos trom-



bóticos están tan estrechamente ligados a la patogénesis de la PV que se utilizan para guiar la estratificación del riesgo del paciente y las recomendaciones de tratamiento. Además de varios factores de riesgo convencionales para la trombosis, los datos clínicos han implicado hematocrito aumentado y adhesividad de glóbulos rojos, plaquetas activadas, leucocitosis y carga alélica de JAK2 V617F elevada.

**Objetivos:** El objetivo de nuestro estudio fue analizar la incidencia y los diferentes momentos y forma de presentación de la trombosis en pacientes con PV en nuestro centro.

**Métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo basado en la revisión de los registros médicos de los pacientes adultos diagnosticados de policitemia vera en nuestro centro entre 1986 y 2017. Se registraron los datos clínicos y biológicos.

**Resultados:** Se analizaron 51 pacientes (28 hombres y 23 mujeres). La edad promedio en el momento del diagnóstico fue de 61 años (rango 28-83). Encontramos un total de 19 pacientes (37,2%) que sufrieron una trombosis antes o después del diagnóstico PV. Entre los pacientes con trombosis antes del diagnóstico (13 en total) se han encontrado diferentes escenarios: 1) Dos pacientes desarrollaron un fenómeno trombótico que condujo al diagnóstico de PV. Ambos sufrieron un accidente cerebrovascular y uno tuvo una mutación JAK2 heterocigota, mientras que el otro tenía una mutación de JAK2 exón 12. 2) Siete pacientes desarrollaron una trombosis antes del diagnóstico PV y aún sin eritrocitosis [4 infartos, 1 infarto agudo de miocardio (IAM) y 2 embolias pulmonares]. Todos tenían una mutación JAK2 heterocigota, excepto uno que tenía una mutación homocigota. 3) Cuatro pacientes tuvieron una trombosis antes del diagnóstico PV, pero ya con evidencia de eritrocitosis (2 ACV y 2 IAM). El tiempo desde la trombosis hasta la evaluación del hematólogo varía de 1 a 29 meses (media 14,5 meses). El tiempo desde la evidencia de policitemia hasta la evaluación del hematólogo varía de 2 a 123 meses (media 43 meses). Todos estos pacientes tenían una mutación JAK2 heterocigota. Por otro lado, seis pacientes desarrollaron un fenómeno trombótico una vez diagnosticada la PV (3 ACV, 2 IAM y 1 trombosis venosa profunda). Dos pacientes presentaron mutación homocigota para JAK2 y cuatro mutación heterocigota. Cuatro pacientes tenían además leucocitosis en el momento del diagnóstico. Sobre el tratamiento, 3 pacientes estaban recibiendo hidroxurea y dos pacientes haciéndose flebotomías cuando ocurrió la trombosis; dos pacientes masculinos tenían un hematocrito superior al 45%. Es de destacar que, de los 6, cinco pacientes no tenían profilaxis con AAS cuando desarrollaron la trombosis.

**Conclusiones:** En nuestra serie el 37,2% de los pacientes con PV desarrollaron trombosis, especialmente antes del diagnóstico. Todos tenían mutación JAK2 V617F excepto uno que tenía la mutación exon12-JAK2. Cuatro trombosis (21%) se desarrollaron después de la eritrocitosis pero antes de que el paciente fuera evaluado por un hematólogo. Nos preguntamos si podrían haberse evitado. Después del diagnóstico, la suspensión de la profilaxis con aspirina por cualquier motivo parece ser un factor importante para desarrollar trombosis.

## PB-090

### DIFERENCIAS CLÍNICAS Y HEMATIMÉTRICAS EN PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL Y MUTACIÓN PARA EL GEN DE LA CALRETICULINA

Villalba Montaner M., Salvador Rúperez E., García Ortego A., Pinzón Mariño S., Gómez Martínéz A., Hernández Mata C., Martín-Consuegra Ramos S., Ferrer Garrido G., Caballero Navarro G., Rubio Martínez A., Delgado Beltrán P.

Hospital Miguel Servet, Zaragoza

**Introducción:** La identificación de la mutación somática en el gen CALR ha supuesto un avance diagnóstico en las neoplasias mieloproliferativas crónicas. Una cuarta parte de los pacientes (ptes) con trombocitemia esencial (TE) presenta dicha mutación, diferenciando dos variantes: la CALR tipo 1 (deleciones) y tipo 2 (inserciones). La TE mutada por CALR podría tratarse no solo de una entidad distinta a nivel molecular, sino también a nivel clínico-analítico.

**Métodos:** Estudio descriptivo y prospectivo unicéntrico. Se incluyen 95 pacientes con TE diagnosticados en el Hospital Miguel Servet. Se analizan variables demográficas, características clínicas y hematimétricas en función de la biología molecular del paciente, establecimiento las diferencias observadas entre los pacientes con mutación JAK-2 y CALR (tipo 1 y tipo 2).

**Resultados:** 35 eran hombres y 60 mujeres. Del total de pacientes, 55 presentaban la mutación JAK-2 (57,89%), 22 la mutación CALR (23,15%) (tipo 1: 12 ptes (46,15%) y tipo 2: 10 ptes (38,46%)), 5 la mutación MPL (5,2%) y 9 eran triples negativos (9,4%). Los ptes con TE mutada con CALR eran más jóvenes que los JAK-2, mediana de edad 65 años (29-84) y 72 años (40-96) respectivamente. Al diagnóstico, las cifras de hemoglobina y leucocitos en ptes JAK-2 eran superiores (mediana 14,6 g/dL y 9,30. 10<sup>3</sup>/μL) frente a CALR tipo 1 (mediana 14,1 g/dL y 7,78.10<sup>3</sup>/μL) y tipo 2 (14,4 g/dL y 7,80.10<sup>3</sup>/μL) y presentaban un recuento menor de plaquetas (mediana 744.10<sup>3</sup>/μL) frente a CALR tipo 1 (mediana 836. 10<sup>3</sup>/μL) y tipo 2 (mediana 916.10<sup>3</sup>/μL). Todos los pacientes CALR presentaban niveles normales de eritropoyetina mientras que un 18% JAK-2 presentaban niveles descendidos. 17 ptes (12,72%) JAK-2, 3 ptes (25%) CALR tipo 1 y 1 pte (10%) CALR tipo 2 presentaban esplenomegalia. Presentaron episodio trombótico previo al diagnóstico: 5 ptes JAK-2 (9%), de éstos 5 ptes eran hipertensos y 2 dislipémicos, 1 pte CALR tipo 1 (8,3%), era hipertenso, dislipémico y fumador y ninguno CALR tipo 2, 1 pte era hipertenso. Tras el diagnóstico 1 pte JAK2 presentó nuevo episodio trombótico posteriormente. Al diagnóstico, 41 pacientes JAK-2 se les realizó biopsia ósea (74,5%) con reticulina grado 1: 11 ptes (26,82%), grado 2: 3 ptes (7,3%) y grado 3: 0 ptes; a 11 ptes CALR tipo 1 (91,6%) con reticulina grado 1: 3 ptes (27,27%) y grado 2-3: 0 ptes; a 7 pacientes CALR tipo 2 (70%) con reticulina tipo 1: 3 ptes (44,85%) y grado 2-3: 0 ptes.

**Conclusiones:** La TE con mutación CALR parece comportarse de manera diferente en términos de características biológicas, hematológicas y clínicas frente a la mutación JAK2. Afecta a individuos relativamente jóvenes y se caracteriza por un recuento de plaquetas mayor pero con un riesgo trombótico inferior, especialmente los pacientes CALR tipo 2. Aunque en nuestra serie no encontramos grandes diferencias entre los subtipos de CALR, probablemente por el escaso número de ptes, creemos que ampliando la muestra existan diferencias entre ambos subgrupos que podrían implicar diferentes algoritmos terapéuticos.

## PB-091

### CRISIS BLÁSTICA CON DIFERENCIACIÓN BASÓFILA COMO DEBUT DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Peralta-Benítez R., Esteban-Figuerola A., Pichardo-Condorhuaman L., Aguinaga L., Herrera-Perez P., Hermosilla-Fernández M., Najera M.J., García Muñoz R., Feliu Sánchez J., Campeny A., Hernandez M., Farfan G.

Hospital san Pedro, Logroño (La rioja)

**Introducción:** La leucemia aguda basófila es extraordinariamente rara y en ocasiones debuta como crisis blástica de una Leucemia Mieloide Crónica (LMC) cromosoma Ph+ t(9;22) (q34;q11) con presencia del gen de fusión BCR-ABL resultando en una inestabilidad genómica, resistencia a la apoptosis y bloqueo de la diferenciación celular. La crisis blástica se define como presencia de ≥20% de blastos en sangre periférica o médula ósea; o proliferación blástica extramedular. Siendo en su mayoría blastos de linaje mielóide, también se han descrito casos de diferenciación linfóide, monocítica, megacariocítica, eritroide y eosinofílica<sup>1</sup>

**Objetivos:** Presentamos un caso de debut de una LMC en crisis blástica con diferenciación basófila destacando las características citológicas, inmunofenotípicas, citogenética y moleculares que permitieron alcanzar el diagnóstico.

**Caso Clínico:** Varón de 50 años, obeso e hipertenso, sin antecedentes hematológicos previos. Acude a urgencias con disnea asociada a proceso catarral agudo. En el hemograma presenta leucocitosis intensa con anemia y plaquetopenia (leucocitos 504.660, Hb 11.4 g/dL, plaquetas 107.000) y elevación de reactantes de fase aguda. En el frotis de sangre periférica se observan un 46% de blastos y serie mielóide en distintos estadios madurativos (neutrófilos segmentados 15%, promielocitos 5%, mielocitos 14%, basófilos 4%, monocitos 6%). La ecografía mostró una esplenomegalia de 17.6 cm. En el estudio medular destaca una serie mielóide en maduración y un 82% de blastos: unos indiferenciados de tamaño mediano, núcleo bilobulado, cromatina laxa y nucleólos prominentes, otros con granulación gruesa basófila en distintos estadios madurativos. Ambos tipos de blastos fueron negativos para negro sudan y esterazas inespecíficas, pero presentaron metacromasia para azul de toluidina. La citometría confirmó una infiltración por un 40% de blastos CD34+, CD33+, CD13++, CD9++, CD123++, CD25++, HLA-DR+,

CD38+, CD56+, CD117-, CD10-, CD15-, CD16-, CD36-, CD4-, CD41-, CD42b-, sin diferenciación por complejidad. El cariotipo identificó el cromosoma Ph+ en todas las metafases. El estudio molecular evidenció el gen de fusión BCR-ABL p210(b2a2), sin mutaciones de ABL por NGS. Con los resultados obtenidos se diagnosticó LMC en crisis blástica con diferenciación basófila. Se inició citorreducción con hydreá seguido de quimioterapia de inducción para Leucemia Mieloide Aguda (LAM) asociada al inhibidor de tirosin-cinasa Dasatinib.

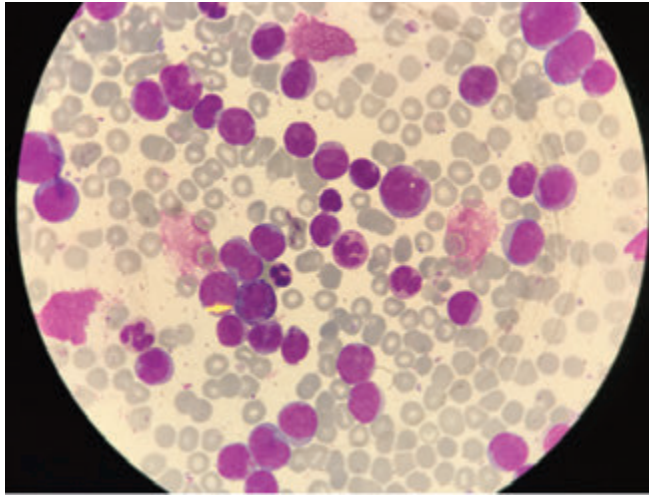


Figura 1.

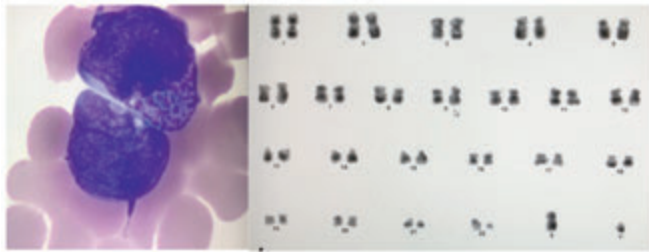


Figura 2.

**Conclusiones:** El diagnóstico diferencial entre la LMC en crisis blástica basófila de debut y la LAM basófila BCR-ABL1+ *de novo*, es un desafío. Si bien la intensa leucocitosis, la esplenomegalia y la basofilia periférica > 2% en presencia del gen de fusión BCR-ABL junto con las características citológicas y citométricas de los blastos apoyan el diagnóstico de LMC.<sup>1</sup> En ambos casos, debemos realizar un diagnóstico temprano con la finalidad que los pacientes puedan ser tratados con inhibidores de tirosin-cinasa junto con quimioterapia para obtener la más rápida respuesta con el objetivo de poder realizar en un futuro próximo el trasplante alógeno de médula ósea.

**Referencia**

1. The World Health Organization (2016) revision classification of myeloid neoplasms and acute leukemia.

**PB-092**

**RUXOLITINIB EN POLICITEMIA VERA Y MIELOFIBROSIS: EFICACIA Y SEGURIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA ASISTENCIAL**

Ruiz Mercado M., Mata Vázquez M.I., Moreno Beltrán M.E., Casanova Espinosa M., Rueda Domínguez A., Medina Pérez A.  
Hospital Costa del Sol, Marbella (Málaga)

**Introducción:** Ruxolitinib, es un inhibidor oral de JAK1/JAK2, aprobado en el tratamiento de mielofibrosis (MF) de riesgo intermedio o alto y en policitemia vera (PV) resistente o con intolerancia a hidroxiurea. Ha demostrado reducir la esplenomegalia y los síntomas constitucionales mejorando la calidad y la supervivencia global en MF, y controlar el

hematocrito, los síntomas de hiperviscosidad y el tamaño del bazo en PV. Los eventos adversos (EA) secundarios más frecuentes son la diarrea, el sangrado, los mareos y las cefaleas. Las citopenias son dosis-dependiente, siendo más usuales la trombopenia y la anemia.

Tabla 1.

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES	Nº PACIENTES (n=8)
<b>Sexo</b>	
Hombre	5 (62,5%)
Mujer	3 (37,5%)
<b>Edad (mediana)</b>	60,5 años (45-72)
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>	
Fumador	2 (25%)
HTA	2 (25%)
DM	1 (12,5%)
Dislipemia	3 (37,5%)
Evento tromboembólico previo al diagnóstico	2 (25%)
<b>Diagnóstico</b>	
Mielofibrosis primaria	2 (25%)
Mielofibrosis post-PV	1 (12,5%)
Policitemia vera	5 (62,5%)
<b>En PV</b>	
Resistencia a hidroxiurea	3 (60%)
Intolerancia a hidroxiurea	4 (80%)
<b>Escala de riesgo</b>	
<b>MF (n=3)</b>	
IPSS Intermedio 2	2 (66,7%)
IPSS alto riesgo	1 (33,3%)
<b>PV (n=5)</b>	
Bajo riesgo de trombosis	3 (60%)
Alto riesgo de trombosis	2 (40%)
<b>Tiempo de exposición a ruxolitinib</b>	304 días (rango 20-892)
<b>Eventos adversos ruxolitinib</b>	
Sí	6 (75%)

**Objetivos:** Examinar la eficacia y seguridad de ruxolitinib en pacientes con PV o MF.

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo de una serie consecutiva de pacientes tratados con ruxolitinib desde diciembre 2015 a mayo 2018.

**Resultados:** Las características basales de los pacientes se recogen en la tabla 1. El 75% presentaron algún EA durante el tratamiento de ruxolitinib con una mediana de 304 días (rango 20-892 días), siendo en el 90% grado 1-2. Los EAs más frecuentes fueron: sangrado (50%), ganancia de peso (50%), citopenias (50%), hipertransaminasemia (37,5%), astenia (37,5%), mareos (12,5%) y diarrea (12,5%). Hubo 2 casos de dislipemia *de novo*. No se reportaron infecciones y ninguno recibía profilaxis antimicrobiana. Sólo en 2 casos hubo que discontinuar transitoriamente el tratamiento y en 4 hubo que reducir la dosis. La mayoría de los sangrados fueron mucocutáneos grado 1-2 que no requirieron terapia. Hubo un hematoma femoral tras arteriografía con necesidad de drenaje quirúrgico urgente y hematemesis en el contexto de coagulopatía del cirrótico, anticoagulación con acenocumarol e incremento de dosis de ruxolitinib a 20 mg cada 12 horas y un caso de hematoma de pared abdominal con anemización y repercusión hemodinámica. Cuatro de 5 casos con PV recibían aspirina concomitantemente y 1/3 de MF recibía clopidogrel. En 2/3 de los pacientes con MF hubo trombopenia grado 1-

2 y el 100% recibían eritropoyetina junto ruxolitinib para el manejo de la anemia grado 1-2, sin necesidades transfusionales. En todos los pacientes con PV se observó mejoría de los síntomas de hiperviscosidad y del prurito con una mediana de respuesta de 120 días (70-376 días) desde el inicio de ruxolitinib. En los pacientes con MF cuya respuesta pudo ser evaluada (2/3) la mejoría de los síntomas constitucionales se apreció más temprano (mediana de respuesta 57,5 días,  $p=0,185$ ). En el 85,7% de los pacientes se redujo la esplenomegalia un 22,2% del tamaño inicial (mediana de 4 cm de reducción en el eje longitudinal). En el 80% de los pacientes con PV, el hematocrito se redujo un 7%, evitando las sangrías en el 75% de los casos. Hubo 1 paciente con MF que fue éxitus por progresión, hemorragia aguda e infección por gripe A a los 20 días de inicio de ruxolitinib y tras fallo previo a hidroxiurea.

**Conclusiones:** Ruxolitinib logra mejorar el prurito, la clínica de hiperviscosidad y el hematocrito en pacientes con PV intolerantes o refractarios a hidroxiurea y los síntomas constitucionales en MF de riesgo intermedio 2 o alto, a partir de los 3 meses de tratamiento. En ambas NMPC, redujo de forma significativa el tamaño del bazo. Ruxolitinib fue bien tolerando, siendo los eventos adversos más frecuentes las hemorragias, en su mayoría grado 1-2, las citopenias particularmente en pacientes con MF avanzada y la hipertransaminasemia que puede condicionar la reducción de dosis.

**PB-093**

**NEOPLASIAS EN PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL (TE). DATOS DEL REGISTRO DE PACIENTES CON TE EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE LA RIOJA (RETELAR)**

Peralta Benítez R.<sup>1</sup>, Feliu Sánchez J.<sup>1</sup>, Pichardo Condorhuamán L.<sup>1</sup>, Hernández Pérez P.M.<sup>1</sup>, Jorge del Val L.<sup>1</sup>, Laría Campaña C.<sup>1</sup>, Ruiz de Gaona E.<sup>2</sup>, Morales Navarro C.<sup>2</sup>, Aguinaga L.<sup>1</sup>, García-Muñoz R.<sup>1</sup>, Esteban Figuerola A.<sup>1</sup>, Campeny Nájara A.<sup>1</sup>, Rabasa Baráibar M.P.<sup>1</sup>, Herrera Pérez M.P.<sup>1</sup>, Hermosilla Fernández M.M.<sup>1</sup>, Nájera Irazu M.J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital San Pedro, Logroño (La Rioja), <sup>2</sup>Hospital Fundación Calahorra (La Rioja)

**Introducción:** La Trombocitemia Esencial (TE) es la neoplasia mieloproliferativa Ph-negativa (NMPc Ph-) más frecuente en nuestro medio. Varios estudios han mostrado su asociación con otras neoplasias.

**Objetivos:** Realizar un estudio epidemiológico sobre las neoplasias diagnosticadas en los pacientes incluidos en el Registro de pacientes con Trombocitemia Esencial en la Comunidad Autónoma de La Rioja (RETELAR).

**Pacientes y Métodos:** Análisis retrospectivo mediante revisión de historia clínica electrónica de las neoplasias acontecidas en 134 pacientes diagnosticados de TE en La Rioja y controlados en consulta del Hospital San Pedro de Logroño y de la Fundación Hospital de Calahorra desde enero 2015 hasta abril 2018.

**Resultados:** Epidemiología :134 pacientes con TE (75 / 59 ). Mediana de edad al dx: 64 años (22-96). Riesgo al dx: 51/134 (38%) TE bajo riesgo y 83/134 (62%) TE alto riesgo. Mediana plaquetas al dx: 709 x10<sup>9</sup>/L (406-2315). Un 15% tenían Pq >1000 x10<sup>9</sup>/L. Síntomas al dx: 111 (83%) asintomáticos, 11 (8%) complicación trombótica, 7 (5%) síntomas derivados de alteraciones en la microcirculación, 1 (1%) abortos repetición y 4 (3%) otros (epistaxis, cefalea, prurito). Molecular: 5/134 no disponible. 86/129 (67%) mutación V416F JAK2+. De los 43 JAK2-: 22 (51%) CALR+, 4 (9%) MPL+, 6 (14%) triples negativos y en 9 (21%) no se realizó MPL y/o CALR. Tratamiento (Tx): Antiagregante 107/134 (80%), Anticoagulante 24/134 (18%), 5-HU 93/134 (69%), Anagrelide 30/134 (22%), Busulfan 4/134 (3%), IFN 3/134 (2%), Ruxolitinib 3/134 (2%) y 9 (7%) no recibieron tx. Neoplasias: TE + otra neoplasia: 17/134 (13%) (9 / 8 )(10 alto riesgo / 7 bajo riesgo). 20 neoplasias en 17 pacientes (1 paciente tuvo 2 neoplasias y otro 3). 1ª Neoplasia pre-TE 4/17 (24%) y post-TE 13/17 (76%). Tx de la TE pre-neoplasia: 5-HU 11/13 (85%) y Anagrelide 3/13 (23%). De los 3 con Anagrelide 1 también recibió Ruxolitinib y otro Busulfan. Tipo neoplasia: digestivo 4/20 (20%), próstata 4/20 (20%), piel 4/20 (20%), mama 3/20 (15%), 2/20 (10%) vejiga, 1/20 (10%) pulmón, 1/20 (5%) ovario y 1/20 (5%) LLC. Tx de la neoplasia: 10/17 (59%) cirugía, 7/17 (41%) QTP y 4/17 (24%) RTP. Exitus en 3/17 (18%), 2 de ellos por progresión de la neoplasia asociada. Supervivencia: (Tablas A y B). SG: bajo riesgo 97 meses (1-388) / alto riesgo 55 meses (4-310) ( $p=0,0002$ ). SG: Te sin otra neoplasia asociada 70 meses (1-388) / TE + otra neoplasia 57 meses (5-318) ( $p=0,536$ ). Exitus en 15/134 (11%), todos de alto riesgo. Murieron 12/117 (10%) pacientes sin neoplasia asociada y

3/17 (18%) con neoplasia. Causas de exitus: 5/15 (33%) trombosis, 3/15 (20%) infección, 2/15 (13%) neoplasia, 2/15 (13%) insuf renal, 2/15 (13%) insuf cardiaca y 1/15 (7%) desconocido.

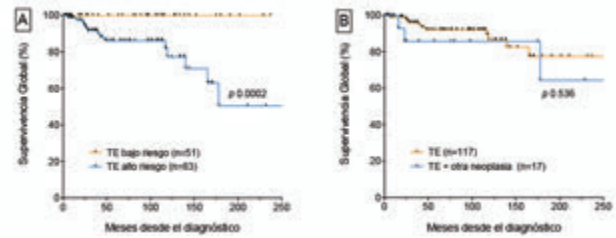


Figura 1.

**Conclusiones:** Un 13% de los pacientes del ReTELAR presentan otra neoplasia. Un 76% de las neoplasias ocurren tras el dx de TE. Los pacientes con TE + otra neoplasia no tienen peor SG ( $p=0,536$ ). Los datos del ReTELAR muestran las características clínicas, el abordaje terapéutico y la supervivencia de los pacientes diagnosticados de TE en La Rioja.

**PB-094**

**PERFIL CLÍNICO Y ANALÍTICO DE PACIENTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL Y JAK2 MUTADO. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Salvador Rupérez E., Villalba Montaner M., García Ortego A., Pinzón Mariño S., Martín-Consuegra Ramos S., Gómez Martínez A., Hernández Mata C., Ferrer Garrido G., Rubio Martínez A., Caballero Navarro G., Delgado Beltrán P.

Hospital Universitario Miguel Servet

**Introducción:** La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada por un aumento persistente de la cifra de plaquetas a expensas de una hiperplasia megacariocítica. Estos pacientes pueden presentar distintas mutaciones (JAK2, CALR, MPL) que se han relacionado con un curso clínico distinto de la enfermedad. El 50-60% de los pacientes con TE presentan la mutación V617F del gen JAK2 y se ha observado que presentan algunas características clínicas y hematimétricas similares a los pacientes con Policitemia Vera, en los que esta mutación está presente en un 95%.

Tabla 1.

	JAK2 mutado n=55 (57,89%)	CALR n=26(27,37%)	MPL n=5 (5,26%)	Triple Negativos n=(9,47%)
Edad (años);mediana	65	56,5	71	63
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /l); mediana	744,5	851	688	878
Leucocitos(x10 <sup>9</sup> /l); mediana	9,3	7,8	6,4	8,2
Hemoglobina (g/l)	146	142	128	138
Hematocrito (%)	44	43	38	41
Ferritina descendida	4	2	0	0
Eritropoyetina descendida	10 (18,18%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Esplenomegalia	7 (12,73%)	4 (15,38%)	1 (20%)	1 (11,11%)
Eventos trombóticos	6 (10,91%)	2 (7,69%)	1 (20%)	1 (11,11%)
Eventos hemorrágicos	1 (1,82%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Prurito	7 (12,72%)	3 (11,54%)	0 (0%)	2 (22,22%)

**Pacientes y Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo y prospectivo unicéntrico, en el que se han analizado características clínicas y datos de laboratorio de los pacientes diagnosticados de Trombocitemia Esencial JAK2 mutado en nuestro hospital, así como las diferencias en la presentación de la enfermedad de aquellos pacientes JAK2 no mutado (incluyendo pacientes con la mutación CALR o MPL y los pacientes triple negativos).

**Resultados:** Se han analizado 95 pacientes. De estos 35 (36,84%) eran hombres y 60 (63,16%) mujeres diagnosticados entre 2000 y 2017. Se analizaron las siguientes variables.

**Conclusiones:** Es importante la caracterización molecular de estos pacientes puesto que se relaciona con la presentación clínica de la enfermedad. Como se ha descrito en la literatura, en nuestra experiencia la

mutación más frecuentemente encontrada es JAK2 (V617F). En nuestra serie de casos se ha observado que la mediana de edad en estos pacientes es mayor que en el resto de grupos (excepto en el grupo con MPL, probablemente por el escaso número de pacientes). Además, se observa analíticamente un mayor nivel de hemoglobina, hematocrito y leucocitos, y una cifra menor de ferritina y de plaquetas. También encontramos la eritropoyetina descendida en 20 % de estos pacientes, sin observarse ningún caso en el resto de grupos. Desde el punto de vista clínico se observa con mayor frecuencia la aparición de fenómenos trombóticos, así como presentación de prurito.

**PB-095**

**CRISIS BLÁSTICA ERITROIDE DE LMC**

Gómez Nuñez M.R., Mellado Gázquez A., García Pérez M.J., García Cañadas M.d.C., Orozco Colón R.E., Jurado Herrera S., Torres Gonzalez N., Gracia Escudero A.

C.H.Torrecardenas

**Objetivos:** Las crisis blásticas eritroides de LMC son relativamente raras, con una incidencia que puede oscilar entre 0-10%, además la incidencia de leucemia aguda eritroide per se es bastante baja entre todas las leucemias agudas. Presentamos dos casos, muy cercanos en el tiempo, de crisis blástica eritroide uno de ellos en FB de inicio y el otro una rápida evolución de LMC en fase crónica. Ambos con aparición de alteraciones cromosómicas adicionales en el momento de la leucemización y presencia de afectación extramedular.

**Métodos:** Presentamos dos casos, muy cercanos en el tiempo, de crisis blástica eritroide uno de ellos en FB de inicio y el otro una rápida evolución de LMC en fase crónica. Ambos con aparición de alteraciones cromosómicas adicionales en el momento de la leucemización y presencia de afectación extramedular. (Tabla.1)

Tabla.1.

	CASO 1	CASO 2
EDAD Y SEXO	Varón 74 años	Mujer 69 años
ANTECEDENTES PERSONALES	Microcitosis blástica, HbL 97%, anemia blástica	LMC FC de fase II meses en Tx, con Imatinib 400mg en respuesta óptima y cito BCR/ABL (3 meses) 1 10%
CLÍNICA	Crisis blástica eritroide aguda, prurito	Crisis blástica eritroide de primer fase en fase posterior a terapia
HEMATOLOGÍA Y QUÍMICA	Hemograma leucocitos 87.000/mm <sup>3</sup> , Hb 10,4 g/dl, plaquetas 95.000/mm <sup>3</sup> Eritropoietina LDH 1760 unidades/ml	Hemograma leucocitos 12.000/mm <sup>3</sup> , Hb 10,5 g/dl, plaquetas 20.000/mm <sup>3</sup> Eritropoietina LDH 3300
PROFILI DE SANGRE PERIFÉRICA	Mielocitosis blástica 70%, basofilia 10%, neutro 10%	Mielocitosis blástica 70%, basofilia 10%
RESPUESTA BASTICA TÍPICA	HbL de morfología blástica de morfología eritroide PLAQUETS positivas PERIFERIAS Negativas	HbL de morfología blástica de morfología eritroide PLAQUETS positivas PERIFERIAS Negativas
MARKERS GENÉTICOS	PCR para mutaciones de JAK2, V617F, MPL, IDH1, IDH2, DNMT3A, DNMT3B, DNMT3C, DNMT3L, DNMT3O, DNMT3A2, DNMT3A1, DNMT3B1, DNMT3B2, DNMT3B3, DNMT3B4, DNMT3B5, DNMT3B6, DNMT3B7, DNMT3B8, DNMT3B9, DNMT3B10, DNMT3B11, DNMT3B12, DNMT3B13, DNMT3B14, DNMT3B15, DNMT3B16, DNMT3B17, DNMT3B18, DNMT3B19, DNMT3B20, DNMT3B21, DNMT3B22, DNMT3B23, DNMT3B24, DNMT3B25, DNMT3B26, DNMT3B27, DNMT3B28, DNMT3B29, DNMT3B30, DNMT3B31, DNMT3B32, DNMT3B33, DNMT3B34, DNMT3B35, DNMT3B36, DNMT3B37, DNMT3B38, DNMT3B39, DNMT3B40, DNMT3B41, DNMT3B42, DNMT3B43, DNMT3B44, DNMT3B45, DNMT3B46, DNMT3B47, DNMT3B48, DNMT3B49, DNMT3B50, DNMT3B51, DNMT3B52, DNMT3B53, DNMT3B54, DNMT3B55, DNMT3B56, DNMT3B57, DNMT3B58, DNMT3B59, DNMT3B60, DNMT3B61, DNMT3B62, DNMT3B63, DNMT3B64, DNMT3B65, DNMT3B66, DNMT3B67, DNMT3B68, DNMT3B69, DNMT3B70, DNMT3B71, DNMT3B72, DNMT3B73, DNMT3B74, DNMT3B75, DNMT3B76, DNMT3B77, DNMT3B78, DNMT3B79, DNMT3B80, DNMT3B81, DNMT3B82, DNMT3B83, DNMT3B84, DNMT3B85, DNMT3B86, DNMT3B87, DNMT3B88, DNMT3B89, DNMT3B90, DNMT3B91, DNMT3B92, DNMT3B93, DNMT3B94, DNMT3B95, DNMT3B96, DNMT3B97, DNMT3B98, DNMT3B99, DNMT3B100	PCR para mutaciones de JAK2, V617F, MPL, IDH1, IDH2, DNMT3A, DNMT3B, DNMT3C, DNMT3L, DNMT3O, DNMT3A2, DNMT3A1, DNMT3B1, DNMT3B2, DNMT3B3, DNMT3B4, DNMT3B5, DNMT3B6, DNMT3B7, DNMT3B8, DNMT3B9, DNMT3B10, DNMT3B11, DNMT3B12, DNMT3B13, DNMT3B14, DNMT3B15, DNMT3B16, DNMT3B17, DNMT3B18, DNMT3B19, DNMT3B20, DNMT3B21, DNMT3B22, DNMT3B23, DNMT3B24, DNMT3B25, DNMT3B26, DNMT3B27, DNMT3B28, DNMT3B29, DNMT3B30, DNMT3B31, DNMT3B32, DNMT3B33, DNMT3B34, DNMT3B35, DNMT3B36, DNMT3B37, DNMT3B38, DNMT3B39, DNMT3B40, DNMT3B41, DNMT3B42, DNMT3B43, DNMT3B44, DNMT3B45, DNMT3B46, DNMT3B47, DNMT3B48, DNMT3B49, DNMT3B50, DNMT3B51, DNMT3B52, DNMT3B53, DNMT3B54, DNMT3B55, DNMT3B56, DNMT3B57, DNMT3B58, DNMT3B59, DNMT3B60, DNMT3B61, DNMT3B62, DNMT3B63, DNMT3B64, DNMT3B65, DNMT3B66, DNMT3B67, DNMT3B68, DNMT3B69, DNMT3B70, DNMT3B71, DNMT3B72, DNMT3B73, DNMT3B74, DNMT3B75, DNMT3B76, DNMT3B77, DNMT3B78, DNMT3B79, DNMT3B80, DNMT3B81, DNMT3B82, DNMT3B83, DNMT3B84, DNMT3B85, DNMT3B86, DNMT3B87, DNMT3B88, DNMT3B89, DNMT3B90, DNMT3B91, DNMT3B92, DNMT3B93, DNMT3B94, DNMT3B95, DNMT3B96, DNMT3B97, DNMT3B98, DNMT3B99, DNMT3B100
CARIOTIPO	46,XY,t(9;22)(p21;p11)	46,XY,t(9;22)(p21;p11)
BIOLÓGICA MOLECULAR	PCR para mutaciones de JAK2, V617F, MPL, IDH1, IDH2, DNMT3A, DNMT3B, DNMT3C, DNMT3L, DNMT3O, DNMT3A2, DNMT3A1, DNMT3B1, DNMT3B2, DNMT3B3, DNMT3B4, DNMT3B5, DNMT3B6, DNMT3B7, DNMT3B8, DNMT3B9, DNMT3B10, DNMT3B11, DNMT3B12, DNMT3B13, DNMT3B14, DNMT3B15, DNMT3B16, DNMT3B17, DNMT3B18, DNMT3B19, DNMT3B20, DNMT3B21, DNMT3B22, DNMT3B23, DNMT3B24, DNMT3B25, DNMT3B26, DNMT3B27, DNMT3B28, DNMT3B29, DNMT3B30, DNMT3B31, DNMT3B32, DNMT3B33, DNMT3B34, DNMT3B35, DNMT3B36, DNMT3B37, DNMT3B38, DNMT3B39, DNMT3B40, DNMT3B41, DNMT3B42, DNMT3B43, DNMT3B44, DNMT3B45, DNMT3B46, DNMT3B47, DNMT3B48, DNMT3B49, DNMT3B50, DNMT3B51, DNMT3B52, DNMT3B53, DNMT3B54, DNMT3B55, DNMT3B56, DNMT3B57, DNMT3B58, DNMT3B59, DNMT3B60, DNMT3B61, DNMT3B62, DNMT3B63, DNMT3B64, DNMT3B65, DNMT3B66, DNMT3B67, DNMT3B68, DNMT3B69, DNMT3B70, DNMT3B71, DNMT3B72, DNMT3B73, DNMT3B74, DNMT3B75, DNMT3B76, DNMT3B77, DNMT3B78, DNMT3B79, DNMT3B80, DNMT3B81, DNMT3B82, DNMT3B83, DNMT3B84, DNMT3B85, DNMT3B86, DNMT3B87, DNMT3B88, DNMT3B89, DNMT3B90, DNMT3B91, DNMT3B92, DNMT3B93, DNMT3B94, DNMT3B95, DNMT3B96, DNMT3B97, DNMT3B98, DNMT3B99, DNMT3B100	PCR para mutaciones de JAK2, V617F, MPL, IDH1, IDH2, DNMT3A, DNMT3B, DNMT3C, DNMT3L, DNMT3O, DNMT3A2, DNMT3A1, DNMT3B1, DNMT3B2, DNMT3B3, DNMT3B4, DNMT3B5, DNMT3B6, DNMT3B7, DNMT3B8, DNMT3B9, DNMT3B10, DNMT3B11, DNMT3B12, DNMT3B13, DNMT3B14, DNMT3B15, DNMT3B16, DNMT3B17, DNMT3B18, DNMT3B19, DNMT3B20, DNMT3B21, DNMT3B22, DNMT3B23, DNMT3B24, DNMT3B25, DNMT3B26, DNMT3B27, DNMT3B28, DNMT3B29, DNMT3B30, DNMT3B31, DNMT3B32, DNMT3B33, DNMT3B34, DNMT3B35, DNMT3B36, DNMT3B37, DNMT3B38, DNMT3B39, DNMT3B40, DNMT3B41, DNMT3B42, DNMT3B43, DNMT3B44, DNMT3B45, DNMT3B46, DNMT3B47, DNMT3B48, DNMT3B49, DNMT3B50, DNMT3B51, DNMT3B52, DNMT3B53, DNMT3B54, DNMT3B55, DNMT3B56, DNMT3B57, DNMT3B58, DNMT3B59, DNMT3B60, DNMT3B61, DNMT3B62, DNMT3B63, DNMT3B64, DNMT3B65, DNMT3B66, DNMT3B67, DNMT3B68, DNMT3B69, DNMT3B70, DNMT3B71, DNMT3B72, DNMT3B73, DNMT3B74, DNMT3B75, DNMT3B76, DNMT3B77, DNMT3B78, DNMT3B79, DNMT3B80, DNMT3B81, DNMT3B82, DNMT3B83, DNMT3B84, DNMT3B85, DNMT3B86, DNMT3B87, DNMT3B88, DNMT3B89, DNMT3B90, DNMT3B91, DNMT3B92, DNMT3B93, DNMT3B94, DNMT3B95, DNMT3B96, DNMT3B97, DNMT3B98, DNMT3B99, DNMT3B100
ESTUDIO DE MUTACIONES	ABL QUANTITATIVA en post-tratamiento	ABL QUANTITATIVA NEGATIVAS
FILTR Y MPRT	NEGATIVAS	NEGATIVAS
TAL	ORGANOCEREBRAL, Tactos	ORGANOCEREBRAL, Tactos
HISTOPATOLÓGICO	CRISIS BLÁSTICA ERITROIDE DE LMC DE FASE CRÓNICA	CRISIS BLÁSTICA ERITROIDE DE LMC DE FASE CRÓNICA
TRATAMIENTO	FLUO + INTERFERÓN	FLUO + INTERFERÓN
EVOLUCIÓN	Responde a terapia con Flt3i + Interferón	Responde a terapia con Flt3i + Interferón

**Resultados:** La leucemia eritroide aguda es un subtipo raro de leucemia mieloide aguda (<5%) que puede aparecer *de novo* o por transformación de un SMD. Aunque la leucemia eritroide aguda es mucho menos común que la crisis blástica eritroide de LMC (Fig 1.), se han notificado algunos casos de leucemia eritroide aguda Ph positiva. Es difícil distinguir la crisis blástica de LMC de una leucemia aguda Ph positiva. Aunque el cariotipo complejo (Fig.2 y la presencia de anomalías cromosómicas son bastantes comunes en caso de eritroleucemia aguda y de crisis blástica de LMC, se han notificado muy pocos casos de eritroleucemia Ph posi-

tiva. Los criterios diagnósticos de crisis blástica eritroide no están claramente definidos.

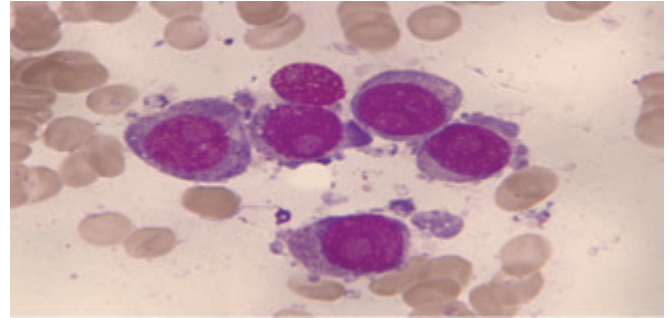


Figura 1.

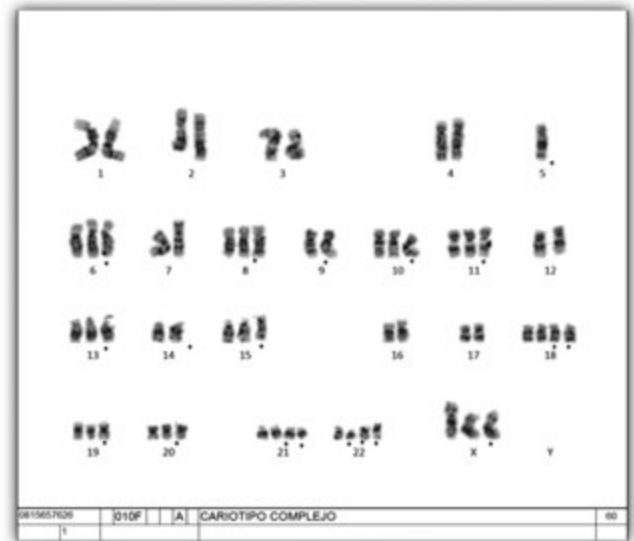


Figura 2.

**Conclusiones:** Las FB de inicio de LMC de morfología eritroide representan un reto diagnóstico y serían necesarios más estudios para poder catalogarlas correctamente. Desde la aparición de Imatinib, la progresión a FB se ha reducido al 1 % o al 1,5 % por año. El factor pronóstico más desfavorable es la respuesta insatisfactoria al tratamiento inicial. Otros son la presencia de alteraciones citogenéticas adicionales (ACA) asociadas al cromosoma Filadelfia (Ph), una elevada proporción de blastos, trombocitosis, duración corta de la FC y enfermedad extramedular. A pesar de los grandes avances en el tratamiento es importante no obviar que la LMC también puede presentarse en fase de crisis blástica y que en la era de los ITKs los pacientes pueden evolucionar a FB a pesar de una buena respuesta a los mismos y sin aparición de mutaciones, causa más frecuente de aparición de resistencias. En la mayoría de los casos encontrados en la literatura esta entidad es de mal pronóstico y rápida evolución lo que concuerda claramente con el primer caso descrito. Respecto al segundo caso hemos objetivado, de momento, buena respuesta al tratamiento con respuesta citogenética completa desaparición de las alteraciones cromosómicas adicionales y de la afectación extramedular.

**PB-096**

**TRATAMIENTO CON RUXOLITINIB EN MIELOFIBROSIS Y POLICITEMIA VERA: EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL COMARCAL**

Mas Esteve E.<sup>1</sup>, Claros Barrachina N.<sup>1</sup>, Bernat Pablo S.<sup>1</sup>, Guinot Martínez M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Plana Vila-real, <sup>2</sup>Hospital Universitario La Plana Vila-real

**Introducción:** La aparición de ruxolitinib (inhibidor JAK1/JAK2) en el tratamiento de los pacientes con mielofibrosis (MF) con esplenomegalia sintomática o con síntomas constitucionales y con policitemia vera (PV) refractaria o con intolerancia a la hidroxiurea ha ampliado las opciones terapéuticas en un escaso catálogo de fármacos disponibles. El objetivo del estudio es describir nuestra experiencia en el manejo del mismo, sus efectos secundarios, resultados obtenidos y curso clínico de los pacientes.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de una cohorte de 6 pacientes tratados en nuestro centro con ruxolitinib diagnosticados de MF y PV. Se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, diagnóstico, indicación del ruxolitinib, tratamiento previo con hidroxiurea, respuesta clínica, disminución del tamaño del bazo, respuesta hematológica y efectos secundarios. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS versión 22.

**Resultados:** Entre el 2016 y el 2018, tratamos con ruxolitinib 6 pacientes (2 casos de MF secundarias a trombocitemia esencial y 4 casos de PV), con edad media de 79 años (rango 66-89 años). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 7 años en el caso de la PV (rango 4-10 años) y 14 meses en el caso de la MF (rango 4-24 años). Las indicaciones del tratamiento fueron: sintomatología persistente en los casos con MF y por intolerancia a la hidroxiurea en los casos con PV (1 neutropenia severa, 2 trombopenias severas, 1 úlceras). Al inicio del tratamiento el 50% de los pacientes estaban asintomáticos, el resto refería síndrome anémico (33%), sintomatología constitucional (33%), molestias por la esplenomegalia (16%) y prurito (16%). El 100% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con hidroxiurea. La dosis diaria en los casos de PV fue de 10 mg cada 12 horas sin precisar ajuste de dosis y con respuesta hematológica con control de hematocrito y la dosis diaria en los casos de MF fue de 15 mg cada 12 horas de forma inicial, pero en uno de los casos se tuvo que reducir a 5 mg cada 12 horas por toxicidad hematológica (trombopenia < 50.000). El 33% de los pacientes precisaron tratamiento antianémico (fueron los dos casos de MF). Respecto a la respuesta clínica, los casos de MF presentaron mejoría del síndrome constitucional y uno de ellos reducción de esplenomegalia; y en un caso de PV con prurito hubo remisión de la sintomatología. En el momento de cerrar el estudio no ha habido ningún fallecimiento ni progresión de la enfermedad.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, ruxolitinib es un fármaco con un perfil de toxicidad favorable, siendo los efectos adversos más frecuentes las citopenias, y una tasa de respuestas elevada, siendo especialmente efectivo en el control de síntomas. Es necesario aumentar el tamaño de la muestra para poder correlacionar los datos comunicados en series más amplias aunque podemos afirmar la mejoría sintomatológica de los pacientes con MF y el control de hematocrito de los pacientes con PV.

## Terapia Celular

### PB-097

#### FOTOFÉRESIS EXTRACORPÓREA OFF-LINE: VALOR PREDICTIVO DE LOS RECuentOS CELULARES PARA LA EFICACIA DEL PROCEDIMIENTO

Martínez-Geijo Román C., Marquet Palomanes J., Velázquez-Kennedy K., Sanz Ruperez A., Tenorio Núñez M., Jiménez Martín A., Moreno Jiménez G., López-Jiménez FJ.

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

**Introducción:** La fotoféresis extracorpórea (FEC) "off-line" se está incorporando más frecuentemente en el tratamiento de la Enfermedad Injerto Contra Receptor (EICR) refractaria a esteroides. Esta modalidad requiere la fotoactivación celular en un equipo independiente del sistema de aféresis. Se ha sugerido la necesidad de recolectar una cantidad mínima de células durante el primer mes de tratamiento para maximizar la probabilidad de respuesta de la EICR. Los objetivos del estudio son: 1) comprobar la capacidad del sistema "off-line" para extraer el número necesario de células para tratar la EICR; 2) valorar la presencia de correlación entre los recuentos celulares del paciente y la dosis celular recolectada por aféresis.

**Material y Métodos:** Se recogieron los datos de pacientes entre diciembre 2016 y marzo 2018 a los que se realizó FEC "off-line" a razón de dos sesiones semanales el primer mes en la EICR aguda y de una sesión semanal en la crónica. La frecuencia del tratamiento tras el primer mes dependió de la respuesta clínica. La aféresis se realizó mediante el equipo *Spectra-Optia*<sup>®</sup> e inactivación con UVA-PIT (Med Tech Solutions<sup>®</sup>). Los hemogramas de sangre periférica y producto de aféresis fueron determinados con el autoanalizador Cell-Dyn Sapphire (Abbott<sup>®</sup>). La capacidad del sistema "off-line" para recolectar suficiente celularidad a fotoactivar fue valorada durante el primer mes de tratamiento. Para valorar la correlación entre las cifras de sangre periférica y *buffycoat* se obtuvieron los datos hematimétricos de los productos obtenidos durante los primeros 2 meses de tratamiento (coeficiente de correlación de Pearson). Los cálculos estadísticos se hicieron con el programa SPSSv22<sup>®</sup>.

**Tabla 1. Número de leucocitos y subpoblaciones recolectadas durante FEC "off-line".**

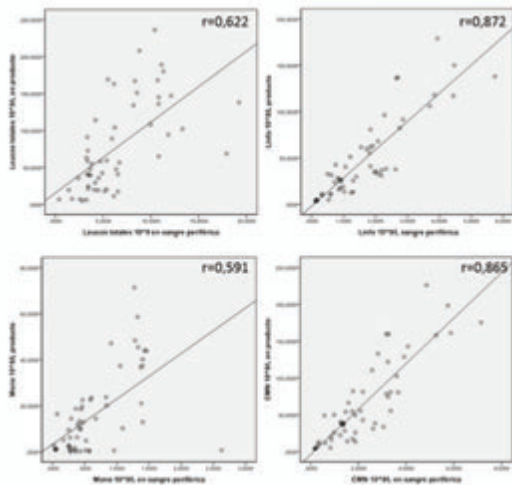
	Media acumulativa del nº de células recolectadas			Media no acumulativa del nº células recolectadas	
	1 sesión	1 mes	2 meses	1 mes	2 meses
Leucocitos totales x10 <sup>6</sup> /Kg	113	377,94	553,75	94,15	87,99
Neutrófilos x10 <sup>6</sup> /Kg	9,78	31,98	47,94	6,31	8,70
Linfocitos x10 <sup>6</sup> /Kg	77,33	253,77	367,71	63,28	57,11
Monocitos x10 <sup>6</sup> /Kg	23,6	68,26	110,75	16,94	18,21
Mononucleadas x10 <sup>6</sup> /Kg	110,75	332,25	488,67	80,30	76,04

**Tabla 2. Correlación de los recuentos celulares en sangre periférica y en el buffycoat.**

	Leucos totales x10 <sup>9</sup> /L	Monocitos x10 <sup>9</sup> /L	Linfocitos x10 <sup>9</sup> /L	CMN x10 <sup>9</sup> /L
Sangre periférica	6,47	0,66	1,66	2,22
Buffycoat	83,91	17,09	53,91	70,99
Correlación (r)	0,622	0,591	0,872	0,865
Significación (p)	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01

**Resultados:** 8 pacientes (6 con EICR crónica y 2 aguda) fueron tratados con el sistema "off-line". En un total de 36 procedimientos, la media de células mononucleadas/kg (CMN/kg) en el *buffycoat* durante el primer

mes de tratamiento fue de  $80,30 \times 10^6/\text{Kg}$ . Esta cifra supera el dintel de  $13,9 \times 10^6/\text{kg}$  considerado por algunos autores (Worel *et al.* 2018) como discriminativa para aumentar las probabilidades de éxito terapéutico. En nuestra serie, el sistema “off-line” permitió alcanzar esta cifra en 7/8 pacientes. El paciente que no alcanzó dicha cifra presentaba una marcada pancitopenia y falleció a causa del EICR. De los 7 pacientes en que se fotoinactivó una cifra superior al dintel estudiado, se observó respuesta en 5. Los valores acumulativos de la celularidad extraída se encuentran en la tabla 1. Se estudió la correlación entre las cifras de sangre periférica de leucocitos y sus subpoblaciones con las obtenidas en el buffycoat en 64 procedimientos. Se encontró una elevada correlación entre las cifras de leucocitos ( $r=0,622$ ), linfocitos ( $r=0,872$ ), monocitos ( $r=0,591$ ) y CMN ( $r=0,865$ ) en sangre periférica y la celularidad en el producto de aféresis (Tabla 2 y Figura 1).



**Figura 1.** Gráficas de correlación entre las cifras en sangre periférica y en el buffycoat

**Conclusiones:** La FEC off-line permite fotoinactivar suficiente número de CMN en la mayoría de los pacientes para el tratamiento de la EICR según nuestra serie. Se ha hallado una elevada correlación entre las cifras celulares en el producto y en sangre periférica, lo que permitiría ayudar a predecir aquellos pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento para la EICR con FEC.

## Bibliografía

Worel N, Lehner E, Führer H, Kalhs P, Rabitsch W, Mitterbauer M *et al.* Extracorporeal photopheresis as second-line therapy for patients with acute graft-versus-host disease: does the number of cells treated matter? *Transfusion* 2018; 58; 1045-1053

## PB-098

### ZUMA-7: ENSAYO FASE 3 ALEATORIZADO DE AXICABTAGEN CILOLEUCCEL (AXI-CEL) VS TRATAMIENTO ESTÁNDAR (SOC) EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES EN RECAÍDA/REFRACTARIO (R/R DLBCL)

Caballero M.D.<sup>1</sup>, Cwynarski K.<sup>2</sup>, Dreger P.<sup>3</sup>, Thieblemont C.<sup>4</sup>, Vandenberghe P.<sup>5</sup>, Zinzani P.L.<sup>6</sup>, Müller A.<sup>7</sup>, Greinix H.<sup>8</sup>, Avivi I.<sup>9</sup>, Enblad G.<sup>10</sup>, Locke F.L.<sup>11</sup>, Yang Y.<sup>12</sup>, Brock K.<sup>12</sup>, Cheng P.<sup>12</sup>, Kersten M.J.<sup>13</sup>

<sup>1</sup>University Hospital of Salamanca, Salamanca, Spain, <sup>2</sup>University College Hospital, London, United Kingdom, <sup>3</sup>Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany, <sup>4</sup>Hôpital Saint-Louis, Paris, France, <sup>5</sup>University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium, <sup>6</sup>University of Bologna, Bologna, Italy, <sup>7</sup>University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland, <sup>8</sup>Medical University of Graz, Graz, Austria, <sup>9</sup>Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel, <sup>10</sup>Uppsala Cancer Centre (BOT), Uppsala, Sweden, <sup>11</sup>Moffitt Cancer Center, Tampa, FL, USA, <sup>12</sup>Kite, a Gilead Company, Santa Monica, USA, <sup>13</sup>Academic Medical Center - University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands

**Introducción:** Para pacientes con DLBCL en los falla el tratamiento de primera línea, un enfoque potencialmente curativo es la quimioterapia de rescate seguida de trasplante autólogo de células madre (ASCT). Sin embargo, la supervivencia libre de eventos (EFS) a 3 años es solo del

≈20% en pacientes que recibieron inicialmente quimioterapia con rituximab, o recidivantes dentro de los 12 meses después del diagnóstico (Gisselbrecht *et al.* JCO. 2010). En el ZUMA-1, el ensayo pivotal de axi-cel, una terapia celular autóloga anti-CD19 con CAR T (receptor de antígeno quimérico, CAR) en linfoma B de células grandes refractario, la tasa de respuesta objetiva (ORR) fue de 82% y la tasa de respuesta completa (CR) fue de 58% (40% de CR mantenidas) con seguimiento medio de 15,4 meses (Neelapu & Locke *et al.* NEJM. 2017). Este ensayo se realizó en pacientes con ≥2 líneas previas de tratamiento y avaló la aprobación de axi-cel para el tratamiento de pacientes adultos con R/R DLBCL por la FDA en EE. UU. Debido al mal pronóstico de esta población refractaria (Crump *et al.* Blood. 2017), el ZUMA-1 se diseñó como un ensayo de un solo brazo. El ZUMA-7 es un ensayo aleatorizado que investiga axi-cel como segunda línea de tratamiento para pacientes con DLBCL en recaída en ≤12 meses tras el diagnóstico.

**Métodos:** El ZUMA-7 (EudraCT: 2017-002261-22) es un estudio de fase 3 multicéntrico abierto, aleatorizado (1:1) de axi-cel vs SOC con consolidación de tratamiento de segunda línea con ASCT en R/R DLBCL. El reclutamiento planificado es de 350 pacientes. Los pacientes elegibles deben presentar recaída en ≤12 meses tras iniciar tratamiento de primera línea (incluyendo anticuerpo anti-CD20 y antraciclina) con la intención de proceder a consolidación con ASCT para la enfermedad sensible. Se excluyen los pacientes con SCT previo, terapia dirigida anti CD19 previa, o con infección activa. Los pacientes aleatorizados a axi-cel se someterán a leucoféresis, luego quimioterapia linfodepletoria (fludarabina 30mg/m<sup>2</sup>/d + ciclofosfamida 500mg/m<sup>2</sup>/d por 3d), y recibirán una única infusión de axi-cel de  $2 \times 10^6$  células CAR T/kg. El material de aféresis y el producto axi-cel se criopreservarán para su envío desde y hacia centros europeos para la fabricación en EE. UU. Se permite el tratamiento puente con corticosteroides para los pacientes con alta carga de enfermedad en el momento de la selección. Los pacientes en el brazo SOC recibirán la elección del investigador (R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP o R-GDP); los pacientes que respondan después de 2 – 3 ciclos pasarán a tratamiento a dosis elevadas y ASCT. El criterio de valoración principal es EFS, definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha más temprana de progresión de la enfermedad, el inicio de un nuevo tratamiento para el linfoma o el fallecimiento. Los criterios de valoración secundarios incluyen ORR, supervivencia global, supervivencia libre de progresión, duración de la respuesta, EFS modificado, seguridad y resultados reportados por el paciente. El reclutamiento está en curso.

## Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

PB-099

### SOBRECARGA FÉRRICA EN TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EDAD PEDIÁTRICA

Morais Bras L.R.<sup>1</sup>, Palomo Moraleda M<sup>a</sup>D.P.<sup>1</sup>, González Rodríguez A.P.<sup>1</sup>, González Huerta A.J.<sup>1</sup>, Castañón Fernández C.<sup>1</sup>, Zambrano Márquez W.J.<sup>1</sup>, González Muñiz S.<sup>1</sup>

Hospital Universitario Central de Asturias

**Introducción:** Los pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) tienen un riesgo aumentado de sobrecarga férrica debido a las transfusiones previas. Además, la destrucción celular ocasionada por el acondicionamiento con aumento del hierro libre circulante, la eritropoyesis ineficaz y el posible daño hepático como consecuencia del tratamiento favorecen la sobrecarga en estos pacientes. Se sabe que la sobrecarga férrica aumenta las complicaciones relacionadas con la supervivencia y complicaciones hepáticas e infecciosas en el alo-TPH. En este estudio, investigamos la asociación entre la sobrecarga férrica, las complicaciones del trasplante y supervivencia tras el alo-TPH en pacientes pediátricos.

**Métodos:** Revisión retrospectiva de los niños y adolescentes sometidos a alo-TPH en nuestro centro entre 2008 y 2017. Se realizaron 28 alo-TPH, la edad mediana en el momento del trasplante era 9 años (1-19). Las características principales se muestran en la **tabla 1**. Se recogieron datos demográficos, enfermedad de base, procedimiento de trasplante, complicaciones y supervivencia. Para valorar el estado de sobrecarga férrica se recogieron datos de ferritina, índice de saturación de transferrina (IST) y transfusiones de hematíes recibidas previos al alo-TPH y en días +100 y +365 tras alo-TPH.

Tabla 1.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	Nº DE PACIENTES (%)
<b>SEXO:</b>	
- MASCULINO	21 (75)
- FEMENINO	7 (25)
<b>ENFERMEDAD DE BASE:</b>	
- LLA	16 (57.1)
- LMA	4 (14.3)
- LMMJ	1 (3.6)
- SÍNDROMES DE INSUFICIENCIA MEDULAR	6 (21.4)
- LINFOMA HODGKIN	1 (3.6)
<b>ESTADO DE LA ENFERMEDAD AL TRASPLANTE:</b>	
- RC	20 (71.4)
- RP	2 (7.1)
- ENFERMEDAD ESTABLE	2 (7.1)
- ENFERMEDAD PROGRESIVA	4 (14.3)
<b>DONANTE:</b>	
- HLA-IDÉNTICO EMPARENTADO	8 (28.6)
- HLA-IDÉNTICO NO EMPARENTADO	11 (39.3)
- HAPLOIDÉNTICO	1 (3.6)
- SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL	8 (28.6)
<b>FUENTE DE PH</b>	
- MÉDULA ÓSEA	12 (42.9)
- SANGRE PERIFÉRICA	8 (28.6)
- SCU	8 (28.6)
<b>ACONDICIONAMIENTO CON ICT</b>	16 (57.1)
<b>RECAÍDA</b>	9 (32.1)
<b>FERRITINA PRETRASPLANTE &gt;1000</b>	14 (50)
<b>QUELACIÓN DE HIERRO POST-TPH</b>	3 (10.71)

**Resultados:** Los pacientes con leucemia mieloide aguda presentaban el riesgo más alto de sobrecarga férrica con los niveles más elevados de ferritina y de IST. Las transfusiones de hematíes previas al alo-TPH y en el día +365 tras el trasplante se asociaron al desarrollo de bacteriemias ( $p=0.013$  y  $p=0.023$ , respectivamente); el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) fue más probable en pacientes con IST más elevados ( $p=0.02$ ). Los niveles de ferritina se asociaron con riesgo de recaída ( $p=0.02$ ). En nuestra serie, encontramos que la ferritina no era un marcador de sobrecarga férrica actuando probablemente con reactante de fase aguda, además hubo una correlación positiva entre la ferritina y la proteína C reactiva. No se encontraron diferencias significativas en las pruebas de función hepática, incidencia síndrome de obstrucción sinu-

soidal, infecciones fúngicas y reactivación de CMV, así como Enfermedad Injerto Contra Huésped. La mortalidad global fue de un 32% siendo la primera causa de muerte las bacteriemias (44%) seguidas por la progresión o refractariedad de la enfermedad de base.

**Conclusiones:** En nuestra serie, el IST y la transfusión de hematíes fueron mejores marcadores del estado de sobrecarga férrica y se asociaron a un aumento de bacteriemias y SDRA. Debido a las complicaciones asociadas a la sobrecarga férrica probablemente algunos pacientes se beneficiarían de la quelación previa (si la enfermedad de base lo permite) o tras el trasplante alogénico.

PB-100

### EVALUACIÓN DE INDICACIONES Y RESULTADOS DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN UN CENTRO SIN UNIDAD DE TRASPLANTE

Romera Martínez M.<sup>1</sup>, Martínez García A.B.<sup>2</sup>, Gutiérrez-Meca Maestre M.D.<sup>1</sup>, Ibáñez García J.<sup>1</sup>, Martínez Muñoz C.<sup>3</sup>, Martínez Francés A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Santa Lucía. Cartagena, <sup>2</sup>Hospital Los Arcos., <sup>3</sup>Hospital Clinic. Barcelona

**Introducción:** El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es una terapia establecida cuya indicación principal son las hemopatías malignas. Sus principales indicaciones son mieloma múltiple (MM) y linfoma. Es excepcional disponer de datos de centros hospitalarios que no tienen unidad de trasplante (UT) propia y necesitan derivar a los pacientes. El objetivo de este estudio es evaluar las indicaciones y resultado del TAPH en un centro sin UT.

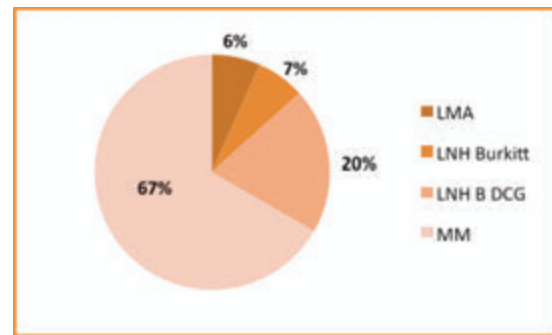


Figura 1. Frecuencia de indicación de TAPH.

**Métodos:** Se han revisado 2 grupos de pacientes entre 1/01/2015 y 31/12/2016 en un centro hospitalario de 667 camas y 283.000 habitantes de referencia: pacientes con MM candidatos a TAPH (por ser la principal indicación), para evaluar la proporción de pacientes finalmente rasplantados y pacientes sometidos a TAPH para evaluar indicación, tiempo hasta el TAPH (meses entre el último tratamiento y el TAPH) y resultados.

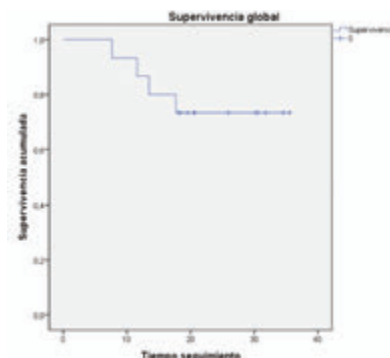


Figura 2. Análisis de Kaplan-Meier de supervivencia global.

**Resultados:** Se identifican 16 pacientes con MM candidatos a TAPH, 11 (69%) se sometieron al TAPH, mientras que 5 (31%) no, las causas fueron: 1 negativa del paciente, 1 retraso mental y 3 desestimados por el centro trasplantador. Datos del TAPH: 15 pacientes se han sometido a TAPH. Características: 60% mujeres, edad media 54 años (18-70), me-

diana de seguimiento 20,5 meses. Indicación de TAPH: 1 leucemia aguda mieloblástica (LAM), 3 LNH y 10 MM (Figura 1). El número de líneas previas: 1 línea en MM y LAM y 2 en LNH. La mediana de tiempo desde la indicación del TAPH hasta la ejecución fue de 2,3 meses (rango: 1,5 y 8,2 meses). Respuestas: 2 pacientes con MM mejoraron la respuesta respecto a la situación pretrasplante, el resto la mantuvieron. Mantenimiento de la respuesta: hubo un 26% de pérdida de respuesta, con una recaída (6%) y tres progresiones (20%). Supervivencia (SVV): han fallecido 4 pacientes (27%), el 75% a causa de recidiva/progresión. La SVV media ha sido de 29,4 meses, con una mediana de SVV no alcanzada (Figura 2). Por patología: 20% de mortalidad en MM con mediana de SVV no alcanzada (Figura 3) y 66% de mortalidad en LNH B DCG con una mediana de SVV de 13,4 meses.

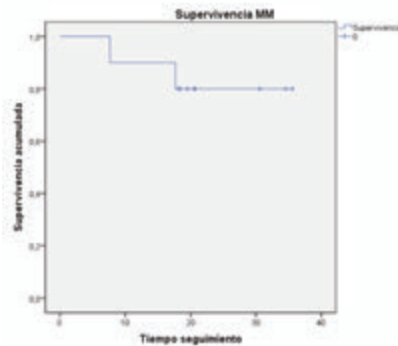


Figura 3. Análisis de Kaplan-Meier de supervivencia en MM.

**Conclusiones:** En relación con el número de camas y población diana del centro evaluado, el número de pacientes sometidos a TAPH ha sido 7,5 pacientes / año. Las indicaciones y el número de líneas previas respetaron las actuales recomendaciones. No se han producido retrasos en la ejecución de los TAPH. La tasa de pacientes con MM e indicación de TAPH desestimados alcanza el 31%, una tasa relevante, pero que no ha sido posible comparar con datos previos en la bibliografía. Los datos de tasa de respuesta y supervivencia son muy limitados, no obstante, los datos de MM parecen ser los esperables para esta patología.

**PB-101**

**REVISIÓN DEL SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL**

Chavez Collazos M.P.<sup>1</sup>, Lizardi A.<sup>2</sup>, Lopez G.<sup>2</sup>, Caminos N.<sup>2</sup>, Perez E.<sup>2</sup>, Sirvent M.<sup>2</sup>, Artola T.<sup>2</sup>, Bachiller M.P.<sup>2</sup>, Araiz M.<sup>2</sup>, Vallejo C.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>H. Valle del Nalón, <sup>2</sup>H. Donostia

**Introducción:** El síndrome de obstrucción sinusoidal hepática (SOS), anteriormente llamado enfermedad venooclusiva hepática (VOD), es una complicación potencialmente mortal que puede ocurrir después del TP. Recientemente, EBMT ha propuesto una nueva clasificación para el diagnóstico y nuevos criterios de gravedad para SOS en adultos (Mohty M, et al. BMT 2016). Esta propuesta incluye, junto con el “SOS clásico” (casos diagnosticados antes del día +21), y los nuevos casos que son de inicio tardío” (casos diagnosticados después). Los nuevos criterios de EBMT para clasificación por clases clasifican los casos de SOS en cuatro grados (leve, moderado, severo, y muy severo). El objetivo de este estudio retrospectivo es analizar los casos de SOS que ocurrieron en nuestra Unidad durante el período de tiempo más reciente.

**Pacientes y Métodos:** Estudiamos los últimos 100 pacientes, con un seguimiento mínimo de 100 días, que se sometieron a un alotrasplante de medula ósea en nuestro centro (Noviembre de 2014 a agosto de 2016). 56 pacientes varones y 44 pacientes mujeres. La edad media fue de 53 años (rango: 7-69). La fuente de los progenitores fue Sangre periférica en 89 pacientes y Medula ósea en 11 pacientes. Las enfermedades basales fueron: leucemias agudas (54), trastornos linfoproliferativos (17), síndromes mielodisplásicos (12), enfermedades mieloproliferativas crónicas (7), mieloma múltiple (5) y aplasia medular (5). Donante no emparentado en 57 casos, y donante emparentado en 43 (incluidos 18 haplo-idénticos). El régimen de acondicionamiento fue: basado en busulfano (70), basado en melfalán (13), basado en TBI (8) y otros (9). Todos los pacientes recibieron ácido ursodexocólico profiláctico.

**Resultados:** Cinco pacientes desarrollaron SOS grave / muy grave (5% incidencia); 3 fueron clásicos (en los días +8, +11 y +20) y 2 fueron de inicio tardío (en los días +34 y +44). Cuatro recibieron acondicionamiento con un régimen basado en busulfano (iv) (dosis de 6,4 a 12,8 mg / kg) y un caso recibió TBI más ciclofosfamida en dosis altas. Todos los casos de SOS grave presentaron dolor en el cuadrante superior derecho, ictericia, ascitis, aumento de peso, hiperbilirrubinemia y deterioro de la función renal. Todos menos uno habían aumentado las transaminasas. Los cinco casos fueron tratados con Defibrotide, a pesar de lo cual todos murieron. Teniendo en cuenta que la mortalidad global del día +100 fue del 9%, la SOS grave / muy grave fue la causa más importante de muerte de la serie.

**Conclusiones:** Aunque las formas más leves de SOS podrían desaparecer en cuestión de semanas, las formas más graves aún se asocian con una tasa de mortalidad muy alta. La profilaxis con Defibrotide (el medicamento actualmente autorizado para el tratamiento) aún no ha sido suficientemente estudiado en profilaxis. Por lo tanto, un alto índice de sospecha, detección temprana e instauración de tratamiento lo más temprano posible es la única forma de tratar de reducir la mortalidad debido a SOS en el entorno del TP.

**PB-102**

**COLITIS ULCERATIVA EICH VS CMV POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS**

Martinez Mosqueda Ian M.L.<sup>1</sup>, Amezola Herrera E.<sup>1</sup>, Enriquez Mireles M.<sup>1</sup>, Martínez Villalobos J.E.<sup>1</sup>, Martínez Sánchez M.d.L.<sup>2</sup>, Amador Medina Lauro F.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Guanajuato, <sup>2</sup>Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

**Introducción:** Las manifestaciones gastrointestinales en pacientes post-trasplantados son comunes, presentando náusea, dolor, vómito, diarrea, al encontrar estos síntomas deben descartarse causas infecciosas e inmunológicas, la infección por CMV es muy frecuente en el trasplante de células hematopoyéticas, se manifiesta por neumonía, gastroenteritis, retinitis o afección de SNC, 50% de los post-trasplantados con seropositividad presentan reactivación vírica (70%), durante los primeros 100 días, con solo 20-30% teniendo manifestaciones clínicas, su manejo es mediante antivirales, la Enfermedad injerto vs huésped aguda se presenta en los 100 días post-trasplante con lesiones en piel, hígado e intestino su diferenciación es mediante biopsia y serología viral.

**Métodos:** Paciente masculino de 24 años de edad con diagnóstico de LLA de alto riesgo de tipo Células T, diagnosticada en 08/2017 por leucocitosis de 100,000 se trató con Vincristina, Daunorrubicina, Prednisona, Citarabina, Metotrexate y Dexametasona, mantuvo esquema de quimioterapia y alcanzó primera remisión, en 12/2017 se realizó cambio por Mercaptopurina y Citarabina intratecal, ingreso a protocolo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, realizado en 02/2018 con 4.8 x10<sup>6</sup> CD34+ cel. de un donador compatible HLA 6-6, en 04/2018 durante su monitoreo en consulta externa refirió náusea, dolor abdominal, diarrea y episodios de vómito se reingreso al hospital presentando fiebre, se observó deshidratación moderada, requiriendo reposición con cristaloides, Lab: Na+: 143, K+: 3.5, Glu: 89, Hb: 11.8, Leu: 5.6, Neu: 67, Pla: 88,000, se mantiene en hospitalización, se detectó toxina para C. difficile, iniciando tratamiento con metronidazol, se consideró enfermedad de injerto contra huésped (EICH) iniciando profilaxis con ciclosporina y metotrexate, se realizó colonoscopia y toma de biopsias, reportando Ag de CMV, se agregan antivirales y el paciente presentó mejoría siendo dado de alta.

**Resultados:** Colonoscopia: Se observa edema, eritema y ulceraciones serpiginosas en la mucosa rectosigmoideas y mucosa con eritema, ulcerada cubierta de fibrina en región ileal, Biopsias: Colitis ulcerativa con positividad para antígeno de Citomegalovirus.

**Conclusiones:** Las manifestaciones gastrointestinales por CMV son inusuales (2-5% de los casos), pueden presentarse en todo el tracto gastrointestinal y por su presentación el principal diagnóstico diferencial es la EICH la cual presenta mayor afección a piel, hígado e intestinos, presentando úlceras y erosiones en ambos casos, el diagnóstico de ambas patologías se establece por biopsia y el manejo es con valganciclovir en caso de CMV y esteroides en la EICH.

**Bibliografía**

Matsuda, K, Ono, S, Ishikawa, M. Cecum ulcer is a reliable endoscopic finding in cytomegalovirus colitis concomitant with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Annals of Hematology. 2018;97(5): 877-893.



Hosomi, S, Watanabe, K. Combined Infection of Human Herpes Viruses: A Risk Factor for Subsequent Colectomy in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* . 2018;1(16): 33-35.

Bhat, V, Joshi, A, Sarode, R. Cytomegalovirus infection in the bone marrow transplant patient. *World J Transplant* . 2015;5(4): 287-291.

Goker, H, Haznedaroglu, I.C, Chao, N.J. Acute graft-vs-host disease: pathobiology and management. *Exp Hematol*. 2001;29(3): 259-277.

**PB-103**

**PAPEL DEL SEGUNDO TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA**

Navarro Almenzar B., Cabañas Perianes V., Fernández Poveda E., Leal Rubio J.D., Martínez Marín A., Blanquer Blanquer M., Pérez López R., Cerezo Manchado J.J., Sánchez Salinas A., Monserrat Coll J.L., Martínez Moraleda J.M.

*Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca*

**Introducción:** El papel del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en mieloma múltiple en recaída no ha sido ampliamente estudiado, por lo que son necesarios más datos.

**Objetivos:** Evaluar la efectividad de un segundo trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) en pacientes con mieloma múltiple en recaída.

**Métodos:** Estudio retrospectivo en el que se revisaron las características de los pacientes con mieloma múltiple en recaída que iban a ser sometidos a un segundo TASPE al menos 12 meses después del primero, entre Marzo de 2011 y Junio de 2017. La supervivencia libre de progresión después del segundo TASPE, la supervivencia libre de progresión tras la quimioterapia y la supervivencia global fueron analizados con el método de Kaplan-Meier.

**Resultados:** Veinte pacientes (12 hombres, 8 mujeres) con edad media de 62 años (48-73) fueron incluidos. Los pacientes fueron clasificados según el tipo de mieloma: IgG 8 (40%); IgA 6 (30%); Bence-Jones 5 (25%); IgD 1 (5%). El 10% presentaba citogenética adversa, incluyendo delp53, t(4; 14) y t(14; 16). HCT-TI fue bajo (<) en el 74%: 0 (63%), 1 (11%), 3 (21%), 4 (5%). El tiempo medio desde el diagnóstico de mieloma múltiple hasta el segundo trasplante fue 54 meses (25-127). El tiempo medio desde el primer trasplante hasta la recaída fue 32,5 meses (12-103). La supervivencia libre de progresión después del primer TASPE fue < 24 meses en el 30% de los pacientes. El PET-TC en la recaída fue positivo en 14 pacientes (71%), y 7 pacientes (35%) tenían plasmocitomas. La media de líneas de tratamiento previas antes del segundo TASPE fue 2 (2-4). Bortezomib había sido administrado al 95% de los pacientes, y el 60% habían recibido inmunomoduladores. El último tratamiento recibido antes del trasplante incluyó Lenalidomida en el 50% de los casos. La respuesta después de la terapia de rescate antes del trasplante fue: respuesta completa estricta 3 (15%); respuesta completa 3 (15%); muy buena respuesta parcial 8 (40%); respuesta parcial 6 (30%). El régimen de acondicionamiento fue Melfalán en 15 pacientes (75%) y Busulfán-Melfalán en 5 pacientes (25%). La mortalidad relacionada con el trasplante fue del 5%. El segundo trasplante mejoró significativamente la tasa de respuesta completa estricta (de 15% a 55%) (p=0,008). Con una mediana de seguimiento de 33,5 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión después del segundo TASPE fue de 30 meses y 37 meses después de la progresión. El beneficio de supervivencia libre de progresión del segundo TASPE se confirmó en todos los subgrupos de riesgo: alto riesgo citogenético, tiempo desde el primer ASCT hasta recaída <24 m, plasmocitoma en recaída, o respuesta después del segundo TASPE.

**Conclusiones:** Nuestros resultados confirman que el segundo TASPE aumenta significativamente el número de respuestas completas estrictas en pacientes con mieloma múltiple que recayeron después de un primer TASPE. Se necesitan estudios con una muestra más grande de pacientes en la era de los nuevos medicamentos.

**PB-104**

**RECOLECCIÓN DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA PARA AUTOTRASPLANTE: COMPARACIÓN ENTRE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRATADOS CON RÉGIMENES DE QUIMIOTERAPIA VERSUS NUEVOS TRATAMIENTOS**

Guerra Hernando J.M., Vazquez Fernandez I., Franco Palacios S.E., Borrás Vives J.B., Del Campo Garcia R., Cladera Serra A., Gomez Perez D., Mascaro Riera M., Gonzalez Bachs E., Herraiz Balanzat I., Bargay Lleonart J.

*Hospital Son Llatzer*

**Introducción:** Los tratamientos para mieloma múltiple de los últimos años ha supuesto un cambio significativo respecto a los regímenes clásicos de tratamiento con quimioterapia (QT) en pronóstico y evolución clínica. En los gabinetes de aféresis se intuye una mayor facilidad de obtención de células progenitoras hemopoyéticas de sangre periférica(CPHSP) para autotrasplante con estos tratamientos. Intentamos constatar esta variación con este estudio.

**Tabla 1.**

	Numero	Varones	Mujeres	Edad mediana (Mn/máx)
QT previa	27	19	8	67,5 (47-72)
Sin QT previa	54	31	23	58,5 (39-68)

**Métodos:** Revisamos los datos de recolección de CPHSP para autotrasplante de 81 pacientes afectados de mieloma múltiple en primer y segundo autotrasplante realizado en nuestro hospital desde 2002 a 2016. Las movilizaciones se realizan en todos los casos con g-csf 5mg/kg cada 12 horas en los 4 días previos a la extracción de CPHSP. Un paciente preciso movilización con plerixafor tras fracaso de la movilización. Usamos para las aféresis el equipo Kobe Spectra, en sesiones de 4 a 6 horas en días sucesivos, con programa semiautomático de recolección. Evaluamos el producto obtenido con citómetros Beckman Coulter LH 750 y CELL-DYN Sapphire y se determina la concentración de CD34 por citometría de flujo con COULTER® EPICS® XL. Las características de los pacientes se reflejan en la tabla 1. Se realiza un segundo autotrasplante en 6 pacientes que habían recibido QT previa y en 5 pacientes que no la habían recibido. Se evalúa el número de movilizaciones para cada autotrasplante, el número de procesos para obtener los CPHSP en cada movilización, la cantidad de células nucleadas totales(CNT)/kg, de células mononucleadas(CMN)/kg y de células CD34(+) por movilización, en tratados y no tratados con QT previa.

**Tabla 2.**

	Mediana procesos	Precisan >1 movilizaciones	Mediana CNT·10e8/kg (Max-min)	Mediana CMN·10e8/kg (Max-min)	Mediana CD34·10e6/kg (Max-min)
QT	4(1-5)	3	11,4 (3,1-30,7)	6,4 (2,7-24,6)	4,1 (1,4-14,6)
No Qt	2(1-5)	0	10,7 (2,5-21,7)	7,3 (1,3-18,6)	6,7 (1,8-15,2)
					p=0,021

**Tabla 3.**

	Mediana procesos	Precisan >1 movilizaciones	Mediana CNT·10e8/kg (Max-min)	Mediana CMN·10e8/kg (Max-min)	Mediana CD34·10e6/kg (Max-min)
QT	3(2-5)	2	10,7 (6,8-22,6)	4,8 (3,7-19,7)	0,8 (0,6-3,4)
No Qt	4	0	2,1	1,9	2,1

**Resultados:** Los resultados de los procesos para realizar el primer auto-trasplante se detallan en la tabla 2. De los 6 pacientes que recibieron un segundo autotrasplante habiendo recibido QT previa, 4 precisaron nueva movilización y el resto usó células obtenidas en movilizaciones previas al primer autotrasplante. En los 5 que no habían recibido QT solo precisó nueva movilización un paciente. Los datos de las aféresis en ambos casos se muestran en la tabla 3.

**Conclusiones:** El uso de regímenes de tratamiento sin QT aparenta, a raíz de los resultados obtenidos, facilitar la recolección de CPHSP para trasplante respecto de los regímenes con QT. Esto resulta especialmente evidente en nuestras observaciones en el caso de las movilizaciones tras el primer trasplante.

## Trastornos Hematológicos de Origen Inmune

### PB-105

#### USO DE ROMIPILOSTIM DURANTE EL EMBARAZO COMO TERAPIA DE RESCATE EN LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Rubio Lacambra L.<sup>1</sup>, Rodríguez Nuñez R.M.<sup>2</sup>, Palomo Bravo Á.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario de Jaén, <sup>2</sup>Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, <sup>3</sup>Hospital Materno Infantil de Málaga (Hospital Regional Universitario), Málaga

**Introducción:** La Trombopenia Inmune Primaria (PTI) es responsable del 5 al 10% de las trombopenias en gestantes y la causa más frecuente de trombopenia del primer trimestre. La importancia de esta patología durante la gestación está determinada por la presencia de sintomatología hemorrágica y la repercusión que pueda tener sobre la madre y/o el feto. Las opciones terapéuticas durante el embarazo, tras el fracaso de la primera línea de tratamiento, son muy limitadas debido a la toxicidad y teratogenicidad que presentan determinados tratamientos. Presentamos el caso de una gestante con PTI tratada con éxito con Romiplostim (agonista del receptor de la trombopoyetina) tras fracasar el tratamiento de primera línea, en base a lo publicado sobre el uso de Romiplostim en el embarazo y previo a cirugía urgente.

Tabla 1.

SEMANA	PLAQUETAS	TRATAMIENTO	INCIDENCIA
13	16000	CTC + Igs	
14	41000		Primera consulta
16	23000	Igs	Petequias
17	41000		
18	20000	Igs	
20	36000		Sangrado vaginal leve
21	13000	Igs	
22	37000		
23	25000	CTC 0,5mg/kg/24h	
24	68000	CTC 0,5mg/kg/24h	
25	26000	Igs	
26	89000		
27	23000	CTC 0,5mg/kg/24h	
28	33000	CTC 0,5mg/kg/24h	
29	40000	CTC 0,5mg/kg/24h	
30	26000	Descenso CTC	
31	48000	Descenso CTC	
32	40000		
33	37000		
34	34000		
35	27000	CTC + Igs	
36	37000		
37	158000	Romiplostim + CTC	PARTO
Posparto	171000		
1 semana pP	149000		
3 semana pP	34000	Romiplostim	Petequias

Igs: Inmunoglobulinas. CTC: Corticoides. pP Posparto.

**Caso Clínico:** Mujer de 34 años, secundigesta, remitida a hematología por presentar trombopenia (plaquetas 16000) junto con petequias en la semana 13 de gestación, recibe un pulso de inmunoglobulinas (Igs) y

corticoides. Su primer embarazo había cursado sin complicaciones y sin trombopenia. Entre las semanas 16 y 22 realizó controles analíticos semanales y mantuvo tratamiento con Igs cada 15 días ya que no conseguía una cifra de plaquetas mayor de 37000, presentó en la semana 20 un sangrado vaginal leve. Las semanas 23 y 24 se trató con corticoides (0,5mg/Kg/día) consiguiendo un máximo de 68000 plaquetas sin mantener la respuesta. En las semanas sucesivas se trató con pulsos de corticoides. En la semana 35 presentaba 27000 plaquetas por lo que se puso un pulso de corticoides e Igs. La siguiente semana (36) tenía 37000 plaquetas, dada la proximidad al parto y la ausencia de respuesta al tratamiento se decidió administrar, tras explicar a la paciente los beneficios/riesgos del tratamiento, una dosis de Romiplostim (250µg) y Prednisona (40mg 6 días). Tras 1 semana (37) alcanzó 158000 plaquetas, tras consensuarlo con obstetricia se indujo el parto. La inducción al parto duró 8 horas concluyendo en parto vaginal sin complicaciones. El niño presentaba 378000 plaquetas tras el parto y la paciente 170000. A la semana posparto la paciente mantenía 149000 plaquetas. La tercera semana posparto presenta 34000 plaquetas y le administramos una nueva dosis de Romiplostim.

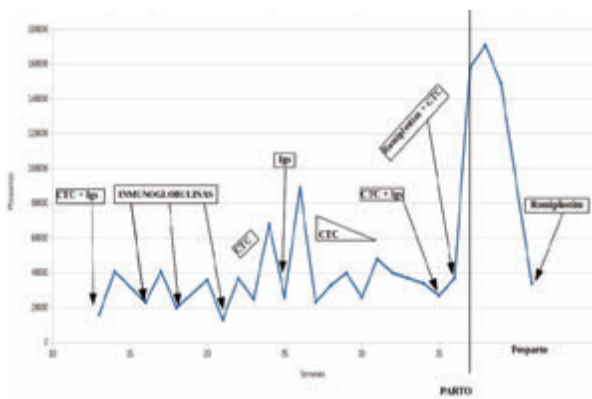


Figura 1.

**Conclusiones:** Romiplostim está aprobado como tratamiento de la PTI crónica en adultos, pero son pocos los casos publicados sobre su empleo durante la gestación ya que este fármaco podría atravesar la placenta y ocasionar trombocitosis o trombopenia neonatal, aunque ninguno de estos eventos se evidenció en nuestro caso. Tras un análisis de los casos publicados en la literatura sobre el uso en el embarazo y uso previo a cirugía urgente o electiva; y de nuestro propio caso concluimos que puede ser un tratamiento alternativo para las gestantes con PTI refractaria y una buena opción de cara al parto por su rapidez de acción y elevada tasa de respuesta.

**PB-106**

**TRATAMIENTO DE LA PURPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA RECIDIVANTE CON BORTEZOMIB. A PROPOSITO DE UN CASO CLINICO**

Martinez Frances A., Romera Martinez M., Martinez Garcia A.B., Gutierrez-Meca Maestre D.P., Ibañez Garcia J., Iturbe Hernandez T., Martinez Lopez M.

S<sup>o</sup> Hematología. H.U.S<sup>a</sup>Lucia

**Introducción:** La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una microangiopatía trombótica, que se caracteriza por la formación de trombos plaquetares en la microcirculación con anemia hemolítica mecánica secundaria, y es ocasionada por la ausencia de la metaloproteasa ADAMTS-13 en el plasma de los pacientes que la padecen. Dicha ausencia se debe, en la forma adquirida de la PTT, a la presencia de anticuerpos dirigidos contra dicha metaloproteasa. El carácter autoinmune de esta forma adquirida, explica porque los tratamientos dirigidos al control de la enfermedad, son tratamientos inmunosupresores, así como la existencia de recidivas de la enfermedad, en los pacientes que la sufren. El tratamiento estándar de la PTT recidivante es el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab, así como la esplenectomía. Presentamos un caso de PTT adquirida recidivante, que tras fracasar los tratamientos habituales, pudo ser rescatada con la adición de bortezomib.

**Material y Métodos:** Presentamos el caso clínico de una paciente de nuestro servicio, tratada con el inhibidor del proteasoma bortezomib, para una PTT recidivante y refractaria a los tratamientos convencionales de rescate.

**Resultados:** Nuestra paciente, sin antecedentes previos de interés, fue diagnosticada de PTT a los 23 años de edad en Marzo de 2014, respondiendo rápidamente al tratamiento con recambios plasmáticos con plasma fresco congelado (PFC) y esteroides. En Septiembre de 2015, tras cuadro de faringoamigdalitis pustácea, presenta recidiva de la PTT con anemia y trombopenia severas, por lo que se trata de nuevo con recambios plasmáticos con PFC y rituximab, presentando tras la primera dosis de un total de 4 del anti-CD20, respuesta completa mantenida. En Junio de 2017, tras cuadro de gastroenteritis de etiología no filiada y corta duración, inicia trombopenia severa y anemia hemolítica, confirmando la recidiva de la PTT, con determinación de ADAMTS-13 <0,5% y anticuerpos anti-ADAMTS-13 de 60 U/mL. Se inicia de nuevo tratamiento con recambios plasmáticos con PFC, esteroides y rituximab, con una respuesta breve y autolimitada, por lo que se decide, tras comprobar las experiencias positivas publicadas de forma aislada en la literatura, probar tratamiento con un primer ciclo del inhibidor del proteasoma bortezomib. Tras ello se obtiene una respuesta parcial, aunque no permite interrumpir los recambios plasmáticos. Se decide en dicho momento una esplenectomía programada, sin mejoría del cuadro de la microangiopatía trombótica posterior. Finalmente un segundo ciclo de bortezomib, consigue alcanzar una respuesta completa que se mantiene hasta la fecha actual.

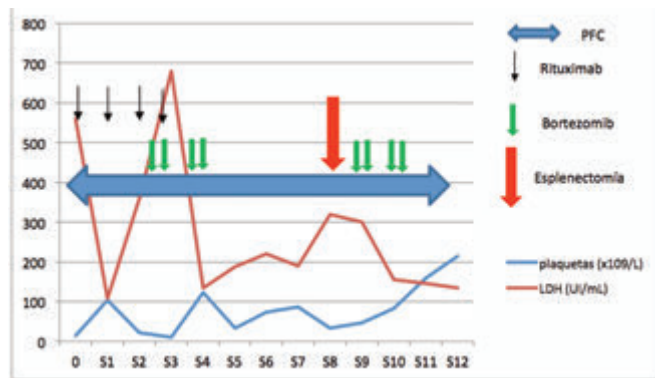


Figura 1.

**Conclusiones:** El tratamiento con el inhibidor del proteasoma bortezomib, está aprobado en el tratamiento de neoplasias de células plasmáticas. Ha demostrado utilidad en series aisladas de pacientes, para el tratamiento de enfermedades de etiología autoinmune como la trombopenia autoinmune o la PTT al actuar contra la clona de células plasmáticas productora del autoanticuerpo. Nuestra paciente alcanzó respuesta de su PTT adquirida, tras dos ciclos de tratamiento con bortezomib, tras haber fracasado tratamientos previos con rituximab y esplenectomía. La experiencia puede ser trasladada al manejo de pacientes con PTT de etiología autoinmune refractarios a terapéutica convencional.

**PB-107**

**INCIDENCIA DE EVENTOS TROMBOEMBOLICOS EN LOS PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA CRONICA DE NUESTRA AREA DURANTE EL USO DE ANALOGOS DE LA TROMBOPOYETINA**

Gutierrez-Meca Maestre D., Ibañez J., Romera M., Iturbe T., Martinez Frances A., Martinez Penella M.

Santa Lucia

**Introducción:** La trombocitopenia inmune primaria (PTI) del adulto suele presentarse en mujeres jóvenes o de edad media con un cuadro clínico petequiral, hematomas y hemorragias. En s.p. objetivamos trombopenia sin alteración de las otras series y para su diagnóstico tiene que haber ausencia de enfermedad subyacente. El tratamiento de la trombocitopenia inmune pretende mantener cifra de plaquetas seguras sin producir toxicidad con los fármacos. La primera línea de tratamiento son los glucocorticoides. La tasa de respuesta es alta pero con frecuencia transitoria. Como segunda línea de tratamiento utilizamos los agonistas de

la trombopoyetina, romiplostim y eltrombopag que actúan estimulando a los megacariocitos de la médula ósea. Los pacientes con PTI paradójicamente tienen riesgo aumentado de trombosis. Los anticuerpos antifosfolipídicos tienen una prevalencia del 25-75% en pacientes con PTI sin que su significado este claramente definido.

**Métodos:** Sujetos, Hemos analizado retrospectivamente los pacientes diagnosticados de PTI en nuestra área de salud que han recibido tratamiento con análogos de la trombopoyetina. Datos clínicos Obtuvimos datos de los eventos tromboembólicos en nuestros pacientes. En estos hemos analizado la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos y anti beta 2 glicoproteína.

**Resultados:** De los 27 pacientes diagnosticados de PTI que han recibido en algún momento análogos de la trombopoyetina 6 (22.2%) han presentado eventos tromboembólicos durante dicho tratamiento. 3 (11,1%) de los paciente presentaron trombosis arteriales, 1 (3,7%) trombosis venosa y 2 (7,4%) presentaron eventos arteriales y venosos. Al iniciar tratamiento anticoagulante los pacientes no han presentado nuevos eventos tromboticos. De los 6 pacientes que presentaron eventos tromboembólicos 1 (3,7%) presentaba títulos altos de anticuerpos anticardiolipinas IgG (aCL IgG) y anticuerpos antiβ2glicoproteína IgG (aβ2GPI IgG) y débiles de anticuerpos antiβ2glicoproteína IgM (aβ2GPI IgM) y anticuerpos Anticardiolipinas IgM (aCL IgM) cumpliendo criterios al diagnóstico de síndrome antifosfolipídicos. No ha sido posible obtener muestra de uno de los pacientes y el resto 4 (66.6%) presentaban títulos bajos de aβ2GPI IgM y IgM aCL IgM. Dichos eventos tromboembólicos han ocurrido con cifras de plaquetas >100.000 e <300.000.

**Conclusiones:** Debemos determinar anticuerpos Anticardiolipinas y anti β2glicoproteína al diagnóstico de PTI y antes de iniciar tratamiento con análogos de la trombopoyetina. Si el paciente cumple criterios de síndrome antifosfolipídicos está contraindicado el uso de análogos de la trombopoyetina. Si tenemos títulos bajos de anticuerpos debemos usar con cautela los análogos de la trombopoyetina valorando otros factores de riesgo tromboembólico. Si el paciente esta anticoagulado no hemos encontrado nuevos episodios tromboembólicos. En estos pacientes tendríamos que valorar administrar Rituximab previo el uso de los análogos.

## PB-108

### CARACTERIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS INMUNOHEMATOLÓGICOS EN GESTANTES EN UN AÑO DE SEGUIMIENTO EN EL HOSPITAL INFANTA SOFÍA

Gómez Crespo M<sup>ª</sup>J., Mora Casado A., Penalva Moreno M<sup>ª</sup>J., Martínez M., Hipólito F., Giménez E., Vazquez J., Vilches A., Roldán A., Herráez García R.

Hospital Infanta Sofía

**Introducción:** La EHFRN (enfermedad hemolítica del recién nacido) o eritroblastosis fetal (EBF), se origina como consecuencia de la destrucción de los hematíes fetales inducida por la acción de aloanticuerpos IgG específicos de la madre que atraviesan la placenta, y que reaccionan con un antígeno de origen paterno presente sobre los hematíes del feto y ausente de los eritrocitos maternos. La enfermedad comienza en la vida intrauterina afectando al feto y, más tarde, al recién nacido (RN). La gravedad de la enfermedad puede oscilar desde anomalías hematológicas detectables únicamente mediante pruebas de laboratorio hasta la muerte fetal intraútero. Las mejoras introducidas en los cuidados obstétricos y neonatales permitieron reducir en 10 veces la incidencia de éxitus, fundamentalmente con la introducción de la exanguinotransfusión, el parto prematuro y, finalmente, con la transfusión intrauterina.

**Objetivos:** Describir la incidencia de isoinmunización y anticuerpos especiales detectados en los estudios inmunohematológicos de gestantes durante un año en el Hospital Infanta Sofía.

**Material y Métodos:** Análisis retrospectivo de todas las gestantes valoradas en el Hospital Infanta Sofía desde enero hasta diciembre de 2017 con un Escrutinio de Anticuerpos Irregulares positivo. El análisis se ha realizado con tarjetas anti IgG+C3d y el analizador Auto-View Innova (Ortho Clinical Diagnostics), con panel de 3 células (Surgiscreen 0,8%, Ortho). En los estudios positivos se ha usado para la identificación un panel de 11 células (Panel A, Ortho) y técnicas manuales. Completando los estudios con técnicas realizadas en el CTCAM (Centro de Transfusiones de la Comunidad Autónoma de Madrid).

**Resultados:** Se ha analizado un total de 230 gestantes, 57 grupo A negativo, 57 grupo O negativo, 17 grupo B negativo, 8 AB negativo y 8 A positivo, 3 grupo O positivo y 3 grupo B positivo. Se detectaron 227

aloanticuerpos y en 3 de ellas no hubo especificidad concreta. De los aloanticuerpos detectados 197 corresponden a la inmunoprofilaxis anti-D, 3 Alo-antiD adquiridos, 6 anti-E, 5 anti-M, 4 anti-Lewis a, 3 anti-kell y 3 anti-c, 2 anti-Cw y 1 anti-f 1 anti-JMH.

**Conclusiones:** A pesar del programa profiláctico con gammaglobulina anti-D, los anticuerpos anti Rh(D) continúan siendo los que más habitualmente pueden ocasionar EHRN grave, en nuestro estudio se detectaron 3 Alo anti-D adquiridos que tras seguimiento estrecho no produjeron clínica en el feto. Aunque poco frecuente, los anticuerpos E, c y e también pueden dar lugar a formas clínicas graves, se realizó seguimiento con titulación del anticuerpo y no se vió ningún caso de anemia fetal. En el caso de los anticuerpos anti-kell, en muchos casos el anticuerpo materno es adquirido por transfusión, lo que ha llevado a implantar programas de selección de hematíes K- negativo para las mujeres en edad fértil que inevitablemente han de ser transfundidas. Tanto en el anti-kell como el anti Rhc cualquier título de anticuerpos se considera de alto riesgo. Destacamos la presencia de dos anticuerpos de muy baja prevalencia son Anti-f y anti-JMH (John Milton Hagen), no considerados clínicamente significativos y no implicados en la EHRN. Se deben desarrollar procedimientos para la prevención de aloinmunización en mujeres en edad fértil en caso de transfusión de hematíes para limitar el desarrollo de aloinmunización materna.

## PB-109

### UTILIDAD CLÍNICA DE LOS ÍNDICES PLAQUETARIOS EN LA TROMBOCITOPENIA PRIMARIA INMUNE

Batista M.<sup>1</sup>, Nascimento T.<sup>2</sup>, Luís D.<sup>2</sup>, Barreira R.<sup>2</sup>, Tenreiro R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto Português de Oncologia de Coimbra, <sup>2</sup>Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**Introducción:** La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida, definida por un recuento de plaquetas <100x10<sup>9</sup>/L, en ausencia de infecciones o patología de base que la justifique, y es causada por una destrucción acelerada y una producción inadecuada de plaquetas mediada por autoanticuerpos. Los índices plaquetarios pueden reflejar la actividad megacariopoyética en la PTI. Uno de los índices con utilidad clínica es el porcentaje de plaquetas reticuladas en la sangre periférica, porque puede ayudar a distinguir la falla medular de la destrucción periférica. Las plaquetas reticuladas son plaquetas que se liberaron recientemente a partir de megacariocitos de médula ósea y aún contienen ARN. Tienen una corta vida útil en la circulación y, por lo tanto, reflejan la actividad megacariopoyética actual.

Tabla 1. Comparación entre el grupo con PTI y el grupo control.

	Sexo	Edad (años)	PQT (x10 <sup>9</sup> /L)	PCT	VPM (fL)	PDW	%P
PTI (n=173)	hombres 80	media 56,49	mediana 34	mediana 0,04	mediana 11,5	mediana 14,8	mediana 5,9
	mujeres 93	[18 - 94]	[1 - 99]	[0,0 - 0,11]	[5,6 - 19,4]	[10,1 - 23,5]	[1,2 - 28,9]
GC (n=205)	hombres 111	media 44,95	mediana 228,9	mediana 0,21	mediana 9,1	mediana 15,9	mediana 2,0
	mujeres 94	[20-67]	[154,8 - 368,6]	[0,134-0,359]	[6,2 - 11,9]	[14,0 - 18,9]	[0 - 3]

**Métodos:** Estudio retrospectivo, de enero de 2015 a febrero de 2018, de pacientes con PTI (n=173) seguidos en consulta en un hospital terciario. En el Grupo Control(GC) se incluyeron 205 donantes de sangre, con un recuento de plaquetas dentro de los intervalos de referencia del laboratorio. Las muestras de sangre periférica, en tubos con EDTA K<sub>2</sub>, se procesaron en el analizador hematológico CELL-DYN<sup>®</sup> Sapphire. Se compararon los dos grupos con respecto a las siguientes variables: edad, sexo, número total de plaquetas(PQT), plaquetócrito(PCT), volumen plaquetar medio(VPM), índice de anisocitosis plaquetar(PDW) y el porcentaje de plaquetas reticuladas(%rP). El análisis estadístico se realizó en GraphPad Prism<sup>®</sup> 7.04. Dada la distribución no normal de las diferentes variables, se utilizó la prueba de Mann Whitney.

**Resultados:** En el grupo de pacientes diagnosticados de PTI, 53,8% eran mujeres y la media de edades en ambos sexos fue 56.49 años. Mientras que en el GC la media de edades de los donantes fue 44,95 años y 54,2% eran hombres. En relación al análisis descriptivo (grupo PTI vs GC) se obtuvieron los resultados de la tabla 1. Comparando el número total de plaquetas y los diferentes índices plaquetarios (PCT, VPM, PDW y %rP) entre el grupo con PTI y el GC, observamos que hay diferencia estadísticamente significativa (p<0,0001) entre la mediana de estos dos grupos.

**Conclusiones:** En el grupo de pacientes con PTI hay una disminución del número total de plaquetas y del plaquetócrito debido a destrucción plaquetaria severa en la periferia. Esto puede inducir un aumento compensatorio en el número de megacariocitos, llevando a la médula ósea a liberar plaquetas más jóvenes para mantenerse al ritmo de las pérdidas continuas, que se traduce por el aumento del porcentaje de plaquetas reticuladas. La formación de plaquetas se produce a un mayor volumen, resultando en un mayor VPM, debido a la hiperplasia de megacariocitos en la médula ósea. El PDW refleja la heterogeneidad plaquetaria. Por lo tanto, los índices plaquetarios son importantes pues proporcionan una gran cantidad de información clínica sobre las condiciones subyacentes de la trombocitopenia.

## Miscelánea

### PB-110

#### ADMISIÓN DE PACIENTES HEMATOLOGICOS EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS - EXPERIENCIA DE UN COMPLEJO HOSPITALARIO.

Nascimento T.<sup>1</sup>, Coelho D.<sup>1</sup>, Gomes J.<sup>1</sup>, Monteiro C.<sup>2</sup>, Martins P.<sup>2</sup>, Baptista J.<sup>2</sup>, Pimentel J.<sup>2</sup>, Ribeiro M.L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Hematologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Coimbra, Portugal, <sup>2</sup>Serviço de Cuidados Intensivos - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Coimbra, Portugal

**Introducción:** El aumento de la esperanza de vida ha contribuido a un número cada vez mayor de pacientes con patología hematológica, teniendo esta gran susceptibilidad para complicaciones agudas y necesidad de internamiento precoz en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). **Objetivos:** Caracterizar el recorrido de los pacientes internados en una UCI de un hospital central, con diagnóstico de enfermedad hematológica. La evaluación de la asociación entre mortalidad y otras variables, como: edad, tipo y actividad de enfermedad, existencia de neutropenia, existencia de hemocultivos positivos, necesidad de soporte aminérgico, ventilación mecánica invasiva, duración de internamiento y duración de hospitalización previa a la UCI.

**Material y Métodos:** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad hematológica internados en una UCI entre enero de 2011 y febrero de 2017. Elaboración de base de datos con componente analítico en SPSS®.

**Resultados:** Analizados 64 pacientes en UCI - 25 del sexo femenino y 39 varones; mediana de edades de 59 años; la media de 7.14 días ( $\pm 7.54$ ) de internamiento en UCI. Los diagnósticos hematológicos más frecuentes fueron leucemia mieloblástica aguda (23.4%) seguido de linfoma no Hodgkin-B (17.2%) y mieloma múltiple / gamapatía monoclonal (15.6%). En total, el 64.1% presentaba enfermedad activa o en progresión, mientras que el 28.1% se encontraba en remisión y el 7.8% correspondía a la recidiva. El motivo de admisión más frecuente fue sepsis (59.4%), seguido de insuficiencia respiratoria (31.3%). En la UCI 84.4% de los pacientes necesitó soporte con aminas vasoactivas y el 98.4% necesitó ventilación mecánica invasiva. Analíticamente, el 62.5% presentaba neutropenia a la entrada en UCI y el 61.9% de los pacientes presentaron hemocultivos positivos. La mortalidad fue del 71.9%. De entre los enfermos que tuvieron alta para enfermería, el 16,8% falleció dentro de 30 días. Las pruebas Chi-cuadrado ( $p < 0.05$ ) con asociación entre necesidad de aminas / choque / hemocultivos positivos y mortalidad. Mann-Whitney ( $p < 0.05$ ) demostrando mayor mortalidad asociada a menor duración de internamiento en UCI y mayor duración de internamiento previo a la UCI.

**Conclusiones:** No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad y la edad, tipo y actividad de enfermedad, existencia de neutropenia, necesidad de VMI en pacientes con diagnóstico de enfermedad hematológica internados en UCI en un hospital central. Por otro lado, verificamos que el choque, hemocultivos positivos, necesidad de aminas, menor duración de internamiento en UCI y mayor duración de internamiento previo a la UCI se asociaban de forma estadística con la muerte, sugiriendo que estas variables podrían ser mejores predictores del pronóstico a la evolución corto plazo.

### PB-111

#### BACTERIEMIAS POR PSEUDOMONAS EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS

Martín Téllez S., Benitez Hidalgo O., Díaz Aizpun C.L., Muñoz Pérez M.I., Márquez Gómez I.

Hospital Regional de Málaga

**Introducción:** Pseudomona Aeruginosa es uno de los principales patógenos implicados en infecciones oportunistas. Se estima que es la causa de entre el 10-30% de las bacteriemias por microorganismos Gram negativos, asociando una elevada tasa de mortalidad (30-40%). El aumento de terapias inmunosupresoras en hematología y la presión antibiótica supone un reto en el manejo y tratamiento antibiótico adecuado de estos pacientes.

**Objetivos:** Analizar y describir las características clínico-epidemiológicas, microbiológicas y factores pronósticos más relevantes en bacterie-

mias por *Pseudomonas Aeruginosa* en pacientes hematológicos de nuestro medio.

**Material y Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, de cohorte transversal, no intervencionista y unicéntrico en el que se incluyen bacteriemiias por *Pseudomonas Aeruginosa* en pacientes hematológicos.

**Resultados:** Estudiamos 29 pacientes (65.5% varones) con una edad media de 54.03±17.3 años, afectos de LMA (44.8%), LNH (27.6%), SMD y LH (10.3%). El 51.7% se encontraban en remisión completa (RC) y el 23.5% en recaída. Un 58.6% de los pacientes fueron sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) siendo el 88.2% alogénico, acondicionados con régimen mieloablativo en 70.6%. El 41.2% de los AloTPH presentaron EICH. El 79.3% presentaban neutropenia con un MASCC < 21 en el 79.3% de los casos. El 69% de los pacientes no presentaba comorbilidades, el 10.3% eran diabéticos y el 6.9% presentaban insuficiencia renal crónica. En el 75.9% de los casos se había administrado quimioterapia previa y el 58.6% de los pacientes había recibido corticoterapia los 30 días previos. En el 86.2% de los casos se trataba de bacteriemiias monomicrobiana por *Pseudomonas aeruginosa*, siendo de adquisición nosocomial en el 72.4% con foco en catéter central 27.6%, piel y partes blandas 10.3%. El 31% de los casos presentaban infección concomitante a la bacteriemia, mucositis severa el 24.1% y nutrición parenteral el 13.8%, habiendo recibido antibioterapia en el último mes el 39.3%. Casi la totalidad de los pacientes presentaron fiebre al inicio de la bacteriemia (96.6%) con hipotensión el 37.9% siendo el diagnóstico de shock séptico en el 31% de los casos. En un 6.9% se objetivó la presencia de ectima gangrenoso. El 96.6% de los pacientes recibieron antibioterapia empírica adecuada en las primeras 24 horas, siendo un 20.7% de las bacteriemiias producidas por *Pseudomonas* multirresistente. La mortalidad global de la serie fue del 65.5% siendo atribuible en el 47.4% de los casos. Los factores que encontramos relacionados con la mortalidad fueron haber tomado antibioterapia previa en el último mes ( $p<0.05$ ), mucositis severa ( $p<0.05$ ), hipotensión ( $p<0.03$ ), shock séptico ( $p<0.001$ ), presencia de complicaciones al inicio de la bacteriemia ( $p<0.001$ ), aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* MR ( $p<0.02$ )

**Conclusiones:** La bacteriemia por *Pseudomonas Aeruginosa* en pacientes hematológicos conlleva una importante morbimortalidad pese a adecuación de antibioterapia empírica precoz. La antibioterapia previa, el tener mucositis severa, la presencia de hipotensión y shock séptico, la aparición de complicaciones al inicio de la bacteriemia y el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente son factores relacionados con la mortalidad, por lo que su identificación se antoja fundamental para el mejor manejo de estos pacientes cara a disminuir la misma.

#### PB-112

### PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD EN HEMATOLOGÍA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA. INFORME ANUAL DE RESULTADOS DE LOS MÓDULOS DE COAGULACIÓN EN 2017

Alcaraz-Quiles J.<sup>1</sup>, Molina Á.<sup>1</sup>, Segurana A.<sup>1</sup>, Pérez A.<sup>1</sup>, Tàssies D.<sup>2</sup>, Jou J.M.<sup>2</sup>, Reverter J.C.<sup>2</sup>, Bedini J.L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona, <sup>2</sup>Comité de Estandarización en Hematología

Se resumen los resultados obtenidos en 2017 en los siguientes módulos del Programa de Evaluación Externa de la Calidad. **Tiempo de protrombina (TP):** Los 3 niveles de plasma enviados tuvieron valores medios de ratio de 1,01; 2,79 y 3,89; presentando cada nivel un CV medio de 4,3%; 6,9% y 6,3%, respectivamente. El grupo con imprecisión más baja para el nivel 1 fue Innovin (Siemens) con un CV de 2,93%, para el nivel 2 el CV más bajo fue de 5,05% obtenido con Hemosil Readiplastin (IL), mientras que para el nivel 3; STA-Neoplastine CI Plus (Stago) fue el grupo con una imprecisión más baja de 5,55%. **Tiempo de tromboplastina parcial (TTP):** De los grupos evaluados, Hemosil Synthasil (IL) obtuvo los valores de imprecisión más bajos para todos los niveles: 3,8% (nivel 1); 3,9% (nivel 2) y 3,9% (nivel 3). **Fibrinógeno:** El grupo con la imprecisión más baja para los tres niveles evaluados fue ACL TOP/Recombiplastin (IL) con un CV de 5,12% para el nivel 1, 5,14% para el nivel 2 y 5,66% para el nivel 3. **Factor VIII:** De los 86 inscritos, 71 (82,6%) utilizaron un método coagulativo y 15 (17,4%) cromogénico para determinar FVIII. Los CV para los métodos coagulativos fueron de 9,7% (nivel 1) y 13,1% (nivel 2). Para los métodos cromogénicos los CV fueron de 19,2% (nivel 1) y 33,8% (nivel 2). **Antitrombina:** Se enviaron plasmas liofilizados de 2 niveles, con valores medios de actividad de antitrombina de 36% y 98%. Lo CV medios obtenidos fueron de 8,6% y 6,4%, respectivamente.

**TAO (Tratamiento Anticoagulante Oral):** Se enviaron 5 niveles de plasmas diferentes. Sus CV fueron de 3,9% para el nivel 1 (promedio de INR=1,0) y 19,8% para el nivel 5 (promedio de INR=4,7). **Dímero D:** Los laboratorios deben valorar de forma cualitativa si el resultado obtenido con las muestras excluye o no el tromboembolismo venoso. Se enviaron 5 muestras negativas (exclusión) y 3 positivas (no exclusión). El promedio de resultados correctos fue de 97%, lo que indica un alto grado de acierto en general. **Anticoagulante lúpico (AL):** En este programa los participantes deben indicar de forma cualitativa la presencia o ausencia de AL, siguiendo sus protocolos habituales. Se enviaron 8 muestras de 3 niveles: negativo, positivo bajo y positivo alto. Con los plasmas positivos bajos solo el 84,5% de participantes informó que eran positivos. Para las muestras negativas y positivas altas, los porcentajes de respuestas correctas fueron superiores al 97%.

#### PB-113

### PACIENTE CON NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES BLÁSTICAS

Cabrera Ruiz F.J.<sup>1</sup>, Moreno Carrasco G.<sup>1</sup>, Revelles Peñas M.<sup>2</sup>, Rodríguez González M.<sup>1</sup>, González Díaz L.<sup>1</sup>, Campos Garrigues A.<sup>1</sup>, Queipo de LLano Tembours M.P.<sup>1</sup>, Prieto Cuadra J.D.<sup>1</sup>, Gallego Domínguez E.<sup>1</sup>, Ruiz Arredondo J.J.<sup>1</sup>, García Sánchez R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, <sup>2</sup>Hospital Materno-Infantil, Málaga

**Introducción:** La Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitoides Blásticas (NCDPB) es una entidad muy rara agrupada dentro del grupo de las leucemias agudas mieloides y neoplasias de precursores asociadas. Se trata de una entidad agresiva derivada de los precursores de las células dendríticas plasmocitoides que generalmente se presenta con afectación cutánea inicialmente e infiltración de médula ósea con leucemización periférica. Tiene un patrón inmunofenotípico característico con positividad para CD56, CD4 y CD123. Debido al mal pronóstico se aconseja quimioterapia de forma precoz y trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

**Objetivos:** Describir un caso muy poco frecuente en la práctica clínica habitual con la presencia de imágenes histológicas.

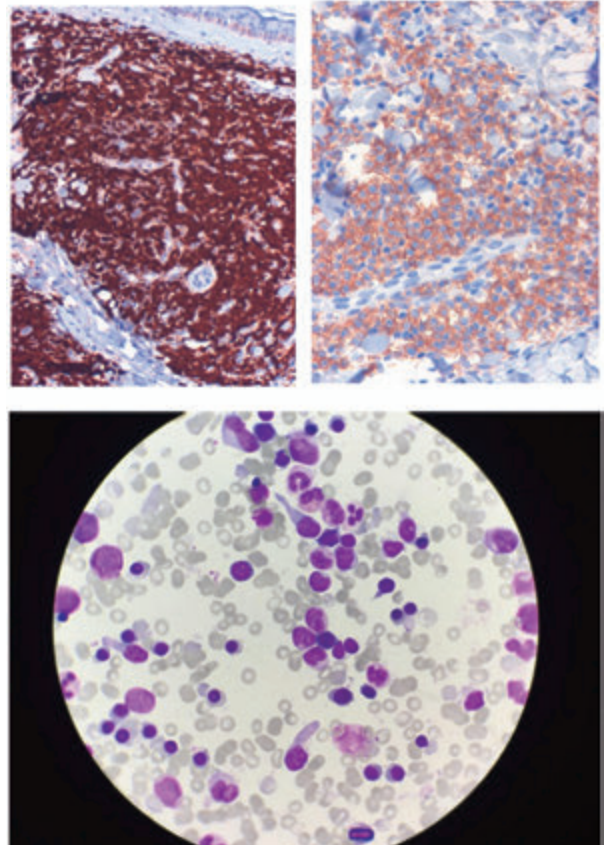


Figura 1.

**Material y Métodos:** Varón de 49 años, sin antecedentes de interés, en seguimiento en consulta de Hematología por neutropenia crónica leve con recuento absoluto de neutrófilos superior a 1.000/l (sin otras alteraciones en el hemograma) desde hace un año y medio con visitas cada tres meses. En última visita se objetivan dos lesiones cutáneas en la espalda de 4 y 3 cm de tipo tumoración y otra mácula de 2 cm en región froto-parietal derecha, por lo que se deriva a Dermatología para valoración y realización de biopsia. En resultados de biopsia cutánea se describe un infiltrado hematolinfóide subepidérmico (sin evidencia de epidermotropismo), difuso, monomorfo, sin evidencia de angiocentrismo, ni necrosis, con extensión perianexial y a dermis reticular (infiltrando entre fibras de colágeno), compuesto por una población mayoritaria de células grandes, con núcleos convolutos, citoplasmas variables y presencia de mitosis, que son positivas para CD45, CD56 y CD4 débil sin presencia de inmunoexpresión para CD3, CD2, CD5, CD8, CD30, marcadores citotóxicos (granzima ni TIA-1), EBV/EBER, CD23, S-100, CD1a, CD68, TdT, lisozima, CD20, CD79a, MUM-1, CD138, EMI ni CD117, con un índice de proliferación (Ki67) del 25-30%. Debido a estos resultados no concordantes con la mayoría de las neoplasias hematológicas conocidas se envía muestra a Centro Nacional de Referencia dónde se realiza el diagnóstico de NCDPB por la morfología hallada y la positividad de TCL1, CD123, CD4 y CD56. Ante estos resultados en la biopsia cutánea se realiza frotis e inmunofenotipo de sangre periférica, biopsia de médula ósea y TAC cervicotoracoabdominopélvico sin hallazgos de interés. Se ingresa al paciente en planta de Hospitalización y se inicia quimioterapia con esquema FLAG-IDA con desaparición de las lesiones cutáneas a los pocos días del inicio. Tras finalizar ciclo de inducción se produce reevaluación del paciente objetivándose en médula ósea 6% de células de aspecto blástico compatibles con células dendríticas plasmocitoides, contrastado con estudio inmunofenotípico enviado a laboratorio externo. Por esta razón se decide ingreso para administración de un ciclo de HyperCyVAD para posterior trasplante haploide de hermana.

**Conclusiones:** Debido a que se trata de una enfermedad de muy mal pronóstico con un curso clínico muy agresivo debe iniciarse el tratamiento de forma inmediata tras el diagnóstico (aunque sólo exista afectación cutánea). Debido a la baja incidencia de este tipo de patología no existe un consenso sobre el tratamiento más óptimo en estos casos. Deben utilizarse protocolos de poliquimioterapia a altas dosis seguidos de trasplante alógeno de progenitores hematopoyéticos.

#### PB-114

##### SÍNDROME DE HIPERVISCOSIDAD - ESTUDIO RETROSPECTIVO

Rodríguez C.<sup>1</sup>, Borges C.<sup>2</sup>, Esesúmag A.<sup>2</sup>, Constanço C.<sup>1</sup>, Silva H.<sup>1</sup>, Tomaz J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro Hospitalar Tondela-Viseu, <sup>2</sup>Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

**Introducción:** El síndrome de hiperviscosidad (SHV) incluye síntomas desencadenados por el aumento de viscosidad de la sangre, como sangrado de las mucosas, alteraciones visuales y neurológicas. La hiperviscosidad puede ser causada por un incremento de las proteínas séricas o también un aumento de los elementos celulares de la sangre. Una de las causas más frecuentes es la Macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) debido al tamaño grande de la IgM y porque esta se encuentra mayoritariamente en el espacio intravascular, así como el Mieloma Múltiple (principalmente IgG e IgA). Aunque el diagnóstico definitivo se establece con la medición de la viscosidad sanguínea, no existe ningún valor cut-off definido, ya que los síntomas aparecen con valores variados. Así, la decisión de iniciar tratamiento se basa en la presencia de sintomatología y cambios en el examen del fondo del ojo. El tratamiento inicial se basa en la realización de plasmaferesis, pero es necesario tratar la enfermedad subyacente para impedir recidivas. Con este trabajo pretendemos caracterizar una muestra de pacientes con SHV diagnosticados entre 2007 y 2018 en un Centro Hospitalario.

**Métodos:** En este estudio retrospectivo se incluyeron 34 pacientes que realizaron plasmaferesis y cuya información se recogió de los procesos clínicos.

**Resultados:** La muestra poblacional está constituida por 34 adultos con una mediana de 68 años de edad y ratio 21M:13F. En estos pacientes, el 50% (n=17) presentaba Mieloma Múltiple (n=13 IgG y n=4 IgA), 44% (n=15) Macroglobulinemia de Waldenstrom y los restantes (n=2) leuce-

mia de plasmocitos y Linfoma difuso de grandes Células B. Se realizó una mediana de 2 tratamientos, cuya mediana de las proteínas totales iniciadas fue de 10.7 g / dL [19.4 - 5.8] y la mediana final de 7.5 g / dL [12.1 - 4.5]. De las manifestaciones clínicas se destaca que la mayoría 35.3% (n=12) presentó alteraciones visuales (diplopía o amaurosis súbita) asociadas a alteraciones neurológicas (confusión, cefaleas o mareos) y las hemorragias de la mucosa (epistaxis y gingivorragias de repetición). El resto de la sintomatología ocurrió aisladamente: 23.5% (n=8) presentó hemorragia nasal, 14.7% (n=5) alteraciones visuales, 14.7% (n=5) alteraciones neurológicas, 8.8% (n= 3) lesión renal aguda. Sólo se realizó plasmaferesis profiláctica en un único paciente.

**Conclusiones:** Como podemos comprobar con este trabajo el SHV ocurre principalmente en las discrasias plasmocitarias, en particular con las proteínas IgM, IgG e IgA. Las manifestaciones clínicas incluyen prácticamente siempre alteraciones visuales, por lo que el examen al fondo del ojo es esencial en una fase temprana para prevenir daños permanentes. También podemos verificar que existe una gran amplitud de las proteínas totales, lo que demuestra la heterogeneidad entre los enfermos. La plasmaferesis permanece el tratamiento más rápido y eficaz, no siendo necesario recurrir a este procedimiento varias veces para la reversión de los síntomas.

#### PB-115

##### CAUSALIDAD O CASUALIDAD

Jiménez Moya M., Muñoz García C., Montero Benítez J., Rodríguez Fernández A.

Hospital Virgen Macarena

**Introducción:** La asociación entre linfoma y aplasia medular (AM) es poco frecuente y heterogénea. En algunos casos, la aplasia es considerada como fenómeno autoinmune paraneoplásico del linfoma. El manejo de ésta es más difícil si ambos fenómenos acontecen a la vez o si ésta es posterior al linfoma. En aquellos casos en los que el linfoma precede a la aplasia éste suele ser de tipo Hodgkin. Por otra parte, las AM secundarias a linfoma o al tratamiento de éste responden peor a TIS.

**Objetivos:** Presentamos varón de 34 años, sin antecedentes de interés, que ingresa por pancitopenia moderada y astenia.

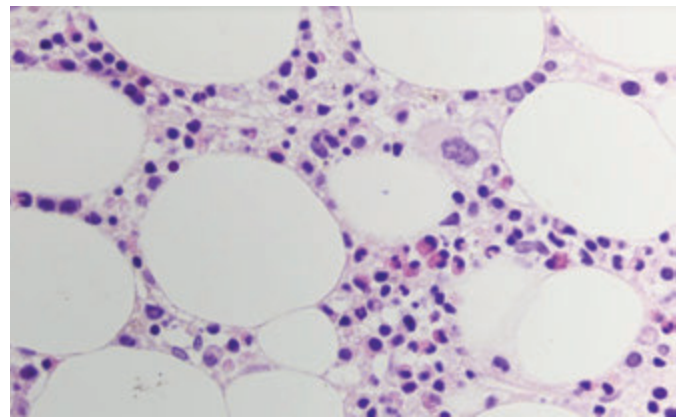


Figura 1

**Material y Métodos:** Como hallazgos más relevantes, hiperferritinemia (1813 ng/ml) y esplenomegalia (15 cm). El resto de estudios complementarios fueron normales. Se realiza estudio medular, con citología y biopsia medular compatible con aplasia medular menos grave. Es dado de alta y realiza seguimiento en consultas externas, en principio observacionales y posteriormente con aumento de los requerimientos transfusionales (10 CH/mes) Por aplasia medular menos grave con requerimientos transfusionales frecuentes, con disponibilidad de hermana HLA- idéntica, inicia tratamiento inmunosupresor con timoglobulina, ciclosporina y esteroides, que completa sin incidencias. Previo al alta, por esplenomegalia y reticulocitos normales, no concordantes con diagnóstico establecido, se decide repetir estudio medular. Una semana después del ingreso el paciente ingresa por afectación del estado general, fiebre y artralgias intensas. Es valorado inicialmente por UCI, con vigilancia estrecha. A nivel exploratorio, aparecen adenopatías laterocervicales y axilares, más acen-

tuadas en el lado derecho. Se realizan estudios microbiológicos, incluyendo lavado broncoalveolar y quantiferon, que resultaron negativos. La evolución clínica del paciente es desfavorable con fiebre mantenida y marcada afectación del estado general. Se realiza TAC corporal donde destacan adenopatías en distintos territorios ganglionares y lesiones nodulares hipocogénicas en bazo de origen no aclarado. Por sospecha de candidiasis hepatoesplénica se inicia tratamiento con anfotericina B, con resolución de la fiebre y mejora clínica. Por otra parte, se reciben durante este ingreso el resultado del estudio medular, con estudio citológico y anatomopatológico compatible con síndrome mielodisplásico hipoplásico (imagen 1) Antes del alta, se realiza exéresis de ganglio cervical, y estudios microbiológicos, quedando pendientes los resultados. Acude a consultas externas, con mejora del estado general. El diagnóstico anatomopatológico del ganglio fue de LH tipo celularidad mixta ( figura 2). Por PET, se confirma estadio metabólico IV de la enfermedad. El paciente ha recibido tres ciclos de ABVD sin incidencias.

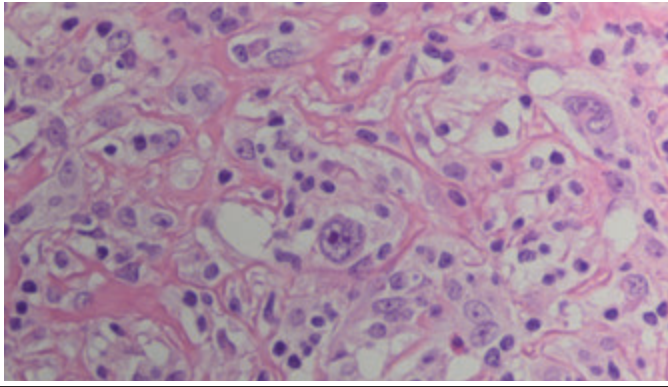


Figura 2.

**Conclusiones:** El linfoma de Hodgkin podría haber estado presente desde el diagnóstico, lo que justificaría la presencia de reticulocitosis y esplenomegalia. Podría haber existido una afectación parcheada en la biopsia de médula ósea que apoyaría la captación medular y ósea que posteriormente confirma el PET. Consideramos nuestro caso como una forma de presentación atípica de LH

**PB-116**  
**MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS: ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO**

Muñoz García C., Jiménez Moya M., Domínguez Velasco N., Montero Benítez J., Herruzo Delgado B.I., Rodríguez Fernández A.  
 Hospital Virgen Macarena

**Introducción:** La mortalidad hospitalaria se considera un indicador de calidad asistencial y su análisis es un valioso instrumento de planificación y gestión. A pesar de ser un indicador negativo de salud, constituye un instrumento imprescindible en la investigación clínica y epidemiológica.

**Objetivos:** Analizar la mortalidad, las características biológicas, clínicas y epidemiológicas de los éxitus ocurridos en nuestra Unidad de Hospitalización, así como correlacionar las distintas variables en el periodo Enero 2012- Diciembre 2017.

**Métodos:** Estudio observacional y retrospectivo en el que hemos incluido 108 éxitus en los últimos 6 años, excluyendo los fallecimientos en UCI. Analizamos la mortalidad, distribución por sexo, edad, motivo de ingreso, comorbilidades, diagnóstico hematológico, estancia media, causa de éxitus, hora, estación del año, y mortalidad predecible. Análisis estadístico mediante SPSS.

**Resultados:** La tasa de mortalidad media es de 7.1% del total de altas. Por sexos el 60.2% eran hombres, y el 39.8% fueron mujeres. La mediana de edad del éxitus fue 68 años para hombres, frente 76 de las mujeres.(p:0.013). La mediana de días de ingreso fue de 7,5. Mueren menos por la mañana (19%), frente a un 30% por la tarde y 41,% de noche. Por otra parte, mueren más en invierno y en verano, 33 y 31 pacientes, respectivamente, frente a los éxitus en otoño que son 15. El 50,4% de los pacientes tenían más de tres comorbilidades. Los motivos de ingreso, diagnóstico hematológico y causa de éxitus se muestran en los gráficos

1,2 y 3. Dividiendo los fallecidos en grupos de edad: <50, entre 50-70 y los mayores de 70 años, observamos que mueren mas las leucemias en los tres grupos(Gra 5). Morir en fin de semana no aumenta la mortalidad (Graf 6). Los pacientes con Mieloma son los que con más frecuencia se prevee su muerte al ingreso y los SMD los que menos. (Graf 7). Las causas de éxitus por dx se muestran en graf 8.



Ilustración 1: GRAF 1

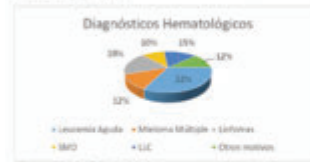


Ilustración 2: GRAFICO 2



Ilustración 3: GRAFICO 3

Figura 1, 2 y 3.

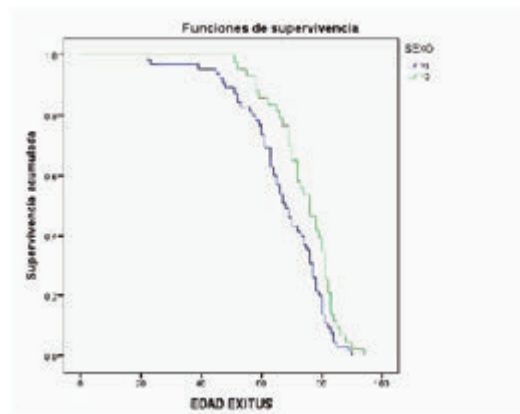


Figura 4.

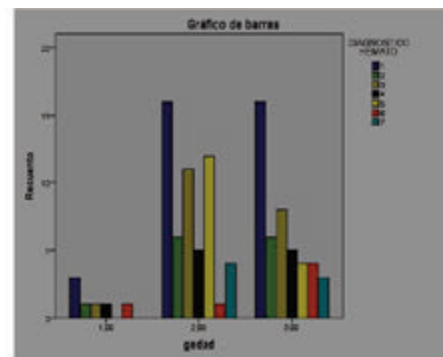


GRAFICO 5

EDAD EXITUS: <50 AÑOS, 2: 50-70 AÑOS, 3 >70 AÑOS  
 DIAGNOSTICO: 1 Leuc. Aguda, 2 MM, 3 LNH, 4 SMD, 5 LLC, 6 Aplemia, 7 otros

Figura 5.



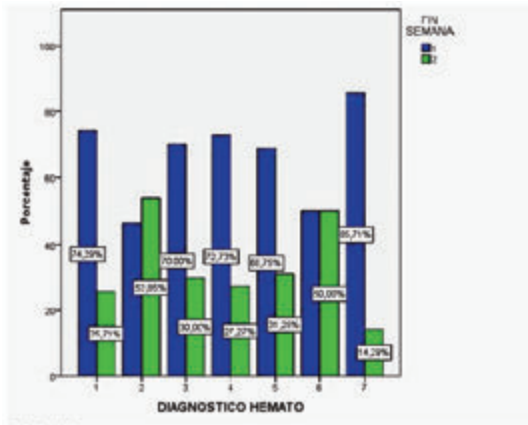


GRAFICO 6  
 DIAGNOSTICO: 1 Leuc. Aguda, 2 MM, 3 LNH, 4 SMD, 5 LLC, 6 Aplasia, 7 otras  
 FEM DE SEMNA: 1 NO, 2 SI

Figura 6

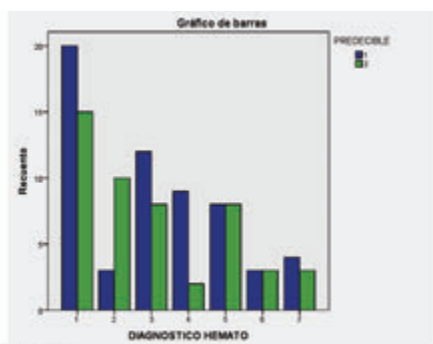


GRAFICO 7  
 DIAGNOSTICO: 1 Leucemia Aguda, 2 MM, 3 LNH, 4 SMD, 5 LLC, 6 Aplasia, 7 otras  
 ABUERTO PREDECIBLE al ingreso: 1, NO PREDECIBLE: 2, PREDECIBLE

Figura 7.

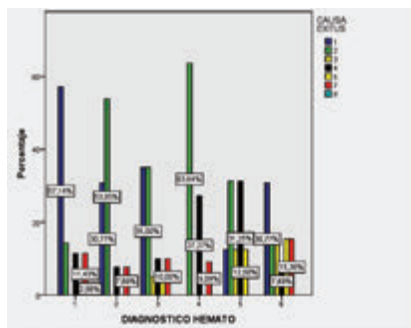


GRAFICO 8  
 DIAGNOSTICO: 1 Leucemia Aguda, 2 MM, 3 LNH, 4 SMD, 5 LLC, 6 Aplasia, 7 otras  
 CAUSA EXITO: 1 causa exito, 2 inf fase, 3 infección, 4 C, 5, 4 respiratorio, 5 Neurológico, 6 quírgico, 7 digestivo

Figura 8.

**Conclusiones:** En nuestra serie los hombres mueren más y antes que las mujeres, siendo estadísticamente significativa. Los motivos de ingreso más frecuentes fueron mal estar general y fiebre. La Leucemia Aguda fue el diagnóstico más común, siendo la progresión de la enfermedad la causa del éxito. En MM y SMD las infecciones fueron las causa más frecuente de exitus.

**PB-117**

**LESIONES CUTÁNEAS VIOLÁCEAS EN UN NIÑO DE 2 AÑOS CON PANCITOPENIA**

García-Recio M., Lo Riso L., Lopez B., Formica-Tranchida A., Salinas Sanz Jose A., Maroto García C.M., Boix J., Martín A., Sampol A., Durán M.A.

HUSE

**Introducción:** El síndrome del bebé de magdalena de arándanos es una presentación clínica caracterizada por múltiples lesiones violáceas nódulo-papulares que representan hematopoyesis extramedular cutánea. Fue empleado por primera vez para describir la apariencia característica de los neonatos afectados de rubeola (Cano Bará S. *et al.* Am J Dermatopathol 2018). Posteriormente, otras causas de bebé de magdalena de arándanos han sido descritas incluyendo otras infecciones congénitas, neoplasias o estados proliferativos o alteraciones hematológicas (Shaffer *et al.* J Am Acad Dermatol 2005). Estas lesiones cutáneas han sido descritas también en infecciones congénitas por citomegalovirus (CMV) aunque rara vez en infecciones en infecciones no congénitas. Presentamos un caso de hematopoyesis extramedular cutánea asociada a infección por CMV en un recién nacido.



Figura 1. Lesiones cutáneas de hematopoyesis extramedular cutánea.

**Métodos:** El objetivo de esta revisión es resaltar una presentación atípica de infección por CMV con afectación medular y cutánea en la población pediátrica que consideramos de utilidad para el hematólogo consultor. Los datos fueron obtenidos a partir de la historia clínica del paciente. Se realizaron biopsias cutáneas como confirmación diagnóstica.

**Resultados:** Un recién nacido de 2 días de vida fue ingresado en nuestro centro por trombocitopenia grado IV y lesiones equimóticas-violáceas en cara que posteriormente se extendieron al cuello y pecho durante el ingreso (Figura 1). El paciente presentó con pancitopenia severa y carga detectable en sangre de CMV. Finalmente, la biopsia cutánea confirmó la presencia de hematopoyesis extramedular cutánea. Tanto la pancitopenia como la hematopoyesis cutánea extramedular mejoraron tras iniciar tratamiento antiviral.

**Conclusiones:** Ante lesiones cutáneas y pancitopenia severa en un niño, la infección por CMV con hematopoyesis extramedular cutánea deben ser consideradas. La vigilancia activa hematológica es vital para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

**PB-118**

**LEISHMANIASIS VISCERAL OLIGOSINTOMÁTICA EN PACIENTE TRASPLANTADA RENAL**

Morais Bras L.R.<sup>1</sup>, Castañón Fernández C.<sup>1</sup>, Alonso Álvarez S.<sup>1</sup>, Bernardo Gutiérrez A.<sup>1</sup>, Colado Varela E.<sup>1</sup>, Moro García M.A.<sup>1</sup>, Quirós Caso C.<sup>1</sup>, Solé Magdalena A.<sup>1</sup>, Zambrano Márquez W.J.<sup>1</sup>, Caro Gómez A.<sup>1</sup>, Fonseca Mourelle A.<sup>1</sup>

Hospital Universitario Central de Asturias

**Introducción:** En España la leishmaniasis es una zoonosis endémica presente en la mayor parte del territorio peninsular e Islas Baleares. El parásito que se detecta es la *Leishmania infantum* y el principal reservorio es el perro. Los vectores competentes para transmitir el parásito son los flebotomos. La Leishmaniasis visceral o Kala-Azar es una enfermedad grave producida por fallo de la respuesta inmune celular frente al parásito, que cursa habitualmente con fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, hipergammaglobulinemia y linfadenopatías, suele presentar un curso crónico de evolución fatal sin tratamiento. Afecta más frecuentemente a niños, personas en estado de malnutrición y pacientes con algún tipo de inmunodepresión.

**Caso Clínico:** Mujer de 48 años trasplantada renal que es remitida a consulta de hematología por anemia con niveles de hemoglobina en torno a 106 g/L y neutropenia  $0,99 \times 10^3/\mu\text{L}$  que inicialmente se atribuyó al tratamiento inmunosupresor (tacrolimus y prednisona) que precisaba por el trasplante y a una dosis insuficiente de eritropoyetina; no presentaba síntomas derivados de la citopenia y a la exploración se palpaba una leve esplenomegalia. En una segunda visita, tras escasa respuesta a las modificaciones terapéuticas, se decidió realizar un aspirado de médula ósea (Figuras 1 y 2) en el que se encontró una infestación por parásitos, probablemente *Leishmania*.

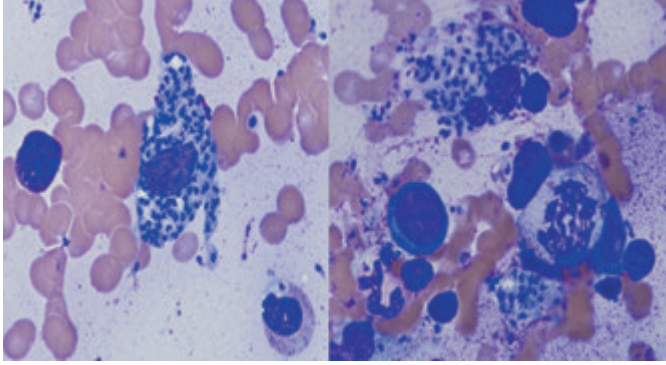


Figura 1. Aspirado de médula ósea con amastigotes de *L. infantum*.

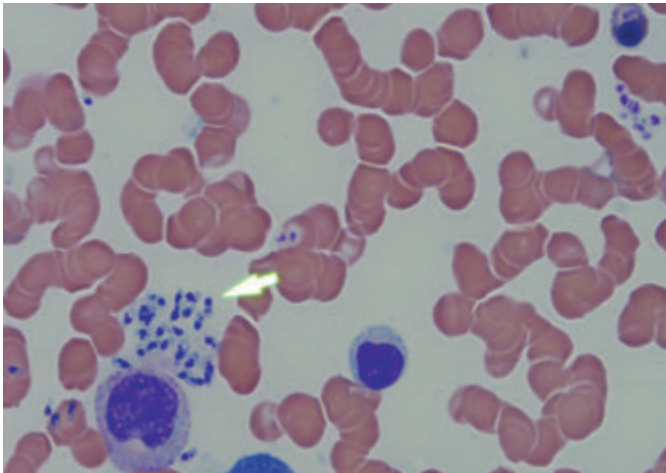


Figura 2. Amastigotes extracelulares (flecha) en extensión de médula ósea de la paciente.

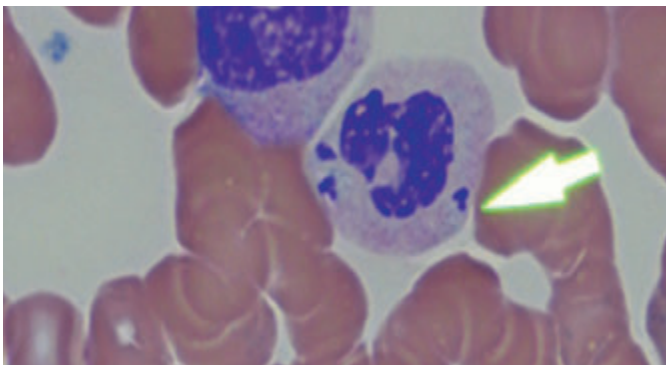


Figura 3. Detalle del frotis de SP: segmentado con amastigotes intracelulares.

Se revisa el historial médico en el consta que la paciente convive con un perro y se confirma mediante Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) la presencia de *Leishmania spp.*, se realizó ecografía abdominal en la que se objetiva una esplenomegalia de 18 cm sin hepatomegalia. La paciente mantuvo buen estado general en todo momento y no presentó

fiebre, astenia o pérdida de peso. Recibió tratamiento con anfotericina B liposomal 4mg/kg durante 4 semanas y actualmente se encuentra pendiente de confirmación mediante PCR la erradicación del parásito.

**Conclusiones:** A pesar de que en España es una zoonosis endémica, en la cornisa Cantábrica la incidencia es mucho menor con lo que no suele sospecharse de inicio. Las situaciones de inmunodepresión favorecen el desarrollo de la enfermedad que en muchos casos puede ser oligosintomática. La observación directa de los parásitos en el aspirado de médula ósea y ocasionalmente en el frotis de sangre periférica permite la sospecha y el diagnóstico de leishmaniasis visceral.

#### PB-119

#### DESAFÍOS EN EL DIAGNÓSTICO DEL ENFERMO CON HEMORRAGIA ESPONTÁNEA - A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

Lopes S., Vieira L., Legath Alonso I., Marques J., Ferreira D., Figueiredo M.  
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

**Introducción:** En la evaluación de un enfermo es importante aunar la historia clínica con los resultados de laboratorio y de Imagenología tratando de nunca perder una visión holística de toda la historia e incluir siempre todas las hipótesis diagnósticas, hasta las menos probables.

**Resultados:** Hombre 68 años, antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica estadio 3 y episodio de litiasis renal a los 52 años. Fue a una consulta al médico de familia por hematuria, interpretada y medicada dentro del contexto de un cólico renal. No habiendo mejoría del cuadro clínico, se dirigió al servicio de urgencia del hospital presentando manifestaciones hemorrágicas (hematuria, equimosis y gingivorragia) con 5 días de evolución asociadas con un alargamiento marcado del tiempo de protrombina (TP). El enfermo se mantuvo hemodinámicamente estable. No se verificaron alteraciones genitourinarias o hepáticas. El enfermo niega otros antecedentes hemorrágicos, medicación de hipocoagulación, consumo de productos a bases de hierbas, contacto con agentes químicos especialmente raticidas. Después de la administración de fitomenadiona fue verificada una corrección parcial y temporal del TP. Por lo tanto, fue considerado como diagnóstico más probable la intoxicación accidental por antagonista de la vitamina K, en este caso, rodenticidas, con dosis total ingerida, procedencia y tiempo de exposición desconocidos. El enfermo fue medicado con fitomenadiona y monitorizado con la determinación del International Normalized Ratio (INR) hasta la reversión total del efecto anticoagulante, documentada con la normalización de la hemostasia, que demoró cerca de 3 meses. En caso de intoxicación con rodenticidas, no existen orientaciones terapéuticas de abordaje en la intoxicación humana y, teniendo en cuenta su perfil farmacocinético, la corrección de los valores de hemostasia es habitualmente demorada. Parece existir algún consenso en que la monitorización ambulatoria del INR, con administración de fitomenadiona siempre que sea necesario, permite evaluar con seguridad la respuesta terapéutica y documentar su eficiencia.

**Conclusiones:** Los rodenticidas usados como pesticidas a pesar de tener un mecanismo de acción semejante a la warfarina se distinguen por su elevada eficacia y duración de acción tóxica elevada. El fácil acceso a este tipo de productos facilita su uso provocando el envenenamiento humano accidental o deliberado. El desafío de este caso se centra especialmente con la necesidad de que el clínico, tome en cuenta al evaluar a un enfermo con manifestaciones hemorrágicas, deba incluir dentro de sus hipótesis diagnósticas la intoxicación con rodenticidas.

#### PB-121

#### MANEJO TERAPÉUTICO EN LA ENFERMEDAD DE ROSAI-DORFMAN

Del Rey Luján A.D.<sup>1</sup>, Picó Rico L.<sup>1</sup>, Martínez Moya M.D.<sup>2</sup>, Cabero Becerro M.A.<sup>1</sup>, Navarro Colom M.<sup>1</sup>, Cano Luis I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital La Mancha Centro, <sup>2</sup>Hospital Nuestra Señora del Prado

**Introducción:** La enfermedad de Rosai-Dorfman es un tipo de histiocitosis poco frecuente de células no langerhans caracterizada por una acumulación de histiocitos activados en los tejidos afectados. Se trata de una entidad clínicamente heterogénea que puede cursar en solitario o asociada enfermedades autoinmunes, hematológicas malignas o diagnosticadas tras una enfermedad infecciosa. Existen más de 1000 casos publicados en la literatura, pero no existe consenso para su diagnóstico y tratamiento.

**Métodos:** Se realiza la descripción de un caso de enfermedad Rosai-Dorfman en nuestro Hospital, y su manejo terapéutico.

**Caso Clínico:** Varón de 51 años sin antecedentes médico de interés que en enero de 2014 acude por aparición de nódulos subcutáneos en la parte anterior de cuero cabelludo y posteriormente en brazos, ingles y cuello. No presentaba fiebre ni síndrome constitucional. Se realizó una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de un ganglio cervical observándose imágenes sugestivas de linfadenitis reactiva junto con imágenes de emperipolesis, aunque escasas y de difícil apreciación, lo que sugería el diagnóstico de enfermedad de Rosai-Dorfman. Se realizó entonces biopsia de un nódulo frontal en la que se determinó por inmunohistoquímica c-kit y PDGF-alfa negativos y se confirmó el diagnóstico de enfermedad de Rosai-Dorfman. En el estudio de extensión con TC cervico-torácico-abdomino-pélvico se observan adenopatías cervicales e inguinales bilaterales, estructuras ganglionares axilares bilaterales, la mayor en derecha de 20 mm, microadenosis mediastínicas, peritoneales y retroperitoneales; adenopatías de hasta 15 mm adyacentes a la curvatura menor gástrica y nódulos subcutáneos en pared torácica anterior. El aspirado y biopsia de médula ósea no observa hallazgos específicos de malignidad, con FISH negativo para el gen FGFR1 (8p12) y PCR sin presencia de la mutación V600E en el gen BRAF. El hemograma, la bioquímica, coagulación, serología vírica (VHC, VHB, VIH, VEB y CMV), inmunoglobulinas, proteinograma, autoinmunidad, marcadores tumorales, hormonas tiroideas y factores de complemento fueron normales. Ante el diagnóstico de Rosai-Dorfman se inició tratamiento corticoideo con mejoría, pero empeoramiento al intentar reducir la dosis, por lo que al año se asoció metotrexate a dosis de 10mg/semana. Como complicación de dichos tratamiento tuvo osteoporosis con T-score-2. Tras 2 años de tratamiento se realizó PET con aumento del tamaño de adenopatías y aparición en nuevos territorios por lo que se decide iniciar tratamiento con interferón pegilado consiguiendo escasa mejoría tras dos meses de tratamiento. Tras revisión de la literatura, se inicia rithuximab cada 15 días. Actualmente ha recibido un total de 6 dosis con mejoría relativa de las adenopatías tras reevaluación con TC.

**Conclusiones:** La enfermedad de Rosai-Dorfman es un tipo de histiocitosis inusual y por tanto de difícil manejo. En la literatura sólo se encuentran reportes de casos aislados y se observa que no existe una opción consensuada para su tratamiento. En nuestro caso, se han probado hasta el momento distintos tratamientos con limitados resultados: corticoterapia, metotrexate, interferon pegilado y rithuximab. Otras opciones de tratamiento descritas que se han utilizado son terapia con imatinib, especialmente útil cuando existe positividad para PDGF-alfa; y tratamiento con cladribina obtenido aceptables resultados en algunos casos. Probablemente esta última sea nuestra próxima opción de tratamiento si se observa progresión de la enfermedad en nuestro paciente.

## PB-122

### RUPTURA ESPONTÁNEA NO TRAUMÁTICA DEL BAZO: SITUACIÓN VELADA ENTRE INFECCIÓN Y MALIGNIDAD

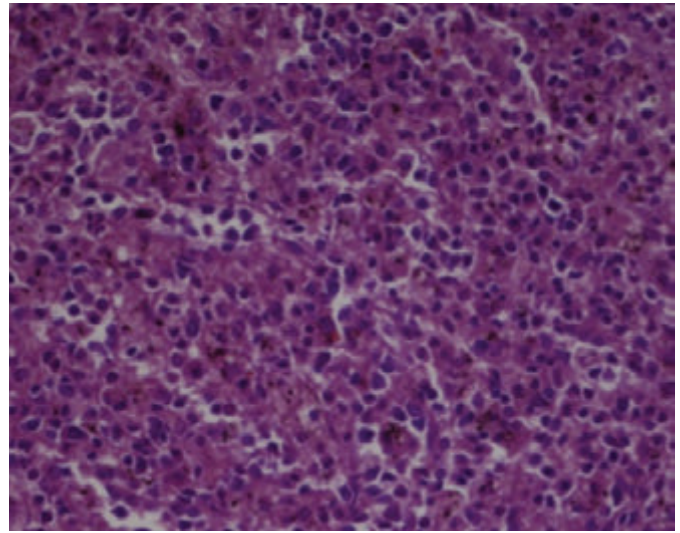
Fernandez- Leyva H.

Royal Hampshire County Hospital

La ruptura esplénica espontánea (SSR) es una emergencia médica que requiere una gestión eficaz para evitar las desastrosas consecuencias asociadas. Serie de casos: reportamos una serie de seis pacientes previamente sanos e inmunocompetentes que experimentaron ruptura esplénica no traumática en una única institución en un periodo comprendido de cinco años.

**Conclusiones:** Discutimos el organigrama diagnóstico y las etiología más frecuente asociadas a ruptura esplénica *atraumática*, específicamente causas infecciosas y neoplásicas. Se revisaron las diferentes conductas terapéuticas (esplenectomía vs tratamiento conservador), así como los "signos de alerta" de dicha complicación. El diagnóstico de rotura esplénica atraumática en un paciente inmunocompetente suele ser secundario a una enfermedad subyacente, que incluye afecciones infecciosas principalmente, y en menor rango, neoplásicas. Las etiologías más frecuentes dentro de esta última incluyen enfermedad mieloproliferativa crónica (MPN) y los linfomas no Hodgkin NHL (1-3). En otro orden se incluyen los tumores sólidos, pancreatitis, y en menor proporción las causas congénitas (hamartomas, hemangiomas y quistes). Otras causas incluyen las causas secundarias, como las inducidas por procedimientos invasivos (4). Asimismo, existen casos relacionados al embarazo (5). En menor frecuencia se incluyen amiloidosis (6) sarcoidosis, dengue (7) y deficiencia

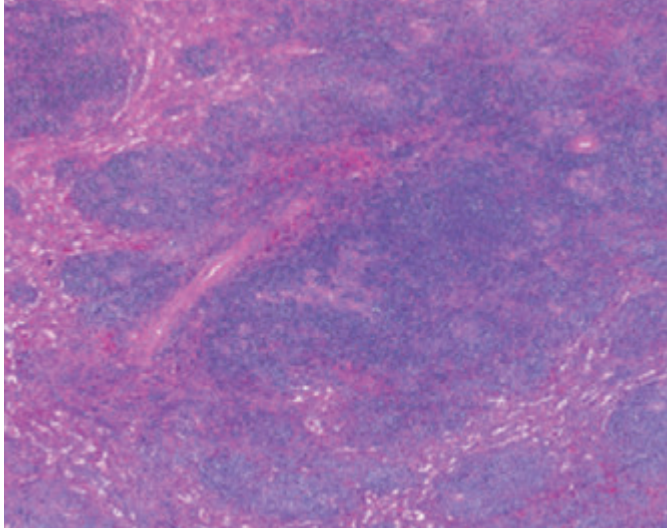
de factores de coagulación (F XIII) (8). Dentro de la subcategoría de infecciones bacterianas se incluyen complicaciones de endocarditis infecciosa (*Staphylococcus sp*, *Streptococcus*), *Salmonella*, *Legionella*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas*, *Bartonella* (9) y fiebre Q (10). Las infecciones fúngicas se asocian en una escasa proporción a SSR y dentro de este grupo destaca la histoplasmosis (11). Las causas parasitarias incluyen malaria, filariasis (12) quiste hidatídico (13). Dentro de la etiología infecciosa, predominan las causas virales, con mayor frecuencia mononucleosis infecciosa, virus de Epstein-Barr (VEB) (14-15) citomegalovirus (16) y hepatitis. El riesgo de SSR se estima en 0.1-0.5% de los casos de individuos inmunocompetentes y tiene una mortalidad cercana al 30 % en algunos reportes (17) por lo que se considera que debe mantenerse una vigilancia cuidadosa y exhaustiva. La etiología detrás de la hipótesis de ruptura esplénica no traumática se relaciona con aumento de la presión venosa portal ocasionada por maniobra de Valsalva y la compresión súbita del bazo contra el diafragma (18). Por razones que no se conocen, la rotura esplénica espontánea se informa con mayor frecuencia en los en el sexo masculino (relación 2:1). Se recomienda encarecidamente evitar la palpación excesiva del bazo o la exploración física innecesaria en pacientes estables, para evitar complicaciones críticas. En una revisión sistemática de 845 pacientes con SSR, 137 (14.8%) fueron causados por una infección viral, siendo la mononucleosis infecciosa el diagnóstico más común (EBV) y la malaria. (19) Todos los pacientes reportados en dicho estudio era adultos inmunocompetentes, lo que coincide con el reporte de nuestra serie. Algunos posibles factores predisponentes para SSR se describen durante infecciones como por ejemplo EBV y CMV): Un individuo de 38 años (reportado por Horwitz et al) tenía un historial de infección por malaria (20,21), mientras que un caso similar (sexo masculino, 29 años) reportado por Maillard *et al*. Tenía un diagnóstico previo de deficiencia de piruvato quinasa - PKD -(16) (ambas causas evidentes de esplenomegalia).



**Figura 1. Spleen macrophages shows brown/black pigment.**

La ruptura pareció ocurrir espontáneamente en el tamaño del bazo *histológicamente normal* (pero no necesariamente normal). Otra condición para predisponer a la ruptura incluyen la hemolisis crónica e hipertensión portal. Los pacientes que padecen infección por EBV tienen hepatoesplenomegalia como signo común, mientras que la anemia hemolítica o la señal de insuficiencia renal son poco frecuentes [22]. La lesión hepática grave es rara y puede conllevar al fallecimiento por infección aguda [23]. El tratamiento de la SSR incluye dos tendencias fundamentales que no son mutuamente excluyentes esplenectomía (24-26) o manejo conservador (preservación esplénica): esta última tiene como objetivo de preservar el bazo en caso de pequeñas laceraciones de la cápsula sin repercusión hemodinámica. Dentro de esta última modalidad se tiene en consideración las funciones hematológicas e inmunológicas que desempeña el bazo. Estos principios constituyen conceptos dinámicos y generalmente se reservan para cuando fracasa el tratamiento conservador. Debe tenerse en consideración en casos de inestabilidad hemodinámica con irritación peritoneal. A pesar de casi 20 años de la revisión en la Clínica Mayo (11), el criterio para la esplenectomía continúa siendo

la inestabilidad clínica y la anemia dependiente de transfusiones. En pacientes estables seleccionados sin irritación peritoneal se puede considerar un tratamiento conservador (12). La orientación anticipada sobre la importancia de buscar atención médica si se desarrolla dolor abdominal durante las infecciones VEB es crucial para el diagnóstico temprano y la intervención en caso de ruptura (peritonitis, estado hipovolémico): la falta de consideración de los primeros signos de ruptura esplénica podría tener consecuencias catastróficas y diagnóstico precoz es esencial para un resultado satisfactorio.



**Figura 2.** multiple nodules and involvement of hilar lymph nodes. Immunophenotyping revealed a large subset of lymphocytes expressing CD3, CD5, CD43. At low magnification, the white pulp appears expanded with coalescence of adjoining nodules.

El tratamiento no quirúrgico puede tener éxito en pacientes hemodinámicamente estables, es decir, en pacientes con hematoma subcapsular sin rotura manifiesta de la cápsula, evitándose complicaciones asociadas a esplenectomía (sepsis, trombosis), así mismo, es recomendada la vacunación antes de la esplenectomía (27-29). La aparición de SSR es probable que sea la manifestación de una enfermedad subyacente y es la parte visible del iceberg que se expone ante nuestros ojos. Debe recordarse que la SSR no traumática debe considerarse en el diagnóstico diferencial de cualquier dolor abdominal agudo (o subagudo) inexplicado asociado a infección viral como ocurrió en el primer caso presentado. En el segundo caso es probable la relación directa causa-efecto inducida por consumo de cocaína. Un mecanismo plausible es el vasoespasmo transitorio con hemorragia posterior en el área infartada. En el tercer caso, es difícil demostrar que la asociación entre la exploración “repetida” del bazo desencadenare la laceración capsular. En el cuarto y sexto caso se asoció a NHL-T y en el quinto paciente a infección por malaria. Puntos de aprendizaje y reflexión. La SSR debe incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes con dolor abdominal en el cuadrante superior izquierdo. Este enfoque es obligatorio cuando el dolor hipocondríaco se asocia con dolor irradiado al hombro izquierdo (signo de Kehr), irritación peritoneal y inestabilidad hemodinámica. Evite la exploración intempestiva en pacientes con estabilidad hemodinámica. Toda la histología obligada excluía la posibilidad de una malignidad subyacente, incluidos los LNH-T.

## Bibliografía

Renzulli P, Hostettler A, Schoepfer AM, Gloor B, Candinas D. Systematic review of atraumatic splenic rupture. *Br J Surg.* 2009;96:1114-1121.  
 Zeidan, Amer et al. Spontaneous Splenic Rupture during Induction Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia & lymphoma* 55.1 (2014): 209-212  
 Torricelli P, Coriani C, Marchetti M, Rossi A, Manenti A. Spontaneous rupture of the spleen: report of two cases. *Abdom Imaging.* 2001;26: 290-3.  
 Aubrey-Bassler FK, Sowers N. 613 cases of splenic rupture without risk factors or previously diagnosed disease: a systematic review. *BMC Emerg Med.* 2012; 12: 11.  
 Varban O Splenic cyst during pregnancy. *Int J Surg Case Rep.* 2014;5(6):315-8.  
 Renzulli P, Schoepfer A, Mueller E, Candinas D Atraumatic splenic rupture in amyloidosis. *Amyloid.* 2009 Mar;16(1):47-53.  
 Mukhopadhyay M, Chatterjee N, Maity P, Patar K Spontaneous splenic rupture: A rare presentation of dengue fever.. *Indian J Crit Care Med.* 2014 Feb;18(2):110-2.

Shariff AH, Waqas M, Salam B, Arshad M, Adil SN Recurrent Spontaneous Splenic Rupture in a Patient With Congenital Factor XIII Deficiency. *2014 Aug;36(6):471-3.*  
 Lam GY, Chan AK, Powis JE. Possible infectious causes of spontaneous splenic rupture: a case report. *Journal of Medical Case Reports.* 2014;8:396.  
 Serrano-Herranz R, Ibáñez Pérez R, Francos Von Hunefeld R, Ibáñez Pérez R, Gil Yonte D. Rotura espontánea de bazo y fiebre Q. *Rev Clin Esp.* 2002;202:123.  
 Khalil Q, Abbass K, Kibria R, Agrawal S. Disseminated histoplasmosis causing splenic rupture in a patient receiving infliximab. *Acta Gastroenterol Belg.* 2011 Mar;74(1):101-2.  
 Rovira RE, Díaz-Gómez JR, Lapuebla X, Aguar MC. Spontaneous rupture of the spleen in a patient with visceral leishmaniasis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:327.  
 Belli S, Akbulut S, Erbay G, Koçer NE. Spontaneous giant splenic hydatid cyst rupture causing fatal anaphylactic shock: A case report and brief literature review. *Turk J Gastroenterol.* 2014 Feb;25(1):88-91.  
 Rinderknecht AS1, Pomerantz WJ. Spontaneous splenic rupture in infectious mononucleosis: case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care.* 2012 Dec;28(12):1377-9.  
 Farley David R, Zietlow SP, Bannon MP : Spontaneous rupture of the spleen due to Infectious Mononucleosis. *Mayo Clin Proc* 1992; 67:846-54.  
 Maillard N, Koenig M, Pillet S, Cuilleron M, Cathebras P. Spontaneous splenic rupture in primary cytomegalovirus infection. *Presse Med.* 2007;36:874-877.  
 Chapman ALN, Watkin R, Ellis CJ. Abdominal pain in acute infectious mononucleosis. *Br Med J* 2002;324: 660-661.  
 Toubia NT, Tawk MM, Potts RM, Kinasewitz GT. Cough and spontaneous rupture of a normal spleen. *Chest.* 2005;128:1884-6.  
 Vidarsdottir H, Bottiger B, Pálsson B. Spontaneous splenic rupture and multiple lung embolisms due to cytomegalovirus infection: a case report and review of the literature. *International Journal of Infectious Diseases* 2014 (21) :13-14.  
 Horwitz CA, Henle W, Henle G, Snover D, Rudnick H, Balfour HH, et al. Clinical and laboratory evaluation of cytomegalovirus-induced mononucleosis in previously healthy individuals. Report of 82 cases. *Medicine (Baltimore).* 1986;65:124-134.  
 Imbert, Patrick et al. Pathological rupture of the spleen in malaria: Analysis of 55 cases (1958-2008). *Travel Medicine and Infectious Disease* 2009 May Vol 7, Issue 3:147-159.  
 Mayer HB, Wanke CA, Williams M, Crosson AW, Federman M, Hammer SM. Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis complicated by acute renal failure: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1996;8:1009-1018.  
 Feranchak AP, Tyson RW, Narkewicz MR, Karrer FM, Sokol RJ. Fulminant Epstein-Barr viral hepatitis: orthotopic liver transplantation and review of the literature. *Liver Transpl Surg.* 1998;8:469-476.  
 King DR, Lobe TE, Haase GM, Boles ET Jr. Selective Management of injured spleen. *Surgery* 1981;90:677-82  
 Campos, J.; Alende, R.; Pazos, G.; Bustamante, M.; Rey, J.; Gonzalez, A. (2003) "Evolución favorable con tratamiento conservador de la rotura esplénica espontánea durante una mononucleosis infecciosa" *Rev Clin Esp* Vol 203 (1): 50-3.  
 Maclean EK Jr, Diehl W, Edoga JK, Widmann WD.: Failure of conservative management of splenic rupture in a patient with mononucleosis. *J Pediatr Surg* 1987; 22:1034-35.  
 Mucha Peter Jr.: Changing attitudes toward the management of blunt splenic trauma in adults. *Mayo Clin Proc* 1986;61:472-77.  
 Schwarz M1, Zaidenstein L, Freud E, Neuman M, Ziv N, Kornreich L, Zer M. Spontaneous splenic rupture in infectious mononucleosis: conservative management with gradual percutaneous drainage of a subcapsular hematoma. *Pediatr Surg Int.* 1999;15(2):139-40.  
 Pinar Cigdem Kocael, Osman Simsek, Ismail Ahmet Bilgin, Onur Tutar, Kaya Saribeyoglu, Salih Pekmezci, and Ertugrul Goksoy. Characteristics of Patients With Spontaneous Splenic Rupture. *International Surgery* 2014 99:6, 714-718.  
 Azar F1, Brownson E, Dechert T. Cocaine-associated hemoperitoneum following atraumatic splenic rupture: a case report and literature review. *World J Emerg Surg.* 2013 Aug 28;8(1):33.  
 Carlin F, Walker AB, Pappachan JM. Spontaneous splenic rupture in an intravenous drug abuser. *Am J Med.* 2014 Mar;127(3):e7-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.09.035. Epub 2013 Oct 29.  
 Le Guen PY1, Gestin S, Plat E, Quéhé P, Bressollette L. Renal and spleen infarction after massive consumption of cannabis and cocaine in a young man. *J Mal Vasc.* 2011 Feb;36(1):41-4.

## PB-123

### AFECTACIÓN LARÍNGEA POR HEMOPATÍAS. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Morente Constantín E., Núñez García A., Rivera Ginés B., Rivas Luque M., Jurado Chacón M.

*Servicio De Hematología Hospital Universitario Virgen De Las Nieves De Granada*

**Introducción:** La amiloidosis es una enfermedad sistémica en la cual hay depósitos extracelulares de proteínas fibrilares. La localización más frecuente en cabeza y cuello es la laringe. El síntoma de debut es la disfonía con más frecuencia, siguiéndose de disnea, disfagia o hemoptisis. El diagnóstico se realiza con la tinción de Rojo Congo. Solo se trata si existe obstrucción de la vía aérea, resecaando con láser de CO2. En cuanto a la leucemia linfática crónica (LLC), se puede localizar en sangre, médula ósea, tejido linfático y otros órganos. Entre estos otros órganos, puede afectarse la laringe, si bien es infrecuente.

**Objetivos:** Revisión de 3 casos vistos en nuestro servicio, que presentaron una infiltración laríngea por una enfermedad hematológica.

**Material:** Contamos con 3 pacientes vistos en nuestro servicio en los últimos 2 años, 2 de ellos con el diagnóstico de amiloidosis laríngea y otro con LLC con afectación traqueal.

**Resultados:** Paciente 1: Mujer de 29 años con disfonía de años de evolución, diagnosticándose de amiloidosis AL lambda laríngea por biopsia. No síntomas constitucionales ni generales. La biopsia de la grasa parda fue normal y la PAMO reveló un 1% de células plasmáticas. Paciente 2: Varón de 78 años con disfonía de larga data, así como disnea con el habla, en el que se objetivó la presencia de un granuloma que se biopsió y fue diagnóstico de amiloidosis laríngea AL. No presentaba sintomatología general ni adenopatías. Se demostró ausencia de afectación sistémica. Se trató con melfalán más prednisona, con mejoría evidente de la clínica. Paciente 3: Varón de 80 años con LLC que presenta cuadro de tos perruna, disfonía y disnea. Se realizó fibrobroncoscopia y biopsia laríngea, que objetivó una infiltración de la lámina propia por linfocitos B maduros y células plasmáticas, sugerente de proceso linfoproliferativo B.

**Conclusiones:** La amiloidosis laríngea es un proceso que puede ser recurrente y multifocal y se puede asociar a enfermedad sistémica, por lo que siempre habrá que descartarla. La mayoría de las amiloidosis laríngeas de nuestra serie son de tipo AL. En los casos localizados se ha descrito que la amiloidosis laríngea puede originarse de un proceso monoclonal local, como ha podido suceder en los 2 pacientes presentados con esta patología. La afectación laríngea es rara, pero posible, en la LLC. La afectación laríngea, en general, se da con poca frecuencia en las enfermedades hematológicas. Sin embargo, al atender a un gran volumen de pacientes con hemopatías, se puede alcanzar un número absoluto a tener en cuenta.

#### PB-124

### SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO A LEISHMANIASIS VISCERAL: A PROPÓSITO DE UN CASO

Santero García M., Morales De La Plaza A., Sebrango Sadia A.

Hospital Universitario De Torrejón

**Introducción:** La linfocitosis hemofagocítica o síndrome hemofagocítico (SHF) es una enfermedad grave, de mal pronóstico y elevada morbimortalidad, producida por una activación inmune patológica por defectos congénitos autosómicos recesivos (SHF familiar) o bien secundaria a diferentes condiciones (SHF reactivo). Su diagnóstico se basa en estudios moleculares y en el hallazgo de cinco de los siguientes criterios: fiebre; esplenomegalia; 2 o 3 citopenias; hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia; hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios; actividad de células NK baja o nula; hiperferritinemia y CD25 elevado para la edad. El tratamiento de las formas familiares se basa en protocolos de quimioterapia (HLH-2004), mientras que el tratamiento de la causa desencadenante es fundamental en las formas secundarias.

**Métodos:** Presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de síndrome hemofagocítico secundario a leishmaniasis visceral: mujer de 83 años que ingresa en febrero-18 por cuadro de pancitopenia, fiebre de 3 semanas de evolución y esplenomegalia. Se realiza estudio de médula ósea con diagnóstico de presunción de síndrome de activación macrofágica sin causa objetivable. Se inicia tratamiento con inmunoglobulinas iv y corticoides, con desaparición de la fiebre y recuperación hemoperiférica. Reingreso en abril por empeoramiento clínico con reaparición de la fiebre y de las citopenias. Se repite estudio de médula ósea objetivándose infestación a nivel intracitoplasmático de los macrófagos de parásitos tipo leishmania y activación macrofágica con imágenes de hemofagocitosis. Con el diagnóstico de síndrome hemofagocítico se-

cundario a leishmaniasis visceral con fiebre, esplenomegalia masiva, pancitopenia grave, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, hiperferritinemia y demostración de hemofagocitosis en médula ósea con PCR de leishmania positiva se inicia tratamiento dirigido.

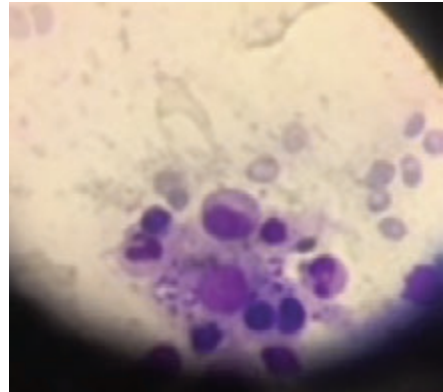


Figura 1.

**Resultados:** La paciente recibió anfotericina B liposomal a dosis de 4mg/kg/día durante 5 días con resolución de fiebre, pero con persistencia del resto de síntomas. Al finalizar tratamiento presentó deterioro del estado general con aparición de rash cutáneo, síntomas neurológicos y síndrome de distrés respiratorio. Ante el fracaso terapéutico dirigido se decidió inicio de protocolo HLH-2004: Etopósido 150mg/m<sup>2</sup> iv dos veces por semana+dexametasona 10mg/m<sup>2</sup>/día+ciclosporina 6mg/kg/día+metotrexato intratecal. Evolución tórpida en los siguientes días con fracaso multiorgánico y fallecimiento de la paciente.

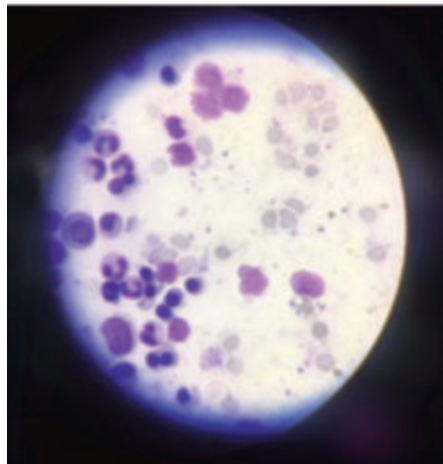


Figura 2.

**Conclusiones:** El SHF está causado por una activación inmune patológica y se pueden distinguir dos formas (primaria o familiar y secundaria o reactiva). Es necesario un diagnóstico y tratamiento precoces para evitar una afectación sistémica que pueda conducir a un fracaso multiorgánico con mortalidad en torno al 50%, instaurando algoritmos de tratamiento según etiología y protocolo quimioterápico (HLH-2004) en caso de formas familiares y fracaso terapéutico dirigido en caso de formas reactivas.

## Author Index

- Abad L. 145  
Abadía C. 190  
Abáigar M. 52, 57, 73, 74, 75  
Abalo Pérez L. 317, 343  
Abdelfatah Mohamed S. 288, 324  
Abella E. 53, 56, 62, 113, 153, 214, 295, 305  
Abellán Ribero D. 87  
Abildgaard N. 107  
Abío Calvete M.O. 208  
Abril Sabater L. 46, 206, 246, 266, 300  
Abrisqueta Costa P. 229, 276  
Abrisqueta P. 7, 11, 81  
Acedo Domínguez N. 271  
Acevedo García R.M. 155, 315  
Acosta C. 94  
Acosta Fleitas C. 42, 132, 138, 169, 253, 262  
Acosta M.J. 326  
Acuña Butta P. 271  
Adán Pedroso R.M. 272  
Advani A. 26  
Afonso C. 323  
Afonso Medina M.d.P. 169  
Aguado Bueno B. 143, 267, 304  
Aguiar Bujanda D. 278  
Aguilar C. 74, 75  
Aguilar F.C. 60, 176, 228  
Aguilar Navarro E. 342  
Aguilera C. 220  
Aguilera Gómez C. 18  
Aguinaco Culebras R. 273, 334  
Aguinaga L. 221, 241, 347, 354, 356  
Ahmadi A. 313  
Ahmadi Sabbagh A. 140  
Aires Mejía I. 180  
Álamo J.R. 211, 222, 292, 334  
Álamo Moreno J.R. 221  
Alarcón A. 211, 222, 292, 334  
Alarcón Gallo A. 350  
Alarcón Tomas A. 221  
Alarcón Torres I. 169  
Alarcón-Payer C. 122, 179, 300  
Albaladejo Ruiz J. 161  
Albarran B. 44  
Albarrán Severo B. 166, 180, 335  
Alberich M<sup>a</sup>P. 152  
Albiño Salazar K.G. 208, 210, 291, 316  
Albizua Huarte E. 210  
Albo López M.d.C. 144, 226, 293  
Albors Ferreiro M. 203  
Alburquerque Prieto C. 335, 349  
Alcacera Lopez A. 124  
Alcacera López M.A. 227  
Alcala Peña M.M. 309  
Alcaraz Quiles J. 367  
Alcázar Fuoli L. 23  
Alcedo J. 302  
Alcoceba M. 15, 18, 19, 37, 60, 147  
Alda O. 56, 200  
Alegre Amor A. 143, 267, 304, 343  
Alejandro M. 275  
Alejo Gonzalez S. 173  
Alfayate Lobo A. 98, 207, 288, 342  
Alfonso A. 74  
Alfonso P. 148  
Alfonso V. 50  
Algara Plana P. 210, 291  
Algarín E.M. 84, 85  
Alignani D. 91  
Alkadi N. 238  
Alkorta A. 283  
Almeida A. 148  
Almeida J.C. 237  
Almeida Jorge S. 246  
Almeida Parra J. 228  
Almela Rambla S. 216  
Almela S. 66  
Alonso Aldama I. 210  
Alonso Alonso J.M. 166, 180, 335  
Alonso Álvarez S. 13, 15, 19, 55, 60, 145, 147, 175, 213, 226, 242, 370  
Alonso Caballero C. 168  
Alonso Domínguez J.M. 25, 195, 198, 199, 211, 234, 240, 257  
Alonso E. 31  
Alonso Escobar N. 173, 313, 338  
Alonso Llobregat L. 20  
Alonso J.M. 75  
Alonso Nogués E. 266  
Alonso Pérez V. 52, 57, 59  
Alonso R. 58, 85, 88, 124, 211, 292, 334  
Alonso S. 204  
Alonso Saladrígues A. 53  
Alonso Saladríguez A. 5  
Alonso Trillo R. 221, 222  
Altimiras L. 149  
Alumà Trullàs A. 168  
Alvarellos Outerio M. 324, 335, 349  
Alvarez Flores B. 214  
Álvarez Juárez M.Á. 48, 109, 132, 133, 223, 303, 329  
Álvarez Larrán A. 67, 71, 231, 234  
Álvarez Lecuona I.B. 268  
Álvarez Rivas M.A. 110  
Álvarez Román M<sup>a</sup>T. 271  
Álvarez Sánchez A.I. 64, 110, 201, 253  
Alvarez Twose I. 73  
Álvaro Llopis P. 217, 218  
Amador Barciela M.L. 126  
Amador Medina Lauro F. 327, 361  
Amantegui P. 146  
Amat P. 45, 174, 258  
Amer Salas N. 332  
Amezola Herrera E. 327, 361  
Amigo García M.V. 236  
Amigo Lozano M.L. 29  
Amigo M.L. 283  
Amigo M<sup>a</sup>L. 44  
Amores Contreras G. 319, 348  
Amores Contreras M.G. 224  
Amorós C. 104, 347  
Amunárriz Ágeda C. 244  
Amunarriz C. 94  
Amutio Diez M.E. 260  
Anaya Aznar M<sup>a</sup>P. 313  
Anaya Aznar P. 173  
Anderson K. 90  
Andòn Saavedra C. 94, 269  
Andrade Campos M. 220, 272, 276, 297, 298  
Andrés C. 47, 48  
Andrés del Llano J.M. 166  
Andrés Hernández N. 199, 206, 277  
Andrés Zayas C. 22, 39  
Andreu Lapiedra R. 121, 216  
Andueza Otsoa E. 324  
Angomas Jiménez E. 199  
Angomás Jiménez E. 277  
Angomás Jiménez E.B. 206  
Angona A. 67, 71, 153, 178, 233, 234, 238, 305  
Angona Figueras A. 67, 70

- Angonna A. 113  
 Anguita E. 27  
 Anguita J. 34, 38, 39, 43, 252  
 Anguita Mandly E. 53  
 Antelo Caamaño M.L. 244  
 Antón A. 15, 19  
 Antón A.I. 77  
 Antón Ramirez J. 221  
 Araguás Arasanz C. 273, 334  
 Araiz M. 283, 361  
 Araiz Ramirez M. 202, 279, 285  
 Aranaz I. 297  
 Aranbarri A. 283  
 Aranbarri Larrañaga A. 202, 279, 285  
 Aranda D. 143  
 Aranguren Azparren A. 135  
 Araújo A.L. 134  
 Arbelo Alonso R. 132  
 Arbeteta Juanis J. 148, 173, 306  
 Arbona Castaño C. 93  
 Arcas Vega R. 353  
 Arce Pardo I. 161  
 Arcos C. 117  
 Arcos Carmona M.J. 289, 322, 337  
 Ardaiz Labairu M.A. 324, 335, 349  
 Areizaga Atela N. 324, 335, 348  
 Arenas A. 24, 25, 181, 195, 211  
 Arenere Mendoza M. 303  
 Arenillas L. 56, 62, 65, 178, 214, 217  
 Arguello M. 252  
 Arias A. 150  
 Arias Fernández T. 226, 295  
 Arias I. 107, 117  
 Armengol L. 217  
 Arnal Sangerman M. 198  
 Arnan M. 25, 27, 182  
 Arnan Sangermà M. 236  
 Arnao Herraiz M. 121  
 Arnés-Moreta E. 15  
 Aroca C. 44, 283  
 Aroca Valverde C. 104  
 Arquero Portero T. 199, 256, 257  
 Arqueros V. 8, 55  
 Arranz E. 104, 200  
 Arranz N. 296  
 Arranz O.E. 56  
 Arranz Oliva E. 49  
 Arranz Padilla N. 300  
 Arranz R. 335  
 Arribalzaga Juaristi K. 110  
 Arribas A.I. 272  
 Arrizabalaga Amuchastegui B. 99, 163, 168  
 Arroyo J.L. 94  
 Arroyo Rodríguez J.L. 244  
 Arroz M.J. 323  
 Artaza G. 315  
 Arteta Jiménez M. 312  
 Artola M.T. 283  
 Artola T. 361  
 Arzuaga Méndez J. 99, 163, 260  
 Askari Askari E. 256  
 Askari E. 199  
 Aspas G. 285, 344  
 Astigarraga Aguirre I. 272  
 Atance M. 25, 211, 234  
 Atance Pasarissas M. 198  
 Atiba-Davies M. 107  
 Aulés Leonardo A. 165, 264, 266  
 Auría Caballero C. 123, 124, 227, 303, 338  
 Avaria Navarón A. 216  
 Avendaño Pita A. 44, 250  
 Avetisyan G. 22, 182  
 Ávila Idrovo F. 175  
 Avivi I. 359  
 Awol R. 36, 166, 189, 247  
 Ayala Díaz R. 2, 27, 50, 51, 52, 198  
 Ayala Díaz R.M. 53, 229  
 Ayala R. 24, 69, 103, 116, 176, 181, 231  
 Ayats Blanch J. 236  
 Aymerich Gregorio M. 65  
 Azevedo A.P. 323, 326  
 Azibeiro Melchor R. 91  
 Azibeiro R. 44  
 Aznar Moreno M.V. 335, 349  
 Bachiller M.P. 361  
 Bacon P. 107  
 Badell I. 145  
 Badiola González J. 23, 154, 179, 239, 300  
 Badiola J. 68  
 Baena N. 145, 240  
 Baeza L. 119  
 Baile González M. 10  
 Baile M. 7  
 Bakali Badesa S. 307  
 Balagué O. 9, 96  
 Balague Ponz O. 65  
 Balaguer Rosello A. 41  
 Balanzat Muñoz J. 287  
 Balanzategui A. 15  
 Balanzategui Echeverria A. 87  
 Balerdi Malcorra A. 260  
 Ballester C. 344  
 Ballester M<sup>a</sup>d.C. 129  
 Ballesteros J. 2  
 Balsalobre P. 6, 22, 34, 36, 38, 39, 43, 252  
 Baltasar Tello P. 63  
 Bañas Llanos H. 117, 289, 337  
 Banchs Maria I. 217  
 Bañon D. 215  
 Banquet S. 3  
 Baptista J. 366  
 Baptista M.J. 65  
 Barallat J. 160  
 Barata A. 247, 296, 300  
 Barba P. 53, 81, 244  
 Barba R. 195  
 Barba Suñol P. 29, 33, 276  
 Barbado M.V. 93  
 Barbazán Vázquez J. 128  
 Barbosa Marques A. 19  
 Barbosa Ribeiro A. 259  
 Barbosa Sevilha J. 318  
 Bárcena C. 281  
 Barcenás C. 85  
 Barea García L.M. 78  
 Barez A. 272  
 Bargay Leonart J. 332, 362  
 Barnard R. 40  
 Barragán E. 22, 178, 182, 195  
 Barragán González E. 2, 27, 50, 51, 53  
 Barranco G. 7  
 Barranco Lampón G.I. 195, 203, 208, 332  
 Barreira R. 365  
 Barreiro González M. 285, 331  
 Barrenetxea Lekue C. 168, 198  
 Barrio S. 91  
 Barrios García M. 309  
 Barrios M. 289  
 Barrón R. 248  
 Bartolomé Porro J.M. 166  
 Barvado M.V. 28  
 Bastida J.M. 60  
 Bastidas G. 1, 9, 14  
 Bastidas Mora G. 65  
 Bastos M. 7, 17, 22, 200  
 Bastos Oreiro M. 6, 10, 275  
 Bataller A. 5, 26, 231

- Bataller Alberola L. 41  
 Bataller Torralba A. 89  
 Batista M. 365  
 Batlle A. 145  
 Batlle López A. 282  
 Batlle Massana M. 46, 206, 246, 255, 266, 276, 300  
 Baumann T. 1, 5, 9, 14, 16  
 Bautista Carrascosa G. 36  
 Bautista G. 40, 211, 231, 263, 292  
 Bautista J.M. 181  
 Bea Bobet S. 65  
 Beà S. 61  
 Beatrizrivera Ginés A. 320  
 Bedini J.L. 367  
 Bejarano-García J.A. 28, 93  
 Beksac M. 90  
 Belarte L.C. 295  
 Bello J.L. 17, 36  
 Bello López J.L. 6  
 Bellón J.M. 183  
 Bellosillo B. 71, 214, 234  
 Bellosillo Paricio B. 67, 70  
 Beltrán A. 199  
 Beltrán N. 129  
 Beltran Serra N. 118  
 Beltrán V. 77  
 Ben Lashen R. 113  
 Benavente Cuesta C. 99, 161, 162, 171, 208, 288  
 Benayas B. 3, 84, 85  
 Beneit P. 56, 104, 198  
 Benéitez Á. 222, 334  
 Benet C. 284  
 Benítez Hidalgo O. 245, 309, 366  
 Benito Parra L. 49  
 Benito R. 28, 44, 52, 57, 59, 60, 74  
 Benlloch García L. 176  
 Bensmaine A. 90  
 Bento C. 101, 166  
 Bento de Miguel L. 290  
 Bento L. 7, 20, 129, 248, 278, 285, 344  
 Benzaquen A. 258  
 Benzaquén Vallejos A. 134, 256, 302  
 Benzo Callejo G. 224, 319, 348  
 Berenguer Piqueras M. 161, 163, 186  
 Bergua Burgués J. 29  
 Bergua Burgués J.M. 117, 289, 322, 337  
 Bermejo Vega N. 322, 337  
 Bermúdez A. 257  
 Bermúdez Cortés M. 101  
 Bermúdez M.A. 158  
 Bermúdez Rodríguez M.A. 111, 282  
 Bermudo Guitarte C. 106, 111, 114, 121, 125, 311  
 Bermudo Guitarte C.A. 310  
 Bernabéu J. 56, 104  
 Bernal Cueto S. 213  
 Bernal del Castillo T. 13, 213  
 Bernal M. 154  
 Bernal Ruiz R. 157, 196, 280  
 Bernal S. 172  
 Bernal Sánchez M. 179  
 Bernal T. 73, 74, 182, 204  
 Bernardo Gutiérrez Á. 55, 175, 370  
 Bernat Pablo S. 357  
 Bernues M. 145  
 Berruezo Salazar M.J. 142, 293  
 Besses B. 305  
 Besses C. 71, 113, 234, 295  
 Besses Raebel C. 67, 70  
 Bienert Garía Á. 297  
 Bigot Corbel E. 124  
 Bilbao Salcines N. 272  
 Bilbao Sieyro C. 58, 230, 233, 241  
 Biyukov T. 90  
 Bizjak Gomez A.N. 202  
 Bladé Creixenti J. 89  
 Bladé J. 103, 116  
 Blanco A. 149  
 Blanco Álvarez A. 229  
 Blanco B. 174  
 Blanco Bandera S. 302  
 Blanco E. 228  
 Blanco G. 56, 61, 62, 214  
 Blanco Gelaz L. 173  
 Blanco González Á. 168  
 Blanco I. 107  
 Blanco J.A. 131, 151, 216  
 Blanco Juan A. 131  
 Blanco L. 61, 62, 217  
 Blanco M.L. 51, 145, 150  
 Blanco O. 147  
 Blanco Rojo R. 98  
 Blanco S. 258  
 Blanes Company M. 216  
 Blanes M. 56, 104  
 Blanquer Blanquer M. 87, 137, 163, 186, 362  
 Blas C. 25, 211, 234  
 Blas López C. 198, 199  
 Blázquez Goñi C. 133, 204  
 Blázquez L. 104, 200  
 Blazquez Sanchez R.M. 228  
 Ble M. 295  
 Bobes A. 160  
 Bobes Fernandez A. 99, 207  
 Bobes Fernandez A.M. 98, 161  
 Bobillo S. 11  
 Bobillo Varela S. 276  
 Bohdan N. 80  
 Boix J. 370  
 Bolaños Calderón E. 99, 161, 162, 171, 157, 208, 288, 342  
 Bolaños E. 160  
 Boluda M. 178  
 Boluda Pascual B. 50, 51  
 Boluda Navarro M. 22, 100, 182, 195  
 Bombín Canal C. 155  
 Bonache N. 181  
 Bonafonte Arruga E. 123, 124  
 Bonis Izquierdo E. 199, 206, 277  
 Boqué C. 67  
 Boque Genovard C. 241  
 Boque R. 69  
 Borges C. 368  
 Boronat A. 5, 96, 191, 192  
 Borrás Vives J.B. 176, 362  
 Bosch A. 172  
 Bosch Albarada F. 88  
 Bosch Albareda F. 33, 229, 276, 346  
 Bosch Benítez J.M. 324, 341, 350  
 Bosch F. 11, 61, 81, 149, 183  
 Bosch Vilaseca A. 150  
 Bot A. 95, 96  
 Botella Estrada R. 251  
 Botella Prieto C. 49, 327  
 Botón Contreras E. 210  
 Bougeon S. 61  
 Bourgeois García M. 197  
 Boya Cristiá M.J. 303  
 Braunschweig I. 95, 96  
 Bravo Barahona P. 53  
 Bravo C. 283  
 Bravo Garcia C. 104  
 Bravo Pérez C. 4  
 Breña J. 152, 155  
 Briones J. 14, 36, 275  
 Brito I. 235  
 Brock K. 359  
 Brown C. 242  
 Brunet Mauri S. 236  
 Brunet S. 27, 36, 51, 198



- Buch Villa J. 290  
 Buendía Ureña B. 297, 326  
 Bueno C. 96, 191  
 Bueno J.L. 211, 263  
 Bueno Llarenas M.J. 173  
 Bueno Uroz C. 83  
 Buño A. 12  
 Buño I. 22, 38, 39, 43, 47, 48  
 Burguete Vidondo Y. 324  
 Burillo Sanz S. 196  
 Bussaglia E. 51, 150  
 Bustamante Rodríguez E. 302  
 Butta Coll N. 271
- Caballero A. 14  
 Caballero Alvarez D. 168  
 Caballero Baños M. 5, 96, 191, 192  
 Caballero Barrigón D. 18  
 Caballero Barrigón M<sup>a</sup>D. 250  
 Caballero Berrocal J.C. 74, 180, 197  
 Caballero D. 6  
 Caballero Gómez M. 288, 324  
 Caballero González A.C. 16  
 Caballero J.C. 45  
 Caballero M<sup>a</sup>D. 15, 37, 45, 147, 359  
 Caballero Navarro G. 235, 354, 356  
 Caballero Velázquez T. 28, 93, 157, 196, 242, 280  
 Cabañas Perianes V. 87, 137, 163, 186, 362  
 Cabañas V. 88, 112  
 Cabanillas Núñez Y. 173, 313, 338  
 Cabello A. 155  
 Cabero A. 257  
 Cabero Becerro M.A. 371  
 Cabero Martínez A. 146, 158, 282  
 Cabezón M. 149, 160  
 Cabezudo E. 17, 112  
 Cabezudo Molleda L. 166, 335  
 Cabo Zabala L. 159  
 Cabrera C. 117, 289  
 Cabrera J.R. 222, 263, 292  
 Cabrera Marín J.R. 36, 227  
 Cabrera Marín R. 221  
 Cabrera R. 40, 211, 334  
 Cabrera Ruiz F.J. 117, 304, 310, 367  
 Cabrera Silva C. 322, 337  
 Cabrero Calvo M. 250  
 Cabrero M. 45  
 Cáceres Hernández S. 322, 337  
 Caceres S. 117, 289  
 Cadahía Fernández P. 126  
 Cadenas Sevilla B. 101  
 Caia A. 90  
 Calabria I. 77  
 Calabuig M. 45, 128, 174, 258  
 Calabuig Muñoz M. 236, 302  
 Calafell Mas M.F. 225  
 Calama Ruiz-Mateos V. 296  
 Calama V. 66  
 Calasanz M.J. 61  
 Calbacho M. 182  
 Calbacho Robles M. 6, 29, 353  
 Caldas C. 73  
 Calderón Cabrera C. 242, 254  
 Calle C. 231  
 Calle Vellés M. 318  
 Callejas Charavía M. 176, 350  
 Calvo X. 56, 61, 62, 65, 178, 214, 217  
 Camacho Díaz L. 67, 70  
 Camacho L. 71  
 Cámara Montijano C. 267  
 Caminos Altuna N. 285  
 Caminos N. 283, 361  
 Camón A. 296  
 Camón Yarto A. 300
- Camos M. 28, 53, 145  
 Campano García A. 199, 206, 277  
 Campano Val F. 173  
 Campano Val J. 313, 338  
 Campeny A. 61, 241, 347, 354  
 Campeny Nájara A. 356  
 Campeny Nájara B.A. 236  
 Campo E. 9, 14, 96, 282  
 Campo Guerri E. 65  
 Campos Garrigues A. 367  
 Campos Montellano F.J. 227  
 Campoy D. 315  
 Campuzano Saavedra V. 228  
 Canales Albendea M.A. 190, 289  
 Canales M. 12  
 Canaleta C. 296  
 Canaleta Ros C. 300  
 Canals J.M. 5, 96, 191, 192  
 Canals Suris C. 36  
 Cañamero Giró E. 156, 206, 246, 255, 266  
 Cañas de Dios L. 198, 350  
 Canet Maldonado M. 16  
 Cañigral C. 129, 153, 294  
 Cañigral Ferrando G. 129, 156, 264, 287  
 Cañigral G. 153, 294  
 Cañigral Ortiz C. 156, 264, 287  
 Cannata Ortiz J. 143, 212, 335  
 Cano Domínguez S. 122  
 Cano Luis I. 371  
 Cánovas Giménez V. 217, 218  
 Canovas M<sup>a</sup>J. 82  
 Canovas V. 308  
 Cantalapiedra Díez A. 199, 206, 277  
 Capablo J.L. 297  
 Capote Garcia F.J. 139  
 Capote Huelva F.J. 139, 303  
 Caracuel R. 93  
 Carbajales M. 107, 117, 128  
 Carbonell D. 22, 38, 39, 47, 48  
 Carcelero San Martín E. 249  
 Cardesa Cabrera R. 322, 337  
 Cardesa R. 117, 289  
 Cardos Gómez V. 350  
 Carne P. 73  
 Carmona Zabala I. 48, 109, 132, 133, 223, 303, 329  
 Carnicero F. 117, 289, 337  
 Carnicero González F. 322  
 Caro Gómez A. 175, 226, 370  
 Carpio C. 11  
 Carpio Martínez N. 131  
 Carracedo R. 232  
 Carralero C. 192  
 Carrasco B. 240  
 Carrasco Exposito M. 320  
 Carrascosa Mastell P. 156, 264, 287  
 Carrascosa P. 129, 153, 294  
 Carreño Gómez G. 271  
 Carrera M<sup>a</sup>D. 284  
 Carreras E. 245  
 Carretero C. 41, 251  
 Carretero V. 308  
 Carricondo M. 51  
 Carricondo Morcillo M. 150  
 Carrillo Checa J. 44, 250  
 Carrillo Cruz E. 157, 196, 219, 280  
 Carrillo E. 238, 274  
 Carrió A. 150  
 Carro Arostegui I. 18  
 Carvajal Álvarez M. 113  
 Casado A.M. 44  
 Casado Alba M. 283  
 Casado Calderón M.S. 173  
 Casado Calderón M<sup>a</sup>S. 313, 338  
 Casado G. 12

- Casado L.F. 67, 69, 231  
 Casado M.S. 289  
 Casado Montero F. 210  
 Casajus Navasal A. 221  
 Casaño Sanchez J. 243, 261  
 Casanova Espinosa M. 344, 355  
 Casanova M. 18, 91  
 Casas Avilés I. 322  
 Casas I. 117, 289  
 Casco Amarilla C. 317  
 Casco Amarilla C.R. 123  
 Cassaday R. 26  
 Castaño Bonilla T. 198, 199, 257  
 Castaño De Mora P. 161  
 Castaño J. 96, 191  
 Castaño T. 195, 234  
 Castaño V. 104  
 Castañon C. 204  
 Castañón Fernández C. 13, 137, 147, 175, 213, 226, 295, 360, 370  
 Castellà M. 5, 96, 191, 192  
 Castellano G. 282  
 Castellanos Alonso M. 197  
 Castellanos Sinco H. 195, 208, 332  
 Castellví J. 11  
 Castelo Branco C. 246  
 Castillo J.C. 44  
 Castillo Rodriguez M. 104  
 Castillo Rosa J.C. 123, 317  
 Castillo Valero I. 216  
 Castro C. 19  
 Castro Izaguirre E. 93  
 Castro N. 24  
 Castro P. 5  
 Cava Valenciado F. 317  
 Cava Valenciano F. 343  
 Cebanu T. 271  
 Ceberio Echechippia I. 279, 285  
 Ceberio I. 283  
 Cebolla J.J. 272, 297  
 Cebollas Rojas L. 199  
 Cebollero M.A. 204  
 Cedená M.T. 103, 116  
 Cedená Romero M.T. 154, 176, 214  
 Cedená Romero T. 27  
 Cedená T. 58, 88, 176, 181  
 Cejalvo Andújar M<sup>ª</sup>J. 105, 285, 331  
 Centeno Malfaz F. 206  
 Cepeda J. 107, 117  
 Cepeda Piorno F.J. 116  
 Cerdá N. 168, 185  
 Cerdá S. 181  
 Cerezo E. 117, 289  
 Cerezo Manchado J.J. 87, 137, 163, 186, 362  
 Cerón Maldonado R. 195, 203  
 Cervantes F. 67, 150, 231, 233, 238  
 Cervera Calvo M. 29, 52, 273, 334  
 Cervera J. 22, 151, 178, 182, 195  
 Cervera J.V. 100  
 Cervera Zamora J. 50, 51  
 Cervero A. 180, 205, 323  
 Cervero Santiago C.J. 176  
 Chacim S. 19  
 Chambers J.E. 4  
 Chamorro Chamorro P. 113, 184, 225, 336  
 Chamorro P. 339  
 Champ D. 63  
 Chavez Collazos M.P. 361  
 Chavez M.P. 319  
 Checa S. 168  
 Chen L. 40  
 Chen T. 283  
 Chen Liang Tzu H. 44, 77, 86, 176  
 Cheng P. 359  
 Chica Gullón E. 132, 133, 329  
 Chicano Lavilla M. 38  
 Chicano M. 22, 39, 47, 48  
 Chillón C. 18  
 Chillón M.C. 15, 19  
 China Rodríguez A. 252, 257, 298  
 Chirlaque M.D. 86  
 Chorão M. 326  
 Chulián García S. 204  
 Cibeira López M.T. 89  
 Cibeira M. 307  
 Cid J. 5, 192  
 Cidoncha Morcillo B. 199, 206, 277  
 Cinta M. 164  
 Cisa S. 150  
 Cisneros A. 149, 160  
 Cladera Serra A. 332, 362  
 Claros Barrachina N. 357  
 Claudino C. 326  
 Clavel J. 63, 129  
 Clavel M<sup>ª</sup>J. 153  
 Clavel Pia J. 156  
 Clavel Pià J. 287  
 Clavel Pía J. 216  
 Clavel Pía J.M. 264  
 Claver M<sup>ª</sup>J. 294  
 Clavero Sánchez E. 112, 286  
 Clavero Sánchez M. 122  
 Clavero Sánchez M.E. 300  
 Clerencia Torre B. 165  
 Climent Esteller F. 18  
 Cobo F. 150  
 Cobo J. 49, 104  
 Codeço A.R. 326  
 Coelho A. 169  
 Coelho D. 237, 366  
 Coello De Portugal Casana C. 316  
 Colado E. 147, 204  
 Colado Varela E. 13, 55, 145, 147, 175, 184, 213, 226, 242, 370  
 Coll Jorda R. 198  
 Coll Jordà R. 236, 301  
 Coll R. 182  
 Coll S. 305  
 Coll Vallier J. 335, 349  
 Collado R. 61, 67, 73, 180, 205, 217, 323  
 Collazo Jaloma J. 195, 203, 208, 332  
 Collins R. 25  
 Colom B. 69  
 Colomer D. 1, 21, 27, 150  
 Colomer Pujol D. 65  
 Colomina Rodríguez J. 302  
 Colomo L. 65, 217  
 Colorado Araujo M. 282  
 Colorado Araujo M.d.l.M. 158  
 Colorado M. 204, 257  
 Comai A. 315  
 Combalia N. 240  
 Comeche Fernandez B. 78  
 Comes Escoda M. 156, 206, 246, 255, 266  
 Compañón Herce A. 224, 348, 319  
 Company D. 22, 182  
 Conde Royo D. 350  
 Condom Esteve M. 18  
 Condori Arenas M. 348  
 Condori Arenas Myrna H. 224  
 Condori M. 319  
 Constanço C. 368  
 Contento Gonzalo A. 309  
 Corchete L. 76  
 Corchete L.A. 84, 87  
 Córdoba Mascuñano R. 210, 56, 257  
 Córdoba R. 6, 7, 17  
 Cordón Gallego L. 195  
 Cornago Navascués J. 198, 232  
 Comejo Calvo E.M. 239

- Cornejo Calvo M. 122, 179  
 Cornejo Calvo M.E. 112, 154  
 Corral J. 4  
 Corral Merchán F. 60  
 Correa Alonso M.A. 82, 133, 137, 141, 142  
 Corrochano M. 14, 36, 162, 166, 170, 185, 247  
 Cortés A. 62  
 Cortés Barba S. 300  
 Cortés M.A. 257  
 Cortés S. 296  
 Cortés Sansa M. 176, 236, 241  
 Costa Bordes D. 65  
 Costa D. 53, 61, 150  
 Costa S. 180, 205, 323, 347  
 Costan B. 65, 178  
 Coucelo M. 237  
 Couto Caro C. 296  
 Crespillo-Andujar C. 78  
 Crespo M. 81, 215  
 Crespo Núñez C. 173, 313, 338  
 Criado I. 228  
 Criado V. 164, 168, 185, 189  
 Cruz D. 112  
 Cruz Díaz A.J. 339  
 Cruz Garcia D. 301  
 Cruz J.L. 40  
 Cruz N. 309  
 Cuadrado Galván E. 223  
 Cuadrado I. 294  
 Cuadrado Orden I. 156, 287  
 Cubillas García de la Torre D. 98, 207, 288, 342  
 Cuéllar C. 62, 160  
 Cuello García R. 155, 197  
 Cuenca Aprell C.A. 203, 328  
 Cuenca Estrella M. 23  
 Cuenca I. 91  
 Cuesta Tovar J. 208, 210, 291, 316  
 Cuevas B. 233, 238  
 Cuevas Fernández J. 113  
 Cuevas L. 319  
 Cuevas Ruiz B. 53  
 Cunha E. 101  
 Cwynarski K. 359
- Daorta Melissa A. 98, 99, 161, 162, 171, 207, 288, 342  
 Dapena J.L. 53, 145  
 Dasilva Freire N. 73  
 Daumal J. 285, 344  
 Davalos Cedillo C.A. 113, 184, 225, 336  
 Dávila J. 28, 74, 75  
 Dávila Valls J. 60, 198  
 Daza Pozo S. 208, 210, 291, 316  
 De Angelo D.J. 26  
 De Arriba de La Fuente F. 104  
 De Arriba F. 44, 86  
 De Blas Orlando J.M. 81  
 De Brabandere C. 107, 109, 116, 117, 128, 339  
 De Brabandere Capuccio C.C. 184  
 De Brabandere Cassandra C. 113, 225, 336  
 De Diego Vázquez E. 208, 210  
 De Gea Sandoval B. 161  
 De Haro Muñoz T. 106, 111, 114, 121, 125, 310  
 De Haro Romero M.T. 106, 111, 114, 121, 125, 310  
 De la Banda E. 220  
 De la Cámara R. 212  
 De la Cruz F. 18, 238, 274  
 De la Cruz Vicente F. 219, 280, 329  
 De la Fuente A. 198  
 De la Fuente Graciani I. 199, 206, 277, 315  
 De la Iglesia A. 211, 263, 292, 334  
 De la Iglesia Íñigo S. 233  
 De la Iglesia Íñigo S.N. 132  
 De la Iglesia L.A. 36, 221  
 De la Maya Retamar M.D. 173
- De la Maya Retamar M<sup>a</sup>D. 313, 338  
 De la Morena Barrio M.E. 4  
 De la Nuez Melián H. 132, 169  
 De la Puente Jimenez A.M. 313  
 De la Puerta J. 91  
 De la Rubia Comos J. 105, 285, 331  
 De la Rubia J. 91, 112  
 De la Torre Corona L. 127, 224  
 De las Heras N. 28, 67  
 De Linares Fernández S. 261  
 De Miguel C. 40, 187, 211, 263, 292, 319  
 De Miguel Llorente D. 119, 148, 173, 306, 345  
 De Nicolás Sol R. 297, 326  
 De Paz Andrés F.J. 49  
 De Paz Arias R. 190, 236, 260  
 De Paz F. 104, 200  
 De Paz R. 69, 73, 74, 231  
 De Pedro Olabarri J.M. 272  
 De Poo Rodríguez M.V. 124, 227, 303, 338  
 De Poo Rodriguez V. 123  
 De Ramón Sánchez C. 197  
 De Unamuno B. 251  
 Debén Ariznavarreta G. 209, 269  
 Del Campo García R. 332, 362  
 Del Campo R. 7  
 Del Campo Rincon J.F. 183  
 Del Cañizo C. 77  
 Del Cañizo Fernández-Roldán C. 180  
 Del Cañizo M. 200  
 Del Castillo Fernandez del Pino F.J. 70  
 Del Orbe Barreto R. 99, 168  
 Del Orbe Barreto R.A. 163  
 Del Pino M. 246  
 Del Pozo M. 59  
 Del Rey Luján A. 316  
 Del Rey Luján A.D. 371  
 Del Rey Sanchez J.M. 69  
 Del Veccio M. 40  
 Delgado B. 143  
 Delgado Beltrán M.P. 302  
 Delgado Beltrán P. 165, 264, 266, 354, 356  
 Delgado Beltrán. P. 235  
 Delgado Fenoll M. 157  
 Delgado García A. 286  
 Delgado Gonzalez J. 65  
 Delgado J. 1, 5, 9, 14, 63, 96, 191, 192  
 Delgado Serrano J. 248, 251  
 Delgado Sillero I.P. 9  
 Deol A. 95, 96  
 Di Micco A. 107  
 Di Nardo C.D. 25  
 Di Raimondo F. 107  
 Dias M. 318  
 Díaz A. 222  
 Díaz Aizpún C. 32, 245  
 Díaz Aizpun C.L. 309, 366  
 Díaz Beyá M. 21, 24, 26, 236  
 Diaz De Heredia C. 81  
 Diaz F. 185  
 Díaz Gálvez F.J. 197, 315  
 Díaz Goizueta M.d.M. 224, 319, 348  
 Díaz González Á. 67, 131, 151  
 Díaz Jordán Bolívar L. 130  
 Díaz López A. 7, 10, 198  
 Díaz Martín A.B. 75  
 Díaz Martínez Y. 82  
 Diaz Perez M.A. 32, 42  
 Diaz Ricart M. 167  
 Diaz Ricart M.I. 80  
 Díaz Rodríguez V. 49, 56  
 Díaz Roldán B. 330, 345  
 Diaz Valdés J. 317  
 Díaz Valdés J.R. 60, 123  
 Díaz Valdés M. 213

- Díaz Suárez M.F. 162, 164, 168, 170  
Díaz Tejedor A. 3, 84, 85  
Dielí Crimi R. 88  
Diez Angulo R.A. 285  
Díez Campelo M. 37, 45, 73, 74, 75, 76, 77, 177, 180, 193  
Diez Fernández M. 225  
Diez Feijoo R. 153, 295, 305  
Díez G. 119  
Diez Gallarreta Z. 168  
Díez M. 182  
Díez Martín J.L. 22, 34, 36, 38, 39, 43, 47, 48, 183, 200, 252, 275  
Díez Pastor J. 304  
Dimopoulos M. 90  
Dios Loureiro A.M. 126  
Dlouhy I. 9, 14  
Do Nascimento J. 273, 334  
Doerr T. 90  
Dolores Subirá P. 119  
Domingo A. 183, 200  
Domingo Domènech E. 18, 220, 276, 290  
Domingo E. 28  
Domingo González A. 275  
Domingues N. 19  
Domínguez Acosta L. 141, 207, 267, 293, 306, 325  
Dominguez Cruz A. 303  
Dominguez D. 149, 151  
Dominguez F. 107, 117  
Domínguez Iglesias F. 113, 184, 225, 336  
Dominguez Malfeito E. 121  
Domínguez Muñoz M.A. 296  
Domínguez Nóvoa Y. 203  
Domínguez Rodríguez J.F. 345  
Domínguez Velasco N. 127, 224, 311, 349, 369  
Donato Martín E.M<sup>a</sup> 105, 216, 284, 331  
Dorado N. 22, 34, 38, 39, 43, 252  
Dorado Pardo F.J. 8  
Dos Santos Ortas A. 190, 260, 289  
Dosda R. 128  
Douglas Cameron M. 40  
Dourdil Sahun M.V. 63, 124, 338  
Dourdil Sahun V. 123  
Dreger P. 359  
Duarte Palomino R.F. 36  
Duarte R. 211, 292, 334  
Duarte R.F. 40  
Duarte Rafael F. 263  
Dueñas Marquez A. 82, 186  
Dueñas Perez A. 228  
Dueñas Usategui M. 163  
Duran M. 168  
Durán M.A. 164, 188, 270, 370  
Duran M<sup>a</sup>A. 129  
Durán M<sup>s</sup>. 112  
Duro Millán R. 106, 111, 311  
Duro R. 112  
Duvos E. 117, 289  
Dyer M. 61
- Echebarría Barona A. 272  
Eguía López B. 316  
Einsele H. 23  
Enblad G. 359  
Encinas C. 200  
Encinas J. 58  
Encuentra M. 17, 31, 220  
Ene Gabriela S. 315  
Enjuanes A. 9  
Enriquez Mireles M. 327, 361  
Entrena Ureña L. 300  
Erráez Guerrero S.D. 306  
Escalante Barrigón F. 81, 313  
Escalante F. 9, 112  
Escamilla Gómez V. 242, 254  
Escamilla V. 93
- Escoda Teigell L. 16, 273, 334  
Escoda Teigell M.L. 65, 290  
Escolano Escobar C. 48, 109, 132, 133, 223, 329  
Escolar G. 167  
Escribano L. 73  
Escudero E. 168  
Esesúмага A. 368  
Español I. 112  
Espasa Pérez A. 156, 206, 246, 255, 266  
Esperanza M.A. 3  
Espeso de Haro M. 341  
Espigado Tocino I. 210, 219, 238, 242, 274, 280, 322  
Espinet B. 53, 56, 60, 61, 62, 65, 150, 178, 214, 217  
Espinosa M. 152, 168, 190  
Espinosa Hevia L. 60, 227  
Espinosa L.N. 37, 76, 177, 193  
Espirito Santo A. 19  
Espuch Oliver A. 106, 111, 114, 121, 125, 310  
Esquembre C. 200  
Esquirol A. 36, 51, 244, 247  
Esteban D. 21, 24  
Esteban Figuerola A. 241, 347, 354, 356  
Estella García Á. 267  
Esteve J. 5, 21, 24, 27, 53, 192, 204  
Esteve Reyner J. 83  
Estrada Barreras N. 236  
Estrada N. 233, 238, 241  
Expósito Anchuela P. 189  
Ezpeleta Iraizoz I. 135
- Fabra Urdiola M. 289  
Facon T. 90  
Falantes González F. 210  
Falantes González J. 322  
Falantes J.F. 238  
Farfán G. 221, 241, 347, 354  
Faria M.C. 146  
Farooq U. 95, 96  
Farré N. 295  
Fathi A.T. 25  
Felgueiras M. 146  
Feliu A. 247  
Feliu E. 149, 151, 160  
Feliu Frasnado E. 29, 83, 156  
Feliu Sánchez J. 221, 241, 347, 354, 356  
Fernández Llavador M<sup>j</sup>. 331  
Fermián E. 87  
Fernández Caldas González P. 169  
Fernández A. 339  
Fernández Abellán P. 49, 327  
Fernández Alvarez C. 128  
Fernández Álvarez C.R. 109, 116  
Fernández Álvarez R. 109, 113, 116, 128  
Fernández Ávilés F. 31, 35, 245, 246, 249  
Fernandez B.M. 252  
Fernández Bello I. 271  
Fernández C. 107, 117, 153, 187, 257, 339  
Fernández Caballero M. 86  
Fernández Caldas González P. 132, 138  
Fernández Calvo D. 18  
Fernández Canal C. 113, 225, 336  
Fernández Canal M<sup>c</sup>. 184  
Fernández Cornejo Diez F. 277  
Fernández Cuevas Lominchar B. 227  
Fernandez Delga M. 294  
Fernández Delgado M. 129, 153  
Fernández Delgado Momparler M. 156, 264, 287  
Fernández Ferrero S. 9  
Fernández de Dios L. 13  
Fernández de la Mata M. 110, 220  
Fernández de Larrea Rodríguez C. 89  
Fernández de Sevilla A. 220  
Fernández E. 116  
Fernandez Felix B. 70

- Fernández Fernández A. 194  
 Fernández Fernández E. 199, 206, 277  
 Fernández Fontecha E. 199, 206, 277  
 Fernández García S. 175  
 Fernández González A. 184, 225, 336  
 Fernandez Gonzalez C. 313  
 Fernández Ibarrondo L. 67, 70  
 Fernandez J. 81  
 Fernández J.R. 136  
 Fernández Jiménez D. 80, 190, 320  
 Fernández Jiménez M.C. 98  
 Fernandez Jou A. 228  
 Fernández L. 71, 97  
 Fernández L.S. 282  
 Fernandez Leyva H. 351, 372  
 Fernández Llavador M<sup>ª</sup>J. 105, 285  
 Fernández Luis S. 158, 257  
 Fernández Maqueda C. 211  
 Fernández Maqueda C.T. 292  
 Fernández Martín R. 288, 324  
 Fernández Martínez C. 146, 158, 282  
 Fernández Miñano C. 56  
 Fernández Morán E. 13  
 Fernández Moreno F. 330, 345  
 Fernández Nistal A. 119  
 Fernández P. 104  
 Fernández Poveda E. 87, 137, 163, 185, 362  
 Fernández R. 107, 117, 339  
 Fernández Rodríguez C. 67, 70  
 Fernández Rodríguez M.A. 137  
 Fernandez Rodriguez M.C. 71, 234  
 Fernández Ruicobo F. 103  
 Fernández Ruiz E. 232  
 Fernández Valle M.C. 205, 303  
 Fernández Zarzoso M. 63, 105, 216, 278, 284, 331  
 Ferrá C. 31, 36  
 Ferrá Coll C. 46, 63, 206, 246, 255, 266, 276, 300  
 Ferrández A. 128  
 Ferrandis P. 217, 218  
 Ferraro M. 113, 153  
 Ferraro M.P. 215, 295, 305  
 Ferraz P. 35, 245, 249  
 Ferre Bermejo Ó. 337  
 Ferreira C. 318  
 Ferreira D. 371  
 Ferreira G. 19  
 Ferreiro Ferro R. 111  
 Ferrer A. 56, 61, 62, 65, 178, 214, 217  
 Ferrer B. 45, 66, 128  
 Ferrer Chaves C. 220  
 Ferrer F. 233, 238  
 Ferrer Garrido G. 171, 235, 264, 266, 354, 356  
 Ferrer Lores B. 216  
 Ferrer M.R. 216  
 Ferrer Marín F. 53, 67  
 Ferrer R. 66, 81  
 Ferrer-Marin F. 71  
 Ferriols-Lisart R. 244  
 Figueiredo M. 142, 371  
 Figuera Á. 36, 212  
 Figuera Álvarez A. 27  
 Figueroa A. 155, 333  
 Fita Torro J. 101  
 Florensa L. 65, 178  
 Flores Ballesteros E. 350  
 Flores Fernández E. 327  
 Flores K.J. 315  
 Florido Ortega Y. 58, 230, 233, 241  
 Foncillas M.A. 198  
 Fondon Refolio F. 228  
 Fonseca A. 147  
 Fonseca E. 107, 117  
 Fonseca M. 44  
 Fonseca Mourelle A. 55, 145, 147, 175, 226, 370  
 Fonseca Santos M. 91  
 Font Ferré L. 65  
 Font P. 183, 200  
 Fontcuberta Boj J. 320  
 Fonte Feal C. 144  
 Forcada Guiu P. 65  
 Forero M. 28  
 Forés Cachón R. 221  
 Forés R. 63, 187, 211, 263, 292, 334  
 Formica Tranchida A.P. 188  
 Formica Tranchida A. 270, 370  
 Formells J. 167  
 Fort E. 31  
 Fox L. 233, 238, 244  
 Fox M.L. 33, 229  
 Fraga C. 134  
 Fraile J.J. 297  
 Francés R. 56  
 Franch M. 151  
 Franch Sarto M. 10, 46, 156, 176, 206, 246, 255, 266, 276, 290, 301  
 Franco C. 81  
 Franco Palacios S.E. 332, 362  
 Franganillo Suárez A. 256, 257  
 Freiría Alberte C. 121  
 Freitas E. 169  
 Freixo A. 143  
 Froen H. 107  
 Fuentes Cantero S. 127  
 Fumagalli C. 14  
 Funes V.C. 137, 186  
 Fuster J.L. 28, 145  
 Fuster Soler J.L. 101  
 Gabaldón Rodríguez I. 81  
 Gabilondo M. 319  
 Gala Aglaia M. 319  
 Galán Vega J. 49, 109, 132, 133, 223, 329  
 Galego A. 94  
 Galego Garcia A. 269  
 Galego Vizoso M.T. 165  
 Galera Miñarro A. 101  
 Galiano Alcalá L. 190  
 Galicia Flores T. 324, 335, 348  
 Galindo M.P. 208  
 Galindo Rodríguez M.d.C. 58  
 Gallardo D. 31  
 Gallardo Delgado M. 2, 27  
 Gallardo Giralt D. 241, 290  
 Gallardo M. 24, 85  
 Gallardo Morillo A.I. 245  
 Gallart Blanco M.Á. 187  
 Gallego C. 31  
 Gallego Domínguez E. 367  
 Gallego Miralles C. 249  
 Galli M. 90  
 Gallo Clavero D. 280  
 Gallo D. 219  
 Gallur Cuenca L. 346  
 Gallur L. 183  
 Galvez E. 42  
 Gamarra Calvo S. 227, 303  
 Gamarro Calvo S. 124  
 Gamberi B. 107  
 Gámez Jiménez E.M. 286  
 Garayoa M. 3, 84, 85  
 García A. 23, 81, 308  
 García Alonso L. 49, 223  
 García Álvarez M. 15, 18, 19, 60, 147  
 García Arenzana J.M. 202  
 García Ariza M. 272  
 García Ávila S. 146, 282  
 García Bacelar A. 155  
 García Baquero I. 85, 176, 181  
 García Barcenilla S. 271

- García Belmonte D. 6, 10  
 García Boyero R. 29, 129, 153, 156, 264, 287, 294  
 García Bueno M.J. 110  
 García C. 67, 104, 200  
 García Cabrera I. 286  
 García Cabrera I.M. 80, 112, 190  
 García Cadenas I. 14, 36, 244, 247, 296, 300  
 García Calduch O. 10, 16, 176, 236  
 García Cañadas M.d.C. 306, 357  
 García Canale S. 274  
 García Candel F. 163, 186  
 García Caro M. 236  
 García Cerecedo T. 276  
 García Cereijo P.M. 144, 226, 293  
 García Cosío Piqueras M. 6  
 García D. 7  
 García de Coca A. 28, 60, 91, 197, 198  
 García de Santiago B. 308  
 García de Veas Silva J.L. 106, 111, 114, 121, 125, 310  
 García Díez M. 127  
 García Domínguez M. 173  
 García Donas Gabaldón G. 127  
 García Erce J.A. 135  
 García Espeso J. 224  
 García Feria A. 216, 217, 218  
 García Fortes M. 194, 233, 238  
 García Frade L.J. 206, 272  
 García Frade Uría L.J. 199, 277  
 García Gala J.M. 94, 137  
 García Garay M.C. 186  
 García García B. 303  
 García García I. 353  
 García García I. 6, 108, 252, 257, 298, 321, 352  
 García Gisbert N. 70  
 García Guerrero E. 28, 93  
 García Guevara K. 335  
 García Guiñón A. 29, 53, 112  
 García-Gutiérrez J.V. 231  
 García Gutiérrez V. 53, 67, 69, 70, 252, 352  
 García Hernández A.M. 163, 186  
 García Hernández C. 49  
 García Hernández M<sup>a</sup>C. 233, 238  
 García I. 51  
 García I. 129, 153, 294  
 García J.F. 7  
 García J.L. 59, 84  
 García L. 248, 285, 344  
 García Lario J.V. 106, 111, 114, 121, 125, 310  
 García Latasa de Aranibar F.J. 151  
 García Lopez M. 207  
 García M. 115  
 García M.A. 317  
 García Malo M.D. 86, 104  
 García Maño L. 129  
 García Marco J.A. 60, 63, 211, 221, 222, 227, 292  
 García Martín L. 180, 235  
 García Martín P. 80, 190, 220, 286, 342  
 García Martín R.M. 85  
 García Martínez S. 13  
 García Mateo A. 123  
 García Merino A. 187  
 García Molina E. 137  
 García-Montero A.C. 73  
 García Moro M.A. 147  
 García Muñoz R. 221, 241, 347, 354, 356  
 García Navarro C. 161  
 García Navarro I. 156, 287  
 García Navarro I.M. 264  
 García Noblejas A. 212  
 García Noblejas Moya A. 143, 335  
 García O. 7, 52  
 García Ormeña N. 53, 231  
 García Ortego A. 165, 171, 235, 264, 266, 307, 354, 356  
 García Ortego A.J. 302  
 García Ortiz A. 58, 97, 193  
 García P. 187  
 García P. 20  
 García Pallarols F. 10, 70, 71, 113, 215, 234, 295  
 García Palomo A. 9  
 García Pérez E. 190, 260, 289  
 García Pérez M.J. 306, 357  
 García R. 112, 182  
 García Ramírez de Arellano I. 219, 280  
 García Ramírez P. 280  
 García Ramírez P. 219, 322  
 García Raso A. 211, 234  
 García Recio M. 164, 188, 270, 278, 285, 290, 344, 370  
 García Rey E. 5, 192  
 García Roa M.  
 García Roa M. 98, 99, 110, 157, 161, 162, 171  
 García Ruíz J.C. 99, 163, 260  
 García Ruiz M.A. 79, 139, 140, 314  
 García Sánchez C. 154, 297  
 García Sánchez R. 117, 310, 367  
 García Sanchis L. 93  
 García Sanz R. 15, 18, 19, 60, 91, 103, 116  
 García Sola A. 32, 245  
 García Suárez J. 350  
 García T. 11  
 García Torres E. 243, 253, 261  
 García Tuñón I. 52, 57, 59  
 García V. 107, 117  
 García Vela J. 329  
 García Vela J.A. 27, 49, 214, 223  
 García Vela M.J. 228  
 García Yun P. 173  
 Garrastazu Sánchez M<sup>a</sup>P. 139  
 Garrido A. 26, 51  
 Garrido Collado M.D.P. 159  
 Garrido S. 222  
 Garrido V. 85  
 Garrido-García V. 176, 181  
 Garrote M. 245  
 Garzón López S. 114, 265, 306  
 Garzón S. 263, 330  
 Gascón A. 129, 153, 294  
 Gascón Buj A. 156, 264, 287  
 Gasior Kabat M. 190, 260, 289  
 Gavira Gómez J.J. 118  
 Geli C. 162  
 Gener G. 151  
 Gener Ricós G. 46, 156, 176, 206, 246, 255, 266, 276, 290, 301  
 Genescà E. 83  
 Geraldès C. 259  
 Ghobadi A. 95, 96  
 Gich I. 51  
 Gil A. 204  
 Gil Á. 148  
 Gil Cano A. 267  
 Gil Cortés C. 29, 49  
 Gil Espárraga E. 329  
 Gil Ortí J.V. 50, 51  
 Gil Pérez Á. 119, 173, 345  
 Gil-Fernández J.J. 350  
 Giménez E. 244, 365  
 Giménez L.S. 225  
 Giménez M. 246  
 Giménez Mesa E. 79, 308  
 Giménez Pérez T. 273, 334  
 Gimeno E. 56, 61, 62, 153, 214, 215, 217, 295, 305  
 Gimeno Lozano J.J. 244  
 Giné E. 1, 9, 14, 18  
 Gine Soca E. 65  
 Ginés J. 248, 270, 278, 344  
 Giraldo P. 148, 151, 231, 272, 297, 298, 302  
 Gironella M. 11, 63, 91, 112  
 Gironella Mesa M. 88  
 Glover M. 242

- Go W.Y. 95, 96  
 Godoy Molias A. 307  
 Gökbüget N. 26  
 Golbano López N. 148, 173, 306, 345  
 Golvano Guerrero E. 166, 335  
 Gomes J. 101, 366  
 Gómez Arbonés J. 187  
 Gómez Beltrán E. 105, 285, 331  
 Gómez C. 150, 233  
 Gómez Calafat M. 134, 256  
 Gómez Carrasco A. 225  
 Gómez Casares M. 238  
 Gómez Casares M.T. 58, 230, 233, 241, 309, 341, 350  
 Gomez Catalan I. 311  
 Gómez Centurión I. 38, 67  
 Gómez Cornejo Díaz F. 199, 206  
 Gómez Correcha K. 345  
 Gómez Crespo M.J. 79, 308  
 Gómez Crespo M<sup>a</sup>J. 365  
 Gómez D. 257  
 Gómez de la Torre A. 37, 177, 193  
 Gómez Embuena A. 88  
 Gomez Garcia L.M. 198, 228  
 Gómez García R.M. 298  
 Gómez González C. 228, 229  
 Gómez Lamas D. 146, 158, 282  
 Gómez Llonín A. 56, 60, 62, 214, 217  
 Gómez López G. 24  
 Gómez M. 115, 128, 231, 240, 258  
 Gómez M.J. 141  
 Gómez Martínez A. 165, 171, 235, 264, 266, 302, 307, 354, 356  
 Gomez N. 153  
 Gómez Notario C.J. 302  
 Gómez Núñez M. 237  
 Gómez Núñez M.R. 306, 357  
 Gómez P. 12, 17  
 Gómez Pérez C. 163, 260  
 Gómez Pérez D. 332, 362  
 Gómez Prieto P. 6, 289  
 Gómez Ramírez P. 167  
 Gómez Roncero M.I. 210, 229, 291, 316  
 Gómez Rosa M. 296  
 Gomez Sanchez D. 91  
 Gómez Seguí I. 131  
 Gómez Toboso D. 284  
 Gómez Vázquez M<sup>a</sup>J. 314  
 Gómez Vera S. 173  
 Gomis M. 247  
 Gong J. 25  
 Goñi Herranz M.A. 349  
 González H. 333  
 González A.P. 107, 117  
 González Álvarez I. 300  
 González Bachs E. 332, 362  
 Gonzalez Barca E. 6, 17, 18, 220, 276, 290  
 González Benito D. 116  
 González C. 222, 292  
 Gonzalez Calle V. 91  
 González Campos J. 29, 196, 210, 238, 242, 322, 329  
 Gonzalez Campos J.A. 28  
 González Carmona P. 81, 140, 181  
 González Cejudo T. 106, 111, 114, 121, 125  
 González de la Calle V. 15, 18, 19  
 González de Villambrosia Pellón S. 282  
 González de Villambrosia S. 6, 7, 10, 17, 146  
 González del Castillo L.M. 132, 138, 253  
 González Díaz L. 367  
 Gonzalez Diez R. 78  
 González E. 41, 107, 112, 117, 120, 178, 309, 339  
 González Fernández A. 160  
 Gonzalez Fernandez F. 342  
 González Fernández F.A. 98, 99, 157, 161, 162, 171, 208, 317  
 González Fraile M.I. 315  
 Gonzalez Gallego I. 161  
 González García E. 63, 113, 278  
 González García H. 315  
 González García M.E. 109, 111, 116, 128  
 Gonzalez Godoy M. 110  
 González Gomez E. 307  
 González González A. 155, 197  
 Gonzalez Gonzalez B. 198  
 González González B.J. 328  
 González H. 155  
 González Huerta A.J. 360  
 González I. 296  
 González J. 281  
 Gonzalez K.J. 198  
 González López T.J. 112  
 Gonzalez M. 91  
 González M. 15, 18, 19, 37, 60, 103, 116, 147  
 Gonzalez M<sup>a</sup>J. 152  
 González Martín J.M. 58  
 González Méndez L. 3, 84, 85  
 González Molina W. 157  
 González Muñoz S. 360  
 González Navarro P. 80, 106, 111, 114, 121, 125, 190, 320  
 González Ordoñez A.J. 109  
 Gonzalez P. 6  
 González P. 9, 140  
 González Pérez E. 42, 58, 230, 233, 241, 262  
 González Pinedo L. 132, 138, 169  
 Gonzalez Real E. 170  
 González Rodríguez A.P. 360  
 González Romero E. 22, 100, 182, 195  
 González Romero Y. 158, 257, 282  
 González S. 107, 117  
 González Salinas A. 99, 162, 342  
 González Salinas A.M. 98, 161, 171, 207, 288  
 González San Miguel J.D. 288, 324, 341, 350  
 Gonzalez Santillana C. 211  
 González Santillana C.I. 221, 334  
 González Sierra P. 23, 261, 268  
 González Sierra P.A. 286, 300  
 González T. 28, 57, 60, 74, 145  
 Gonzalez V.M. 42  
 Gonzalez Vicent M. 32  
 Gonzalez Y. 112  
 González Hernández J.A. 132, 169  
 González J. 120, 309  
 Gonzalvo Rodríguez P. 113, 336  
 Gorosquieta Sánchez A. 324  
 Goterris R. 128, 258  
 Goterris Viciado R. 134, 256  
 Gracia Escudero A. 357  
 Gracia Pina J.A. 244  
 Granada I. 149, 151, 160  
 Grande C. 18, 281  
 Grande M. 119  
 Granell M. 36  
 Grasa Ulrrich J.M. 198  
 Grau Cat J. 236  
 Grau J. 149, 150, 151, 160  
 Grau T. 315  
 Greinix H. 359  
 Grifols Ronda J.R. 266  
 Groiss Buiza J. 173, 313, 338, 289  
 Groiss J. 117  
 Guardia R. 31  
 Guàrdia Sánchez R. 29, 52  
 Guedes Mesa S. 288, 324, 341  
 Güemes E. 192  
 Guerra Domínguez L. 138, 253  
 Guerra Domínguez L.M. 132  
 Guerra Hernando J.M. 332, 362  
 Guerra L. 42, 94, 120, 262, 309  
 Guerreiro M. 251  
 Guerrero Fernández L. 166, 225, 335  
 Guerrero L. 168, 339

- Guerrero Lopez L. 320  
 Guglieri Lopez B. 244  
 Guijarro F. 24  
 Guijarro Montoro S. 348  
 Guilábert Domínguez C. 199  
 Guillén García H. 119, 148, 173, 306, 345  
 Guillermo Sanz G. 131  
 Guimarães J. 235  
 Guinea J.M. 319  
 Guinot M. 129  
 Guinot Martínez M. 357  
 Guinot Segarra M. 41  
 Gutiérrez A. 6, 7, 20, 248, 278, 285, 290, 344  
 Gutiérrez Adán A. 178  
 Gutiérrez A.M. 6  
 Gutiérrez C.N. 3  
 Gutiérrez García A.M. 10  
 Gutiérrez García G. 31, 35, 245, 246, 249  
 Gutiérrez Jomarrón I. 350  
 Gutiérrez López de Ocariz X. 124, 297, 326  
 Gutierrez Meca Maestre D.P. 16, 360, 364  
 Gutiérrez Meca Maestre M.D. 360  
 Gutiérrez Morán M.J. 155  
 Gutiérrez N. 15, 60, 84, 91, 147  
 Gutiérrez N.C. 87  
 Gutiérrez Pérez O. 199, 206, 277  
 Gutiérrez V. 87  
 Guzmán A. 103, 193  
 Guzmán Aroca F. 87
- Halilovic E. 3  
 Hemosilla-Fernández M. 347  
 Heras Fernando I. 104  
 Heras I. 36, 44  
 Hermosilla Fernández M. 241, 244, 354, 356  
 Hermosin N. 272  
 Hermosín Ramos L. 204, 207  
 Hermouet S. 124  
 Hernández Boluda J.C. 45, 67, 128, 231, 233, 238, 244, 258  
 Hernández C. 117, 200  
 Hernández D. 271  
 Hernández Díaz P. 28  
 Hernández Gañán J. 18  
 Hernández García M.A. 60  
 Hernández García M.T. 328, 353  
 Hernández García S. 3, 84, 85  
 Hernández Hernández Á. 180  
 Hernández I. 149, 151  
 Hernández L. 282  
 Hernández M. 66, 81, 116, 214, 354  
 Hernandez M.C. 289  
 Hernández M.T. 103  
 Hernandez Maraver D. 94  
 Hernández Mata C. 165, 171, 235, 264, 266, 354, 356  
 Hernández Mata C.F. 302, 307  
 Hernández Mohedo F. 154, 179, 268, 300  
 Hernández P. 23  
 Hernandez Perez M. 241, 347  
 Hernández Perez P. 221, 328  
 Hernández Pérez P.M. 356  
 Hernández Rivas J.Á. 53, 231, 236  
 Hernández Rivas J.M. 28, 29, 45, 52, 57, 59, 60, 73, 74, 75, 145, 272  
 Hernández Rodríguez I. 82, 156, 101, 189, 255  
 Hernández Ruano M. 15  
 Hernandez Ruiz M.B. 229  
 Hernández Sánchez A. 49, 75  
 Hernández Sánchez E. 173, 313, 338  
 Hernández Sánchez J. 57  
 Hernández Sánchez J.M. 28, 44, 60, 73, 74  
 Hernández Sánchez M. 52, 57, 59, 60, 74  
 Hernández Santamaría T. 118  
 Hernández T. 279, 283  
 Hernández Vazquez L. 168  
 Hernando A. 31
- Hernanz C. 155  
 Hernanz N. 333  
 Herráez Albendea M.d.M. 53, 170, 312  
 Herráez Balanzat I. 332, 362  
 Herráez García R. 79, 308, 365  
 Herráez Rodríguez S. 168  
 Herráiz Cristobal R. 315  
 Herranz Arriero M. 173  
 Herrer Castejón A. 302  
 Herrera Arroyo C. 36, 201, 253  
 Herrera Arroyo I.C. 110, 243, 261  
 Herrera E. 284  
 Herrera F. 49, 109, 132, 133, 223, 329  
 Herrera P. 27  
 Herrera Pérez M.P. 356  
 Herrera Perez P. 241, 347, 354  
 Herrera Puente P. 108, 252, 321, 353  
 Herrero A.B. 59  
 Herrero Berron J.C. 319  
 Herrero Martín S. 148, 173, 306  
 Herruzo Delgado B. 223, 349  
 Herruzo Delgado B.I. 127, 369  
 Hidalgo Fernández F. 300  
 Hidalgo Gómez G. 53, 145  
 Higuero Saavedra V. 91, 250  
 Higuero V. 44  
 Hillebrand P. 152, 155, 333  
 Hindi N. 322  
 Hipólito Casillas F. 79  
 Hipólito F. 365  
 Hita Lopez A. 161  
 Hong A. 7, 10  
 Honrado López Y. 303  
 Hoyos Brea A.M. 303  
 Hueso García J. 105  
 Hueso García J.A. 285, 331  
 Humala Barbier K. 190  
 Humala K. 12  
 Hurst K. 32, 245  
 Hurtado A.M. 77, 86  
 Hurtado Ilzarbe G. 324
- Iacoboni G. 11, 81  
 Ibañez Company M. 50, 51  
 Ibañez Espacio F. 322, 337  
 Ibañez F. 117, 180, 205, 289, 323  
 Ibañez García J. 16, 360, 364  
 Ibañez J. 364  
 Ibañez M. 22, 100, 178, 182, 195  
 Ibarra Fernández G. 46, 246, 301  
 Ibarra Morales M.M. 98, 99, 161, 162, 171, 207, 288  
 Ibarra N. 71  
 Ibobes Fernandez A. 171  
 Iglesias Colino E. 118  
 Iglesias Varela R. 203, 328  
 Immaculada R. 115  
 Infante M. 6  
 Iniesta Lopez Matencio P. 104  
 Iniesta P. 44, 94  
 Iñigo Rodríguez B. 99, 161, 162, 171  
 Iníguez Garcia R. 234  
 Insua Vilas C. 144, 226, 293  
 Insunza A. 73, 74  
 Insunza Gaminde A. 146, 282  
 Insunza Oleaga L. 99  
 Iranzo Molina A. 227  
 Iraola J. 160  
 Irun Irun M.P. 272, 297  
 Isaieva M. 145  
 Iserte L. 11  
 Iserte Terrer L. 6, 16  
 Isidro I. 57  
 Isola I. 89  
 Isola I.M. 167



- Iturbe Hernandez T. 16, 364  
 Iturbe T. 364  
 Ivars Santacreu D. 285, 331  
 Ivet Arambula T. 296  
 Izarra A. 107  
 Izquierdo Álvarez S. 171
- Jabbour E. 26  
 Jacobsen E. 95, 96  
 Jacobson C.A. 95, 96  
 Jaén Águila F. 68  
 Janusz K. 73, 74, 75  
 Jara Acevedo M. 73  
 Jarilla Fernández M.C. 170, 312  
 Jara Lopez I. 126  
 Jarque Ramos I. 121  
 Javier C. 56  
 Javier K. 347  
 Javier López Jimenez F. 252  
 Jerez A. 77, 86  
 Jiang Y. 95, 96, 242  
 Jiménez A. 88  
 Jimenez Balarezo M. M.d.C. 346  
 Jiménez Bárcenas R. 81, 273  
 Jiménez Bravo de Laguna S. 42, 262, 253  
 Jiménez C. 15, 18, 19, 103, 116, 153  
 Jiménez Castillo M. 105, 284, 331  
 Jimenez Esteso M. 216  
 Jimenez Garofano C. 308  
 Jiménez Jambrina M. 81, 157, 280  
 Jimenez Julià S.A. 248, 285, 290, 344  
 Jiménez L. 1  
 Jiménez López O. 50, 51  
 Jiménez Lorenzo M.J. 46, 176, 236, 246, 266, 300  
 Jiménez Lorenzo M<sup>ª</sup>J. 82  
 Jiménez M. 11, 104, 183  
 Jiménez Martín A. 269, 358  
 Jiménez Martínez C. 305  
 Jiménez Morales A. 122, 179, 300  
 Jiménez Morales M. 157  
 Jiménez Moya M. 311, 368, 369  
 Jiménez S. 120  
 Jimenez Sara A. 270  
 Jiménez Segura R. 89  
 Jiménez Sola T. 74  
 Jiménez Solas T. 76, 177, 180  
 Jiménez Yuste V. 190, 271, 289  
 Joaquín B. 333  
 Jorál Badas A. 285  
 Jordan I. 5  
 Jorge A. 35  
 Jorge del Val L. 221, 356  
 José Ignacio L. 251  
 Jose L.B. 292  
 Jou J.M. 367  
 Juan Fita M.J. 161  
 Juan Lizana C. 186  
 Juan M. 5, 96, 191, 192  
 Juan Marco M<sup>ª</sup>L. 105, 284, 331  
 Juárez A. 281  
 Juárez Rufián A. 27, 52  
 Juárez Salcedo L.M. 119, 148, 173, 306, 345  
 Julià Arenas M. 16  
 Julià M. 115  
 Junca J. 149, 151  
 Juncà Piera J. 156  
 Jurado Chacón M. 23, 79, 80, 112, 122, 139, 140, 154, 159, 179, 190, 239, 261, 268, 286, 300, 314, 320, 331, 342, 373  
 Jurado Herrera S. 306, 357  
 Jurado M. 68  
 Justo Sanz R. 271
- Kantarjian H. 25, 26  
 Kantarjian H.M. 25
- Kassack Ipiña J.J. 332  
 Kersten M.J. 359  
 Kestler González K. 126  
 Kloos I. 3  
 Knight Asorey T. 280  
 Koch C. 143  
 Kraus-Berthier L. 3  
 Krzeminski P. 84  
 Kueenburg E. 107  
 Kwon M. 22, 34, 36, 38, 39, 43, 47, 48, 94, 252  
 Kyriakou C. 107
- La Huerta J.J. 91  
 Labbadía F. 163, 186  
 Labrador J. 28, 74  
 Labrador Mateo M. 126  
 Lackner M. 23  
 Lado Cives T. 197, 315  
 Lafuente Guijosa A.P. 225  
 Lahoz Gil C. 148, 151  
 Lahuerta J.J. 88, 103, 116  
 Láinez D. 25  
 Lakhwani S. 353  
 Lancharro A. 129, 153, 294  
 Lancharro Anchel A. 156, 287, 264  
 Landeta Callejo E. 260  
 Landete E. 34  
 Landete Hernández E. 34  
 Laporta R. 221  
 Laría Campaña C. 356  
 Lario A. 263  
 Lario Arribas A. 6, 298  
 Larrayoz M.J. 61  
 Larrayoz M<sup>ª</sup>J. 217  
 Larrea Gonzalez L. 93  
 Las Heras Manso G. 65  
 Lasa M. 91  
 Lass-Flörl C. 23  
 Lassaletta Á. 53, 145  
 Latorre A. 141  
 Latorre González A. 314  
 Lavilla Rubira E. 111  
 Lavrukhina O. 136  
 Leal A.R. 134  
 Leal Martinez I. 99, 168  
 Leal Rubio J.D. 87, 137, 163, 186, 362  
 Lecumberri R. 91  
 Lecumberri Villamediana R. 118  
 Lee D. 97  
 Legarda Campo M.A. 105, 284, 331  
 Legath Alonso Í. 142, 313, 371  
 Legath I. 146  
 Leis Sestayo A. 82, 168, 189  
 Leite A. 143  
 Leivas A. 24, 58, 97, 103, 192, 193  
 Lekakis L.J. 95, 96  
 Lema T. 190  
 Lemes A. 120, 309  
 Lemes Castellano M.A. 132  
 Lemes Quintana C. 42, 262, 288, 324, 350  
 León A. 155, 333  
 León González M.G. 332  
 León J.A. 200  
 Lerma A. 211, 222, 292, 334  
 Lerma Verdejo A. 221, 227  
 Levitan D. 40  
 Leys Sestao A. 186, 189  
 Leyva Ferrer R.N. 342  
 Liberati A.M. 90  
 Liedtke M. 26  
 Lin Y. 95, 96  
 Linares Gómez M. 2, 27  
 Linares Latorre D. 287  
 Linares Latorre L. 156

- Linares Latorre M.D. 264  
 Linares M. 24, 85, 124, 176, 180, 181, 205, 323, 347  
 Linares M<sup>a</sup>D. 129, 153, 294  
 Lindsay J. 90  
 Liquori A. 22, 100, 178, 182, 195  
 Lis Chulvi M.J. 176  
 Lis M.J. 180, 205, 323  
 Lizardi A. 361  
 Lizartza A. 279, 283  
 Lizasoain Hernández M. 297  
 Llamas P. 25, 195, 211, 234, 240  
 Llamas Poyato M.J. 64  
 Llamas Sillero P. 199, 256, 257  
 Llanos C. 5, 192  
 Llinares Riestra M.E. 101  
 Llobet N. 35, 245  
 Llop García M. 2, 50, 51  
 Llop M. 22, 178, 182, 195  
 Llopis Díaz M<sup>a</sup>A. 83, 168, 186, 189, 190  
 Llopis M.A. 160  
 Llorente de Jesús R. 55  
 Lloveras Guelque N. 301  
 Lluch García R. 216  
 Lluch R. 112  
 Lo Riso L. 129, 164, 188, 270, 370  
 Loaiza Vivanco L.E. 332  
 Lobo J. 19  
 Lobo M.C. 283  
 Lobo Moran C. 279  
 Locke F.L. 95, 96, 359  
 Loeffler J. 23  
 Lois S. 48  
 Lombardi Iglesias C. 202, 285  
 Longarón Rozalén R. 67, 70  
 Lopes Ramos T. 93  
 Lopes S. 142, 143, 313, 371  
 López A. 11, 12, 17, 275, 284  
 López Almaráz R. 272  
 López Álvarez C. 257  
 López Andrade B. 129  
 López B. 164, 188, 270, 370  
 López Bigas N. 74  
 López Brunsó M. 241  
 López Cadenas F. 45, 73, 74, 75, 76, 176, 177, 180  
 López Castaño F. 49, 56  
 López Cedeño T. 56  
 Lopez Chuliá F. 284  
 López Colina G. 225  
 López Corral L. 36, 37, 45, 250  
 Lopez D. 31  
 López de Frutos L. 148, 151, 272, 297  
 López Díaz M. 203, 328  
 López Duarte M. 145, 158, 257, 282  
 López F. 37, 104, 200  
 López Fernández E. 23, 261, 268, 300  
 López Fernández M.F. 209, 269  
 Lopez G. 361  
 López García A. 98, 99, 161, 162, 171, 288, 342  
 López García V. 216  
 Lopez Godino O. 44, 104  
 López Graciano A. 207  
 López Guerra M. 1, 27, 65  
 López Guillermo A. 1, 6, 9, 14, 16, 65, 282  
 López Hernández R. 253  
 López J. 104, 120, 200  
 López J.L. 204  
 Lopez Jaime F.J. 309  
 López Jiménez F.J. 6, 108, 257, 269, 298, 321, 353, 358  
 López Jiménez J. 18, 70, 88, 352  
 López L. 119, 151  
 López Lorenzo J.L. 25, 195, 198, 199, 211, 234, 256, 257  
 López M. 150, 153, 180, 205, 323  
 López Marín J. 49, 56  
 López Martín J.C. 296  
 López Martínez J. 198  
 López Méndez J. 296  
 López Molina M. 168, 189  
 Lopez Noguera I. 161  
 López Nuevo I. 148  
 López O. 147  
 López Parra M. 37, 57, 193, 250  
 López Pereira P. 267, 304, 335, 343  
 López Pérez M. 257  
 López Perezagua P. 285, 344  
 López Riñón M.M. 289  
 Lopez Rodriguez R. 139  
 Lopez Royo M<sup>a</sup>P. 298  
 López Rubio M. 350  
 López Sánchez A. 87  
 López Sánchez J. 137  
 Lopez Santamaria C.C. 173, 313, 338  
 López Sendón J.L. 12  
 López T. 12  
 López Vélez M.d.S. 106, 111, 114, 121, 125, 310  
 López Viaplana L. 246  
 López Villar O. 57, 76, 250  
 López Y. 107, 113, 117  
 Lorente P. 284  
 Lorenzo I. 249  
 Lorenzo Pérez M. 209, 269  
 Lorenzo Vizcaya Á. 111  
 Lorenzo Y. 152, 155, 333  
 Lorite M. 53, 145  
 Loro Ferrer J.F. 58  
 Lorza Gil L. 297  
 Los Arcos I. 81  
 Losa A. 34  
 Loscertales Pueyo J. 343  
 Loureiro B. 19  
 Loza J. 319  
 Lozano Almela M.L. 104  
 Lozano M. 5, 192  
 Lozano M.L. 44, 71, 80, 94  
 Lozano Medina A. 302  
 Lozano-Almela M.L. 272  
 Lucea Gallego I. 133  
 Luis D. 237  
 Luís D. 365  
 Lumbreras E. 28, 73, 74, 77  
 Luna de Abia A. 108, 298, 321, 352, 353  
 Luna De Abia A. 257  
 Lupiañez Muñoz C.B. 23  
 Luts I. 228  
 Luzardo H. 7, 120, 309  
 Luzardo H.D. 17  
 Luzardo Henríquez H. 6  
 Luzardo Henríquez H.D. 10  
 Maacke H. 3  
 MacBeth K.J. 25  
 Machado I. 143  
 Machado P. 353  
 Macia Martinez M.D. 173  
 Macizo Soria M.I. 163, 186  
 Madinaveitia-Ochoa A. 74, 75  
 Madrigal M.D. 263  
 Madrigal Toscano M.D. 114, 265, 291  
 Maestro De la calle G. 297  
 Magalhães A. 142  
 Magalhães Maia T. 101  
 Magnano L. 1, 9, 14, 65, 282  
 Magnano L.C. 89  
 Magro Mazo E. 27, 53, 350  
 Maguire M. 40  
 Maia T. 166, 235  
 Maite Gómez C. 120  
 Maldonado R. 15  
 Manchón M<sup>a</sup>H. 152

- Manco L. 166  
 Manresa Manresa P. 49, 56  
 Manresa P. 104, 200  
 Mansilla A. 107, 113, 117  
 Mañú Pereira M. 167  
 Manzanares Pérez M. 349  
 Marce S. 149  
 Marcé S. 160  
 Marcellini A.S. 123, 317  
 Marchante Cepillo I. 205, 303  
 Marciniak S.J. 4  
 Marco Ayala J. 131, 151  
 Marco Buades J. 105, 285, 331  
 Marco de Lucas F. 168  
 Marco P. 104, 200  
 Marco Vera P. 49  
 Marcos A. 260  
 Marcos Jubilar M. 118  
 Margarida de Castro A. 197  
 María E.M. 292  
 Marín A. 18, 155, 333  
 Marín Bermejo A. 161  
 Marín Domínguez E. 130  
 Marín Gorriacho R. 221  
 Marín L. 15  
 Marín M. 323  
 Marín M. 180, 205, 347  
 Marín Niebla A. 11, 276  
 Marín P. 35  
 Marín Quílez A. 52  
 Marín Saucedo A. 122  
 Marín-Quílez A. 57  
 Marini S. 259  
 Mariz M. 19  
 Marks D.I. 26  
 Maroto Sánchez E. 109  
 Maroto Martín E. 58  
 Marques J. 142, 313, 371  
 Marquet Palomanes J. 6, 269, 298, 321, 358  
 Marquet Palomares J. 108, 257  
 Márquez Gómez I. 366  
 Márquez J.A. 112  
 Marquez Malaver F. 280  
 Márquez Malaver F.J. 219, 238  
 Márquez Navarro J. 168  
 Márquez Vega C. 251  
 Marrero C. 155, 333  
 Marrero Quintana M.T. 341  
 Marrero Santos C.M. 63  
 Marriaga Ospino L. 285, 331  
 Marrón Tundidor R. 302  
 Martí Chillón G.J.M. 193  
 Martí de Talavera J. 284  
 Martí E. 66, 174, 258  
 Martí J. 162  
 Martí J. 295  
 Martín A. 6, 7, 15, 18, 147, 370  
 Martín Antoran J.M. 335  
 Martín Batista S. 328, 353  
 Martín C. 282  
 Martín Calvo C. 243  
 Martín Calvo C. 299  
 Martín Centellas J. 91  
 Martín Chacon E. 114  
 Martín Chacón E. 306  
 Martín Consuegra A. 264  
 Martín Consuegra Ramos S. 165, 171, 235, 266, 302, 307, 354, 356  
 Martín E. 330  
 Martín F. 88  
 Martín García D. 61  
 Martín Garcia Sancho A. 10  
 Martín Guerrero Y. 350  
 Martín Herrero S. 257  
 Martín Herrero S. 199, 256  
 Martín Ibáñez R. 96, 191  
 Martín Izquierdo M. 44,60, 73, 74, 75  
 Martín J. 93  
 Martín L. 334  
 Martín López A.Á. 44, 250  
 Martín M. 28  
 Martín M.D. 195  
 Martín Martín A. 28, 57, 59, 328, 353  
 Martín Martitegui X. 260  
 Martín Mateos M. 337  
 Martín Mateos M.L. 117, 289, 322  
 Martín Moreno A.M. 7, 10  
 Martín Moro F. 6, 108, 252, 253, 257, 298, 321, 352  
 Martín Nuñez G. 74, 75  
 Martín Rodríguez L. 229  
 Martín Rubio I. 49, 214, 223  
 Martín S. 9  
 Martín Salces M. 271  
 Martín Sánchez J. 254  
 Martín Sánchez M. 3, 84, 85  
 Martín Téllez S. 32, 245, 341, 309, 366  
 Martinelli G. 25, 26  
 Martínez Villalobos J.E. 327, 361  
 Martínez Alfonso I. 256, 257  
 Martínez Álvarez S. 197  
 Martínez Barranco P. 27, 110  
 Martínez Bueno M. 23  
 Martínez C. 31, 35, 174, 245, 246  
 Martínez Carballeira D. 29  
 Martínez Chamorro C. 198  
 Martínez Ciarpaglini C. 128  
 Martínez Cuadrón D. 50, 51  
 Martínez de Sola M. 115, 237  
 Martínez Díez Y. 256, 257  
 Martínez E. 301  
 Martínez Eguizabal R. 165, 235  
 Martínez Fernández A. 113  
 Martínez Fernández M. 170  
 Martínez Fernández R. 123, 124, 227, 303, 338  
 Martínez Francés A. 16, 360, 364  
 Martínez García A.B. 16, 360, 364  
 Martínez Gaspar T. 287  
 Martínez Geijo C. 108, 257  
 Martínez Geijo Román C. 6, 252, 269, 321, 352, 353, 358  
 Martínez Gómez C.M. 209, 269  
 Martínez Hellín Á. 311  
 Martínez Hernández D. 65  
 Martínez Iribarren A. 82, 186, 189  
 Martínez J. 28, 69, 146, 281  
 Martínez L. 113, 214, 215, 315  
 Martínez Laperche C. 22, 34, 38, 39, 43, 47, 48, 252  
 Martínez López J. 2, 24, 27, 52, 53, 58, 70, 85, 88, 91, 97, 103, 116, 124, 154, 176, 181, 192, 193, 211, 229, 297, 326  
 Martínez Lopez M. 364  
 Martínez Losada C. 54, 222  
 Martínez Losada M.d.C. 8, 64  
 Martínez M. 240, 365  
 Martínez M.Á. 281  
 Martínez M.E. 211  
 Martínez Marín A. 87, 137, 163, 186, 362  
 Martínez Martínez M. 342  
 Martínez Martínez R. 98, 99, 103, 162  
 Martínez Martínez R.B. 98, 157, 161, 171, 208  
 Martínez Mayoral M. 228  
 Martínez Molina S. 285  
 Martínez Montesinos L. 71  
 Martínez Moraleda J.M. 362  
 Martínez Mosqueda Ian M.L. 327, 361  
 Martínez Moya M.D. 228, 229, 316, 371  
 Martínez Muñoz C. 249, 360  
 Martínez Muñoz M.E. 40, 263  
 Martínez Murillo C. 332  
 Martínez Nieto J. 98, 99, 161, 162, 160, 171  
 Martínez Penella M. 16, 364

- Martínez R. 116, 160  
 Martínez Revuelta E. 94, 137  
 Martínez Robles V. 181  
 Martínez Roca A. 273, 334  
 Martínez Sánchez M.d.L. 327, 361  
 Martínez Sánchez M.d.P. 297  
 Martínez Sánchez P. 27, 29  
 Martínez Señarís D. 111, 209, 269  
 Martínez Serra J. 285, 344  
 Martínez Serra L. 295, 305  
 Martínez T. 129, 153, 294  
 Martínez Tovar A. 195, 203, 208  
 Martínez Trillos A. 1  
 Martínez Valiente C. 22, 100, 178, 182, 195  
 Martínez Valverde C. 150  
 Martino Bufarull R. 29  
 Martino R. 36, 51, 244, 247  
 Martins A. 19  
 Martins H. 30  
 Martins P. 366  
 Marzál B. 96, 191, 192  
 Mas C. 284  
 Mas Esteve E. 357  
 Mas Esteve M. 264, 287  
 Mas M. 129, 153, 294  
 Mascaró Riera M. 332, 362  
 Mata de la Serna R. 256  
 Mata R. 240  
 Mata Serna R. 199  
 Mata Vázquez M.I. 344, 355  
 Mateo Arranz J. 320  
 Mateo Guerrero M. 210  
 Mateo M. 342  
 Mateos M.V. 3, 84, 87, 91, 103, 116  
 Mateos Manteca M.V. 91  
 Mateos Mazón J.J. 163, 244, 260  
 Mateos Morales M. 207  
 Mateos R. 58  
 Mateos Rodríguez M.C. 324, 335, 349  
 Matito A. 73  
 Mattlin H. 217  
 Matutes E. 1  
 Matutes Juan E. 65  
 Mayado A. 73  
 Mayor Pérez L. 338  
 Mayoral Sánchez J. 81  
 Mayordomo Aranda E. 251  
 Mba C. 231, 232  
 Mediavilla-García J. 68  
 Medina A. 15, 18, 19, 116  
 Medina Pérez Á. 63, 344, 355  
 Medina Rodríguez C. 350  
 Medina Salazar S. 99, 161, 162, 171  
 Medina Salazar S.F. 161, 171, 288  
 Medina Sisi F. 208  
 Medina-Herrera A. 103  
 Medrano M. 28, 93  
 Medrano-Engay B. 298, 302  
 Megido M. 74, 75  
 Meijide Santos G. 113  
 Meireles F. 323  
 Melero C. 56, 214, 217  
 Melero Cañadas R. 130  
 Mellado Gázquez A. 357  
 Mena A. 180, 205, 323  
 Mena Molina M.J. 165  
 Menárguez Palanca F.J. 275  
 Menchaca C. 319  
 Méndez López A.M. 10  
 Méndez Rodríguez G. 128  
 Méndez Sánchez J.Á. 111  
 Méndez Sánchez L. 52, 57  
 Mendizábal A. 67, 319  
 Menéndez Bujan P. 83  
 Menéndez Cuevas M. 98, 207, 288  
 Menéndez Fernández P. 225  
 Menéndez P. 96, 191  
 Mennesson N. 124  
 Mercadal S. 220  
 Mercadal Vílchez S. 16, 18, 29, 52, 276, 290  
 Mercedes Noboa E. 298  
 Merchán B. 183  
 Merchan Ruiz Brayan M. 346  
 Merchant A. 26  
 Mesa M.C. 152, 155, 333  
 Mesa Moles Z. 331  
 Mesa Morales Z. 300  
 Mesa Tudel A. 229, 346  
 Mestre F. 285, 344  
 Michael Fernández B. 352, 353  
 Michael Fernández B.M. 6, 108, 257, 298, 321  
 Miereles F. 326  
 Miguel C. 28  
 Miguel García C. 60, 73, 74, 75  
 Miklos D.B. 95, 96  
 Millacoy Austenritt P. 324, 335, 349  
 Millan C. 279, 283  
 Millán J.M. 195  
 Miller J. 103  
 Millón Caño J. 320  
 Minchinela Girona J. 189  
 Minguela A. 53, 145  
 Mir M. 215  
 Miranda F. 323  
 Miranda J. 182  
 Mirás Calvo F. 154, 214  
 Miras F. 58  
 Misiewicz-Krzeminska I. 76, 87  
 Moatassim de la Torre Y. 339  
 Mogollón P. 3, 84, 85  
 Molero A. 183  
 Molero Labarta M.T. 58, 230, 241  
 Molero Labarta T. 132, 138, 169, 233, 253  
 Molero M.T. 272  
 Molero T. 309  
 Molero Yordi A. 346  
 Molés Poveda P. 251  
 Molina Á. 367  
 Molina B. 42  
 Molina Hurtado J. 243, 261  
 Molina Hurtado J.R. 201  
 Molina J.R. 55  
 Molina P. 167  
 Molina Rodríguez M.E. 296  
 Molinos Quintana Á. 247, 251  
 Mollejo Villanueva M. 291  
 Moncada J.L. 69  
 Monserrat Coll J. 186  
 Monserrat Coll J.L. 362  
 Montalbán C. 7  
 Montalban Sanz C. 10  
 Montañés Gracia M.Á. 165, 171, 235, 302  
 Montaña A. 28  
 Montaña Brioso A. 52, 57  
 Montaña Figueroa E.H. 203, 208, 332  
 Monteagudo Saiz M.D. 53  
 Monteiro A. 313  
 Monteiro C. 143, 366  
 Monter A. 17  
 Monter Rovira A. 150  
 Montero Benítez J. 127, 223, 368, 369  
 Montero Cuadrado I. 210, 322, 329  
 Montero Cuadrado M.I. 238  
 Montero I. 69  
 Montes Gallego A. 269  
 Montes Moreno S. 146, 282  
 Montes Vaquero G. 228  
 Montesdeoca S. 56, 65, 113, 178, 214, 305

- Monteserín Monteserín M.d.C. 223  
 Monteserín Monteserín M<sup>a</sup>C. 49, 109, 133  
 Montesinos Fernández P. 2, 27, 29, 50, 51  
 Montesinos P. 25, 198, 204, 249  
 Montoro Gomez J. 346  
 Montoro J. 41, 183, 249, 251  
 Montoto C. 119  
 Montoya Morcillo M.d.C. 311  
 Monzón Manzano E. 271  
 Mora A. 62  
 Mora Barrios J.M. 158, 282  
 Mora Casado A. 365  
 Mora J. 257  
 Morado Arias M. 190  
 Morado M. 272  
 Morais Bras L. 175  
 Morais Bras L.R. 13, 137, 147, 213, 226, 295, 360, 370  
 Morais L.R. 204  
 Moraleda J.M. 88  
 Moraleda Jiménez J.M. 87, 137, 161, 163, 186  
 Morales C. 149  
 Morales Camacho R.M. 157, 196, 280  
 Morales de la Plaza A. 337, 374  
 Morales E. 112  
 Morales Indiano C. 156, 168, 186, 189  
 Morales M.L. 24, 181  
 Morales Mari L. 85  
 Morales Navarro C. 356  
 Morales R. 274  
 Morales Ruiz Y. 288, 324, 341, 350  
 Morales Sanz D. 148  
 Morales Sanz M.D. 173, 306  
 Morales-Indiano C. 82, 160, 189  
 Morán Alcalá M. 109  
 Moran Jimenez M.J. 183  
 Moran Sanchez J. 139  
 Morat-Peiró A. 22  
 Moratalla López L. 23, 261, 268  
 Moreira A. 134  
 Moreira C. 19  
 Moreira I. 19  
 Morello D. 45, 174, 258  
 Morello González D. 302  
 Moreno Abril E. 79, 139, 140, 314  
 Moreno Belmonte M.J. 87, 163, 186  
 Moreno Beltrán M.E. 344, 355  
 Moreno C. 36, 61, 62  
 Moreno Cantero T. 166  
 Moreno Carbonell M. 307  
 Moreno Carralero M.I. 183  
 Moreno Carrasco G. 117, 310, 341, 367  
 Moreno Carrasco J.L. 315  
 Moreno Chulilla J.A. 244  
 Moreno E. 247  
 Moreno Fajardo D.F. 89  
 Moreno G. 98  
 Moreno Gamiz M. 99, 163, 260  
 Moreno Jiménez G. 6, 252, 269, 298, 358  
 Moreno M. 12, 328  
 Moreno M<sup>a</sup>J. 88, 145  
 Moreno N. 160  
 Moreno Paredes N. 98, 99, 162, 207, 342  
 Moreno Paredes Nahir D. 161, 171, 288  
 Moreno Ramírez S. 208, 210, 291, 316  
 Moreno Risco M<sup>a</sup>B. 173, 313, 338  
 Moreno Velázquez M. 10, 46, 206, 246, 255, 266, 290, 300  
 Moreno-Castaño A. 245  
 Moreno-Vega M. 353  
 Morente Constantín E. 79, 139, 140, 159, 268, 314, 331, 373  
 Moret A. 100  
 Moret C. 112  
 Moret Peiró G. 285  
 Moret Puig C. 241, 301  
 Morgades de la Fe M. 29, 52, 206, 246, 255, 266, 276, 290  
 Morgades Delafe M. 46  
 Morgades M. 31  
 Morgado Tenera J.M. 228  
 Moriano B. 117, 289  
 Moriano Palacios B. 322, 337  
 Morillo Giles D. 199  
 Moro Domingo E. 78  
 Moro García M.A. 55, 175, 226, 370  
 Morote-Faubel M. 22, 87, 100, 182, 186, 280, 322  
 Moya Arano M. 137, 163  
 Moya Arnao F. 219  
 Moya M. 238  
 Mozas P. 1, 9, 14  
 Mozos A. 14, 275  
 Mrowiec A. 53  
 Muiña B. 77  
 Müller A. 359  
 Muncio M.M. 317  
 Muñoz Diaz E. 142  
 Muñoz E. 140  
 Muñoz Lobato S. 109  
 Muñoz P. 22, 39, 47, 48  
 Muñoz C. 69  
 Muñoz Gama A. 198, 210  
 Muñoz García C. 349, 368, 369  
 Muñoz Gonzalez J.I. 73  
 Muñoz Linares C. 183  
 Muñoz M<sup>a</sup>L. 240  
 Muñoz Martin G. 69  
 Muñoz Moreno M.F. 197  
 Muñoz Muñoz J.A. 236  
 Muñoz Novas C. 176  
 Muñoz Pérez M.I. 32, 245, 309, 366  
 Muñoz R. 2  
 Muñoz Tirado L. 176  
 Muntañola A. 18  
 Muntañola Prat A. 16, 63  
 Muntión Olave S. 76, 177, 180  
 Muntión S. 37, 193  
 Munuera M. 149  
 Murga M.J. 98  
 Mykhayliv V. 136  
 Nadeu F. 9  
 Najera Irazu M.J. 221  
 Nájera Irazu M.J. 356  
 Najera M.J. 241, 347, 354  
 Nascimento T. 237, 365, 366  
 Navarrete J.J. 332  
 Navarrete Mora M. 346  
 Navarro A. 61  
 Navarro Almenzar B. 87, 137, 163, 186, 362  
 Navarro B. 45, 66, 174, 211, 222, 258, 263, 292, 334  
 Navarro Colom M. 371  
 Navarro D. 244  
 Navarro Ferrando J.T. 83, 190  
 Navarro Ferrando T. 156  
 Navarro J.T. 149, 151  
 Navarro López A. 65  
 Navarro M. 112  
 Navarro Ortega D. 302  
 Navarro Oviedo M. 2  
 Navarro R. 65  
 Navarro T. 160  
 Navarro-Bailón A. 19, 60  
 Naya D. 211, 222, 292, 334  
 Naya Errea D. 221  
 Nebot Villacampa M.J. 221  
 Neelapu S.S. 96  
 Neelapu Sattva S. 95  
 Negrín López M. 288, 324, 341, 350  
 Neves C. 143  
 Nickle D. 40  
 Nicolás M.C. 147

- Nieto J. 149  
 Nieto J.C. 81  
 Nieto Moragas J. 186  
 Nieto Moragas X. 168  
 Nieto Ruiz N. 130  
 Nieto S. 272  
 Nieto Vázquez A. 144, 226, 293  
 Nogues Alvarez N. 82  
 Nogues N. 140  
 Nomdedéu Guinot J. 27, 150  
 Nomdedeu J. 62  
 Nomdedéu J.F. 27, 51, 189  
 Nomdedeu M. 150  
 Nonell L. 217  
 Noriega Concepción V. 209, 269  
 Noronha C. 169  
 Notario C. 152, 155, 333  
 Notario Mc Donell C. 122  
 Nova Gurumeta S. 227  
 Novelli S. 7, 14, 275, 296, 300  
 Novo A. 248  
 Novo García A. 29  
 Noya M.S. 272  
 Nuevo López I. 119, 345  
 Nuevo López M.I. 173  
 Nufer M. 93  
 Núñez Céspedes J. 282  
 Núñez García A. 268, 373  
 Núñez L. 222, 334  
 Núñez Vázquez Ramiro J. 273  
 Núñez Torrón Stock C. 69, 108, 257, 298, 321, 352, 353
- O'Brien S. 26  
 O'Gorman P. 90  
 Oarbeascoa G. 43, 94, 183  
 Ochoa García S. 187  
 Ocio E. 91  
 Ocio E.M. 84, 85, 103, 116  
 Ocio M.E. 3  
 Ocio San M.E.M. 91  
 Odenike O. 25  
 Oiartzabal I. 319  
 Olabarria Santurtun I. 285  
 Olarte I. 195, 203, 208  
 Olave Rubio M.T. 227, 303  
 Oliva A. 155, 333  
 Oliveira A. 101  
 Oliveira A.C. 220  
 Oliveira F. 134  
 Oliveira I. 19  
 Oliveira J. 134  
 Olivencia Plaza V. 141  
 Olivencia V. 263, 330  
 Oliver A. 5, 27, 231  
 Oliver Caldés A. 89  
 Oliver Samper A. 320  
 Olivier C. 52, 74, 75  
 Olivier Cornacchia C. 123  
 Olivier Cornacchia M.C. 317  
 Oller C. 315  
 Olmedillas S. 234  
 Oluwole O.O. 95, 96  
 Oña Compány F. 49, 109, 132, 133, 223, 303, 329  
 Oña R. 17  
 Oñate G. 172, 189  
 Oñate Hospital G. 150, 176  
 Ondarra Seguro L. 202, 285  
 Onecha de la Fuente E. 2, 27, 52  
 Orbe I. 141  
 Orbe J. 2  
 Orbe Jaramillo I. 314  
 Ordoñez B. 339  
 Ordóñez Fernández B. 184, 225, 336  
 Ordóñez García M. 314
- Ordóñez J.L. 52, 57, 59  
 Ordoñez M. 141  
 Ordóñez Vahí S. 82, 114, 133, 137, 141, 142, 265, 291, 293, 325  
 Orellana R. 282  
 Orero M.T. 180, 205, 323  
 Orfao A. 73  
 Orfao de Matos A. 228  
 Orfao de Matos Correia e Vale A. 29  
 Oriol A. 90, 91, 103, 116  
 Oriol Rocafiguera A. 46, 301  
 Ormazabal I. 212  
 Orna E. 149, 151, 160  
 Orna Montero E. 82, 190, 236, 246  
 Orozco Colón R.E. 306, 357  
 Ortega Asensio R. 184  
 Ortega Blanco M. 346  
 Ortega Herrera R. 76, 177, 180  
 Ortega López A.B. 79, 139, 140, 314  
 Ortega M. 53, 61, 145, 183, 217  
 Ortega R. 37, 193  
 Ortega S. 31  
 Ortegon S. 117  
 Orti Pascual G. 33, 229, 276  
 Ortiz Librero M. 319  
 Ortiz Maldonado V. 5, 14, 96, 191, 192  
 Ortiz Pareja M. 32, 245  
 Ortiz Portal F. 146  
 Ortiz Romero P. 18  
 Ortiz Ruiz A. 24, 85  
 Ortiz V. 204  
 Orts M. 66  
 Ortuño A. 270  
 Ortuño F.J. 77, 86  
 Osca G. 112  
 Osca Gelis G. 241, 301  
 Osorio S. 231  
 Osorio Zuluaga J. 41  
 Osugui L. 37, 76, 177, 193  
 Osuna M. 9  
 Oterino J. 145  
 Otero I. 283  
 Otero Longo I. 202, 279, 285  
 Otero M.J. 198  
 Oubiña Hermida P. 126  
 Oyartzabal I. 198  
 Oyarzabal J. 2
- Pablos López A. 60  
 Paciello Coronel M.L. 297  
 Paciello Mari L. 192  
 Pacios A. 217, 218, 308  
 Padilla Conejo I. 81, 140  
 Paíno T. 3, 84, 85  
 Paiva B. 91, 103, 116  
 Pajares Herraiz A.L. 316  
 Pajares I. 44, 283  
 Pajares Recio I. 104  
 Palacio García C. 229  
 Palacios Fragoso M. 328  
 Palacios R. 121  
 Palacios Rodriguez J. 106, 111, 114  
 Palacios Rodríguez J.A. 80, 190, 320  
 Palacios Torres C. 311  
 Palicio M.A. 109  
 Palma Barqueros V. 80  
 Palma Vallellano A. 330  
 Palma Vallellano A.J. 340  
 Palomera Bernal L. 123, 124, 227, 338  
 Palomera L. 67, 91, 231  
 Palomo Bravo Á. 304, 363  
 Palomo Esteban T. 329  
 Palomo L. 77  
 Palomo Moraleda M<sup>a</sup>d.P. 360  
 Palomo Sanchís L. 236

- Panadero J. 77  
 Pañero I. 58  
 Panero M. 284  
 Panero Ruiz M. 285, 331  
 Paniagua S. 334  
 Panizo C. 6, 17  
 Panizo Echaurri I. 190, 260, 289  
 Panizo Gómez R. 209  
 Panizo Santos C. 221  
 Paño Pardo J.R. 303  
 Papaleo N. 65  
 Páramo J.A. 2  
 Pardo Lorente N. 22, 182  
 Paredes Y. 192, 203  
 Pareja Prieto E. 199  
 Parker H. 59  
 Parody Porras R. 276  
 Parody R. 31  
 Parra Salinas I. 165, 264, 266  
 Parraga I. 113, 153, 234, 305  
 Párraga I. 178, 295  
 Parrilla Navamuel L. 208, 210, 291, 316  
 Pascual A. 199  
 Pascual C. 39, 43, 94  
 Pascual Cascón M.J. 32, 245  
 Pascual M.J. 36  
 Pascual M.V. 56  
 Pascual Martínez A.I. 304  
 Pastor Galán I. 67, 302  
 Pastor I. 45, 174, 231, 258  
 Paumard Rodríguez E. 55, 222, 253, 299  
 Pavão C. 134  
 Payan S. 162, 166, 170  
 Paz Coll A. 139  
 Pedraza A. 207  
 Pedraza Navarreta A. 249  
 Pedreño Miñana M. 29  
 Pedro C. 74, 178, 182, 305  
 Pedrola L. 100  
 Pedrote B. 238  
 Peña A. 207  
 Peña Cortijo A. 99, 161, 162, 171, 342  
 Peña Domingo M. 46, 156, 176, 206, 246, 255, 266, 290, 301  
 Peña M. 151  
 Peña Marcos F. 144  
 Peña Valenceja A. 166  
 Penalva Moreno M<sup>ª</sup>J. 79, 308, 365  
 Peñalver Párraga F.J. 10, 110  
 Peñarrubia M.J. 231  
 Peñarrubia Ponce M.J. 155, 197, 199, 206, 277, 315  
 Penedo Coello A. 199, 256, 257  
 Peralta-Benítez R. 221, 241, 347, 354, 356  
 Perea G. 240  
 Pereda A. 319  
 Pereira A. 35, 167  
 Pereira D. 19  
 Pereira J. 101  
 Perera Álvarez M. 42, 253, 262  
 Perera Álvarez M.Á. 58  
 Perera Álvarez M.d.M. 241  
 Perera M. 120, 309  
 Perez A. 91  
 Pérez A. 45, 66, 128, 129, 174, 183, 185, 258, 367  
 Pérez C. 304  
 Pérez Carretero C. 59, 60  
 Pérez Cases A. 164, 168, 189  
 Pérez Ceballos E. 6, 283  
 Pérez Corral A. 39, 43  
 Pérez de Camino B. 187, 211, 222, 292, 334  
 Pérez de Camino Gaisse B. 221  
 Pérez de Oteyza J. 17  
 Pérez de Soto C. 273  
 Pérez de Soto I. 247, 251  
 Pérez Díaz G. 113  
 Pérez E. 45, 147, 319, 361  
 Pérez Encinas M. 67, 231  
 Pérez Fernández E. 110  
 Pérez Galan P. 96, 282  
 Pérez García V.M. 204  
 Pérez Gil A. 306  
 Pérez González A. 11, 33  
 Pérez Gutiérrez E. 106, 111, 114, 121, 125, 206  
 Pérez Gutiérrez E.M. 80, 190  
 Pérez Gutiérrez M<sup>ª</sup>E. 320  
 Pérez Hurtado J.M. 248, 251  
 Pérez Iribarne M.d.M. 53, 145  
 Perez J. 91  
 Pérez J.A. 145, 204  
 Pérez J.L. 248  
 Pérez Juana del Casal A. 349  
 Pérez L. 120, 309  
 Perez Leal F. 117, 289  
 Pérez Leal F.d.A. 322, 337  
 Pérez León S. 290  
 Pérez López C. 99, 161, 162, 171, 207, 342  
 Pérez López E. 250  
 Pérez López O. 157, 196, 219, 242, 280  
 Pérez López R. 67, 163, 186, 362  
 Pérez Lucero C. 288  
 Pérez M. 104, 112, 200  
 Pérez Martínez A. 97, 260, 302  
 Pérez Martínez C. 197, 315  
 Pérez Martínez M.d.C. 155  
 Pérez Montaña A. 118  
 Pérez Montero S. 101  
 Pérez O. 274  
 Pérez Ortega A. 119, 148, 173, 306, 345  
 Pérez Ortega L. 157, 247, 251, 254  
 Pérez Ortiz L. 132, 138, 169, 253  
 Pérez Oteyza J. 27  
 Perez P. 180, 205, 323  
 Perez Perez C. 228  
 Perez Peris I. 228  
 Pérez Persona E. 63  
 Perez Pitarch A. 244  
 Perez Rodríguez G. 210  
 Pérez S. 285, 344  
 Pérez Sáenz M.A. 199, 272  
 Pérez Sáez M.Á. 256  
 Pérez Sala M. 49, 56  
 Pérez Salazar M. 324  
 Pérez Sanz N. 227  
 Pérez Simón J.A. 28, 36, 81, 93, 196, 210, 219, 238, 242, 254, 273, 274, 280, 322  
 Pérez Tomás P. 192  
 Perez Vasquez G. 171  
 Pérez Zenni F.J. 79, 139, 140, 314  
 Perla Muedra A. 121  
 Perú A. 315  
 Perpiña U. 96  
 Perpiñá U. 191, 192  
 Picado M. 104  
 Picallo Lombardía P. 203, 328  
 Picazos M.B. 145  
 Pichardo Condorhuamán L. 221, 347, 354, 356  
 Pichardo L. 241  
 Picó Rico L. 316, 371  
 Picon I. 308  
 Picon Roig I. 217, 218  
 Piernas Pontanilla S. 237  
 Piernas S. 115, 240  
 Pimentel J. 366  
 Piñana J.L. 41, 244, 249, 251  
 Pineda Morón A. 236  
 Pintado P. 200  
 Pinzón Mariño S. 165, 171, 235, 264, 266, 307, 354, 356  
 Pinzón Mariño S.F. 302  
 Pires M. 169

- Piris Villaespesa M. 6, 69, 352  
 Pisón Herrero C. 337  
 Plensa E. 151  
 Plesner T. 107  
 Pobes A. 107, 117  
 Pobes de Salinas A. 116  
 Poch M. 45, 128, 258  
 Pola Díaz A. 213  
 Polo Zarzuela M. 207  
 Pons Martínez P. 93  
 Pont S. 192  
 Portero M.F. 40  
 Portos J.M. 296, 300  
 Posada Alcón L. 260  
 Povar M.J. 302  
 Powell Jr. D.J. 97  
 Pozas Mañas M.Á. 199, 206, 277  
 Pradillo Fernández V. 275  
 Pradillo V. 39, 200  
 Prat Dot M. 249  
 Prat M. 6  
 Pratorcorona Canela M. 27, 150  
 Pratorcorona M. 27, 51, 62  
 Prats C. 274  
 Prats Martín C. 157, 196, 242, 280  
 Preciado Perez S. 76, 177  
 Preciado S. 37, 193  
 Presa D. 44  
 Presa Morales D. 250  
 Prieto B. 160  
 Prieto Conde I. 15  
 Prieto Cuadra J.D. 367  
 Prieto Cuéllar M. 79, 139, 140, 314  
 Prieto Fernández J. 289, 322  
 Prieto J. 117  
 Prieto Pareja E. 256  
 Prieto T. 28  
 Prieto-Conde I. 18  
 Prosper F. 74, 91  
 Puerta J.M. 67  
 Puerta Puerta J.M. 63, 68, 220, 239, 286, 300, 331  
 Puig N. 15, 91, 103, 116  
 Puiggrós A. 53, 56, 60, 61, 62, 65, 178, 214, 217  
 Pujante S. 59  
 Pujol M.d.M. 315  
  
 Qayyum K. 190  
 Queipo de LLano Temboury M.P. 367  
 Queizán Hernández J.A. 123, 317  
 Queizán J.A. 17, 28, 60  
 Queralto J.M. 164  
 Quesada M. 212, 335  
 Quijada Álamo M. 52, 57, 59, 60  
 Quintana L.F. 245  
 Quintana M. 319  
 Quintana Paris L. 289  
 Quintero A. 270, 285  
 Quintero Campos J. 114  
 Quirós Caso C. 55, 145, 147, 175, 226, 370  
 Quiroz K. 317, 343  
 Quispe Cuba E.I. 335, 348  
  
 Rabal O. 2  
 Rabasa Baráibar M.P. 356  
 Rabasa Baraibar P. 221  
 Rabella N. 244  
 Radó F. 20  
 Rafael Benigno Martínez M. 288  
 Rafel M. 182  
 Raheja Makhija P. 33, 346  
 Raheja P. 11, 149, 183  
 Ramalho M. 143  
 Rámila E. 115, 240  
 Rámila Herrero E. 237  
  
 Ramilo P. 193  
 Ramírez M. 145  
 Ramírez Payer Á. 63, 107, 295  
 Ramírez Player Á. 111  
 Ramírez Sánchez M.J. 6, 291  
 Ramon Planell O. 65  
 Ramos C. 35, 245  
 Ramos Calero J.E. 81  
 Ramos Campoy S. 61  
 Ramos Díaz M. 306  
 Ramos E. 168  
 Ramos F. 9, 73, 74, 75, 181, 182  
 Ramos Fdez de Soria R. 313, 338  
 Ramos Fernandez de Soria R. 173  
 Ramos L.T. 28  
 Ramos M.Á. 59  
 Ramos Ortega F. 81  
 Ramos Peñafiel C.O. 195, 203, 208, 332  
 Ramos R. 117, 270, 285, 289  
 Ramos S. 56, 62, 214  
 Ramos Terrades N. 88  
 Ranera L. 164  
 Rapado I. 2, 24, 27, 103, 116, 176, 281  
 Rapado Martínez I. 50, 51  
 Raposo J. 30  
 Raposo Puglia J.Á. 137, 141, 291  
 Raya Corbacho M. 156, 186  
 Raya J.M. 233, 328, 353  
 Raya José M. 238  
 Raya M. 149, 151  
 Rayo Bonor A. 306  
 Reagan P.M. 95, 96  
 Recaséns Flores V. 165, 171, 235, 302  
 Redondo A. 37, 193  
 Redondo Guijo A. 180  
 Redondo Izal M. 324, 335, 349  
 Redondo S. 183  
 Regidor C. 211  
 Regidor Luengo C. 36  
 Reglero A. 313  
 Reguilon Gallego L. 104  
 Reguilón L. 71  
 Reina J. 248  
 Reinoso M. 274  
 Reinoso Sánchez M. 238  
 Reinoso Segura M. 210  
 Reis A.B. 323, 326  
 Relvas L. 101, 166  
 Remacha Á. 172  
 Remacha A.F. 98, 166, 168, 185  
 Remacha Angel F. 164, 170  
 Remacha J. 162, 164, 166, 168, 170  
 Remacha Sevilla Á. 150  
 Remancha A.F. 189  
 Remigia M.J. 174, 258  
 Requena M.J. 231, 319  
 Requena Rodríguez M.J. 224, 348  
 Restrepo Correa J. 173, 313, 338  
 Revelles Peñas M. 117, 310, 367  
 Reverter J.C. 367  
 Revilla Calvo N. 104  
 Revilla N. 44, 94  
 Rey B. 44  
 Rey Bua B. 91  
 Rey R. 281  
 Reyes Rodríguez V. 199, 206, 277  
 Reynolds C. 318  
 Rianza Grau R. 53, 224, 319, 348  
 Rianza R. 27  
 Ribas García P. 105, 285, 331  
 Ribas P. 112  
 Ribeiro L. 101, 259  
 Ribeiro M.L. 166, 237, 366  
 Ribera J.M. 31, 149, 151



- Ribera Salas J. 52, 83  
 Ribera Santasusana J.M. 26, 29, 46, 52, 83, 176, 206, 246, 255, 266, 276, 290, 301  
 Ricard Andres P. 110  
 Richard C. 257  
 Richard Espiga C. 146, 158, 282  
 Richardson P. 90  
 Richart López L.A. 78, 225  
 Rico A. 37, 193  
 Rico Soli A. 76, 177  
 Riego Repullo V. 118  
 Riesco S. 28  
 Riesgo García Á. 118  
 Rifón Roca J. 244  
 Rincón Ferrari M<sup>a</sup>R. 313, 338  
 Rincón Ferrari R. 173  
 Rio P. 97  
 Río P. 58  
 Ríos Altolaguirre G. 279  
 Ríos Herranz E. 63, 220, 296  
 Ríos M. 155, 333  
 Ríos P. 155, 333  
 Ríos R. 88  
 Ríos Rull P. 122  
 Ríos S. 71  
 Ríos Silvina J. 104  
 Ríos Tamayo R. 23, 106, 111, 112, 114, 121, 122, 125, 190, 300, 310  
 Risueño M.R. 103  
 Riu G. 249  
 Rivas A. 6  
 Rivas Delgado A. 1, 9, 14, 65  
 Rivas Luque M. 268, 339, 373  
 Rivas Pollmar I. 271  
 Rivas Pollmar M.I. 260  
 Rivera D. 37, 193  
 Rivera Delgado D. 44, 250  
 Rivera Ginés A.B. 80, 190, 268, 342  
 Rivera Ginés B. 373  
 Rivera J. 80  
 Rivero A. 1, 14, 193  
 Rivero Arango E. 236  
 Rivero Ruiz A. 229  
 Rives S. 5, 53, 96, 145, 191, 192  
 Rizzato J. 160  
 Roa-Chamorro R. 68  
 Robado Juez N. 99, 283  
 Robado N. 279  
 Robak P. 90  
 Robles D. 319  
 Robles de Castro D. 61  
 Robles Marinas V. 116, 128, 184  
 Robles V. 339  
 Robredo B. 344  
 Roca E. 160  
 Roca Espiau M. 297, 298  
 Roca Marugán M. 51  
 Rodrigues C. 368  
 Rodríguez A. 204, 289  
 Rodríguez A. 330  
 Rodríguez Aguilar R. 113  
 Rodríguez Arbolí E. 210, 238  
 Rodríguez Barbero J.M. 223  
 Rodríguez C. 37, 193  
 Rodríguez F. 319  
 Rodríguez Fernández A. 63, 127, 220, 223, 311, 349, 368, 369  
 Rodríguez Fernández L. 155  
 Rodríguez Gambarte J.D. 133  
 Rodríguez García A. 24, 124, 176, 181  
 Rodríguez García G. 219, 280  
 Rodríguez García J.A. 9, 81, 140, 181, 313  
 Rodríguez Gil A. 28, 93  
 Rodríguez González M. 117, 310, 367  
 Rodríguez González R. 224, 319, 348  
 Rodríguez Gutiérrez J.F. 204, 293  
 Rodríguez Hernández I. 160, 186  
 Rodríguez Hidalgo A. 210, 316  
 Rodríguez J. 7, 217  
 Rodríguez J.F. 263  
 Rodríguez J.N. 74, 75  
 Rodríguez Jiménez A.I. 304  
 Rodríguez Lobato G. 35, 246  
 Rodríguez Lobato L.G. 31, 245, 249  
 Rodríguez López Á. 117, 322, 337  
 Rodríguez M. 7, 15, 63  
 Rodríguez Macías G. 22, 47, 48, 200  
 Rodríguez Martín E. 6  
 Rodríguez Martorell Fco. J. 273  
 Rodríguez Medina C. 262  
 Rodríguez N. 210, 219, 280  
 Rodríguez Núñez R.M. 144, 226, 293, 363  
 Rodríguez O. 12  
 Rodríguez Otero P. 118  
 Rodríguez Pareja L. 261  
 Rodríguez Quirós A. 289  
 Rodríguez Rivera M. 56, 62, 214, 217  
 Rodríguez Rodríguez J.N. 330  
 Rodríguez S. 183  
 Rodríguez Salazar M.J. 7, 10  
 Rodríguez Santiago B. 217  
 Rodríguez Segura E. 135  
 Rodríguez Serrano C. 177  
 Rodríguez Servan I. 205  
 Rodríguez Torres N. 242, 329  
 Rodríguez V. 96, 104, 200  
 Rodríguez Veiga R. 50, 51, 249  
 Rodríguez Vicente A.E. 28, 59, 60  
 Rodríguez Vigil C. 171  
 Rodríguez Villa A. 243, 261  
 Roig I. 240  
 Roig M. 17, 180, 205, 323  
 Roig Martínez I. 237  
 Roig Pellicer M. 216  
 Roisman A. 282  
 Rojas Contreras R. 243, 261, 299  
 Rojas E. 172  
 Rojas J. 2  
 Rojas Martínez J.A. 157, 280  
 Rojas Ricardo Elizabeta de los A. 87  
 Roldán A. 365  
 Roldán J. 315  
 Roldán Pérez A. 79, 198, 308  
 Roldán V. 86  
 Rollón Simón N. 210  
 Román Barbero A. 210, 291, 316  
 Román D. 71, 295, 305  
 Roman Bravo D. 153, 234  
 Romay Díez F. 146  
 Romera I. 211, 222, 292, 334  
 Romera M. 364  
 Romera Martínez I. 221  
 Romera Martínez M. 16, 360, 364  
 Romero A. 268  
 Romero A.B. 260  
 Romero Aguilar A. 23, 300, 342  
 Romero Macías J.R. 311  
 Romero Mata N. 243, 261  
 Romero P. 279, 283  
 Roncero Vidal J.M. 276, 278  
 Rondón F. 140  
 Rondón García F. 181, 313  
 Ropero Gradilla P. 98, 99, 162, 171  
 Ropero P. 160, 161  
 Ros L.M. 88  
 Ros Mateu T. 118  
 Ros T. 129  
 Rosa Durán M. 204  
 Rosado Jiménez L. 185  
 Rosal Vela A. 195

- Rosettani B. 107  
 Rosiñol Dachs L. 89, 249  
 Rosiñol L. 31, 35, 103, 116, 245, 246  
 Rosique Cortina P. 137  
 Roso-Bas F. 20  
 Rosón B. 178  
 Rossi J.M. 95, 96  
 Roué G. 149, 346  
 Rovira J. 9, 14  
 Rovira M. 31, 35, 36, 245, 246  
 Rovira Tarrats M. 249  
 Royuela A. 40  
 Rozen E. 195, 208, 332  
 Rozman Jurado M. 65  
 Rozman M. 21, 24  
 Rubio Lacambra L. 363  
 Rubio López García L. 105, 284, 331  
 Rubio Martínez A. 60, 354, 356  
 Rubio Sánchez V. 114, 265, 267, 325  
 Rubio V. 263  
 Rueda Domínguez A. 278, 344, 355  
 Ruiz Arredondo J.J. 117, 310, 367  
 Ruiz Calderón A. 296  
 Ruiz Camps I. 33, 81  
 Ruiz Cobos M.A. 330, 345  
 Ruiz de Gaona E. 241, 347, 356  
 Ruiz de Gaona Lana E. 221  
 Ruiz García L. 189  
 Ruiz Guinaldo M<sup>a</sup>. 216  
 Ruíz Heredia Y. 2, 27, 52, 85, 176  
 Ruiz M.Á. 66  
 Ruiz Mercado M. 219, 274, 280, 344, 355  
 Ruiz N. 149  
 Ruíz P. 104  
 Ruiz Pato J. 32  
 Ruíz Pérez M. 267  
 Ruiz Pividal J.F. 71  
 Ruíz Sainz E. 53  
 Ruiz Sainz M.E. 78, 225  
 Ruiz Serrano M.E. 161  
 Ruiz Sogorb P. 49, 200  
 Ruiz Xivillé N. 160  
 Ruíz Zorrilla A. 119
- Saavedra S. 36, 233, 238  
 Sáez M<sup>a</sup>N. 120  
 Sáez María N. 309  
 Sáez Marín A. 108, 352  
 Sáez Marín A.J. 69, 257, 298, 321, 353  
 Sáez Perdomo M. 233, 241  
 Sáez Perdomo M.N. 58, 230  
 Sáez Salinas A. 233  
 Saez-Perdomo M. 42, 262  
 Sagrera C. 315  
 Sagüés M. 67  
 Sagüés Serrano M. 241, 301  
 Sahuquillo A. 251  
 Sainz J. 23  
 Sainz S. 162, 166  
 Sala Sanjaume A. 186, 189  
 Sala Sanjaume M.À. 168  
 Sala Sanjaume M<sup>a</sup>À. 83, 190  
 Salamanca A. 263  
 Salamanca Cuenca A. 137, 204, 207, 265, 267, 291, 325  
 Salamero García O. 33  
 Salamero O. 27  
 Salar A. 7, 20, 65, 214, 215, 290, 295, 305  
 Salar Silvestre A. 6, 10, 16  
 Salas C. 292, 334  
 Salas K. 296, 300  
 Salavert M. 41, 249  
 Salazar Bravo M. 122, 300  
 Saldaña Moreno R. 265, 325  
 Saldaña R. 263
- Sales X. 168, 185  
 Salgado R. 25, 61, 211, 234  
 Salgado Sánchez Rocío N. 198  
 Salicio M. 2  
 Salido E. 73, 77  
 Salido Fierrez E. 87, 161, 163, 185  
 Salido M. 56, 65, 178, 214, 217  
 Salinas R. 315  
 Salinas Sanz Jose A. 370  
 Salmerón D. 86  
 Salteráin González N. 118  
 Salvador Osuna C. 278  
 Salvador Rúperez E. 165, 171, 235, 264, 266, 302, 307, 356, 354  
 Sampol A. 129, 164, 188, 248, 270, 278, 285, 290, 344, 370  
 Sampol Mayol A. 118, 198  
 San Juan Pla A. 182  
 San Miguel Izquierdo J.F. 118  
 San Miguel J. 90, 91  
 San Miguel J.F. 103, 116  
 San Segundo L. 3, 84, 85  
 Sánchez A. 152, 155, 333  
 Sánchez Abarca L.I. 28  
 Sánchez Antón M.P. 335, 349  
 Sánchez Antón P. 324  
 Sánchez Argüello D. 113, 184, 225, 336  
 Sánchez B. 20, 290, 305  
 Sánchez Blanca B. 176  
 Sánchez Blanco J.J. 283  
 Sánchez Calero Guilarte J. 53  
 Sánchez Casado A. 104  
 Sánchez Cousido L.F. 9  
 Sánchez D. 107, 117  
 Sánchez del Real J. 73, 74, 75, 181  
 Sánchez Estébanez E. 206  
 Sanchez Fernandez M. 101  
 Sánchez Fernández S. 199  
 Sánchez Gabriel A. 119  
 Sánchez Gallego J.I. 73  
 Sánchez García J. 8, 55, 64, 168, 185, 189, 222, 243, 261, 320  
 Sánchez Godoy P. 224, 319, 348  
 Sánchez González B. 16, 65, 215, 295  
 Sánchez Guijo F. 37, 45, 67, 52, 69, 76, 177, 193, 250  
 Sánchez Guijo Martín F. 180  
 Sánchez Guerrero A. 263  
 Sánchez Iglesias J.M. 335, 349  
 Sanchez J. 289  
 Sánchez J.J. 275  
 Sanchez L. 228  
 Sánchez Lacoma J.L. 83  
 Sánchez Luizaga S. 175  
 Sanchez M. 6  
 Sánchez M. 258  
 Sanchez M.S. 336  
 Sánchez Majano J.L. 56  
 Sánchez Maldonado J.M. 23  
 Sánchez Martín M. 52, 57  
 Sánchez Matías S. 109, 113, 116, 128, 184, 225  
 Sanchez Moreira V. 116  
 Sánchez Moreno G. 80, 190  
 Sanchez Muñoz L. 73  
 Sanchez Noboa L. 207  
 Sánchez Ortega I. 31, 36, 276  
 Sánchez P. 192  
 Sánchez P.J.M. 7  
 Sánchez Pérez R. 52, 53, 70  
 Sánchez Pina J.M. 52, 67, 124, 154  
 Sánchez Quiñones B. 123, 124, 227, 303, 338  
 Sánchez Quintana A. 122  
 Sánchez Raga J.M. 118, 129  
 Sanchez Ramirez M. 139  
 Sanchez Romero M.I. 40  
 Sánchez S. 104, 107, 117, 315, 339  
 Sánchez Salinas A. 186, 362  
 Sánchez Salinas M. 256

- Sánchez Salinas M.A. 302  
 Sanchez Sanchez M. 319  
 Sánchez Sánchez S. 56  
 Sanchez Sierra N. 315  
 Sánchez Sosa S. 58, 230, 233, 241  
 Sánchez Valle E. 210  
 Sánchez Vega B. 69, 88, 91, 103, 116, 124  
 Sánchez Vega L. 2, 103  
 Sánchez Vizcaíno F. 195  
 Sanchis D. 182  
 Sancho Cia J.M. 10, 46, 206, 246, 255, 266, 290, 300  
 Sancho Cía J.M. 16, 276  
 Sancho J.M. 7, 149, 151  
 Sancho-Tello R. 284  
 Sanjuan-Pla A. 22, 100, 178, 195  
 Sanmartin Fenollera P. 110  
 Santafe N. 149, 151  
 Santaliestra M. 51, 189  
 Santamaria A. 319  
 Santamarta M. 140  
 Santana Santana G. 58, 233  
 Santero García M. 337, 374  
 Santiago Balsera M. 50, 51, 121  
 Santos Díaz P. 126  
 Santos Fernandez A.B. 229  
 Santos Gómez M. 46, 156, 176, 206, 246, 255, 266, 276, 290, 301  
 Santos M. 44, 151  
 Santos Mínguez S. 60, 73, 74, 75  
 Santos Roncero M. 232  
 Santos S. 28  
 Santoyo Sánchez A. 195  
 Sanz A. 8, 88  
 Sanz Alonso M.A. 41, 50, 51, 131  
 Sanz Caballer J. 41, 251  
 Sanz G. 22, 41, 74, 100, 151, 178, 182, 195, 249  
 Sanz J. 249  
 Sanz M.Á. 151, 178, 182, 195, 204  
 Sanz Miguel Á. 249  
 Sanz Ruipérez A. 6, 108, 252, 257, 269, 321, 352, 353, 358  
 Sanz Santillana G. 50, 51, 176, 236  
 Sarasa M. 107, 117, 339  
 Sarasa Valdés M. 113, 116, 128, 184, 225, 336  
 Sarasquete A.M.E. 15  
 Sarasquete M.E. 18, 19, 103, 116  
 Sardà M.P. 162, 164, 170  
 Sargas C. 22, 178, 182, 195  
 Sargas Simarro C. 50, 51  
 Sarmiento H. 104, 200  
 Sarmiento Palao H. 49  
 Sarrà Escarré J. 273, 334  
 Sarrá J. 31  
 Sarrata Garcia E. 156  
 Sarrate E. 149, 151, 160  
 Sarrate García E. 176, 206, 246, 255, 266  
 Sarría Octavio de Toledo L. 151  
 Sastre Moral J.L. 203  
 Saumell S. 183  
 Saumell Tutuau S. 346  
 Saus Carreres A. 41  
 Savchuk A. 67  
 Sayas Lloris M<sup>a</sup>J. 105, 285, 331  
 Sayas M.J. 17  
 Schelfhout J. 242  
 Schey S. 90  
 Schjesvold F. 90  
 Schmidt-Hieber M. 107  
 Schoumacher M. 3  
 Schoumans J. 61  
 Schuh A.C. 25  
 Sebastía Morant J. 91  
 Sebastian E. 42  
 Sebrango Sadia A. 337, 374  
 Segado A. 174, 258  
 Segado Torres A. 302  
 Segovia J.C. 193  
 Segues N. 279, 283  
 Segura de la Torre L. 115, 237  
 Segura Díaz A. 230, 233, 241  
 Segura L. 240  
 Segura S. 31  
 Segurana A. 367  
 Semochkin S. 90  
 Senin A. 113  
 Senín Magán A. 88  
 Serí Merino C. 53, 136, 308  
 Serna P. 71  
 Serra M. 162, 164, 168, 170, 172, 189  
 Serrano A. 45, 66  
 Serrano Chacón M.D. 238  
 Serrano D. 34, 38, 39, 43, 252  
 Serrano del Castillo C. 25, 256  
 Serrano J. 8, 204, 289  
 Serrano L. 129, 153, 294  
 Serrano López J. 8, 54, 55, 64, 201, 222, 253, 299  
 Serrano Martínez A. 311  
 Serrano Picazo L. 264, 287  
 Serrano Sanchez J. 243, 261  
 Sevil Puras F. 228  
 Sevilla J. 42  
 Sevilla Navarro J. 32, 53  
 Sevillano Ruiz-Mateos C. 303  
 Sgarlata C.L. 278  
 Shangutov O. 118  
 Shih P.C. 98  
 Siddiqi T. 95, 96  
 Sierra Camerino R. 303  
 Sierra Gil J. 83  
 Sierra J. 14, 27, 36, 51, 62, 204, 244, 247, 296, 300  
 Sierra M. 28, 60, 75  
 Sierra Martínez I. 190  
 Signes Fort B. 324, 335, 349  
 Sigüenza Salgado R. 117  
 Sigüenza Salgado R. 322  
 Sillero Llamas P. 198  
 Silva A. 107, 117  
 Silva C. 323, 326  
 Silva H. 368  
 Silva Soto A. 109, 116  
 Silva Soto A.K. 128  
 Silvestre Cristobal A. 335  
 Simoes A. 237  
 Simón Muñoz A.M. 73  
 Simón Pilo I. 296  
 Sirvent M. 279, 283, 361  
 Sitges Arriaga M. 46, 156, 176, 206, 246, 255, 266, 290, 301  
 Sitges M. 151  
 Slavutsky I. 282  
 Sobejano E. 44  
 Sobejano Fuertes E. 91, 250  
 Sobrino Prados A. 307  
 Sola Aparicio E. 143, 232, 267, 304  
 Solá Fernández M. 273, 334  
 Sola M. 44  
 Sola Soto M. 104  
 Solán L. 34, 38, 39, 43, 252  
 Solano C. 36, 45, 128, 244, 258  
 Solano F. 281  
 Solano Ramos F. 228, 229  
 Solano T. 35, 245, 246  
 Solano Tovar J. 166, 335  
 Solano Vercet C. 134, 256, 302  
 Solé F. 77  
 Solé Magdalena A. 175, 226, 370  
 Solé Ristol F. 83  
 Solé Rodríguez M. 219, 280, 329, 330, 340  
 Soler A. 115, 240  
 Soler Campos A. 237  
 Soler Campos J.A. 16, 278

- Soler Majoral J. 255  
 Solves Alcaina P. 131  
 Somolinos de Marcos N. 49, 109, 132, 133, 223, 329, 303  
 Sonneveld P. 90  
 Sopena Corvinos M. 317, 343  
 Soriano J. 112, 182  
 Sorigué M. 149, 151, 189  
 Sorigué Tomás M. 16, 156  
 Sosa Cárdenes M.V. 132  
 Sotillo L. 281  
 Soto C. 69, 240  
 Soto de Ozaeta C. 199  
 Springer J. 23  
 Steegmann J.L. 67, 69, 231  
 Steegmann Olmedillas J.L. 232  
 Stein A.S. 25  
 Stein E.M. 25  
 Stelljes M. 26  
 Stock W. 26  
 Stone R.M. 25  
 Strefford J.C. 59  
 Stuckey R. 58, 230, 233, 241  
 Suárez A. 120, 309  
 Suárez Cabrera A. 42, 63, 241, 350  
 Suarez Diaz M.F. 189  
 Suárez González J. 22, 39, 47, 48  
 Suárez Lledó M. 31, 35, 245, 246, 249  
 Suárez M. 56  
 Suárez Ordóñez S. 198, 226, 293  
 Suárez Suárez F. 113  
 Suárez Varela Pineda S. 322, 337  
 Suarez Varela S. 117, 289  
 Subirá D. 148  
 Subirá M. 315  
 Subirá Pérez D. 306  
 Such E. 22, 53, 100, 145, 151, 178, 182, 195  
 Such Taboada E. 50, 51  
 Sunami K. 90  
 Suñé G. 192  
 Sureda A. 31, 36, 112, 220  
 Sureda Balari A. 18, 276  
 Sureda Balari A.M. 290  
 Syamro N. 136
- Tabares Carrasco S. 243, 261, 299  
 Tabera J. 191, 192  
 Taboada Alameda F. 111  
 Tahoces M.L. 56  
 Taibo Martínez A. 288  
 Talam C. 31  
 Talam Forcadell C. 273, 334  
 Talavera E. 53  
 Tamariz Amador L.E. 118  
 Tamborero D. 74  
 Tapia G. 149  
 Tapia Martín M. 324  
 Tarín F. 104, 200  
 Tarín Rodrigo F. 49, 56  
 Tàssies D. 367  
 Tasso M. 145, 200  
 Tavares M. 19  
 Taymor E. 242  
 Tazón B. 183  
 Tazón Vega B. 149, 346  
 Teixeira C. 323, 326  
 Teixeira S. 143  
 Teixidó Amorós M. 187  
 Tejada C. 284  
 Tejedor Ganduxé X. 82, 168, 186, 189  
 Tejedor X. 160  
 Tena M. 149  
 Tenorio Núñez M. 269, 358  
 Tenreiro R. 365  
 Terán Lantaron Á. 146
- Terol Casterá M.J. 63, 216  
 Terol M.J. 6, 18, 45, 66, 128  
 Terry Ollero B. 296  
 Teruel A. 66  
 Teruel A.I. 45, 128  
 Teruel Casaus A.I. 216  
 Teruel Montoya R. 71  
 Thieblemont C. 359  
 Tintore M. 81  
 Tirado Garcia I. 320  
 Toderici M. 4  
 Toledo J.A. 56  
 Toledo N. 129  
 Toledo Ruiz M.C. 208, 210  
 Tolosa Muñoz A. 105, 285, 331  
 Tomaz J. 136, 368  
 Toran D. 117  
 Torcal Baz M. 130  
 Tormo Díaz M. 29, 302  
 Tormo M. 26, 45, 74, 75, 128, 174, 182, 258  
 Tornador Antolín C. 101  
 Torné A. 246  
 Toro Chico P. 110  
 Torreadell M. 5  
 Torregrosa Sala B. 87  
 Torrent Catarineu A. 46, 206, 246, 255, 266, 300  
 Torres A. 123  
 Torres Carrete J.P. 209, 269  
 Torres E. 113, 295  
 Torres Gonzalez N. 357  
 Torres J. 339  
 Torres Jimenez W. 99, 161  
 Torres Jimenez W.M. 317, 343  
 Torres López A. 324, 335, 348  
 Torres M. 120, 309  
 Torres Ochando M. 42, 262  
 Torres Ribas L. 287  
 Torres Romero S. 82  
 Torres Tienza A. 317  
 Torres Varona J. 113, 184, 225, 336  
 Torres W. 207  
 Tovar Gomis N. 89  
 Trastoy López A. 126  
 Trejos M. 129, 153, 294  
 Trelles Martínez R. 99, 157, 161, 162, 171, 288, 342  
 Trelles Martinez R.O. 98, 207  
 Trelles R. 160  
 Trias E. 5, 191, 192  
 Trigo Esteban E. 78  
 Trigo F. 235  
 Triguero A. 149, 151  
 Triguero Moreno A. 82, 156, 176, 206, 246, 255, 266  
 Triquell Garrell M. 300  
 Triquell M. 296  
 Triviño J.C. 47, 48  
 Tuset Andujar E. 241, 301  
 Tuset E. 112
- Ubeda J. 189  
 Unamunzaga A. 319  
 Urbán S. 149  
 Urbano Ispizua Á. 5, 31, 35, 83, 96, 191, 192, 245, 246, 249  
 Uresandi Iruín A. 244  
 Uriarte Elguezabal J. 168  
 Uribe L. 155, 333  
 Uribe M. 180, 205, 323  
 Urreta Barallobé I. 279  
 Urreta I. 283  
 Urrutia Rodríguez S. 44, 140  
 Ustáriz Moneo M.I. 228, 229, 316
- Vagace J.M. 117  
 Vagace Valero J.M. 173, 313, 338  
 Vahí Sánchez de Medina M. 296

- Vaitekovich V. 232  
 Valbuena S. 12  
 Valcárcel D. 74, 81, 182, 183  
 Valcárcel Ferreiras D. 33, 276, 346  
 Valencia Castillo S. 317  
 Valencia S.L. 123  
 Valeri A. 58, 88, 97, 193  
 Valero M. 284  
 Valero Núñez M. 216  
 Valiente A. 61  
 Valiente Martín A. 349  
 Vall Llovera Calmet F. 29  
 Vall Llovera F. 27  
 Vallansot R. 67, 241, 273, 290  
 Vallansot Rolando O. 334  
 Valle S. 30  
 Vallejo C. 361  
 Vallejo Llamas J.C. 202, 244  
 Vallejo Luna K. 88  
 Vallespir C. 20  
 Valor L. 271  
 Valverde Templado A. 130  
 Vandenberghe P. 359  
 Vandendries E. 26  
 Vanegas Uribe R. 53  
 Vaquero M.P. 98  
 Varela A. 11, 183  
 Varela Gómez M.R. 209, 269  
 Varela Rodríguez M. 18  
 Vargas de los Monteros M.T. 196  
 Vargas M. 28, 75  
 Vargas M.T. 157, 274, 280  
 Vargas Pabón M. 60  
 Varzaru Andreea M. 216  
 Vasconcelos Esteves G. 30  
 Vaya Esteban M.J. 93  
 Vázquez Paganini J. 308  
 Vázquez Aller S. 116, 128  
 Vázquez Aller S.M. 184  
 Vázquez Álvarez J. 111  
 Vázquez C. 56  
 Vázquez Díaz M. 222, 299  
 Vázquez Díaz S. 54, 201, 253  
 Vázquez Fernández I. 287, 362  
 Vázquez Godoy T. 117  
 Vázquez J. 365  
 Vázquez L. 23  
 Vázquez López L. 250  
 Vázquez Manrique R. 195  
 Vázquez Osorio I. 336  
 Vázquez Paganini J. 79  
 Vázquez Ramo A. 119, 148, 173, 306, 345  
 Vázquez S. 339  
 Vázquez Tobal P. 146  
 Vega A. 319  
 Vega Achábal G. 199, 256, 257  
 Vegas J.M. 107, 117  
 Vegas Valle J.M. 113  
 Velasco A. 160  
 Velasco Cueto P.A. 98  
 Velasco Valdazo A. 199  
 Velasquez César A. 315  
 Velázquez Kennedy K. 6, 108, 252, 257, 269, 321, 352, 353, 358  
 Vercher Agustí F.J. 287  
 Verdeguer A. 145  
 Verdesoto Cozzarelli S.M. 170  
 Verdú Belmar J.J. 49, 56  
 Verdú J.J. 104, 200  
 Verdú M. 282  
 Verdugo Cabeza de Vaca M.V. 137, 204, 207, 267, 291, 293, 325  
 Verdugo M.V. 330  
 Vergara Casamar S. 156  
 Vergara S. 149, 151  
 Vicario J.L. 39  
 Vicent Castelló A. 273, 334  
 Vicente Ayuso C. 98  
 Vicente C. 160  
 Vicente Folch L. 65  
 Vicente Garcia V. 104  
 Vicente Sánchez A.I. 236  
 Vicente V. 4, 44, 71, 77, 86, 283  
 Vicente V.V. 80  
 Vico Herrera I. 54, 201, 222, 253, 299  
 Vicuña Andrés I. 143, 267, 304  
 Vidal M.J. 6  
 Vidal Manceñido M.J. 60, 81  
 Vidal Jordana A. 81  
 Vidales Mancha I. 32, 245  
 Vidán Estévez J. 140, 313  
 Vidirales M.B. 147  
 Vidriales B. 15  
 Vieira L. 142, 313, 371  
 Viejo A. 94  
 Viguria Alegría M.C. 349  
 Viguria M.C. 17  
 Vila Cordero B. 207  
 Vila G. 81  
 Vilalta Setó N. 320  
 Vilaplana C. 305  
 Vilar C. 129  
 Vilardeñil Gil M.L. 290  
 Villarrodona A. 192  
 Vilaseca Creus X. 237  
 Vilaseca X. 115  
 Vilches A. 365  
 Vilches Moreno A. 79, 308  
 Vilches Moreno Alba S. 343  
 Vilchez Moreno A.S. 317  
 Villa Rodríguez L. 249  
 Villaescusa de la Rosa T. 199, 256, 257  
 Villafuerte Gutiérrez P. 350  
 Villalba Montaner M. 165, 171, 235, 264, 266, 302, 307, 354, 356  
 Villalba Valenzuela A. 121  
 Villalobos M.L. 181  
 Villalón Blanco L. 53, 110  
 Villalon L. 272  
 Villamon E. 27  
 Villamor Casas N. 65  
 Villamor N. 1, 9, 14, 77  
 Villar Fernandez S. 118  
 Villar Rodríguez J.L. 311  
 Villarrodona A. 191  
 Villarón E. 37, 193  
 Villarreal J. 245  
 Villarrubia B. 104  
 Villarrubia Espinosa J. 6, 70  
 Villarrubia J. 272  
 Villaverde Barón S. 287  
 Villegas A. 160  
 Villena C. 149, 151  
 Viñas E. 73  
 Viñes M. 119  
 Viterbo L. 19  
 Vivanco B. 295  
 Viveiros C. 134  
 Vives Polo S. 29, 46, 52, 198, 206, 246, 255, 266, 290, 300  
 Vives S. 26  
 Vizcaíno T. 228  
 Vizcarro G. 152  
 Vuelta E. 52, 57  
 Vyas P. 25  
 Wang T. 26  
 Wei B. 40  
 Weisel K. 90  
 White D. 90  
 Wojnicz A. 232  
 Wright I. 98

Wu B. 25

Xicoy B. 69, 73, 74

Xicoy Cirici B. 46, 83, 176, 206, 236, 241, 246, 255, 266, 300

Xue A. 95, 96

Yacoubi S. 81, 140, 181, 313

Yagüe J. 5, 96, 191, 192

Yáñez L. 36, 257

Yáñez San Segundo L. 158, 282

Yang Y. 359

Yeguas Bermejo A. 49

Yu X. 90

Yuste P. 242

Yuste Platero M. 199

Zabalza San Martín A. 335, 349

Zaki M. 90

Zalba Jadraque L. 101

Zalba M.S. 135

Zalba Marcos S. 244

Zambrano Márquez J. 175

Zambrano Márquez W.J. 226, 360, 370

Zamora J. 70

Zamora L. 27, 77, 149, 151, 160

Zamora Plana L. 236, 241

Zanabili Al-Sibai J. 295

Zandio B. 2

Zapata A. 193

Zapata Bautista R. 330, 340, 345

Zapico E. 162, 164, 170

Zato Hernández E. 10, 19, 21, 123, 197, 317

Zazueta Pozos J.F. 195, 203, 208, 332

Zhang V. 25

Zinzani P.L. 359

Zuazua A. 204

Zubicaray J. 42

Zudaire Fuertes T. 335

Zudaire Ripa M.T. 324, 335, 349

Zudaire T. 36

Zúñiga Á. 22, 24, 30, 32, 33, 73, 100, 121, 151, 156, 162, 164, 370